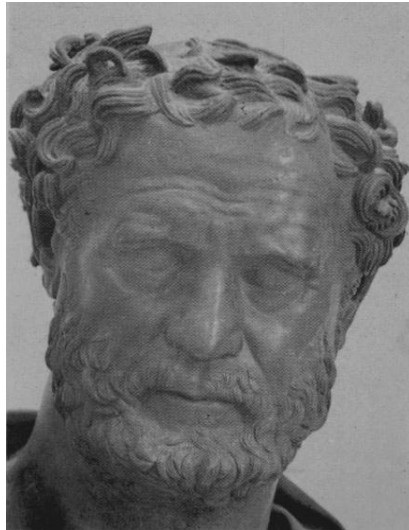


ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΙΧ. ΚΑΡΔΑΜΑΚΗΣ

ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ
ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ



ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ
ΜΟΝΑΔΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
& ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΑΤΡΑ 2011

**Αφιερώνεται στον άνθρωπο που με μύησε στον κόσμο της
ακτινοβιολογίας τη δεκαετία του 1980, στο Neil Gillies, που πέθανε στο
Λονδίνο στις 10 Δεκεμβρίου του 2002**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- 1.1. Ιστορία της ακτινοβιολογίας
- 1.2. Οι θεμελιωτές της ακτινοθεραπείας

2. ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ

- 2.1. Ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες
- 2.2. Απορρόφηση των ιοντιζουσών ακτινοβολιών
 - ◆ Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο
 - ◆ Σκέδαση Compton
 - ◆ Δίδυμη γένεση

3. ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

- 3.1. Είδη ιοντιζουσών ακτινοβολιών
- 3.2. Αποτελέσματα της επίδρασης των ιοντιζουσών ακτινοβολιών στο κύτταρο
 - ◆ Έμμεση δράση της ακτινοβολίας
 - ◆ Βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας στην κυτταρική μεμβράν
 - ◆ Βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας του DNA
 - ◆ Κυτταρική διαίρεση. Χρωμοσώματα και ακτινοβολία
 - ◆ Κυτταρικός ή μιτωτικός θάνατος
 - ◆ Επιδιόρθωση των κυτταρικών βλαβών που προκαλεί η ακτινοβολία
 - ◆ Το φαινόμενο “distant bystander” ή “abscopal effect”
 - ◆ Κερματισμός της δόσης (κλασματοποίηση)
 - ◆ Το γραμμικό – τετραγωνικό πρότυπο
 - ◆ Οξυγόνο και ιοντίζουσα ακτινοβολία
 - ◆ Ακτινοπροστατευτικές ουσίες
 - ◆ Αγγειογένεση
 - ◆ Ιοντίζουσα ακτινοβολία και αγγειογένεση

4. ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

- 4.1. Ακτινοευαισθησία
 - Ακτινοευαισθησία φυσιολογικών ιστών
 - Ακτινοευαισθησία των όγκων
- 4.2. Απώτερες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας
 - ◆ Καρκινογένεση
 - ◆ Τερατογένεση
- 4.3. Ο ρόλος του ακτινοθεραπευτή ογκολόγου στην αντιμετώπιση του ασθενή με καρκίνο
- 4.4. Το Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα
 - ◆ Μηχανήματα ακτινοθεραπείας
 - ◆ Σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας

5. ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

6. ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

7. ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΒΑΣΙΚΩΝ ΟΡΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

Φωτογραφία εξωφύλλου: Προτομή Δημοκρίτου (460 – 370 π.Χ.)

Πρώτη έκδοση: Οκτώβριος 2000

Δεύτερη έκδοση: Οκτώβριος 2005

Τρίτη έκδοση: Φεβρουάριος 2006

Τέταρτη έκδοση: Νοέμβριος 2009

Πέμπτη έκδοση: Ιανουάριος 2011

1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο Γερμανός φυσικός Wilhelm Conrad Röntgen (27 Μαρτίου 1845 - 10 Φεβρουαρίου 1923) είναι αναμφίβολα ο πατέρας της σύγχρονης ακτινοφυσικής και των εφαρμογών της στην Ιατρική και στη Βιολογία γενικότερα: της ακτινολογίας και της ακτινοθεραπείας. Πειραματιζόμενος με ένα σωλήνα τύπου Hittorf - Crookes, ανακάλυψε τυχαία "ένα νέο είδος ακτίνων", τις ακτίνες X (ως γνωστόν το γράμμα χ συμβολίζει το άγνωστο στα μαθηματικά), στις 8 Νοεμβρίου 1895 και ανακοίνωσε την ανακάλυψή του στις 28 Δεκεμβρίου της ίδιας χρονιάς στο Würzburg της Γερμανίας. Αυτή η έρευνα του χάρισε το πρώτο βραβείο Nobel Φυσικής το 1901. Ο Röntgen γεννήθηκε στο Lempner και δίδαξε στα Πανεπιστήμια του Strasbourg, του Giessen, του Würzburg και του Munich. Αρνήθηκε να οικειοποιηθεί τα πνευματικά δικαιώματα της ανακάλυψής του. Πέθανε στο Μόναχο, από καρκίνο του εντέρου.



Ο Wilhelm Conrad Röntgen (αριστερά, στο Εργαστήριό του)

Το 1896 ο Henri Becquerel (1852-1908) ανακάλυψε τη φυσική ραδιενέργεια και το 1898 το ζεύγος Pierre Curie (1859-1906) και Marie Curie (1867-1934) απομόνωσαν το ράδιο και έλαβαν και αυτοί το βραβείο Nobel Φυσικής, το 1903.

Το πρώτο ακτινοβιολογικό πείραμα πραγματοποιήθηκε τον Απρίλιο του 1901 από τον Becquerel, όταν (απο απροσεξία) άφησε ένα κουτί που περιείχε ράδιο στην τσέπη του γιλέκου του για έξι ώρες.

Μετά από δύο εβδομάδες, παρατήρησε και περιέγραψε το ερύθημα του δέρματος που εμφανίσθηκε στην περιοχή κάτω απο την τσέπη και στη συνέχεια την εξέλκωση, που χρειάστηκε αρκετές εβδομάδες για να επουλωθεί.



Marie Curie



Henri Becquerel

Έτσι γεννήθηκε η ακτινοβιολογία, που ορίζεται σαν «η επιστήμη που μελετά τη δράση των ιοντιζουσών ακτινοβολιών στους ζωντανούς οργανισμούς και που δανείζεται στοιχεία από πολλές άλλες επιστήμες, όπως είναι η ακτινοφυσική, η (μοριακή) βιολογία, η επιδημιολογία και η ιατρική.»

1.1. Ιστορία της ακτινοβιολογίας

Τα πρώτα χρόνια: 1895 - 1940

Η περίοδος από την ανακάλυψη των ακτίνων X μέχρι και το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο χαρακτηρίζεται κυρίως από τη μελέτη της φυσικής των ακτίνων και από την χρήση απλών βιολογικών συστημάτων για τη μελέτη των ακτινοβιολογικών φαινομένων. Αν και ακόμα υπάρχουν αμφιβολίες για το ποιός πρώτος χρησιμοποίησε τις ακτίνες X για θεραπευτικούς σκοπούς, φαίνεται ότι τα θεμέλια της ακτινοθεραπείας μπήκαν το Νοέμβριο του 1896, από τον ιατρό Leopold Freund (1868-1943), που εργαζόταν - κατά τα ειωθότα της εποχής - σε περισσότερα του ενός τμήματα του Νοσοκομείου της Βιέννης. Θεράπευσε έναν τριχωτό σπίλο στην πλάτη ενός πεντάχρονου κοριτσιού, εκμεταλλευόμενος την αναμενόμενη αλωπεκία. Η ασθενής πέθανε εβδομήντα χρόνια μετά χωρίς να αναπτύξει καρκίνο του δέρματος στην ακτινοβολημένη περιοχή. Για την ιστορία αξίζει να αναφερθεί ότι εξαιτίας της αντίδρασης των ιατρών, η θεραπεία αυτή δεν έλαβε χώρα σε Νοσοκομείο, αλλά στην Αυτοκρατορική Σχολή Γραφικών Τεχνών της Βιέννης, της οποίας διευθυντής την εποχή εκείνη ήταν ο Josef Eder, φωτογράφος το επάγγελμα. Το 1904 ο Freund έγραψε βιβλίο με τίτλο «Elements of General Radiotherapy for Practitioners», που για αρκετά χρόνια αποτέλεσε βιβλίο αναφοράς για την ακτινοθεραπεία στη Βόρεια Αμερική.

1903. Ο Η. Heineke (1873-1922) ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη δράση των ακτινών Χ στο λεμφοποιητικό σύστημα: το θύμο, το σπλήνα, τους λεμφαδένες και το μυελό των οστών. Περιέγραψε με λεπτομερή παθολογοανατομικά κριτήρια το φαινόμενο του κυτταρικού θανάτου που παρατηρείται ανάμεσα σε δύο μιώσεις στα λεμφοκύτταρα. Αυτό που αρκετά χρόνια μετά - το 1972- θα περιγραφεί από τους Kerr, Wyllie και Curie ως το φαινόμενο της απόπτωσης ή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Στην εργασία του «Über die Einwirkung der Rontgenstrahlenuf innere Organe», που δημοσιεύτηκε το 1904, αναφέρει χαρακτηριστικά ότι "υπάρχουν κύτταρα στα πειραματόζωα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανταπόκριση στην ακτινοβολία και επιδιορθώνουν τη βλάβη ταχύτερα, από ό,τι τα κύτταρα του δέρματος".

1906. Οι καθηγητές του γαλλικού Πανεπιστημίου Bordeaux, J. Bergonie (1857-1925), Καθηγητής Βιοφυσικής και L. Tribondeau, Καθηγητής Ιστολογίας, διατυπώνουν τον περίφημο πλέον νόμο που φέρει τα ονόματά τους και που τονίζει ότι η ακτινοευαισθησία (ενός ιστού) είναι ανάλογη της αναπαραγωγικής (μιτωτικής) ικανότητας των κυττάρων του και αντίστροφα ανάλογη της διαφοροποίησης του ιστού. Ακόμη και σήμερα πιστεύουμε ότι ο νόμος αυτός ισχύει, με εξαίρεση τα λεμφοκύτταρα και τα ωκύτταρα, τα οποία παρά το ό,τι είναι καλά διαφοροποιημένα, είναι ακτινοευαίσθητα.

1910. Ο Hermann Müller εφαρμόζει σε ασθενείς με καρκίνο υπερθερμία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.

1912. Ο Gottwald Schwarz παρατηρεί για πρώτη φορά τη σημασία του οξυγόνου στην εμφάνιση του ακτινικού ερυθήματος του δέρματος. Άλλοι επιστήμονες τοποθετούν την ανακάλυψη αυτή το 1906.

1913. Ο W. Coolidge κατασκευάζει το «θερμό καθοδικό σωλήνα»

1919. Ο H. Coutard (1876-1950) είναι, μαζί με τον C. Regaud (1870 – 1940), ο πρώτος που εφάρμοσε την κερματοποιημένη (κλασματοποιημένη) ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με όγκους κεφαλής και τραχήλου. Πίστευε - ίσως με κάποια δόση υπερβολής για τα σύγχρονα δεδομένα - ότι η κλασματοποίηση της ολικής δόσης είναι πιο σημαντικός παράγοντας από την ενέργεια της ακτινοβολίας για την ακτινοθεραπεία των εν τω βάθει όγκων. Δημοσίευσε το 1932 τα συμπεράσματά του στο περιοδικό American Journal of Roentgenology με τίτλο «Roentgenotherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926». Ο C. Regaud ξεκίνησε την ιατρική του σταδιοδρομία σαν παθολογοανατόμος, για να

μεταπηδήσει αργότερα στην ακτινοθεραπεία. Έμεινε γνωστός στην ιστορία της ακτινοβιολογίας για τα κλασσικά πειράματά του στο όσχεο πειραματοζώων: Έδειξε ότι με την κλασματοποίηση της δόσης είναι δυνατόν να ανασταλεί η σπερματογένεση, χωρίς να προκληθεί σοβαρή και μόνιμη βλάβη του δέρματος. Σήμερα θεωρείται ο πατέρας της κερματοποίησης της δόσης, μια που είναι ο πρώτος που παρατήρησε ότι η επιμήκυνση του χρόνου θεραπείας, χωρίς μεταβολή της ολικής δόσης, βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας.

1922. Ο Dessaur διατυπώνει τη «θεωρία του στόχου», για να εξηγήσει τα βιολογικά αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι ο βαθμός «καταστροφής» των βιολογικών μορίων που επέρχεται με την απ' ευθείας δράση της ακτινοβολίας, αυξάνεται εκθετικά με τη δόση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας.

1925. Ο τσαρλατάνος «ιατρός» W. J. Bailey (1884 – 1949) παρασκευάζει στα εργαστήριά του και διανέμει στις Η.Π.Α. 500.000 φιαλίδια Radithor, που το καθένα περιείχε τρις-απεσταγμένο νερό και 2 mCi ραδίου! Το σκεύασμα αυτό απαγορεύθηκε να κυκλοφορεί όταν ένας εκατομμυριούχος της εποχής πέθανε από ακτινική νόσο. Με την ευκαιρία του γεγονότος αυτού θεσπίστηκαν για πρώτη φορά και νόμοι κυκλοφορίας των ραδιοφαρμάκων.

1927. Ο Hermann Müller παρατήρησε μεταλλάξεις στο έντομο *drosophila* μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία και περιέγραψε τη σχέση μεταξύ της δόσης της ακτινοβολίας και του βιολογικού αποτελέσματος.

1928. Εισάγεται η μονάδα Roentgen, που εκφράζει τη μονάδα έκθεσης και συνδέεται με την ικανότητα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας να ιοντίζει τον αέρα.

1932. Ο E. O. Lawrence κατασκευάζει το πρώτο κύκλοτρο στις ΗΠΑ.

1935. Ο Άγγλος J.C. Mottram, βασισμένος στις παρατηρήσεις των H. Holthusen και E. Petry, παρατήρησε σε πειραματόζωα ότι όσο πιο πολλά αγγεία έχει ένας όγκος, τόσο μεγαλύτερη είναι η ανταπόκρισή του στην ιοντίζουσα ακτινοβολία.

1938. Στις Η.Π.Α., στο Lawrence Berkeley Laboratory στην Καλιφόρνια, οι ακτινοθεραπευτές Robert Stone και John Lawrence (αδελφός του εφευρέτη του κύκλοτρου E.O. Lawrence) εφαρμόζουν για πρώτη φορά θεραπεία με νετρόνια. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κλινική αυτή εφαρμογή δεν στηριζόταν σε ακτινοβιολογικά ή πειραματικά δεδομένα, αλλά μόνο σε ακτινοφυσικά.

1939. Οι J.G. Hamilton και M.H. Soley χορηγούν ραδιενεργό ιώδιο για τη μελέτη του μεταβολισμού του θυρεοειδούς αδένος και εγκαινιάζουν τις εφαρμογές των ραδιοφαρμάκων.

1940. Ο H. Gray μελετά τις ακτινοβιολογικές παραμέτρους των νετρονίων, στο Νοσοκομείο Hammersmith του Λονδίνου.

Η χρυσή εποχή: 1940 - 1980

Την περίοδο αυτή, η ακτινοβιολογία γνωρίζει τεράστια ώθηση σαν επακόλουθο της ρίψης των ατομικών βομβών στην Ιαπωνία και της ευρείας εφαρμογής της πυρηνικής ενέργειας για ιατρικούς σκοπούς.

1944. Ο Σουηδός ακτινοθεραπευτής M. Strandqvist (1904-1978) δημοσιεύει στο περιοδικό Acta Radiologica τη μελέτη του με τίτλο «Studien über die kumulative wirkung der rontgenstrahlen bei fraktionierung», όπου περιγράφει τη διάσημη ισοδοσιακή καμπύλη της αντοχής του δέρματος, που συσχετίζει την ολική δόση με τον ολικό χρόνο θεραπείας. Ήταν ίσως ο πρώτος που εφάρμοσε τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης δεδομένων στην ακτινοθεραπεία.

1945. Ρίψη ατομικών βομβών στην Ιαπωνία.

1946. Ο D. E. Lea προσθέτει νέα δεδομένα στη θεωρία του στόχου, σύμφωνα με τα οποία για να επέλθει ο κυτταρικός θάνατος μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, θα πρέπει να αδρανοποιηθεί ή να καταστραφεί ένας ορισμένος αριθμός ευαίσθητων στόχων που βρίσκονται μέσα στον πυρήνα του κυττάρου.

1948. Η. Patt. ανακαλύπτει ότι η κυστεΐνη δρα σαν ακτινοπροστατευτική ουσία σε πειραματόζωα που υποβάλλονται σε ολοσωματική ακτινοβολία.

1951. Εγκατάσταση του πρώτου μηχανήματος κοβαλτίου για ακτινοθεραπευτικούς σκοπούς στον Καναδά.

1952. Οι Folley, Boges και Yamahaki ανακοινώνουν τα πρώτα περιστατικά λευχαιμίας στους επιζήταντες των ατομικών βομβών στις πόλεις Hiroshima και Nagasaki.

1953. Οι J.D. Watson και F.H.C. Crick δημοσιεύουν την εργασία τους σχετικά με τη δομή του DNA, στο περιοδικό Nature. Ορισμός της «απορροφώμενης δόσης».

Ο R.H. Mole εισάγει τον όρο “abscopal effect”, για να περιγράψει τις ακτινοβιολογικές δράσεις μέσα στον οργανισμό, που συμβαίνουν μέσα στον οργανισμό αλλά σε ιστούς – όργανα που βρίσκονται σε απόσταση από τον όγκο που ακτινοβολείται.

1955. Οι R. H. Thomlinson και L. H. Gray περιγράφουν το φαινόμενο της χρόνιας υποξίας των όγκων, χρησιμοποιώντας σαν πρότυπο ιστολογικά παρασκευάσματα

καρκίνου πνεύμονα. Οι παρατηρήσεις τους έδωσαν τεράστια ώθηση στην ακτινοβιολογία (μελέτη της σημασίας του οξυγόνου για την εκδήλωση της βλάβης) και στην ακτινοθεραπεία (βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος μετά από αύξηση της τάσης του οξυγόνου στον όγκο). Ο L. H. Gray (μαζί με τους Dale και Evans) διατυπώνει παράλληλα τη θεωρία της έμμεσης δράσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας (θεωρία των ελευθέρων ριζών).

1956. Οι T.T. Puck και P.I. Markus παρουσιάζουν και περιγράφουν την πρώτη καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων θηλαστικών στην ιοντίζουσα ακτινοβολία κάτω από πειραματικές συνθήκες. Οι ευρευνητές ακτινοβόλησαν κύτταρα HeLa με ακτίνες X, με δόσεις κυμαινόμενες από 100 έως 700 cGys (rads) και δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους στο Journal of Experimental Medicine. Η καμπύλη αυτή συσχετίζει την απορροφηθείσα δόση με το ποσοστό επιβίωσης των κυττάρων ή, αλλιώς, εκφράζει τη σχέση ανάμεσα στην απορροφώμενη δόση και στο κλάσμα των κυττάρων που διατηρούν την πολλαπλασιαστική τους ικανότητα *in vitro*. Η πρώτη αρνητική κριτική στην εργασία τους προήλθε από τον F. G. Spear, που το 1957 σε ομιλία του στο Λονδίνο τόνιζε ότι «ένα μεμονωμένο κύτταρο *in vitro* δεν συμπεριφέρεται το ίδιο όπως εάν είχε αφεθεί να αντιδράσει *in vivo* σε φυσιολογική σχέση με τα άλλα, διαφορετικά κύτταρα».

1957. Οι T. Alper και P. Howard-Flanders περιγράφουν τη μαθηματική σχέση ανάμεσα στην ακτινοευαισθησία των κυττάρων και στη συγκέντρωση του οξυγόνου. Ταυτόχρονα, ο A. M. Stewart και οι συνεργάτες του για πρώτη φορά υποστηρίζουν ότι έκθεση της εγκύου σε ιοντίζουσα ακτινοβολία για διαγνωστικούς σκοπούς ενέχει αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης για το παιδί.

1958. R. H. Mole. Περιγράφει την καμπύλη που δείχνει τη σχέση ανάμεσα στη δόση ακτινοβολίας και την καρκινογένεση.

1959. Οι M. Elkind και H. Sutton περιγράφουν το φαινόμενο της επιδιόρθωσης της υπο-θανατηφόρας βλάβης σε κύτταρα που έχουν εκτεθεί σε ακτινοβολία. Οι H. Hewitt και C. Wilson περιγράφουν την πρώτη καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων στην ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας ένα *in vivo* σύστημα.

1961. Οι L. Lajtha και R. Oliver περιγράφουν τη σχέση ανάμεσα στην επιβίωση των κυττάρων και στο ρυθμό εκπομπής της δόσης. Οι T. Terasima και K. Tolmach περιγράφουν τη διαφορετική ακτινοευαισθησία που παρατηρείται στις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου στα κύτταρα. Οι J. Till και E. McCulloch περιγράφουν την ακτινοευαισθησία των κυττάρων του μυελού των οστών.

1962. Οι J.S. Bedford και E.J. Hall περιγράφουν την επίδραση του ρυθμού δόσης (dose-rate) στην επιβίωση των κυττάρων in vitro.

1963. Οι G. Adams και D. Dewey ανακαλύπτουν τις ακτινοευαίσθητοποιητικές ουσίες (με κύριο εκπρόσωπο τη μισονιδαζόλη) και περιγράφουν τους μηχανισμούς δράσης τους. Ο J. Fowler περιγράφει την κλασματοποίηση στη θεραπεία με νετρόνια. Οι W. Powers και L. Tolmach περιγράφουν μέθοδο υπολογισμού του κλάσματος των υποξικών κυττάρων στους όγκους.

1965. Ο F. Ellis εισάγει την εξίσωση «NSD (Nominal Standard Dose)», σε μια προσπάθεια να συμπεριλάβει όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν το κλινικό αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας, βασισμένος τόσο στη δική του εμπειρία σαν ακτινοθεραπευτής, όσο και στη μελέτη του Strandquist. Η εξίσωση αυτή συνδέει την ολική δόση που οι υγιείς ιστοί μπορούν να ανεχθούν, με τον αριθμό των συνεδριών και τον ολικό χρόνο θεραπείας, όταν έχουμε σχήματα θεραπείας με ισοδύναμο ακτινοβιολογικό αποτέλεσμα.

1965. Ο A.H. Sparrow, βασιζόμενος στη θεωρία του στόχου και στη προσπάθειά του να εξηγήσει τη διαφορετική ακτινοευαίσθησία των κυττάρων, διατυπώνει την υπόθεση ότι η ακτινοευαίσθησία ενός κυττάρου είναι ανάλογη του «χρωμοσωματικού όγκου».

1967. Ο H. R. Withers εφεύρε μια έξυπνη τεχνική για να υπολογίσει την καμπύλη επιβίωσης κυττάρων δέρματος ποντικού μετά από ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων αυτών μας δίνουν επί πλέον στοιχεία για ακτινοβολία κάτω από in vivo συνθήκες.

1968. Οι L. van Ruten και R. Kallman περιγράφουν το φαινόμενο της επαναοξυγόνωσης των όγκων κατά τη διάρκεια κερματοποιημένης ακτινοθεραπείας.

1970. Οι R. Withers και M. Elkind περιγράφουν καμπύλη επιβίωσης κυττάρων σε επιθηλιακά κύτταρα λεπτού εντέρου πειραματοτόζων.

1971. Καμπύλη επιβίωσης κυττάρων κάτω απο συνθήκες υπερθερμίας.

1972. Εγκατάσταση του πρώτου αξονικού τομογράφου σε Νοσοκομείο του Λονδίνου.

1973. Οι G. Hahn και L. Little περιγράφουν το φαινόμενο της δυνητικά θανατηφόρου δόσης και της επιδιόρθωσης της βλάβης.

1975. Ο M. Taylor παρατηρεί και ανακοινώνει αυξημένη ακτινοευαίσθησία σε ασθενείς με το σύνδρομο της αταξίας-τηλεαγγειεκτασίας.

1976. Οι B. Douglas και J. Fowler περιγράφουν το γραμμικό-τετραγωνικό πρότυπο. Ο D. Frankenberg ανακοινώνει τα δεδομένα του, που συνηγορούν ότι στόχος της ακτινοβολίας είναι το γενετικό υλικό, το DNA.

Η γονιδιακή εποχή: 1980 μέχρι σήμερα

1980. Περιγραφή των διαφορών στο σχήμα της καμπύλης επιβίωσης κυττάρων απο ιστούς που αντιδρούν «αργά» ή «γρήγορα» στην ακτινοβολία. Περιγραφή του φαινομένου της απόπτωσης απο τον J.F.R. Kerr (η πρώτη αναφορά στον όρο έγινε το 1972). Διατίθεται στο εμπόριο το πρώτο μηχάνημα μαγνητικού συντονισμού.

1981. Οι B. Fertil και E. Malaise περιγράφουν την έννοια της ενδογενούς ακτινοευαισθησίας των κυττάρων και ανοίγουν το κεφάλαιο των εργαστηριακών δοκιμασιών πρόβλεψης (predictive assays), που πιθανόν να επιτρέψουν μελλοντικά την «ανίχνευση» ομάδων ασθενών που θα πρέπει να υποβάλλονται σε μη κλασσικά σχήματα ακτινοθεραπείας, για τη μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

1982. Ο R. Withers περιγράφει τα διαφορετικά φαινόμενα που διέπουν την επιδιόρθωση της βλάβης που προκαλεί η ιοντίζουσα ακτινοβολία σε ιστούς που ανταποκρίνονται γρήγορα ή αργά στην ακτινοβολία.

1986. Οι J. Hendry και H. Thames περιγράφουν την ανταπόκριση διαφόρων φυσιολογικών ιστών στην ακτινοβολία και προτείνουν την έννοια της "μονάδας διάσωσης ιστού", που ορίζεται σαν ο (υποθετικά) ελάχιστος αριθμός των λειτουργικών μονάδων ενός ιστού που απαιτούνται, ώστε ο ιστός να διατηρήσει τη λειτουργικότητά του μετά την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία.

1988. Ο R. Withers ανακοινώνει ότι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων είναι δυνατόν να επιταχύνεται μετά την ακτινοβολήση. Η παρατήρηση αυτή ενίσχυσε την εφαρμογή στην κλινική πράξη τροποποιημένων σχημάτων ακτινοθεραπείας (υπερκλασματοποιημένη, επιταχυνόμενη).

Την ίδια χρονιά, οι C. Mothersill και C.B. Seymour περιγράφουν το φαινόμενο "bystander", για να εξηγήσουν τις γενετικές μεταβολές που παρατηρούνται σε κύτταρα που δεν εκτίθενται στην άμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας (δες και έτος 1953, abscopal effect).

1990. Ο L. Thompson κλωνοποιεί το πρώτο ανθρώπινο γονίδιο που σχετίζεται με το φαινόμενο της ακτινοευαισθησίας και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19. Στο γονίδιο δόθηκε το κωδικό όνομα XRCC 1 (X-ray Repair Cross Complementing).

1991. Η C.M. West συσχετίζει το λόγο SF2 (surviving fraction, ποσοστό επιβίωσης κυττάρων σε δόση 2 Gy) με την πιθανότητα τοπικού ελέγχου ενός κακοήθους όγκου μετά απο ακτινοθεραπεία.

1992. Αρχίζουν οι κλινικές μελέτες με την ακτινοπροστατευτική ουσία αμιφοστίνη.

1996. Το ογκογονίδιο p53 ονομάζεται «μόριο της χρονιάς».

Δεκαετία 2000. Απόπτωση, μικροσυστοιχίες, stem cells ...

Θεμελιωτές της ακτινοθεραπείας

Η ημερομηνία γέννησης της ακτινοθεραπείας δεν είναι ξεκάθαρη ιστορικά. Ο Mould τονίζει ότι ο δερματολόγος Leopold Freund ήταν ο πρώτος που εφάρμοσε τις ακτίνες X θεραπευτικά, τον Ιανουάριο του 1896 στη Βιέννη. Σχεδόν ταυτόχρονα, ο Desreignes στη Λυών της Γαλλίας αντιμετώπισε έναν ασθενή με καρκίνο με ακτίνες X και στη συνέχεια οι Kummell, Sciff και Freund αντιμετώπισαν με ακτίνες X ασθενείς με δερματολογικές παθήσεις. Ο G. Orton, σε ένα αφιέρωμα για τα 100 πρώτα χρόνια των ακτίνων X, αναφέρει ότι ο Grubbe ήταν εκείνος «στον οποίο ανήκει η τιμή ότι χρησιμοποίησε τις ακτίνες X θεραπευτικά». Παράλληλα αναφέρει και τα ονόματα τριών άλλων που χρησιμοποίησαν ακτίνες X το 1896: Voigt, Desreignes και Freund.

Emil Herman Grubbe - 29 Ιανουαρίου 1896

Ο Grubbe ήταν κάτοικος Σικάγου, πρωσικής καταγωγής και πέθανε το 1960. Ο ίδιος αναφέρει σε μία παρουσίασή του στο Ακτινολογικό Συνέδριο του Σικάγου το 1933 ότι ήταν «ο πρώτος που εφάρμοσε ακτίνες X για θεραπεία παθολογικών καταστάσεων στον άνθρωπο». Για να ενισχύσει αυτή του την αξίωση ο Grubbe παρέδωσε το επισκεπτήριό του, όπου ανέφερε ότι το 1895 ήταν χημικός, φαρμακοποιός ομοιοπαθητικών σκευασμάτων και κατασκευαστής σωλήνων Geissler και Crookes. Επίσης, δημοσιοποίησε γράμματα δύο παθολόγων που παρέπεμπαν σε αυτόν ασθενείς για ακτινοθεραπεία. Ο Grubbe διεκδικεί την πατρότητα της ακτινοθεραπείας, ισχυριζόμενος ότι πειραματιζόταν με καθοδικούς σωλήνες την ίδια εποχή με τον Rontgen και μάλιστα ότι αποτέλεσμα αυτών των πειραμάτων ήταν να αναπτύξει ακτινικό ερύθημα την τελευταία εβδομάδα του Ιανουαρίου 1896 στο αριστερό του χέρι, που αργότερα εξελίχθηκε σε καρκίνο του δέρματος.

Αυτό το βιολογικό αποτέλεσμα ώθησε τον Δρ Gilman στο Σικάγο να προτείνει τη χρήση των ακτίνων X για «καρκίνο, ερυθρηματώδη λύκο και άτονο έλκος». Και στις 29 Ιανουαρίου 1896, ένας άλλος παθολόγος, ο Δρ Ludlam, παρέπεμψε μία ασθενή με προχωρημένο καρκίνο του αριστερού μαστού (κατ' άλλους με τοπική υποτροπή), στον Grubbe για ακτινοθεραπεία. Και όπως ο ίδιος ο Grubbe αναφέρει σεμνά «και έτσι, χωρίς σαλπίσματα και τυμπανοκρουσίες, γεννήθηκε η ακτινοθεραπεία». Την επομένη ημέρα, στο Grubbe παραπέμφθηκε για ακτινοθεραπεία ένας ασθενής με κοινό λύκο εντοπιζόμενο στο πρόσωπο. Φυσικά, από τα γραπτά του Grubbe απουσιάζουν οι τεχνικές λεπτομέρειες των θεραπειών αυτών. Το μόνο που

γνωρίζουμε είναι ότι η θεραπεία διαρκούσε 1 ώρα, ότι οι φυσιολογικοί ιστοί προστατεύονταν με φύλλα μολύβδου και ότι οι δύο ασθενείς που αναφέρθηκαν πέθαναν ένα μήνα μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας. Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι την περίοδο εκείνη ο Grubbe ήταν λέκτορας φυσικής και χημείας στο Hahnemann Medical College και παράλληλα φοιτητής ιατρικής (πήρε πτυχίο το 1898), στο ίδιο κολλέγιο.

Ο αντίλογος στους ισχυρισμούς του Grubbe σχετικά με τη πατρότητα της ακτινοθεραπείας, στηρίζεται στα εξής στοιχεία: Ο Grubbe πουθενά δεν αναφέρεται σαν κατασκευαστής καθοδικών σωλήνων παραγωγής ακτίνων Χ. Δεν διασώθηκε καμία ακτινογραφία του χεριού του, από την περίοδο που ισχυριζόταν ότι έκανε πειράματα με ακτίνες Χ. Και το κυριότερο στοιχείο είναι, ότι σε άρθρο του Grubbe που δημοσιεύτηκε το 1902 στο περιοδικό Medical Record, αναφέρεται στην ακτινοθεραπεία και λησμονεί να μνημονεύσει τον ίδιο του τον εαυτό: «Η χρήση των ακτίνων Χ στην ακτινοθεραπεία δεν είναι πρόσφατη, όσο θα υποθέσουν μερικοί. Στην πραγματικότητα, αρκετοί χειριστές ακτίνων Χ παρακολουθούν ασθενείς που θεραπεύθηκαν με ακτίνες Χ πριν από δύο ή περισσότερα χρόνια». Στη βιογραφία του ο Grubbe παρουσιάζεται σαν «ένας κοινός, μέσος άνθρωπος - ματαιόδοξος, καυχησιάρης, ψεύτης και μετρίων ικανοτήτων». Σαν συμπέρασμα μπορούμε να πούμε ότι ο Grubbe σίγουρα ανήκει στους πρωτοπόρους της ακτινοθεραπείας και είναι ίσως ο πρώτος που εφάρμοσε την ακτινοθεραπεία στη Βόρεια Αμερική «με τρόπο μη επιστημονικό, τυχαίο και με ασαφείς ενδείξεις.»

Leonhard Thaddaus Voigt - 3 Φεβρουαρίου 1896

Σύμφωνα με όσα αναφέρονται στο πρώτο βιβλίο ακτινοθεραπείας που γράφτηκε από τον Freund και κυκλοφόρησε το 1904, στις 3 Φεβρουαρίου 1896 ο Voigt παρουσίασε στην Εταιρεία Παθολόγων του Αμβούργου μια περίπτωση άνδρα ηλικίας 89 ετών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο φάρυγγα, στον οποίο παρατηρήθηκε ύφεση του άλγους μετά από ακτινοθεραπεία. Εν τούτοις, στα πρακτικά των συναντήσεων της εταιρείας αυτής δεν αναφέρεται οποιαδήποτε ανακοίνωση από τον Voigt το έτος 1896!

Σύμφωνα όμως με τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στα περιοδικά Berlin Weekly Clinical Newsletter και Munich Weekly Medical Newsletter, στις 3 Νοεμβρίου 1896 ο Voigt παρουσίασε σε συνάντηση της εταιρείας Παθολόγων του Αμβούργου χειρουργικό παρασκεύασμα φάρυγγος που είχε αφαιρεθεί από άνδρα ασθενή ηλικίας 83 ετών, με έναν εκτεταμένο όγκο. Λόγω του ισχυρού πόνου, ο ασθενής έπαιρνε μορφίνη και κατέφυγε στον Voigt για θεραπεία, μετά από δημοσίευμα στον τοπικό

τύπο. Ο ασθενής υποβλήθηκε συνολικά σε 80 συνεδρίες, διάρκειας 30 λεπτών η κάθε μία, και σε δύο συνεδρίες την ημέρα. Έτσι, ο Voigt μπορεί να θεωρηθεί πατέρας της υπερκαλσματοποιημένης ακτινοθεραπείας.

Victor Despeignes - 4 Ιουλίου 1896

Ο Despeignes χρεώθηκε τη συγγραφή του πρώτου άρθρου ακτινοθεραπείας. Ήταν παθολόγος και είχε διατελέσει και πρόεδρος του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου της Λυών. Στήριξε την θεραπευτική εφαρμογή των ακτίνων X στην ερευνητική εργασία των Lortet και Genod. Οι ερευνητές αυτοί, τον Απρίλιο του 1896 εμβολίασαν ινδικά χοιρίδια με μυκοβακτηρίδια φυματιώσεως και παρατήρησαν ότι τα ζώα εκείνα που στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, δεν ενεφάνισαν την νόσο. Και μια που την εποχή εκείνη ο καρκίνος εθεωρείτο παρασιτικής αιτιολογίας νόσος, ο Despeignes δεν δίστασε να υποβάλλει σε ακτινοθεραπεία έναν ασθενή ηλικίας 52 ετών με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου και να δημοσιεύσει τις παρατηρήσεις του σε γαλλικό ιατρικό περιοδικό στις 6 Ιουλίου 1896. Ο ασθενής ήταν καχεκτικός, ίκτερικός και παρουσίαζε μέλαινες κενώσεις. Η θεραπεία άρχισε στις 4 Ιουλίου και ολοκληρώθηκε στις 12 Ιουλίου 1896. Ο ασθενής υποβαλλόταν καθημερινά σε δυο συνεδρίες, διάρκειας 30 λεπτών η κάθε μια, με ακτίνες X ενέργειας 18 έως 30 kV. Ταυτόχρονα, του εχορηγείτο γάλα, κρασί και «τεχνητός ορός». Στο τέλος της θεραπείας ο Despeignes παρατήρησε «σημαντική βελτίωση» της γενικής κατάστασης του ασθενή, χωρίς να ισχυρισθεί ότι επιτεύχθηκε ίαση: ο ίκτερος υποχώρησε και ο ασθενής δεν χρειαζόταν πια αναλγητικά.

Παράλληλα, προσπάθησε να αντικειμενικοποιήσει την ανταπόκριση στη θεραπεία, ζωγραφίζοντας στο επιγάστριο τα όρια του όγκου πριν και μετά την ακτινοθεραπεία. Φυσικά, βασισμένοι στα σημερινά δεδομένα, αμφισβητούμε τόσο τη μεθοδολογία που ακολούθησε όσο και την αξιοπιστία των ευρημάτων του. Η δριμύτερη κριτική προήλθε από τον L. Freund, σε άρθρο που γράφτηκε το 1937 και δημοσιεύτηκε το 1943(!) στο περιοδικό Neuburgen Festschrift. Ο Freund ανέφερε ότι ο ασθενής απεβίωσε δώδεκα μέρες μετά την τελευταία συνεδρία και δεν ακολούθησε νεκροτομή. Αυτή η κριτική, αν και δημοσιεύτηκε 47 χρόνια μετά την εργασία του Despeignes, δε μειώνει την δόξα του Despeignes. Πρώτον, πίσω από την απόφαση του Despeignes να χρησιμοποιήσει ακτίνες X υπήρχε επιστημονική βάση και δεύτερον, είναι ο πρώτος που προσπάθησε να έχει αντικειμενική εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Leopold Freund - 24 Νοεμβρίου 1896

Ο Freund έχει χρεωθεί στην ιστορία της ιατρικής τον τίτλο του ιατρού που τεκμηρίωσε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την ακτινοθεραπεία σε ένα κορίτσι ηλικίας 5 ετών, ακτινοβολώντας έναν ευμεγέθη τριχωτό σπίλο της ράχης. Η περίπτωση αυτή δημοσιεύτηκε αρχικά στο Wiener Medizinische Wochenschrift, το Μάρτιο του 1897, με την υποστήριξη και του δερματολόγου Moritz Kaposi.

Ο 28χρονος ειδικευόμενος στην δερματολογία Freund χρησιμοποίησε τις ακτίνες X στην περίπτωση αυτή, επειδή είχε υπ' όψη του περιστατικά ακτινικής δερματίτιδος και αλωπεκίας που είχαν ήδη δημοσιευθεί σε ιατρικά περιοδικά και τον ημερήσιο τύπο. Ο Freund περιέγραψε με λεπτομέρεια τα τεχνικά χαρακτηριστικά του μηχανήματος παραγωγής των ακτίνων X που χρησιμοποίησε και ήταν ο πρώτος που επιχείρησε να μετρήσει την παροχή των ακτίνων X και τη διεισδυτική τους ικανότητα. Επίσης, με κατάλληλα πειράματα απέδειξε ότι η βιολογική δράση των ακτίνων X οφειλόταν στις καθοδικές ακτίνες και όχι στις ανοδικές ή στο ηλεκτρικό ρεύμα, όπως μέχρι τότε πίστευαν αρκετοί.

Η θεραπεία άρχισε στις 24 Νοεμβρίου 1896, διαρκούσε 2 ώρες ημερησίως και η απόσταση πηγής - δέρματος ήταν 10 εκατοστά. Τριχόπτωση εμφανίσθηκε την 11η ημέρα της θεραπείας και την 19η ημέρα εμφανίσθηκε ακτινική δερματίτις. Συνολικά, ο σπίλος ακτινοβολήθηκε για 42 ώρες. Στις 18 Ιανουαρίου 1897 η ασθενής παρουσίασε πυρετό και στην περιοχή του ακτινοβοληθέντος δέρματος παρουσιάστηκαν ερύθημα και εξελκώσεις. Επούλωση παρατηρήθηκε το Μάρτιο του 1897 και αργότερα, η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση των δερματικών επιπλοκών.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι στο Freund είχε απαγορευθεί από τους παθολόγους η χρήση των μηχανημάτων παραγωγής ακτίνων X του Νοσοκομείου της Βιέννης. Έτσι, για την θεραπεία αυτή χρησιμοποίησε το μηχάνημα του Imperial and Royal Graphical School and Research Institute, που στην πραγματικότητα ήταν σχολή φωτογραφίας! Από αυτή του την εμπειρία, ο Freund συμπέρανε ότι ακτινοθεραπεία διάρκειας 20 ωρών είναι αρκετή για την επίτευξη τριχόπτωσης και ότι μεγαλύτερης διάρκειας ακτινοθεραπεία «δυνατόν να έχει ανεπιθύμητα και ίσως επικίνδυνα αποτελέσματα».

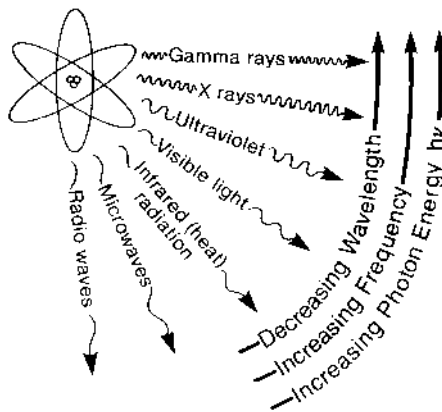
2. ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ

Η απορρόφηση της ενέργειας της ακτινοβολίας από ένα βιολογικό υλικό έχει σαν αποτέλεσμα είτε τη διέγερση είτε τον ιοντισμό του ατόμου ή του μορίου. Όταν το ηλεκτρόνιο ενός ατόμου ή μορίου πηγαίνει σε υψηλότερο ενεργειακό επίπεδο (αλλαγή ενεργειακής σιβάδας), χωρίς το ηλεκτρόνιο να απορρίπτεται, τότε το φαινόμενο καλείται διέγερση. Αν η ακτινοβολία προσδώσει στο ηλεκτρόνιο αρκετή ενέργεια, ώστε να σπάσει ο δεσμός του με το άτομο, το φαινόμενο καλείται ιοντισμός. Για αυτό και η ακτινοβολία υψηλής ενέργειας καλείται ιοντίζουσα ακτινοβολία. Το κύριο χαρακτηριστικό των ιοντιζουσών ακτινοβολιών είναι η εντοπισμένη εναπόθεση μεγάλων ποσοτήτων ενέργειας, αρκετά υψηλότερων από αυτές που απαιτούνται για τη διατήρηση ενός χημικού δεσμού. Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες διακρίνονται σε ηλεκτρομαγνητικές και σωματιδιακές.

2.1. Ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες

Οι ηλεκτρομαγνητικές ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι οι ακτίνες X και οι ακτίνες γ. Οι ακτίνες X και γ δε διαφέρουν ως προς τη φύση τους και τις ιδιότητές τους. Η διάκριση τους σε X ή γ βασίζεται στον «τρόπο» παραγωγής τους: οι ακτίνες X δημιουργούνται έξω από τον πυρήνα, ενώ οι ακτίνες γ παράγονται μέσα στον πυρήνα. Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι οι ακτίνες X παράγονται από την πρόσπτωση ηλεκτρονίων σε μεταλλικό στόχο (συνήθως βολφράμιο) στις ακτινολογικές λυχνίες και τους γραμμικούς επιταχυντές, ενώ οι ακτίνες γ εκπέμπονται από ραδιενεργά ισότοπα και αντιπροσωπεύουν περίσσεια ενέργειας, που εκπέμπεται καθώς ο ασταθής πυρήνας διασπάται στην προσπάθειά του να φτάσει σε μια σταθερή δομή.

Οι ακτίνες X και γ βρίσκονται στο άκρο του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος με μικρό μήκος κύματος (Σχήμα 1). Οι ακτίνες X μπορούν να θεωρηθούν σαν κύματα ηλεκτρικής και μαγνητικής ενέργειας. Εναλλακτικά, οι ακτίνες X μπορούν να θεωρηθούν ως ένα ρεύμα φωτονίων ή «πακέτων» ενέργειας. Κάθε πακέτο ενέργειας περιέχει ποσό ενέργειας ίσο με $h \cdot \nu$, όπου h είναι η σταθερά του Planck και ν η συχνότητα. Αν η ακτινοβολία έχει μεγάλο μήκος κύματος, θα έχει μικρή συχνότητα κι έτσι η ενέργεια του φωτονίου θα είναι μικρή. Αντίθετα, αν μια ακτινοβολία έχει μικρό μήκος κύματος, η συχνότητα θα είναι μεγάλη και άρα η ενέργεια του φωτονίου θα είναι μεγάλη. Η εξίσωση $\lambda(\text{\AA}) = 12.4 / E (\text{keV})$ δίνει την αριθμητική σχέση μεταξύ ενέργειας φωτονίου και μήκους κύματος.



Σχήμα 1. Σχηματική παράσταση του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος (E.J. Hall, *Radiobiology for the Radiologist*, 5th ed., σελ. 8).

Η ενέργεια σε μια δέσμη ακτίνων X εκπέμπεται σε μεγάλα διακριτά πακέτα, καθένα από τα οποία έχει αρκετή ενέργεια για να σπάσει ένα χημικό δεσμό και να πυροδοτήσει μια αλυσίδα γεγονότων που ολοκληρώνονται με μια βιολογική μεταβολή. Η βασική διαφορά μεταξύ μη ιοντίζουσας και ιοντίζουσας ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας είναι το μέγεθος των πακέτων ενέργειας κι όχι η ολική ενέργεια που εκπέμπεται. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η ενέργεια που απορροφάται από έναν άνθρωπο βάρους 70 κιλών, που εκτίθεται σε ολοσωματική ακτινοβολία 4 Gy, ισοδυναμεί με την ενέργεια που απορροφάται πίνοντας 3 ml ζεστού καφέ! Ως προς το βιολογικό τους αποτέλεσμα, οι ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες θεωρούνται ιοντίζουσες, αν η ενέργεια του φωτονίου τους είναι μεγαλύτερη από 124 eV, το οποίο αντιστοιχεί σε μήκος κύματος μικρότερο των 10^{-6} cm.

Άλλοι τύποι ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται είτε πειραματικά είτε θεραπευτικά είναι τα ηλεκτρόνια, τα πρωτόνια, τα α-σωμάτια, τα νετρόνια, τα αρνητικά π-μεσόνια και τα ιόντα υψηλού φορτίου (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κύρια χαρακτηριστικά των σωματιδιακών ακτινοβολιών

Ηλεκτρόνια	Πρωτόνια	α- Σωματίδια
<p>είναι μικρά, αρνητικά φορτισμένα σωματίδια, που μπορούν να επιταχυνθούν με συχνότητα που πλησιάζει την συχνότητα του φωτός, με τη βοήθεια συσκευών, όπως το ηλεκτρονικό ή ο γραμμικός επιταχυντής. Χρησιμοποιούνται κυρίως στην ακτινοθεραπεία.</p>	<p>είναι θετικά φορτισμένα σωματίδια με μάζα σχεδόν 200 φορές μεγαλύτερη από αυτή των ηλεκτρονίων. Εξαιτίας της μάζας τους, απαιτούν πολύπλοκα (καθώς και ακριβή) μηχανήματα, προκειμένου να επιταχυνθούν σε υψηλά ενεργειακά επίπεδα. Τα πρωτόνια είναι τα κυκλοτρόνια και εγκατεστημένα σε λίγα κέντρα ερευνητικά ιδρύματα.</p>	<p>είναι πυρήνες ατόμων ηλίου και αποτελούνται από δύο πρωτόνια και δύο νετρόνια σε στενή επαφή. Έχουν καθαρό θετικό φορτίο και επιταχύνονται σε κυκλοτρόνια. Επίσης χρησιμοποιούνται κατά την δοσολογία ορισμένων ραδιοφαρμάκων, όπως το θόριο-232, το ραδόνιο-222, το ραδόνιο-220 και το ραδόνιο-219.</p>

3. ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

3.1. Είδη ιοντιζουσών ακτινοβολιών

Μία άλλη ταξινόμηση των ακτινοβολιών, είναι σε άμεσα ή έμμεσα ιοντίζουσες. Όλα τα φορτισμένα σωματίδια, που αναφέρθηκαν παραπάνω, είναι άμεσα ιοντίζοντα. Αυτό σημαίνει ότι εάν το κάθε σωματίδιο έχει αρκετά μεγάλη κινητική ενέργεια, μπορεί να τροποποιήσει τη δομή του «απορροφητή», μέσω του οποίου περνά, και να προκαλέσει στη συνέχεια χημικές και βιολογικές μεταβολές. Σε αντίθεση με τις σωματιδιακές ακτινοβολίες, οι ακτίνες X και γ είναι έμμεσα ιοντίζουσες: δεν προκαλούν χημικές και βιολογικές μεταβολές από μόνες τους, αλλά μόνο όταν απορροφηθούν από το υλικό μέσω του οποίου περνούν.

Η διαδικασία με την οποία τα φωτόνια των ακτίνων X (και γ) απορροφώνται, εξαρτάται από την ενέργεια των ίδιων των φωτονίων και τη χημική σύσταση του απορροφώντος υλικού. Στην πράξη, όταν μια δέσμη ακτίνων X απορροφάται από έναν ιστό, ένας μεγάλος αριθμός φωτονίων αλληλεπιδρά με ένα μεγάλο αριθμό ατόμων κι από στατιστική άποψη, συμβαίνουν όλες οι πιθανές απώλειες ενέργειας. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή ενός μεγάλου αριθμού ταχέως κινούμενων ηλεκτρονίων, πολλά από τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ιοντισμό άλλων ατόμων, να σπάσουν ζωτικής σημασίας χημικούς δεσμούς και να δώσουν έναυσμα για μιά αλυσίδα γεγονότων, που τελικά εκφράζονται σαν βιολογικό αποτέλεσμα.

Σε ενέργειες φωτονίων χαρακτηριστικές της διαγνωστικής ακτινοβολίας, συμβαίνουν τόσο το φαινόμενο Compton, όσο και το φαινόμενο της φωτοηλεκτρικής απορρόφησης. Το φαινόμενο Compton επικρατεί σε υψηλότερες ενέργειες, ενώ το φαινόμενο της φωτοηλεκτρικής απορρόφησης είναι σημαντικότερο σε πιο χαμηλές ενέργειες. Στη διαγνωστική ακτινολογία χρησιμοποιούνται φωτόνια που έχουν ενεργειακό φάσμα στο οποίο η φωτοηλεκτρική απορρόφηση είναι εξίσου σημαντική με το φαινόμενο Compton. Αυτή η διαφορική απορρόφηση είναι υπεύθυνη για τις εικόνες που λαμβάνουμε στην ακτινολογία. Από την άλλη πλευρά, για την ακτινοθεραπεία προτιμώνται φωτόνια υψηλής ενέργειας, της τάξης των megavolts, δεδομένου ότι το φαινόμενο Compton είναι εξαιρετικά πιο σημαντικό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η απορροφώμενη δόση να είναι σχεδόν η ίδια σε μαλακούς ιστούς, μυς και οστά.

Παρόλο που οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων μηχανισμών απορρόφησης έχουν πρακτική σημασία για την ακτινολογία και την ακτινοθεραπεία, εντούτοις είναι μικρής σημασίας για την ακτινοβιολογία. Είτε η απορρόφηση γίνει φωτοηλεκτρικά, είτε γίνει

με το φαινόμενο Compton, η περισσότερη από την ενέργεια του απορροφηθέντος φωτονίου μετατρέπεται σε κινητική ενέργεια ενός ταχέως ηλεκτρονίου.

3.2. Αποτελέσματα της επίδρασης των ιοντιζουσών ακτινοβολιών στο κύτταρο

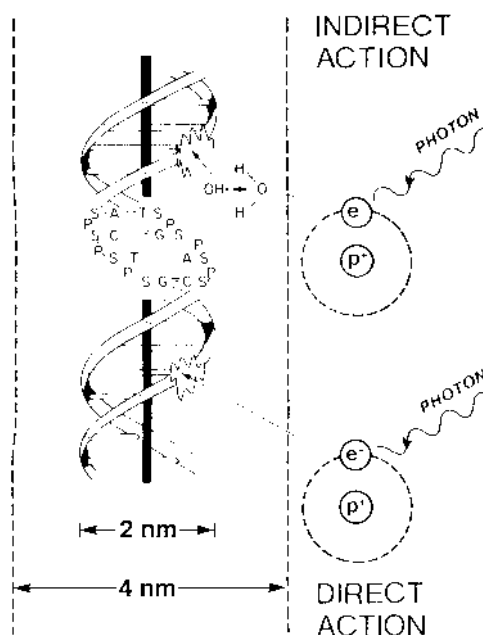
Έμμεση δράση της ακτινοβολίας

Η μέχρι σήμερα έρευνα στην ακτινοβιολογία καθιστά σχεδόν βέβαιο ότι το DNA των χρωμοσωμάτων αντιπροσωπεύει τον «κρίσιμο στόχο» που πρέπει να καταστραφεί, ώστε να επέλθει κυτταρικός θάνατος (παρόλο που και η κυτταρική μεμβράνη είναι και αυτή σημαντικός στόχος). Αν και στο κεφάλαιο αυτό δεν θα μας απασχολήσει η ακριβής ταυτότητα του στόχου, εντούτοις θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι υπάρχουν διάκριτες περιοχές (κρίσιμοι στόχοι) στο κύτταρο, που πρέπει να καταστραφούν, ώστε να επέλθει κυτταρικός θάνατος.

Αναφερθήκαμε ήδη στις έμμεσα ιοντίζουσες ακτινοβολίες, όπου δηλ. η ακτινοβολία αλληλεπιδρά με άλλα άτομα ή μόρια μέσα στο κύτταρο (ειδικά με το νερό), με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών, που είναι ικανές να διαχέονται αρκετά μακριά, ώστε να φτάνουν και να καταστρέφουν τους κρίσιμους στόχους (Σχήμα 5).

Ελεύθερη ρίζα είναι ένα ελεύθερο (μη δεσμευμένο) άτομο ή μόριο, το οποίο έχει ένα αζευγάρωτο τροχιακό ηλεκτρόνιο στην εξωτερική στοιβάδα. Ένα τροχιακό ηλεκτρόνιο όχι μόνο περιφέρεται γύρω από τον πυρήνα ενός ατόμου, αλλά, επίσης, περιστρέφεται γύρω από το δικό του άξονα. Η περιστροφή αυτή μπορεί να γίνεται είτε με τη φορά των δεικτών του ρολογιού είτε ανάποδα (αντι-ωρολογιακά). Σ' ένα άτομο ή μόριο με ζυγό αριθμό ηλεκτρονίων, οι περιστροφές των ηλεκτρονίων εξισορροπούνται ανά δύο.

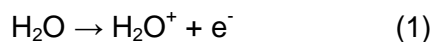
Αυτό σημαίνει ότι για κάθε ηλεκτρόνιο που περιστρέφεται με τη φορά των δεικτών του ρολογιού, υπάρχει κάποιο άλλο που περιστρέφεται αντίστροφα. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό χημικής σταθερότητας. Σε άτομο ή μόριο με μονό αριθμό ηλεκτρονίων, υπάρχει ένα ηλεκτρόνιο στην εξωτερική του στοιβάδα, για το οποίο δεν υπάρχει ηλεκτρόνιο με αντίστροφη περιστροφή.



Σχήμα 5. Άμεση και έμμεση δράση της ακτινοβολίας. Στην άμεση δράση, ένα δευτερογενές ηλεκτρόνιο (e^-), το οποίο προήλθε από την απορρόφηση ενός φωτονίου, αλληλεπιδρά με το γενετικό υλικό (DNA) προκαλώντας μία αλλαγή. Στην έμμεση δράση, το δευτερογενές ηλεκτρόνιο αντιδρά με ένα μόριο, π.χ. H_2O , και παράγει μία υδροξυλική ρίζα (OH^\cdot), η οποία στη συνέχεια προκαλεί βλάβη στο DNA. Η έμμεση δράση είναι χαρακτηριστική για τις λιγότερο ιοντίζουσες ακτινοβολίες, όπως είναι η ακτινοβολία X (E.J. Hall, *Radiobiology for the Radiologist*, 5th ed., σελ. 13).

Αυτό είναι ένα αζευγάρωτο ηλεκτρόνιο. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό χημικής αστάθειας.

Για απλοποίηση, ας σκεφτούμε τι συμβαίνει, όταν η ακτινοβολία αλληλεπιδρά με ένα μόριο νερού, δεδομένου ότι 80% ενός κυττάρου αποτελείται από νερό. Ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης με ένα φωτόνιο ακτίνων X ή γ ή ένα φορτισμένο σωματίδιο, όπως ένα ηλεκτρόνιο ή πρωτόνιο, το μόριο του νερού μπορεί να ιονισθεί. Αυτό μπορεί να εκφρασθεί με τις χημικές αντιδράσεις:



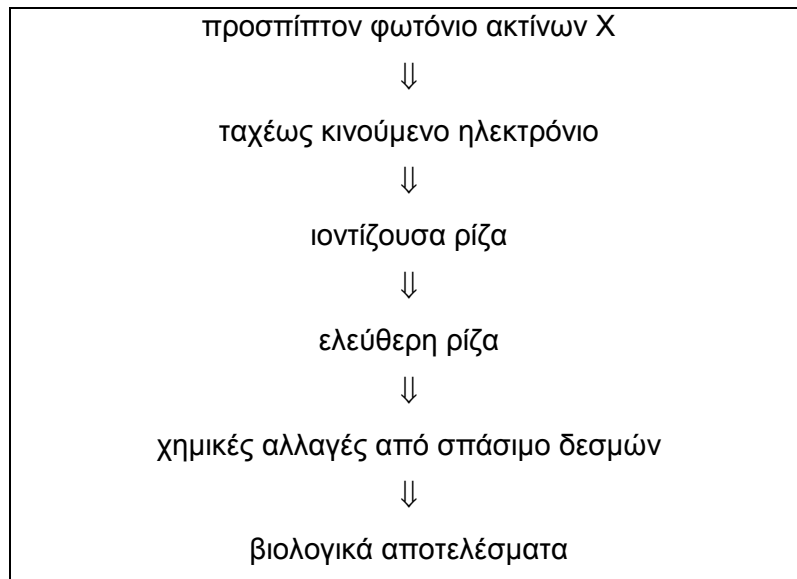
Σύμφωνα με την αντίδραση (2) το νερό τελικά, δια του φαινομένου του ιονισμού του, δίνει ένα διεγερμένο μόριο νερού, το οποίο με διάσπαση δίνει θέση στην υδρογονική ρίζα H^\cdot και στην υδροξυλική ρίζα OH^\cdot . Η υδροξυλική ρίζα OH^\cdot έχει 9

ηλεκτρόνια, έτσι ένα από αυτά είναι αζευγάρωτο. Είναι μια ελεύθερη ρίζα, η οποία αντιδρά πάρα πολύ εύκολα και μπορεί να διαχυθεί σε μικρή απόσταση, ώστε να φτάσει έναν κρίσιμο στόχο στο κύτταρο. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί πειραματικά ότι οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να διαχυθούν στο DNA μέσα από ένα κύλινδρο διαμέτρου περίπου 20Å. Έχει εκτιμηθεί ότι περίπου το 65% των καταστροφών που προκαλούν οι ακτίνες X στο DNA των θηλαστικών κυττάρων οφείλονται στην ελεύθερη ρίζα OH[·]. Επομένως, το καθαρό αποτέλεσμα της διαδικασίας είναι να παράγονται τρία δραστικά χημικά είδη (e⁻aq, OH[·] και H⁺) με σχετική αναλογία περίπου 45%, 45% και 10% αντίστοιχα. Η παραγωγή αυτών των χημικών ειδών χρειάζεται περίπου 10⁻¹² sec και αυτά παραμένουν στο καθαρό νερό από 1-100 μsec.

Φυσικά, στη πράξη η κατάσταση είναι πολύπλοκη, ακόμα και για το νερό, και γίνεται ακόμη πολυπλοκότερη όταν το υλικό που απορροφά την ακτινοβολία αποτελείται από μεγάλα βιολογικά μόρια. Εκτός από τους πρώτους μεταβολίτες του μοριακού O₂, που είναι το H₂O₂ και το OH[·], και πολλές άλλες ρίζες και μόρια μη ρίζες παίζουν σημαντικό ενδιάμεσο ρόλο στα in vivo αποτελέσματα των βλαβών της ύλης από ακτινοβολία X, μέσω της οξειδωτικής βλάβης και της υπεροξειδωσης των λιπιδίων των μεμβρανών.

Η αλυσίδα των γεγονότων της έμμεσης δράσης των ακτίνων X, από την απορρόφηση του προσπίπτοντος φωτονίου έως την τελικά παρατηρούμενη βιολογική αλλαγή, περιγράφεται στο σχήμα 6. Υπάρχουν μεγάλες διαφορές ως προς το χρόνο που απαιτείται για το κάθε στάδιο: ο αρχικός ιοντισμός διαρκεί μόνο 10⁻¹⁵ sec, ενώ οι ιοντικές ρίζες έχουν χρόνο ζωής περίπου 10⁻¹⁰ sec και οι ελεύθερες ρίζες περίπου 10⁻⁵ sec.

Το στάδιο μεταξύ του σπασίματος των χημικών δεσμών και της έκφρασης του βιολογικού αποτελέσματος μπορεί να διαρκέσει ώρες, ημέρες ή και χρόνια. Αν αποτέλεσμα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι ο θάνατος του κυττάρου, τότε η βιολογική δράση μπορεί να εκδηλωθεί ώρες ή μέρες αργότερα, όταν το «παθολογικό» κύτταρο προσπαθήσει να κινηθεί μέσα στον κυτταρικό κύκλο και να διαιρεθεί. Αν η καταστροφή από την ακτινοβολία έχει σαν αποτέλεσμα την καρκινογένεση, τότε μπορεί να καθυστερήσει η εμφάνισή της ακόμα και 40 χρόνια. Αν είναι μια μετάλλαξη, και ιδιαίτερα υπολειπόμενη μετάλλαξη, μπορεί να μην εκφραστεί παρά μόνο μετά από πολλές γενεές.



Σχήμα 6. Έμμεση δράση των ακτίνων X στο DNA.

Βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας στην κυτταρική μεμβράνη

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία επιδρά σημαντικά στη δομή και στη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης. Οι επιδράσεις της στη δομή προκαλούνται από την αλληλεπίδραση των λιπιδίων της μεμβράνης με ρίζες OH^\cdot , ιόντα H^+ και ενυδατωμένα ηλεκτρόνια. Οι ρίζες αυτές δρουν απευθείας στα μόρια των λιπιδίων και σχηματίζουν υπεροξειδία λιπιδίων, αλλά και προϊόντα από τον καταβολισμό των υπεροξειδίων αυτών, όπως α , β ακόρεστες αλδεΐδες. Η μεταβολή αυτή στη λιπιδιακή σύσταση αυξάνει τη μικρογλοιότητα των λιπιδίων και προκαλεί μεταβολές της μεμβράνης, που ευνοούν τη διαπερατότητά της σε μικρά μόρια και ιόντα. Οι ελεύθερες ρίζες επίσης διεγείρουν τη δραστηριότητα της σφιγγομυελινάσης, που υδρολύει την σφιγγομυελίνη και παράγεται κεραμίδιο, που με τη σειρά του αλλοιώνει ακόμα περισσότερο τη μεμβρανική λιπιδιακή σύσταση και επάγει την κυτταρική απόπτωση.

Πιο αναλυτικά, οι μεταβολές στη χημική σύσταση της κυτταρικής μεμβράνης έχουν ως εξής: Οι ελεύθερες ρίζες, που δημιουργούνται ως αποτέλεσμα της ραδιόλυσης του νερού, δρουν στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της μεμβράνης και παράγουν υπεροξειδίο των λιπιδίων. Το εναρκτήριο γεγονός που οδηγεί στην υπεροξειδωση των λιπιδίων είναι η απόσπαση H^+ του λιπαρού οξέος από ένα OH^- ή άλλη αρνητική ρίζα. Έτσι δημιουργείται ένα φορτισμένο λιπίδιο, το οποίο είναι ασταθές και υφίσταται μια μοριακή «επαναδιαμόρφωση», με σκοπό να προκύψει ένα πιο σταθερό «συζευγμένο» λιπίδιο. Μια υπεροξειδική ρίζα σχηματίζεται όταν το οξυγόνο αντιδρά

με αυτό το «συζευγμένο» λιπίδιο. Η απόσπαση ενός ατόμου H⁺ από ένα άλλο μόριο λιπιδίου δίνει ένα λιπιδικό υπεροξειδίο και μία νέα λιπιδική ρίζα. Αυτή μπορεί τότε να αντιδράσει με το οξυγόνο και ένα τρίτο λιπιδικό μόριο και έτσι επάγεται μια αυτοκαταλυόμενη αντίδραση, με συνεχή παραγωγή υπεροξειδίων των λιπιδίων και τελικά επέρχεται εκτεταμένη βλάβη στη μεμβράνη. Δηλαδή, το OH⁻ αρχίζει μια αυτό - αναπαραγωγίμη αντίδραση, που οδηγεί τελικά στην οξειδωτική εκφύλιση των πολυακόρεστων λιπιδίων.

Οι δομικές αλλαγές της κυτταρικής μεμβράνης συνοψίζονται ως εξής:

Η υπεροξειδωση των λιπιδίων και τα προϊόντα καταβολισμού των υπεροξειδωμένων λιπιδίων που παράγονται από την ακτινοβολία (π.χ. α,β ακόρεστες αλδεΐδες), τροποποιούν τη ρευστότητα της μεμβράνης, επάγοντας τη μετάβασή της από μια φάση «υγρού κρυστάλλου» σε μια φάση «ζέλης». Αυτή η «αλλαγή φάσεων» ίσως μπορεί να εξηγηθεί από το σχηματισμό πολικών προϊόντων, που αυξάνουν τη διηλεκτρική σταθερά μέσα στον υδρόφοβο πυρήνα της διπλοστιβάδας. Η αυξημένη πολικότητα μέσα στον υδρόφοβο πυρήνα διευκολύνει το πέρασμα διαφόρων ουσιών δια μέσου της διπλοστιβάδας και ευνοεί τη διαντίδραση ακυλο-ομάδων των αλυσίδων των λιπαρών οξέων με παρακείμενες αλυσίδες υδατανθράκων στην απέναντι μονοστιβάδα. Καθώς αυτή η διαντίδραση - σύντηξη προχωρά, παρατηρείται αύξηση της μεμβρανικής μικρογλοιότητας, μαζί με μείωση του πλάτους της διπλοστιβάδας και αναδιάταξη των αλυσίδων των λιπιδίων. Η κινητικότητα των υδατανθρακικών αλυσίδων περιορίζεται, επίσης, από διασταυρούμενους δεσμούς, που σχηματίζονται μεταξύ των λιπιδικών ριζών. Έτσι η μεμβράνη χάνει την πλαστικότητά της και γίνεται πιο άκαμπτη.

Η υπεροξειδωση των μεμβρανικών λιπιδίων συνεπάγεται αύξηση της διαπερατότητας για τα ιόντα και τα μικρά μόρια. Από την άλλη πλευρά, πολλά συστήματα μεταφοράς καταργούνται, καθώς η επιφάνεια της μεμβράνης γίνεται πιο άκαμπτη. Αυτό το παράδοξο εξηγείται με την παρατήρηση ότι η ακτινοβολία δεν προκαλεί μόνο την προαναφερθείσα μετάβαση φάσης από «υγρό κρύσταλλο» σε «ζέλη», αλλά επιπλέον προκαλεί το σχηματισμό τοπικών προεξοχών σε συγκεκριμένες θέσεις της. Η αύξηση στη μικρογλοιότητα της μεμβράνης συντελεί στο σχηματισμό προεξοχών στην επιφάνεια της μεμβράνης. Έχει δειχθεί ότι εντοπισμένες προεξοχές και πόροι έγιναν ορατοί με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στην μεμβράνη λεμφοκυττάρων, 15 μόλις λεπτά μετά από την έκθεσή τους σε ακτίνες X δόσεως 10 Gy. Έτσι, η ανικανότητα της κυτταρικής μεμβράνης να διατηρήσει την ομοιόσταση των ιόντων οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο.

Ήδη από την περασμένη δεκαετία, συγκεντρώθηκαν στοιχεία που υποστηρίζουν την ιδέα ότι κατά τη διάρκεια της έκθεσης της μεμβράνης στην ιονίζουσα ακτινοβολία ξεκινούν σήματα από τη μεμβράνη, τα οποία ενεργοποιούν μονοπάτια που οδηγούν στην απόπτωση. Σε σύντομο χρόνο μετά την ακτινοβόληση, σφιγγομυελινάσες της κυτταρικής μεμβράνης ενεργοποιούνται και καταλύουν την υδρόλυση της σφιγγομυελίνης προς κεραμίδιο.

Η απόπτωση που διαμεσολαβείται από το κεραμίδιο φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το p53.

Βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας στο DNA

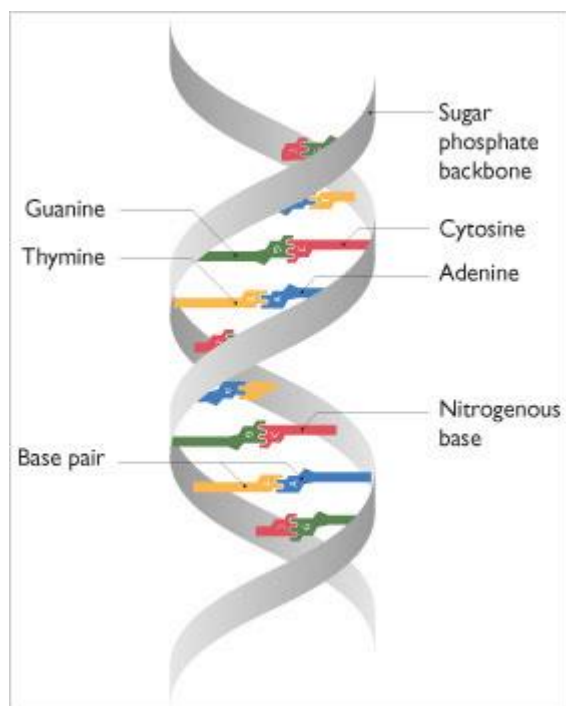
Όπως ήδη αναφέραμε, υπάρχουν ισχυρές και εμπειριστατωμένες ενδείξεις, που δείχνουν ότι το DNA είναι ο κύριος στόχος που συνδέεται με τα βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού θανάτου, της απόπτωσης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της μετάλλαξης και της καρκινογένεσης.

Επομένως, η θεώρηση αυτών των βιολογικών αποτελεσμάτων πρέπει να αρχίζει από την περιγραφή του DNA και των βλαβών με τη μορφή σπασιμάτων στους κλώνους του, που προκαλούνται από κινούμενα φορτισμένα σωματίδια ή από ενδιάμεσα παραγόμενα χημικά είδη.

Είναι γνωστό από τη βιολογία ότι ο πυρήνας του κυττάρου περιλαμβάνει το DNA με τη μορφή μιας διπλής έλικας που αποτελείται από δύο κλώνους. Το σκελετό της διπλής έλικας σχηματίζουν δύο αλυσίδες φωσφορικών σακχάρων, που περιστρέφονται ελικοειδώς η μια γύρω από την άλλη (Σχήμα 7).

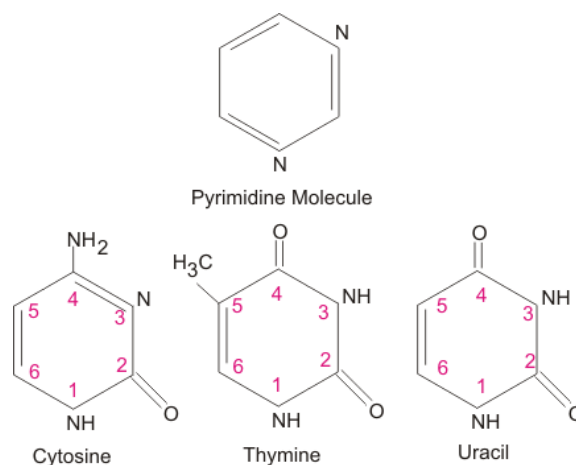
Το DNA επίσης περιλαμβάνει τέσσερις βάσεις: αδενίνη A, γουανίνη G, κυτοσίνη C και θυμίνη T. Οι τέσσερις βάσεις (A, G, C, T) είναι συνδεδεμένες στα σάκχαρα ανά ζεύγη με δεσμούς υδρογόνου (GC και AT). Η σειρά των βάσεων κατά μήκος μιας αλυσίδας εκφράζει τις γενετικές πληροφορίες, οι οποίες αποτελούν το γενετικό κώδικα. Ο γενετικός κώδικας του DNA επιτρέπει στο κύτταρο να φτιάχνει τις πρωτεΐνες.

Ο χρόνος ζωής των ενεργά χημικών ειδών (e^{-} , acq , και H^{+}) που προκύπτουν από την επίδραση της ακτινοβολίας στην ύλη μέσα σε διαλύματα είναι δραματικά σύντομος, παρουσία των πυριμιδινικών βάσεων (T, U, C) και αυτό οφείλεται στην άμεση δράση τους σ' αυτές τις βάσεις. Αντίθετα, οι πουρίνες (A, G) δεν αντιδρούν άμεσα με αυτά τα χημικά ενεργά είδη.



Σχήμα 7. Σχηματική παρουσίαση του DNA, στην οποία φαίνεται η διπλή έλικα, η αλυσίδα σακχάρων – φωσφόρο, οι δεσμοί υδρογόνου και τα ζευγάρια των βάσεων (<http://www.wellcome.ac.uk/en/fourplus/DNA.html> Μάρτιος 2011).

Η δομή των πυριμιδινών (Σχήμα 8) είναι ένας 6μελής δακτύλιος με δύο αμίνες και διπλό δεσμό μεταξύ του 5ου και 6ου άνθρακα. Τα ενεργά είδη χτυπούν τα συστατικά του δακτυλίου στον 5ο και 6ο διπλό δεσμό και παράγουν ριζικά ενδιάμεσα, τα οποία έχουν μονήρες ηλεκτρόνιο στην 5η θέση τους. Αυτά τα ενδιάμεσα προϊόντα μπορούν να αλληλεπιδράσουν περαιτέρω με H^+ και OH^- και να παράγουν σχετικά σταθερά προϊόντα. Αρκετές εργασίες έχουν προσπαθήσει να αποδείξουν τους τύπους των προϊόντων που προέρχονται από την ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα αυτών των προϊόντων της ακτινοβολίας πάνω στο λειτουργικό DNA και RNA δεν είναι γνωστά. Αλλά από ανάλογα πειράματα με τις υπεριώδεις ακτινοβολίες, βρέθηκαν ορισμένες αλλαγές του γενετικού κώδικα. Έχειδειχθεί ότι το mRNA των κυττάρων αλλάζει από την υπεριώδη ακτινοβολία, ώστε να βλάπτει τις βάσεις ουρακίλη και κυτοσίνη στο σύστημα του κώδικα. Αυτό οδηγεί σε μια μεταλλαγμένη πρωτεΐνη. Βλάβη της βάσης οδηγεί τουλάχιστον σε μεταλλάξεις και μερικές φορές σε κυτταρικό θάνατο.



Σχήμα 8. Η δομή των τριών πυριμιδινών, οι οποίες συμμετέχουν στη βλάβη του DNA από ακτινοβολία.

Εάν τα κύρια προϊόντα που προέρχονται από την ακτινοβολία του καθαρού νερού και είναι ρίζες σύντομης ζωής (H^{\cdot} , OH^{\cdot} και το υδατικό ηλεκτρόνιο e^{-aq}) δεν αντιδράσουν με τις βάσεις του DNA, όπως περιγράψαμε πιο πάνω, επειδή αυτές οι βάσεις δεν είναι κατάλληλες για αντίδραση, τότε αντιδρούν μεταξύ τους σύμφωνα με τις παρακάτω αντιδράσεις:

- $H^{\cdot} + OH^{\cdot} \rightarrow HOH$ (recombination)
- $H^{\cdot} + H^{\cdot} \rightarrow H_2$ (dimer)
- $OH^{\cdot} + OH^{\cdot} \rightarrow H_2O_2$ (peroxide dimer)
- $OH^{\cdot} + RH \rightarrow R^{\cdot} + HOH$ (Radical transfer)
- Η παρουσία οξυγόνου τροποποιεί την αντίδραση με το σχηματισμό άλλων συμπλεγμάτων με μεγαλύτερη σταθερότητα και χρόνο ζωής:
- $H^{\cdot} + O_2 \rightarrow HO_2^{\cdot}$ (hydroperoxy free radical)
- $R^{\cdot} + O_2 \rightarrow RO_2^{\cdot}$ (organic peroxy free radical)

Αυτές οι αντιδράσεις πάντοτε συνοδεύονται από αντιδράσεις που οδηγούν στη βλάβη βιολογικών μορίων, τα οποία βρίσκονται στο σύστημα. Περαιτέρω, η σχετική δραστηριότητα των επανασυνδυασμών θα εξαρτηθεί από την ενέργεια της ακτινοβολίας. Έχει βρεθεί ότι η παραγωγή του H_2O_2 είναι επακόλουθο της γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (LET) της ακτινοβολίας. Αυξανόμενου του LET της ακτινοβολίας προοδευτικά αυξάνει η παραγωγή OH^{\cdot} , ώστε να είναι αρκετό ή όχι να δημιουργηθεί H_2O_2 (20 KeV – 150KeV).

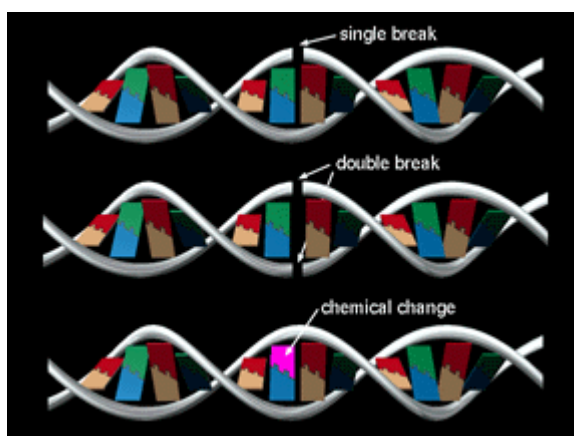
Η χρωμοσωμική βλάβη είναι επίσης ανάλογη με τη γραμμική μεταφορά ενέργειας της ακτινοβολίας, περίπου ανάλογη με την παραγωγή H_2O_2 και φθάνει μέχρι το

σημείο να σπάσει το χρωμόσωμα. Αντίθετα με αυτό, η ενεργοποίηση ενός ενζύμου (καρβοξυπεπτιδάση) με πολύ μεγάλο μοριακό βάρος, αλλά πάντα πολύ μικρότερο σε σχέση με το χρωμόσωμα, φαίνεται να μειώνεται όσο αυξάνει η γραμμική μεταφορά ενέργειας (LET) της ακτινοβολίας.

Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι τα βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας εξαρτώνται βασικά από τη γραμμική μεταφορά ενέργειας των παραγομένων σωματιδίων, από τη φύση του βιολογικού συστήματος και από τη φύση της βλάβης που παρατηρείται.

Οι τύποι της βλάβης του DNA και του RNA από ακτινοβολία παρουσιάζονται στο σχήμα 9 και δυνατόν να οφείλονται:

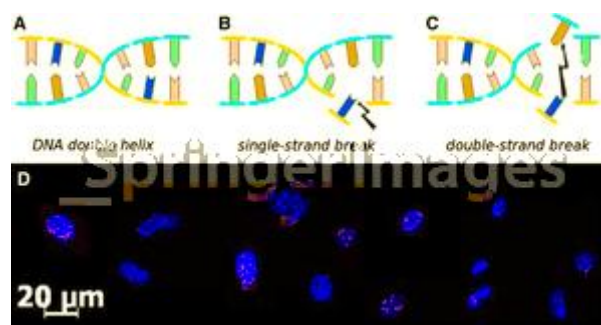
- α) Σε βλάβη μιας βάσης (chemical change), η οποία συμβαίνει κυρίως στις πυριμιδινικές βάσεις κυτοσίνη, θυμιδίνη και ουρακίλη,
- β) σε σπασίματα (ανοίγματα) μονής αλυσίδας ή κλώνου (single break) και
- γ) σε ανοίγματα και στους δύο κλώνους της αλυσίδα (double break).



Σχήμα 9. Οι τρεις πιθανοί τύποι της βλάβης του DNA από ακτινοβολία (http://www.windows2universe.org/earth/Life/cell_radiation_repair.html).

Οι βλάβες καταμετρούνται σε μια λειτουργία της δόσης της ακτινοβολίας στο DNA, το οποίο είναι μετουσιωμένο και έχει αποκαλυφθεί η δομή του.

Στο ακέραιο DNA τα ανοίγματα του μονού κλώνου είναι μικρής βιολογικής συνέπειας και συνήθως δεν οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο, επειδή γρήγορα επιδιορθώνονται χρησιμοποιώντας τον απέναντι (αντίθετο) κλώνο σαν μήτρα. Εάν, όμως, αυτή η επιδιόρθωση είναι ανακριβής, τότε αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια μετάλλαξη. Εάν το σπάσιμο επέλθει και στους δύο κλώνους του DNA και τα ανοίγματα είναι καλά διαχωρισμένα, η επιδιόρθωση επέρχεται γρήγορα σαν να ήταν δύο ανεξάρτητα ανοίγματα (Σχήμα 10).



Σχήμα 10. Μονό και διπλό σπάσιμο της έλικας του DNA, το οποίο προκαλείται από την ακτινοβολία.

A: Δισδιάστατη παρουσία του φυσιολογικού DNA με διπλή έλικα.

B: Ένα σπάσιμο σε μία έλικα είναι μικρής σημασίας, επειδή γρήγορα επιδιορθώνεται χρησιμοποιώντας την αντίθετη έλικα σα μήτρα.

C: Σπασίματα και στις δύο έλικες, τα οποία αν είναι καλά διαχωρισμένα, επιδιορθώνονται σα δύο ανεξάρτητα.

Στο κάτω τμήμα του σχήματος απεικονίζονται τμήματα DNA που φέρουν διπλά σπασίματα.

(http://www.springerimages.com/Images/HumanitiesArts/1-10.1007_s10441-010-9111-z-0).

Αντίθετα, εάν τα ανοίγματα στους δύο κλώνους είναι αντίθετα το ένα του άλλου ή έχουν διαχωρισθεί από λίγα ζευγάρια βάσεων (Σχήμα 10), αυτό οδηγεί σε σπάσιμο διπλής έλικας και το κομμάτι της χρωματίνης χωρίζεται σε δύο κομμάτια. Αυτό το σπάσιμο της διπλής έλικας είναι η πιο σημαντική βλάβη που δημιουργείται στα χρωμοσώματα από την ακτινοβολία. Η αλληλεπίδραση δύο τέτοιων ανοιγμάτων μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο, σε μετάλλαξη ή σε καρκινογένεση.

Τονίζεται ξανά ότι στην πραγματικότητα η κατάσταση είναι πολύπλοκη, εφόσον εμπλέκονται τόσο ελεύθερες ρίζες όσο και κατευθείαν ιονισμοί, αφού η ενέργεια από την έφοδο των υπό κίνηση σωματιδίων (e^- στην περίπτωση των X και γ ακτίνων, πρωτόνια και σωματία α στην περίπτωση των νετρονίων) και οι πολλαπλές επιθέσεις των ελεύθερων ριζών προκαλούν ποικιλία σύνθετων βλαβών, όπως είναι η καταστροφή των βάσεων του DNA μαζί με διπλά σπασίματα κλώνων. Μία τέτοια πολλαπλή βλάβη μπορεί να προκαλέσει απώλεια γενετικής πληροφορίας.

Κυτταρική διαίρεση. Χρωμοσώματα και ακτινοβολία

Η κυτταρική διαίρεση των θηλαστικών κυττάρων - που ονομάζεται μίτωση - είναι μια αυστηρά προγραμματισμένη διαδικασία που περιλαμβάνει το διπλασιασμό της ποσότητας του DNA στους πυρήνες, έτσι ώστε κάθε χρωμόσωμα να δίνει έναν ακριβή αναδιπλασιασμό του εαυτού του (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Φάσεις μίτωσης

Πρόφαση	Μετάφαση
Κατά τη διάρκεια της, συμβαίνει πάχυνση της χρωματίνης, σύσφιξη του χρωμοσώματος στη θέση του κεντρομεριδίου και εξαφάνιση της πυρηνικής μεμβράνης – πυρηνίσκων. Επομένως, επέρχεται ανάμειξη πυρηνικού υλικού – κυτταροπλάσματος.	Τα χρωμοσώματα κινούνται προς το κέντρο του κυττάρου (στον άξονα του κυττάρου) και σχηματίζεται η άτρακτος. Κάθε χρωμόσωμα σταθεροποιείται στον άξονα του κυττάρου και διαιρούνται τα κεντρομερίδια.
Ανάφαση	Τελόφαση
Τα χρωμοσώματα κινούνται μέσω της ατράκτου στους πόλους.	Τα χρωμοσώματα έχουν συναθροισθεί στους πόλους του κυττάρου, ξετυλίγονται, εμφανίζεται η πυρηνική μεμβράνη και οι πυρηνίσκοι. Ο κάθε πυρήνας παίρνει τη χαρακτηριστική μορφή της μεσόφασης και αφού έχει μοιρασθεί το κυτταρόπλασμα στα δύο, προκύπτουν τα δύο θυγατρικά κύτταρα.

Τα αποτελέσματα της δράσης των ιοντιζουσών ακτινοβολιών στα χρωμοσώματα έχουν περιγραφεί στην πρώτη τους μετάφαση μετά από την έκθεση των κυττάρων στην ακτινοβολία, επειδή αυτός είναι ο χρόνος όπου η δομή των χρωμοσωμάτων είναι ευδιάκριτη και ορατή.

Τα αποτελέσματα αυτά, μετά από σπασίματα τα οποία προκαλούνται στους κλώνους του DNA εξαιτίας των ακτίνων Χ, συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα δράσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο DNA

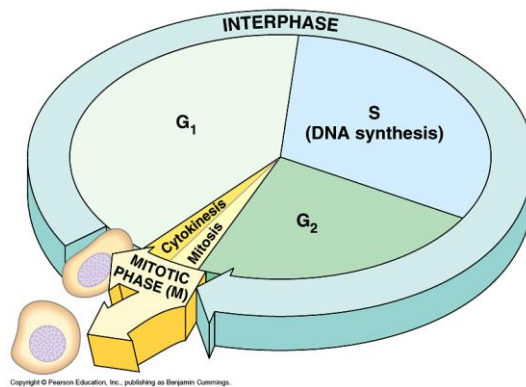
Τα προκύψαντα ανοίγματα μπορούν να αποκατασταθούν, να επανασυνδεθούν στην αρχική τους μορφή και επομένως, στην επόμενη μίτωση δεν θα παρατηρηθεί εσφαλμένο χρωμόσωμα.	Το σπάσιμο μπορεί να αποτύχει να επανασυνδεθεί και να αναδειχθεί στην επόμενη μίτωση μια ανωμαλία που καταμετράται σε διαγραφή.	Τα σπασμένα άκρα μπορεί να επανασυνδεθούν με άλλα τυχαία, σπασμένα άκρα και να αναδείξουν χρωμοσώματα που εμφανίζονται στην επόμενη μίτωση πολύ παραπονημένα.
---	---	---

Επομένως, όταν μετά από την ακτινοβολία συμβούν τυχαία ανοίγματα, δεν θα είναι γνωστό ποια θα είναι η βιολογική τους σημασία. Πάντως, οι ορατές ανωμαλίες στην επερχόμενη μετάφαση, μετά από ακτινοβολία, κατατάσσονται σε δύο ομάδες: χρωμοσωμιακές και χρωματιδικές.

Οι πρώτες συμβαίνουν όταν ένα κύτταρο ακτινοβοληθεί νωρίς στη μεσόφαση, πριν το χρωμοσωμικό υλικό διπλασιασθεί. Στην περίπτωση αυτή, τα από την ακτινοβολία προερχόμενα ανοίγματα θα έχουν συμβεί σε ένα μονό κλώνο της χρωματίνης. Κατά τη διάρκεια της συνθετικής φάσης του DNA που ακολουθεί, αυτός ο κλώνος της χρωματίνης θα δώσει ένα ιδιόμορφο επόμενο κλώνο και θα διπλασιάσει το σπάσιμο που προήλθε από την ακτινοβολία. Αυτό θα οδηγήσει σε μια χρωμοσωμική ανωμαλία ενός ζεύγους χρωματιδικών κλώνων στην επόμενη μίτωση.

Από την άλλη μεριά, αν η δόση της ακτινοβολίας δοθεί αργότερα από τη μεσόφαση, αφότου το υλικό του DNA έχει διπλασιασθεί και τα χρωμοσώματα αποτελούνται από δύο κλώνους χρωματίνης, τότε οι προκύπτουσες ανωμαλίες ονομάζονται χρωματιδικές. Στην περίπτωση που έχουν μετακινηθεί από το κεντρομερίδιο οι χρωματιδικοί κλώνοι, αυτοί μπορεί να αποτύχουν να διαχωρισθούν καλά και είναι λογικό να υποθέσουμε τότε ότι η ακτινοβολία μπορεί να έσπασε μια χρωματίδα, χωρίς να σπάσει την αδελφή της χρωματίδα ή τουλάχιστον όχι στο ίδιο σημείο. Ένα άνοιγμα που γίνεται μόνο στο χρωματιδικό κλώνο μετά από χρωμοσωμικό διπλασιασμό και αφήνει τους αντίθετους κλώνους του ίδιου χρωμοσώματος αβλαβείς, οδηγεί σε χρωματιδική ανωμαλία.

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα είναι εμφανές ότι τα βιολογικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας στα κύτταρα εξαρτώνται και από την κυτταρική φάση του κύκλου που βρίσκονται όταν ακτινοβολούνται (Σχήμα 11).



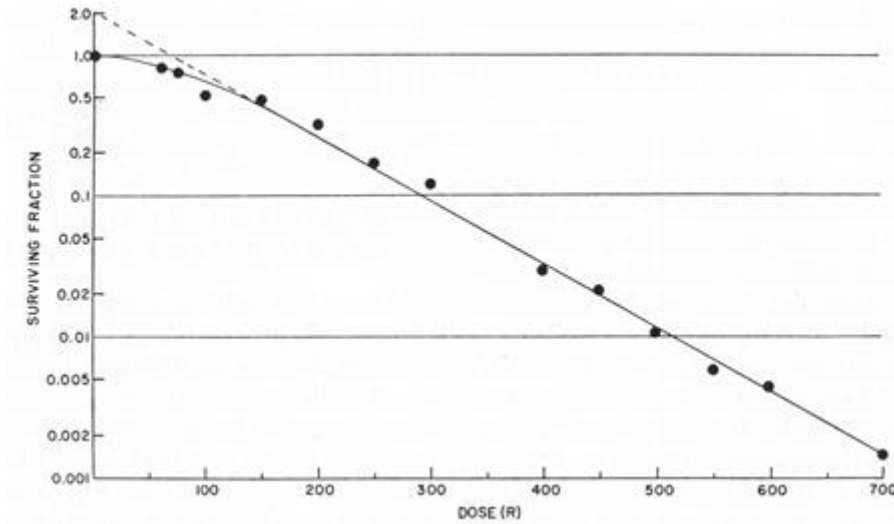
Σχήμα 11. Τα στάδια του κυτταρικού κύκλου για αναπτυσσόμενα κύτταρα (<http://kentsimmons.uwinnipeg.ca/cm1504/lifecyclecells.htm>).

Γενικά, τα κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στην ακτινοβολία, όταν βρίσκονται στις φάσεις M και G2 και πιο ανθεκτικά προς το τέλος της φάσης S. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η πρωτεΐνη κυκλίνη B, η οποία είναι απαραίτητη για να προχωρήσει το κύτταρο από τη φάση G2 στην φάση M, προσωρινά μειώνεται μετά την ακτινοβολία. Ίσως αυτή η μείωση είναι υπεύθυνη για την καθυστέρηση στη G2 φάση. Αυτή η αργοπορία της G2 φάσης σταματάει, όταν τα επίπεδα της κυκλίνης B επανέλθουν στα φυσιολογικά. Ο βαθμός αντοχής και ευαισθησίας – όπως θα δούμε και σε επόμενα κεφάλαια, σχετίζεται με το επίπεδο των σουλφιδρυλικών ομάδων στο κύτταρο, οι οποίες προστατεύουν από την ακτινοβολία και τείνουν να βρίσκονται στα μέγιστα επίπεδά τους στη φάση S και στα ελάχιστα επίπεδα κοντά στη φάση της μίτωσης.

Κυτταρικός ή μιτωτικός θάνατος

Η κλασική καμπύλη της κυτταρικής επιβίωσης περιγράφει τη σχέση ανάμεσα στη δόση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας και στο ποσοστό των κυττάρων (από ένα δεδομένο κυτταρικό πληθυσμό) που επιβιώνουν (Σχήμα 12).

Οι καμπύλες επιβίωσης συντάσσονται σε κλίμακες, όπου το οριζόντιο σκέλος είναι γραμμικό και το κάθετο λογαριθμικό. Στον οριζόντιο άξονα αναφέρονται οι δόσεις της ακτινοβολίας, στο δε κάθετο τα κύτταρα που επιβιώνουν μετά από κάθε δόση.



Σχήμα 12. Καμπύλη επιβίωσης κυτταρικού πληθυσμού μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία (HeLa κύτταρα και ακτίνες X) (Puck TT, Markus PI, Action of X-rays on mammalian cells, J. Exp. Med., 1956).

Το μεγαλύτερο τμήμα της καμπύλης είναι ευθύγραμμο - εκθετικό, πράγμα που αποδεικνύει εκθετική σχέση μεταξύ της απορροφώμενης δόσης και του κλάσματος των επιζώντων κυττάρων που μπορούν να πολλαπλασιασθούν. Η κλίση της καμπύλης προσδιορίζει τη δόση D_0 , η οποία απαιτείται για να ελαττώσει τα πολλαπλασιάζόμενα κύτταρα κατά 37%. Το αρχικό τμήμα της καμπύλης παρουσιάζει έναν "ώμο", που σημαίνει ότι οι μικρές δόσεις δεν είναι αποτελεσματικές. Εάν προεκταθεί το ευθύγραμμο τμήμα της καμπύλης και συναντήσει τον κάθετο άξονα, τότε το σημείο της τομής καλείται αριθμός προσεκβολής (n) και αντιστοιχεί στον αριθμό των ευαισθήτων θέσεων του κυττάρου, δηλ. δηλώνει πόσα ευαίσθητα σημεία έχει κάθε κύτταρο στην ιοντίζουσα ακτινοβολία. Εάν π.χ., ο αριθμός είναι 3, υπάρχουν τρία ευαίσθητα σημεία και απαιτούνται τρία πλήγματα ακτινοβολίας στο κύτταρο για να καταστραφεί και ούτω καθ' εξής. Μία τρίτη παράμετρος, που χαρακτηρίζει την καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων, είναι η «δόση κατωφλίου» (quasi-threshold dose, D_q), που αντιστοιχεί στη δόση που «αναλώνεται» στην επιδιόρθωση της μη θανατηφόρας βλάβης. Η δόση αυτή αντιστοιχεί στο σημείο που η προέκταση του ευθύγραμμου τμήματος της καμπύλης τέμνει τον οριζόντιο άξονα στο επίπεδο της 100% επιβίωσης (Σχήμα 12). Φυσιολογικά ή καρκινικά κύτταρα ανθρώπου, που εκτίθενται σε ακτίνες X, παρουσιάζουν τιμές D_0 1 - 2 Gy, D_q 0.5 - 4 Gy και τιμές n μεταξύ 1 και 10.

Όσο περισσότερο επικλινές είναι το ευθύγραμμο τμήμα της καμπύλης, τόσο περισσότερο ακτινοευαίσθητος είναι ο όγκος. Υπενθυμίζουμε ότι κάτω από συνθήκες υποξίας ή ανοξίας, η απαιτούμενη δόση είναι δυό έως τρεις φορές μεγαλύτερη από τη δόση που επιφέρει το ίδιο αποτέλεσμα υπό συνθήκες οξυγόνωσης. Έχει επίσης

δειχθεί ότι εάν δύο δόσεις ακτινοβολίας χορηγούνται σε διάστημα λιγότερο των δύο ωρών, αυτές συμπεριφέρονται σαν μία δόση ίση προς το άθροισμά τους. Εάν όμως το χρονικό διάστημα αυξηθεί πάνω από 6 ώρες, τότε το σχήμα της καμπύλης της δεύτερης δόσης είναι πανομοιότυπο (replicat) της πρώτης δόσης, συμπεριλαμβανομένου και του αρχικού ώμου.

Τι εννοούμε, όμως, όταν λέμε «επιβίωση κυττάρου» ή καλύτερα το αντίθετό της, «κυτταρικό θάνατο»; Για διαφοροποιημένα κύτταρα που δεν πολλαπλασιάζονται, σαν κυτταρικός θάνατος ορίζεται η απώλεια μιας ειδικής λειτουργίας. Για τα αναπαραγόμενα κύτταρα, σαν κυτταρικός θάνατος ορίζεται η απώλεια της ικανότητας πολλαπλασιασμού, οπότε ο όρος είναι συνώνυμος του αναπαραγωγικού θανάτου. Αυτός ο ορισμός μας βοηθά να κατανοήσουμε καλύτερα τα ακτινοβιολογικά φαινόμενα. Ένα κύτταρο που είναι ικανό να συνθέτει πρωτεΐνες και DNA και να επιβιώνει ανάμεσα σε δύο μιτώσεις, είναι ζωντανό ή κλωνογενετικό. Εάν αυτό έχει χάσει την ικανότητα να διαιρείται επ' αόριστον και να παράγει μεγάλο αριθμό απογόνων, είναι εξ ορισμού νεκρό.

Η δόση της ακτινοβολίας που είναι απαραίτητη για να καταστρέψει τη λειτουργική ικανότητα διαφοροποιημένων κυττάρων είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη που είναι αναγκαία να σταματήσει τη μιτωτική δραστηριότητα διαιρουμένων κυττάρων. Γενικά, μια εφ' άπαξ δόση των 100 Gy είναι ικανή να καταστρέψει την κυτταρική λειτουργία σε μη αναπαραγωγικά συστήματα. Αντίθετα, η μέση θανατηφόρα δόση για να ανασταλεί η αναπαραγωγική ικανότητα είναι συνήθως μικρότερη των 2 Gy.

Παρ' όλα αυτά, αυτή δεν είναι η μοναδική μορφή κυτταρικού θανάτου που προκαλείται από ακτινοβολία. Έχει αποδειχθεί ότι η ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλεί και «προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο ή απόπτωση», τόσο σε όγκους όσο και σε φυσιολογικούς ιστούς. Έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί μηχανισμοί για να εξηγήσουν το φαινόμενο της κυτταρικής απόπτωσης, όπως άμεση δράση στον πυρήνα και τη μεμβράνη του κυττάρου.

Επιδιόρθωση των κυτταρικών βλαβών που προκαλεί η ιοντίζουσα ακτινοβολία

Όταν ένας κυτταρικός πληθυσμός εκτίθεται σε μια δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας, για το κάθε κύτταρο μπορεί να επέλθει διαφορετικό βιολογικό αποτέλεσμα: η ακτινοβολία θέτει σε λειτουργία ταυτόχρονα μηχανισμούς κυτταρικής βλάβης και επιδιόρθωσης της βλάβης. Οι βλάβες από ιοντίζουσα ακτινοβολία στα κύτταρα

μπορούν να καταταγούν σε τρεις κατηγορίες, που διαφέρουν μεταξύ τους κυρίως «ποσοτικά»:

α) Θανατηφόρος βλάβη (Lethal damage), η οποία είναι μη αντιστρεπτή (αδύνατο να επιδιορθωθεί) και εξ ορισμού οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο.

β) Υποθανατηφόρος βλάβη (Sublethal damage), η οποία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες μπορεί να επιδιορθωθεί μέσα σε ώρες, εκτός αν προστεθεί μία νέα, επιπλέον υποθανατηφόρος βλάβη (π.χ. δεύτερη δόση ακτινοβολίας), με την οποία μπορεί να αθροισθεί και να προκαλέσει θανατηφόρο βλάβη. Μερικά κύτταρα μπορεί να έχουν αθροίσει βλάβες, που από μόνες τους δεν είναι θανατηφόρες. Με την πάροδο του χρόνου και την παροχή ενέργειας και θρεπτικών συστατικών, τα κύτταρα μπορούν να επιδιορθώσουν αυτές τις βλάβες και να συνέλθουν εντελώς από τα αποτελέσματά τους. Αυτή είναι η υποθανατηφόρος βλάβη. Αν περισσότερη βλάβη αθροίζεται πριν επιδιορθωθεί η πρώτη υποθανατηφόρος βλάβη, οι δύο αυτές βλάβες μπορούν να αλληλεπιδράσουν και να γίνουν θανατηφόρες. Ο απαραίτητος χρόνος για την επιδιόρθωση μιας υποθανατηφόρου βλάβης κυττάρου είναι περίπου 1 ώρα.

Η μοριακή βάση της υποθανατηφόρου βλάβης και της επιδιόρθωσής της δεν είναι πλήρως κατανοητή. Μπορεί να υποτεθεί ότι αναπαριστά βλάβη στη μία αλυσίδα του DNA. Με την πάροδο του χρόνου, επιδιορθωτικά ένζυμα απομακρύνουν το κατεστραμμένο κομμάτι του κυτταρικού γονιδιώματος κι έτσι προκύπτει ένα νέο αντίγραφο με τη χρήση της άλλης αλυσίδας του DNA ως υπόστρωμα. Πιο εκτεταμένη χρωμοσωμική καταστροφή, ειδικά αν περιλαμβάνει σπάσιμο και στους δύο κλώνους του DNA, μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρο βλάβη.

Έχει επίσης βρεθεί ότι η υποθανατηφόρος βλάβη είναι φαινόμενο που δεν εξαρτάται από τη σύνθεση του DNA, του RNA και τη πρωτεϊνοσύνθεση. Η χαμηλή θερμοκρασία μειώνει σημαντικά τη δυνατότητα επιδιόρθωσης της υποθανατηφόρου βλάβης, ενώ η δυνατότητα αυτή αυξάνει όταν τα κύτταρα βρίσκονται στη φάση S του κυτταρικού κύκλου.

γ) Δυνητικά θανατηφόρος βλάβη (Potentially lethal damage), είναι η βλάβη από ακτινοβολία που μπορεί να επιδιορθωθεί, εάν οι συνθήκες που επικρατούν στο μικροπεριβάλλον του κυττάρου μετά την ακτινοβόληση το επιτρέπουν. Η βλάβη αυτή καλείται δυνητικά θανατηφόρος, γιατί, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, προκαλεί κυτταρικό θάνατο. Αν όμως η κυτταρική επιβίωση αυξηθεί, σαν αποτέλεσμα της μεταβολής των συνθηκών του περιβάλλοντος μετά από την ακτινοβόληση, τότε η δυνητικά θανατηφόρος βλάβη δυνατόν να επιδιορθωθεί. Η δυνητικά θανατηφόρος βλάβη επιδιορθώνεται και το ποσοστό των κυττάρων που επιβιώνουν μιας δόσης ακτίνων X αυξάνεται, αν οι συνθήκες μετά την ακτινοβόληση δεν είναι ιδανικές για

ανάπτυξη, έτσι ώστε τα κύτταρα δεν αναγκάζονται να εισέλθουν στην πολύπλοκη διαδικασία της μίτωσης, όταν ακόμα τα χρωμοσώματά τους είναι κατεστραμμένα. Αν η μίτωση καθυστερήσει λόγω μη ιδανικών συνθηκών ανάπτυξης, τότε η βλάβη στο DNA επιδιορθώνεται.

Η σημασία της επιδιόρθωσης της βλάβης αυτής στην κλινική ακτινοθεραπεία είναι πεδίο διαφωνιών. Το ότι συμβαίνει σε όγκους πειραματόζωων έχει σίγουρα τεκμηριωθεί, επομένως δεν υπάρχει λόγος να υποθέσουμε ότι δε συμβαίνει και σε ανθρώπινους όγκους. Έχει προταθεί ότι η αντοχή σε ακτινοβόληση ορισμένων ειδών όγκων, όπως το μελάνωμα, οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό σε επιδιόρθωση της βλάβης αυτής. Παρόλο που αυτή είναι μια πολύ ελκυστική υπόθεση, εν τούτοις δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για να την τεκμηριώσουν.

Το φαινόμενο “distant bystander” ή “abscopal effect”

Όλο και περισσότερα πειραματικά στοιχεία συγκλίνουν στο γεγονός ότι κύτταρα που δεν υπέστησαν την «άμεση» δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας μπορούν να εμφανίσουν βιολογικές μεταβολές ή ακόμα και κυτταρικό θάνατο. Αυτό το φαινόμενο, το οποίο συμβαίνει τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, αναφέρεται στη σύγχρονη βιβλιογραφία σαν το «bystander effect» της ακτινοβολίας. Φαίνεται ότι η άμεση γεινίαση των κυττάρων (ανατομική επαφή) είναι κρίσιμη στη μεταβίβαση σημάτων από ακτινοβοληθέντα κύτταρα προς μη ακτινοβοληθέντα.

Σαν επικρατέστεροι προτεινόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί του φαινομένου αυτού θεωρούνται:

1. Τα ακτινοβοληθέντα κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες ή άλλους παράγοντες που οδηγούν σε ενεργοποίηση του οξειδωτικού μεταβολισμού στα μη άμεσα ακτινοβοληθέντα κύτταρα.
2. Υπάρχουν δεδομένα ότι τα μη ακτινοβοληθέντα κύτταρα υφίστανται τη δράση κυτταροτοξικών ουσιών, όπως οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.
3. Τα μη ακτινοβοληθέντα κύτταρα δυνατόν να υποστούν γονιδιακές μεταλλάξεις, οι οποίες μεταβιβάζονται στους απογόνους.
4. Έχει βρεθεί ότι η έκφραση των επιπέδων των p53, p21, cdc2, B1 κυκλίνης και RAD51 τροποποιήθηκε σημαντικά σε μη ακτινοβοληθέντα κύτταρα από πληθυσμούς ανθρώπινων διπλοειδών κυττάρων που εκτέθηκαν σε α-σωματίδια, όπως προκύπτει από τεχνικές Western blotting και *in situ* ανοσοφθορισμού. Αυτό το φαινόμενο αποδίδεται στη διακυτταρική επικοινωνία μέσω των μεμβρανών.

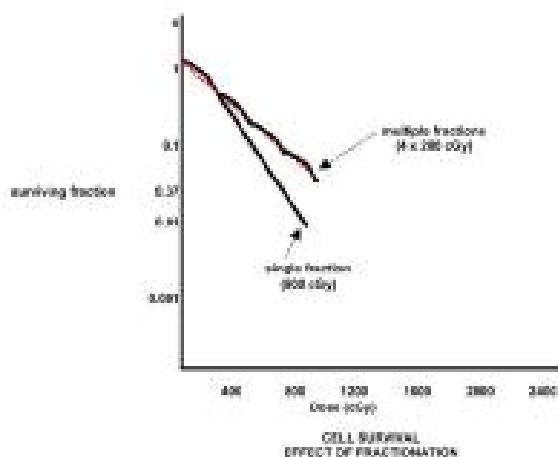
Κερματισμός της δόσης (κλασματοποίηση)

Έχει βρεθεί εμπειρικά στα 100 και πλέον χρόνια που η ιοντίζουσα ακτινοβολία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με κακοήθη νοσήματα, ότι ο κερματισμός της δόσης (δηλ. θεραπεία σε πολλές συνεδρίες, σε περίοδο αρκετών εβδομάδων), αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα για τους περισσότερους όγκους, σε σύγκριση με το αποτέλεσμα όταν η ίδια δόση δίδεται εφ' άπαξ. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι στην περίπτωση αυτή η ολική δόση που απαιτείται είναι μεγαλύτερη, για να επιτευχθεί ένα δεδομένο βιολογικό αποτέλεσμα. Αυτό οφείλεται κυρίως στους μηχανισμούς αποκατάστασης των βλαβών που έχουν τα κύτταρα και που ενεργοποιούνται μεταξύ των συνεδριών, καθώς και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που συμβαίνει ενδιάμεσα (Σχήμα 13).

Σε μια προσπάθεια να συμπεριλάβουμε τους παράγοντες που ενέχονται στο αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας, έχουμε εισάγει την έννοια της ισοδραστικής δόσης (Nominal Standard Dose, NSD), που συνδέει την ολική δόση την οποία μπορούν να ανεχθούν οι υγιείς ιστοί, με τον αριθμό των συνεδριών και τον ολικό χρόνο θεραπείας, ώστε να έχουμε «ισο-αποτελεσματικά (ισο-δραστικά) σχήματα θεραπείας», δηλ. σχήματα ακτινοθεραπείας με το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα. Η σχέση αυτή μαθηματικά εκφράζεται με την εξίσωση $D = NSD \times T^{0.11} \times N^{0.24}$, όπου D η ολική δόση, T ο ολικός χρόνος θεραπείας σε ημέρες και N ο αριθμός των συνεδριών. Η NSD λοιπόν είναι μια σταθερά που όταν πολλαπλασιασθεί με τον ολικό χρόνο και τον αριθμό συνεδριών που έχουν υψωθεί στους κατάλληλους εκθέτες, δίνει τη συνολική δόση που απαιτείται για ισοαποτελεσματική θεραπεία. Για να χρησιμοποιήσουμε την εξίσωση αυτή, προσδιορίζουμε αρχικά την αριθμητική τιμή της NSD από ένα γνωστό και αποτελεσματικό σχήμα θεραπείας. Ατυχώς, το μαθηματικό αυτό πρότυπο δεν εφαρμόζεται ικανοποιητικά σε πολλά σχήματα θεραπείας και κυρίως δεν προβλέπει τα απώτερα αποτελέσματα της ακτινοβολίας.

Μια άλλη εξίσωση που προσεγγίζει ισοαποτελεσματικά σχήματα θεραπείας βασίζεται στην καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων μετά από ακτινοβόληση με δόση D. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή η καταστροφή των κυττάρων σε χαμηλές δόσεις οφείλεται στο φαινόμενο του «απλού κτυπήματος» (single hit), ενώ σε υψηλότερες δόσεις στο φαινόμενο του «διπλού κτυπήματος» (double hit). Η εξίσωση είναι $D = NSD \times T^{0.11} \times N^{0.24}$, όπου D η ολική δόση, T ο ολικός χρόνος θεραπείας σε ημέρες και N ο αριθμός των συνεδριών.

Η NSD είναι λοιπόν μια σταθερά, που όταν πολλαπλασιασθεί με τον ολικό χρόνο και τον αριθμό συνεδριών υψούμενων στους κατάλληλους εκθέτες, δίνει τη συνολική δόση που απαιτείται για ισοαποτελεσματική θεραπεία. Για να χρησιμοποιήσουμε την εξίσωση του Ellis, προσδιορίζουμε αρχικά την αριθμητική τιμή της NSD από ένα γνωστό και αποτελεσματικό σχήμα θεραπείας, π.χ. ακτινοθεραπεία καρκίνου ουροδόχου κύστεως, που περιλαμβάνει 5 συνεδρίες ανά εβδομάδα, 2 Gy ανά συνεδρία, για συνολική θεραπεία 6 εβδομάδων. Αν υποθέσουμε ότι η θεραπεία αρχίζει Δευτέρα και τελειώνει Παρασκευή την τελευταία εβδομάδα, τότε έχουμε: ολικό χρόνο θεραπείας $T = 39$ ημέρες, 30 συνεδρίες και ολική δόση 60 Gy. Από την εξίσωση Ellis προκύπτει ότι η τιμή NSD ισούται με 17.73. Επομένως, χρησιμοποιώντας την αριθμητική τιμή της NSD από την εξίσωση Ellis μπορούμε να σχεδιάσουμε νέα σχήματα θεραπείας, που να δίνουν το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα, αλλάζοντας τον αριθμό των συνεδριών ή τη δόση ανά συνεδρία. Κύριο μειονέκτημα της εξίσωσης του Ellis είναι ότι η NSD ορίζεται μόνο στο επίπεδο αντοχής των ιστών και υπολογισμοί σε ενδιάμεσες δόσεις δεν επιτρέπουν το άθροισμα της NSD.



Σχήμα 13. Επίδραση της κλασματοποίησης της δόσης στην καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων (<http://emedicine.medscape.com/article/846797-overview>)

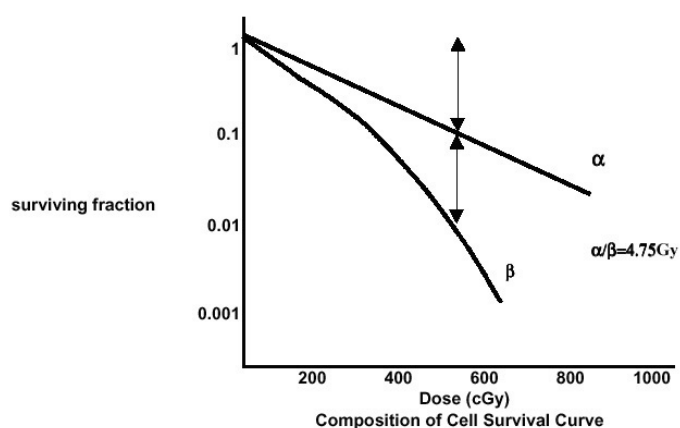
Το γραμμικό - τετραγωνικό πρότυπο (Linear-Quadratic Formula)

Το γραμμικό-τετραγωνικό πρότυπο έχει τύχει ευρείας εφαρμογής στην ακτινοβιολογία, αλλά και στην ακτινοθεραπεία. Με σχετικά απλούς μαθηματικούς τύπους περιγράφει τη σχέση της ισο-αποτελεσματικής δόσης με τη δόση ανά συνεδρία, τόσο για τους φυσιολογικούς ιστούς, όσο και για τους κακοήθεις όγκους.

Μετά από ακτινοβόληση κυττάρων με εφ' άπαξ δόση D , το ποσοστό των κυττάρων που επιβιώνουν δίνεται από τη σχέση $S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$, όπου S είναι η επιβίωση των κυττάρων μετά από δόση D και α, β είναι σταθερές σε μονάδες Gy^{-1}

και Gy^{-2} αντίστοιχα. Μετά από n συνεδρίες, με δόση D ανά συνεδρία, το τελικό βιολογικό αποτέλεσμα E ορίζεται ως $E = \alpha D + \beta D^2$. Για να γίνει πλέον κατανοητό το γραμμικό-τετραγωνικό πρότυπο, προτείνεται η απλοποίηση ότι οι ακτινικές βλάβες « αD » οφείλονται σε ταυτόχρονο κτύπημα δύο θέσεων-στόχων με ένα ιοντικό πλήγμα, ενώ οι ακτινικές βλάβες « βD^2 » σε δύο ανεξάρτητα ιοντικά πλήγματα, που ο συνδυασμός τους έχει σαν αποτέλεσμα την ακτινική βλάβη (Σχήμα 14).

Ο λόγος α/β έχει διαστάσεις δόσης, είναι χαρακτηριστικός για κάθε φυσιολογικό ή καρκινικό ιστό και δίνει τη δόση ανά συνεδρία όπου ο γραμμικός παράγοντας της βλάβης « αD » γίνεται ίσος με τον παράγοντα « βD^2 », δηλ. $\alpha d = \beta d^2$ και $d = \alpha/\beta$ (Πίνακας 4). Απλουστευμένα, θα μπορούσαμε να ορίσουμε τον λόγο α/β σαν το κλάσμα της ενδογενούς ακτινοευαισθησίας προς την ικανότητα του κυττάρου να επιδιορθώνει την βλάβη.



Σχήμα 14. Καμπύλη επιβίωσης κυττάρων και λόγος α/β
[\(<http://emedicine.medscape.com/article/846797-overview>\)](http://emedicine.medscape.com/article/846797-overview)

Συμπερασματικά, η εφαρμογή του τετραγωνικού-γραμμικού προτύπου στην ακτινοθεραπεία, θα πρέπει να γίνεται με φειδώ και από έμπειρους ακτινοθεραπευτές. Χαμηλές τιμές του λόγου α/β χαρακτηρίζουν ιστούς με βραδύ ρυθμό πολλαπλασιασμού, ενώ υψηλές τιμές ταχέως αναπτυσσόμενους ιστούς και κακοήθεις όγκους.

Πίνακας 4: Ενδεικτικές τιμές του λόγου α/β σε φυσιολογικούς ιστούς και κακοήθεις όγκους

Φυσιολογικός ιστός - Οξεία αντίδραση	α/β (Gy)
Δέρμα	5.4-18.6
Πνεύμονας (ακτινική πνευμονίτις)	8.8
Παχύ έντερο	10-11
Όρχις	12-13
Φυσιολογικός ιστός - Όψιμη αντίδραση	
Νωτιαίος μυελός	1.7-4.9
Νεφρός	1-3.5
Πνεύμονας (ίνωση)	3.8
Κακοήθεις όγκοι	
Τράχηλος μήτρας	13.9
Πνεύμονας	50 – 90
Κεφαλής-τραχήλου	6.5 – 10.3
Δέρματος	8.5
Προστάτης	1.5 - 3
Μελάνωμα	0.6
Σάρκωμα μαλακών μορίων	0.4

Οξυγόνο και ιοντίζουσα ακτινοβολία

Η διαπίστωση της σημασίας του οξυγόνου για την ανταπόκριση των φυσιολογικών ιστών, αλλά και των όγκων, στην ιοντίζουσα ακτινοβολία, είναι ταυτόχρονη με την ανακάλυψη των ακτίνων Χ. Το 1953, ο L.H. Gray και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η μη ανταπόκριση μερικών όγκων πειραματοζώων στην ακτινοθεραπεία οφειλόταν στη χαμηλή τάση του οξυγόνου στους όγκους αυτούς. Σήμερα έχειδειχθεί ότι η παρουσία του οξυγόνου είναι σημαντική για την εκδήλωση της βιολογικής δράσης των ακτίνων Χ, ενώ είναι μικρότερης σημασίας για τη βιολογική δράση που προκαλούν τα σωματίδια α.

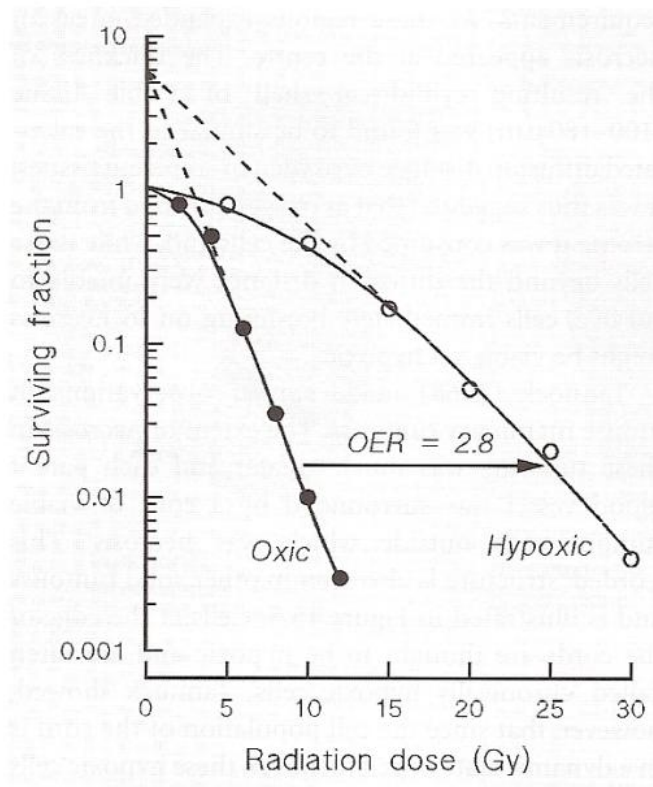
Το σχήμα 15 παρουσιάζει την καμπύλη επιβίωσης κυττάρων που ακτινοβολήθηκαν με ακτίνες Χ κάτω από συνθήκες φυσιολογικής οξυγόνωσης και κάτω από συνθήκες υποξίας. Η επαύξηση της βλάβης που προκαλεί η ιοντίζουσα ακτινοβολία με το οξυγόνο, αποτελεί τροποποιητικό παράγοντα της δόσης. Δηλαδή, η δόση της ακτινοβολίας που αποφέρει δεδομένο επίπεδο κυτταρικής επιβίωσης ελαττούται με

τον ίδιο παράγοντα σε όλα τα επίπεδα επιβίωσης. Ο όρος «λόγος επαυξήσεως της δράσης από το οξυγόνο» (oxygen enhancement ratio, OER) είναι ο λόγος της δόσης ακτινοβολίας που απαιτείται για κάποιο βιολογικό αποτέλεσμα κάτω από υποξικές συνθήκες, προς τη δόση που απαιτείται για να επιτευχθεί το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης. Για τα περισσότερα κύτταρα που ακτινοβολούνται υπό πειραματικές συνθήκες, ο λόγος αυτός έχει τιμή μεταξύ 2.5 και 3. Έχει δειχθεί επίσης ότι η τιμή του λόγου αυτού εξαρτάται και από τη φάση του κυτταρικού κύκλου που βρίσκονται τα κύτταρα όταν ακτινοβολούνται. Κύτταρα που βρίσκονται στη φάση G1 έχουν μικρότερη τιμή OER από κύτταρα που βρίσκονται στη φάση S. Επίσης, άλλοι ερευνητές παρατήρησαν διαφορά και στο σχήμα της καμπύλης επιβίωσης των κυττάρων, όταν αυτά ακτινοβολήθηκαν σε συνθήκες υποξίας.

Για να παρατηρηθεί η δράση του οξυγόνου, αυτό πρέπει να είναι παρόν κατά τη διάρκεια της έκθεσης στην ιονίζουσα ακτινοβολία ή για να είμαστε πιο ακριβείς, κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από την έκθεση στην ακτινοβολία, δηλ. μέχρι και το χρονικό διάστημα που υπάρχουν ελεύθερες ρίζες. Αναφέρουμε ότι οι ελεύθερες ρίζες έχουν χρόνο ζωής 10^{-5} δευτερόλεπτα. Το οξυγόνο αντιδρά με μια ελεύθερη ρίζα R και σχηματίζει RO₂, ένα οργανικό υπεροξειδίο που δύσκολα διασπάται. Η αντίδραση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή της χημικής δομής του υλικού που εκτίθεται στην ακτινοβολία.

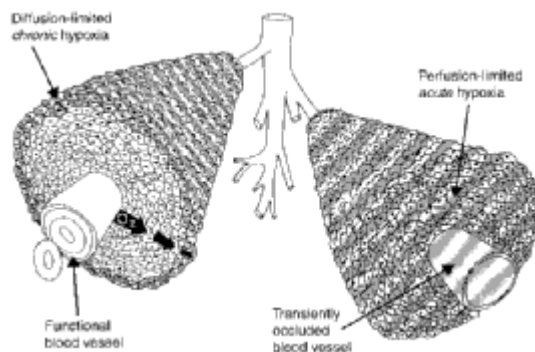
Η αντίδραση αυτή δεν λαμβάνει χώρα απουσία οξυγόνου, και στην περίπτωση αυτή, τα ιοντισμένα μόρια θα μπορούσαν να επιδιορθώσουν τη βλάβη και να συνεχίσουν να λειτουργούν φυσιολογικά. Δηλαδή πιστεύουμε ότι το οξυγόνο «μονιμοποιεί» τη βλάβη που προκαλεί η ιονίζουσα ακτινοβολία στο DNA. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό σαν «υπόθεση σταθεροποίησης της βλάβης εξαιτίας του οξυγόνου».

Η πλειονότητα των φυσιολογικών ιστών είναι καλά οξυγονωμένοι, αν και έχει δειχθεί ότι η τάση του οξυγόνου σε αυτούς δυνατόν να ποικίλλει από 1 έως 100 mmHg. Θα αναφερθούμε περιληπτικά στο πρόβλημα της υποξίας των όγκων και στην ακτινοβιολογική – ακτινοθεραπευτική του σημασία.



Σχήμα 15. Καμπύλη επιβίωσης κυττάρων μετά από ακτινοβολία τους *in vitro* σε συνθήκες καλής οξυγόνωσης και ανοξίας (G. Steel, *Basic Clinical Radiobiology*, σελ. 132)

Οι περισσότεροι όγκοι που αναπτύσσονται σε πειραματόζωα περιέχουν κατά μέσο όρο ένα ποσοστό 10 έως 15% υποξικών κυττάρων (Σχήμα 16).



Σχήμα 16. Σχηματική αναπαράσταση των περιοχών οξείας ή χρόνιας υποξίας ενός όγκου (G.G. Steel, *Basic Clinical Radiobiology*, σελ. 161)

Υπάρχουν αρκετά ερευνητικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι και οι ανθρώπινοι κακοήθεις όγκοι περιέχουν υποξικά κύτταρα, ενώ κάποιες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη της ακτινοθεραπείας αποτελούν

προγνωστικό παράγοντα για αρκετούς καρκίνους. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί και το φαινόμενο της «επανοξυγόνωσης (reoxxygenation)», κατά το οποίο ένα υποξικό κύτταρο μετατρέπεται σε ορθοξικό μετά από την ακτινοβολήση. Πιστεύουμε ότι αυτή η διαδικασία συμβαίνει και στους ανθρώπινους όγκους.

Συμπερασματικά, το αρνητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, που παρατηρείται σε υποξικούς όγκους όταν ακτινοβολούνται, μπορεί να εξηγηθεί με τη βοήθεια τεσσάρων μηχανισμών:

1. Έλλειψη οξυγόνου δεν ευνοεί τη μονιμοποίηση της βλάβης που προκαλεί η ιοντίζουσα ακτινοβολία δια μέσου των ελευθέρων ριζών στο γενετικό υλικό.
2. Η υποξία επάγει την υπερέκφραση γονιδίων, που είτε εμπλέκονται στον κυτταρικό μεταβολισμό είτε βοηθούν τα κύτταρα στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού stress.
3. Η υποξία αυξάνει τη γενετική αστάθεια των νεοπλασματικών κυττάρων.
4. Η υποξία προκαλεί υπερέκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την απόπτωση.

Στη καθημέρα κλινική πράξη, έχουμε εφαρμόσει μέχρι σήμερα τις παρακάτω μεθόδους για να παρακάμψουμε το πρόβλημα της υποξίας των όγκων:

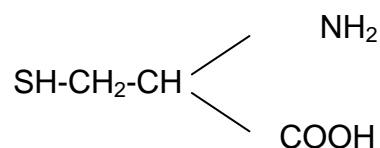
1. Διόρθωση της αναιμίας (χορήγηση σιδήρου, ερυθροποιητίνης, μετάγγιση).
2. Ακτινοθεραπεία με τη χρήση συσκευών υπερβαρικού οξυγόνου.
3. Χορήγηση στον ασθενή νιτροϊμιδαζολών (μισονιδαζόλη) ή ουσιών που μεταβάλλουν την αιματική ροή (νικοτιναμίδη).

Ακτινοπροστατευτικές ουσίες

Σαν ακτινοπροστατευτικές ουσίες ορίζουμε εκείνες τις χημικές ουσίες που περιέχουν στο μόριό τους σουλφυδριλικές ρίζες και μειώνουν τις βιολογικές δράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας.

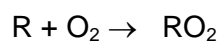
Υπάρχουν ουσίες, που αν και δεν επηρεάζουν άμεσα την ακτινοευαισθησία των φυσιολογικών κυττάρων, εν τούτοις μπορούν να προστατεύσουν το κύτταρο από τη δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, είτε γιατί προκαλούν αγγειοσύσπαση, είτε γιατί τροποποιούν (μειώνουν) τη συγκέντρωση του οξυγόνου στους φυσιολογικούς ιστούς. Και επειδή, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, τα κύτταρα είναι λιγότερα ευαίσθητα στις ακτίνες X υπό συνθήκες υποξίας, αυτό αποτελεί ένα (έμμεσο) μέτρο προστασίας. Τέτοιες ουσίες είναι το μονοξειδίο του άνθρακα, η σεροτονίνη, η επινεφρίνη και άλλες.

Η πιο αντιπροσωπευτική ακτινοπροστατευτική ουσία είναι η κυστεΐνη, η δομή της οποίας είναι:



Πρώτος ο H.M. Patt και οι συνεργάτες του έδειξαν το 1949 την ακτινοπροστατευτική δράση της κυστεΐνης σε ποντίκια. Ουσία με ανάλογες ιδιότητες είναι επίσης η κυστεαμίνη (SH-CH₂-CH₂-NH₂), που έχει δείχθει ότι μπορεί να προστατεύσει πειραματόζωα από τις παρενέργειες, όταν υποβάλλονται σε ολοσωματική ακτινοβολία.

Η κυστεΐνη και η κυστεαμίνη έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά: μια ελεύθερη σουλφυδριλική ρίζα (- SH) στο ένα άκρο του μορίου και μια ισχυρή βασική δομή, όπως μια αμίνη ή γουανιδίνη, στο άλλο άκρο, τα οποία διαχωρίζονται από μια ευθεία αλυσίδα δύο ή τριών ατόμων άνθρακα. Οι σουλφυδριλικές ουσίες είναι αποτελεσματικές ακτινοπροστατευτικές ουσίες, όταν το κύτταρο εκτίθεται σε ακτίνες X ή γ. Ο μηχανισμός δράσης τους στηρίζεται κυρίως στον «καθαρισμό» των ελεύθερων ριζών που παράγονται από την ακτινοβολία. Παρουσία οξυγόνου, συνήθως λαμβάνει χώρα η εξής αντίδραση:



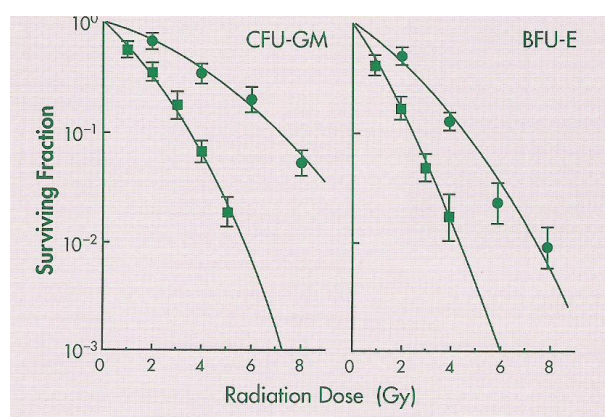
όπου R αναπαριστά την ελεύθερη ρίζα.

Το προϊόν αυτό, RO₂, το οποίο επίσης, αντιδρά πάρα πολύ εύκολα, ήδη αποτελεί ένα «νέο» μόριο στο κυτταρικό σύστημα. Οι σουλφυδριλικές ρίζες εμποδίζουν την παραπάνω αντίδραση, με το να αντιδρούν με τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται από την ιονίζουσα ακτινοβολία, ανταγωνιζόμενες το οξυγόνο. Η προστατευτική τους δράση, επομένως, προέρχεται από την ικανότητά τους να δεσμεύουν και να εξουδετερώνουν ελεύθερες ρίζες, διευκολύνοντας έτσι τη χημική αποκατάσταση του αρχικού μορίου – στόχου.

Μέχρι σήμερα, η μόνη ουσία που έχει δείξει δράση στην πρόληψη των οξειών και απώτερων παρενεργειών της ακτινοθεραπείας στον άνθρωπο, είναι η αμιφοστίνη (WR-2721, Ethyol). Σε προκλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η αμιφοστίνη προστατεύει μύες, επίμυες, ινδικά χοιρίδια, κύνες και πιθήκους από θανατηφόρες δόσεις ακτινοβολίας (Σχήμα 17). Το φάρμακο προσλαμβάνεται κυρίως από τους σιελογόνους αδένες, το μυελό των οστών, τους νεφρούς, το ήπαρ και το έντερο και επειδή είναι υδρόφιλο δεν διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε μελέτες με πειραματόζωα παρατηρήθηκε ότι το φάρμακο

προσπάτευε επιλεκτικά από την ιοντίζουσα ακτινοβολία μόνο τους υγιείς ιστούς και όχι τους εμφυτευμένους όγκους.

Αν και η αμιφοστίνη έχει μικρό χρόνο ημιζωής στο αίμα, εν τούτοις, παρατηρείται παρατεταμένη παραμονή του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στους υγιείς ιστούς. Στα πρώτα 30 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αμιφοστίνης, η πρόσληψη του φαρμάκου από τους υγιείς ιστούς, όπως οι σιελογόνοι αδένες, το ήπαρ, οι νεφροί, η καρδιά και ο μυελός των οστών, ήταν μέχρι και 100-πλάσια έναντι της πρόσληψής του από τον όγκο.



Σχήμα 17. Καμπύλη επιβίωσης πρόδρομων κυττάρων μυελού των οστών ποντικού. Οι κύκλοι εκπροσωπούν κύτταρα ποντικών, στους οποίους χορηγήθηκε αμιφοστίνη 30 λεπτά πριν την ακτινοθεραπεία.

Η επιλεκτική προστασία είναι, εν μέρει, αποτέλεσμα των διαφορών στο pH και στη συγκέντρωση της αλκαλικής φωσφατάσης στο ενδοθήλιο των τριχοειδών και στην κυτταρική μεμβράνη. Οι συνθήκες αυτές ευνοούν την πρόσληψη της αμιφοστίνης και την μετατροπή της σε δραστική προστατευτική θειόλη, στους υγιείς ιστούς. Η αμιφοστίνη δηλ. είναι προφάρμακο. Με τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης αποφωσφορυλιώνεται και μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη WR-1065 [$\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_3 - \text{NH} (\text{CH}_2)_2 - \text{SH}$], που είναι χημικά ένα ενεργό σουλφυδρυλικό μόριο, δομής ανάλογης των ενδογενών πολυαμινών. Μόλις βρεθεί μέσα στο ακτινοβολημένο φυσιολογικό κύτταρο, η ουσία WR-1065 μεταβολίζεται περαιτέρω σε δισουλφίδιο και ενεργεί ως «εξολοθρευτής» ελεύθερων ριζών, με αποτέλεσμα την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA, που προκλήθηκαν από την ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσεως II διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης αμιφοστίνης και συνδυασμένης ακτινοχημειοθεραπείας σε ασθενείς με όγκους κεφαλής και τραχήλου, καθώς και σε ασθενείς με όγκους ελάσσονος

πυέλου. Συμπερασματικά, η αμιφοστίνη μείωσε στατιστικά σημαντικά την ξηροστομία που προκαλεί η ακτινοβολία, ενώ διατηρήθηκε αμετάβλητη η αποτελεσματικότητα της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Στις κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν με ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη θεραπεία με ακτινοβολία και αμιφοστίνη, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις προστατευτικής δράσης του φαρμάκου επί του όγκου.

Αγγειογένεση

Ο όρος «αγγειογένεση» εμφανίσθηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1935, για να περιγράψει το σχηματισμό νέων αγγείων στον πλακούντα. Σήμερα, η αγγειογένεση ορίζεται σαν η διαδικασία κατά την οποία νέα αιμοφόρα αγγεία σχηματίζονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προϋπαρχόντων αγγείων, τα οποία προήλθαν από την *in situ* διαφοροποίηση των πρόδρομων μεσεγγυματικών κυττάρων (vasculogenesis ή πρωτογενής αγγειογένεση). Η διαδικασία της αγγειογένεσης είναι σημαντική κατά την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ιστών του οργανισμού και αποτελεί το κύριο μέσο με το οποίο το έμβρυο αναπτύσσεται σαν ένας τρισδιάστατος οργανισμός.

Στούς ενήλικες οργανισμούς, η αγγειογένεση εμφανίζεται σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, φυσιολογική αγγειογένεση εμφανίζεται κατά το σχηματισμό του ωχρού σωματίου, την επούλωση των πληγών και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Στις περιπτώσεις αυτές η αγγειογένεση είναι αυστηρά ελεγχόμενη: ενεργοποιείται για σύντομα, συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα και μετά αναστέλλεται πλήρως. Από την άλλη πλευρά, όταν η αγγειογένεση εμπλέκεται σε παθολογικές καταστάσεις, είναι συνεχής και δεν υπόκειται σε κανένα έλεγχο: όπως στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την ψωρίαση και το σκληρόδερμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αγγειογένεση δεν ακολουθεί ούτε κυκλικό ούτε χρονοθετημένο σχήμα, που θα οδηγήσει σε ήρεμη και σταθερή νέο-αγγείωση. Αντίθετα, υπάρχει έντονος ρυθμός πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων (30 – 40 φορές υψηλότερος!) και συνεχής εκφυλισμός και επαναδημιουργία νέων αγγείων.

Αντικείμενο εντατικής μελέτης στη σύγχρονη ογκολογία αποτέλεσε η διαπίστωση ότι η αγγειογένεση συνδέεται με την ανάπτυξη των όγκων και αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη μετάσταση των κακοήθων όγκων. Επιπλέον η ικανότητα για αγγειογένεση έχει σχέση με το βαθμό της κακοήθειας του όγκου. Ένας όγκος πρέπει διαρκώς να διεγείρει την ανάπτυξη

νέων αιμοφόρων αγγείων, προκειμένου να αναπτυχθεί. Επίσης τα νέα αιμοφόρα αγγεία που αναπτύσσονται μέσα στην καρκινική μάζα διευκολύνουν την είσοδο των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία και την αιματογενή τους διασπορά σε άλλο, απομακρυσμένο όργανο.

Επειδή η κατανόηση των μονοπατιών που οδηγούν στην αγγειογένεση δεν είναι πλήρης, τα τελευταία χρόνια γίνονται εντατικές προσπάθειες μελέτης της αγγειογένεσης σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Έχει δειχθεί ότι κακοήθεις όγκοι σε καλλιέργειες οργάνων δεν μεγαλώνουν πέρα από 1-2 mm και όγκοι χωρίς αγγείωση αυξάνονται μόνο περιφερειακά και αναπτύσσουν νεκρωτικό πυρήνα. Οι *in vitro* αυτές παρατηρήσεις επιβεβαιώθηκαν *in situ*, όπου όγκοι αναπτύσσονταν μέχρι 1-2 mm και παρέμεναν εντοπισμένοι. Μελέτες *in vivo* έδειξαν πως ήταν δυνατή η ανίχνευση καρκινικών κυττάρων μόνο ως 100 μm απόσταση από το πλησιέστερο αγγείο και ότι αναπτυσσόταν κυλινδρικά γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία. Γιατί μόνον έτσι τα καρκινικά κύτταρα έχουν επαρκή προμήθεια σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, καθώς και τη δυνατότητα να απομακρύνουν τα προϊόντα του μεταβολισμού. Έτσι, γίνεται φανερό ότι η αγγειογένεση αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη των καρκινικών όγκων. Έχει βρεθεί ότι η ανάπτυξη των γλοιωμάτων συσχετίζεται με αυξημένη αγγειογένεση, όπως επίσης και η ανάπτυξη του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του μαστού.

Έχει δειχθεί από αρκετούς ερευνητές ότι τα καρκινικά κύτταρα παράγουν αυξητικούς παράγοντες που δρουν στο ενδοθήλιο και επομένως επάγουν άμεσα την αγγειογένεση. Έχει επίσης δειχθεί ότι και το ενδοθήλιο των αγγείων που βρίσκεται μέσα στον όγκο παρουσιάζει φαινοτυπικές διαφορές από το φυσιολογικό, όπως:

- ◆ Υψηλότερος ρυθμός πολλαπλασιασμού,
- ◆ Διαφορική έκφραση αντιγόνων κυτταρικής επιφάνειας, και
- ◆ Υψηλότερη έκφραση του υποδοχέα FGF στο διαφοροποιημένο επιθήλιο.

Στα αιμοφόρα αγγεία των όγκων έχει βρεθεί ότι η βασική μεμβράνη έχει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις υαλουρονικού οξέος και χαμηλότερες θειωμένων πρωτεογλυκανών. Στα αγγεία των όγκων παρατηρείται επίσης αυξημένη διαπερατότητα, πιθανόν λόγω της αλλαγής στη δομή της βασικής μεμβράνης

ή λόγω αυξημένης πίεσης των υγρών του συνδετικού ιστού, αποτέλεσμα της απουσίας λεμφικών αγγείων και του οιδήματος που δημιουργείται. Στην αγγειακή διαπερατότητα συμβάλλει επίσης η έκλυση από τα καρκινικά κύτταρα αυξητικών παραγόντων, όπως του αγγειακού παράγοντα διαπερατότητας και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα.

Με τρισδιάστατα εκμαγεία έχει μελετηθεί μακροσκοπικά η αγγείωση των όγκων και ιδιαίτερα κάποιες παράμετροί της, όπως η αγγειακή πυκνότητα, οι διακλαδώσεις, το μήκος και η διάμετρος των αγγείων, οι διατριχοειδικές αποστάσεις κ.α. Παρ'όλο που η αγγειακή πυκνότητα είναι υψηλή στους όγκους, η αιματική ροή δεν είναι αποτελεσματική. Γι' αυτό πιθανόν ευθύνονται τα εκτεταμένα κολποειδή τριχοειδικά δίκτυα και οι νεκρωτικές περιοχές.

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί, οι οποίοι αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της νέο-αγγείωσης των όγκων, φαίνεται να είναι όμοιοι με άλλες αγγειογενετικές διαδικασίες. Τα ρυθμιστικά βήματα σ'αυτή τη σύνθετη διαδικασία γεγονότων δεν έχουν τελείως καθοριστεί, αλλά ενδείξεις υποθέτουν ότι επέρχονται με μια αλληλουχία, έτσι ώστε παρέμβαση σε ένα βήμα μπορεί να είναι αρκετή για να τροποποιήσει την νέο-αγγείωση. Τα φυσιολογικά αγγεία είναι γενικά σταθερά και το ερέθισμα, το οποίο προκαλεί την νέο-αγγείωση, φαίνεται να προέρχεται από μια εξωγενή πηγή, η οποία πιθανόν να προέρχεται από τα κύτταρα του όγκου ή να κατευθύνεται προς τα κύτταρα του όγκου και να δρα κατά κύριο λόγο μέσω των ενδοθηλιακών κυττάρων. Εν τούτοις, τα κύτταρα του όγκου ίσως δεν είναι η μόνη πηγή αγγειογενετικών μηνυμάτων εντός του όγκου. Ο όγκος στρατολογεί μακροφάγα και μαστοκύτταρα, τα οποία έχουν επίσης αγγειογενετικές ικανότητες. Επίσης, τα κύτταρα του όγκου είναι ικανά να επάγουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσα στον όγκο, ώστε να εκκρίνουν αγγειογενετικά μόρια.

Ιοντίζουσα ακτινοβολία και αγγειογένεση

Αναφέρθηκε ήδη ότι η ανάπτυξη και η μετάσταση των κακοήθων όγκων εξαρτώνται από το βαθμό της νεοαγγείωσης, την οποία εξασφαλίζουν τα αγγεία του ξενιστή. Χωρίς αυτά τα νεοσχηματιζόμενα αγγεία, οι συμπαγείς όγκοι φθάνουν μέχρι διάμετρο 1-2 mm, αποτυγχάνουν να διηθήσουν τους πέριξ ιστούς ή να δώσουν απομεμακρυσμένες μεταστάσεις και έτσι πεθαίνουν. Η νέο-αγγείωση του όγκου

διαφέρει από τις άλλες αγγειογενετικές διαδικασίες στο ότι δεν αυτοπεριορίζεται, αλλά συνεχίζεται μέχρις ότου ο όγκος παύσει να αναπτύσσεται για οποιαδήποτε λόγο. Έτσι, γίνεται αντιληπτό ότι η παρεμπόδιση της νέο-αγγείωσης των όγκων θα μπορούσε να έχει πρακτική εφαρμογή τόσο στη θεραπευτική αντιμετώπιση, όσο και στην πρόληψη του καρκίνου.

Η ακτινοβολία Χ επηρεάζει σε πολλά *in vivo* συστήματα την αγγειογένεση σε σημαντικό βαθμό και με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Στο μοντέλο της χοριοαλλαντοϊκής μεμβράνης εμβρύου όρνιθας (CAM), ακτινοβολήση με δόση μεγαλύτερη από 5 Gy επιφέρει αρχική μείωση της πυκνότητας των αγγείων, που όμως φαίνεται να αναστρέφεται σε μεγαλύτερους χρόνους, πιθανά μέσω επαγωγής της έκφρασης αγγειογενετικών μορίων. Σε *in vitro* πειράματα ακτινοβολήσης ενδοθηλιακών κυττάρων, παρατηρείται αναστολή του πολλαπλασιασμού, της προσκόλλησης, της μετανάστευσης και της διαφοροποίησής τους προς σχηματισμό αυλών. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα οι διαφορετικοί πληθυσμοί κυττάρων διαφέρουν τόσο στις λειτουργίες, όσο και στις αποκρίσεις τους στην ακτινοβολία. Τα αγγεία των κακοήθων όγκων είναι πιο ευαίσθητα στην ακτινοβολία, λόγω του ταχύτατου πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έχει αναφερθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων αυτών πολλαπλασιάζονται 20-2.000 φορές γρηγορότερα από τα φυσιολογικά. Σε *in vitro* πειράματα, η ευαισθησία των ενδοθηλιακών κυττάρων στην ακτινοβολία επηρεάζεται άμεσα από τις συνθήκες του περιβάλλοντος. Αυξητικοί παράγοντες, όπως ο bFGF, καθώς και κάποιες πρωτεΐνες του εξωκυτταρικού υλικού, όπως η λαμινίνη, μπορεί να προστατεύουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την τοξική δράση της ακτινοβολίας.

Η ακτινοβολία επιδρά και στην έκφραση αυξητικών παραγόντων από διάφορα είδη κυττάρων, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει και λειτουργίες ενδοθηλιακών κυττάρων ή την αγγειογένεση *in vivo*. Επίσης, επηρεάζει και την έκφραση πρωτεϊνών του εξωκυτταρικού υλικού και τη σύστασή του, γεγονός που επίσης μπορεί να καθορίζει τη δημιουργία νέων αγγείων στον ιστό. Έχουν παρατηρηθεί σημαντικά διαφορετικές επιδράσεις της ακτινοβολίας στη σύσταση του εξωκυτταρικού υλικού σε διαφορετικούς ιστούς, οι οποίες ίσως εξηγούνται από το γεγονός ότι η ακτινοβολία είναι δυνατόν να επηρεάζει διαφορετικά είδη κυττάρων του ίδιου ιστού με διαφορετικό τρόπο.

4. ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

4.1. Ακτινοευαισθησία

Με τον όρο «ακτινοευαισθησία» εκφράζουμε το βαθμό της κυτταρικής βλάβης που προκαλεί η ιοντίζουσα ακτινοβολία, τόσο στους φυσιολογικούς ιστούς, όσο και στους όγκους που προέρχονται από αυτούς. Στην κλινική πράξη, ο όρος αυτός είναι σχετικός: «υψηλής ακτινοευαισθησίας» ιστοί είναι εκείνοι με μικρό χρόνο διπλασιασμού των κυττάρων τους, όπως π.χ. κύτταρα του μυελού των οστών και κύτταρα του βλεννογόνου του γαστρεντερικού συστήματος, «μέτριας ακτινοευαισθησίας» είναι το ήπαρ, ο πνεύμονας, το δέρμα και το κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ «μικρής ακτινοευαισθησίας» είναι τα οστά και ο συνδετικός ιστός.

Στην κλινική πράξη, δίνουμε μεγάλη σημασία όχι μόνο στο χρόνο εμφάνισης των παρενεργειών (κατά ή μετά την ακτινοθεραπεία), αλλά και στο βαθμό βαρύτητας των παρενεργειών. Αδρά, χωρίζουμε τις παρενέργειες σε οξείες (εκείνες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε διάστημα μέχρι 6 μήνες – κατ' άλλους μέχρι 12 μήνες, μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας) και σε απώτερες (εκείνες που εμφανίζονται μετά από 12 μήνες μέχρι και χρόνια). Η πιθανότητα εμφάνισης απώτερης παρενέργειας δεν προϋποθέτει την εμφάνιση οξείας παρενέργειας.

Ακτινοευαισθησία φυσιολογικών ιστών και οργάνων

Αιμοποιητικός ιστός

Ο μυελός των οστών θεωρείται ο πλέον ακτινοευαίσθητος ιστός και το λεμφοκύτταρο του περιφερικού αίματος το πιο ακτινοευαίσθητο κύτταρο. Εφ'άπαξ ολοσωματική δόση 4 Gy στον άνθρωπο θα αποβεί θανατηφόρος στο 50% των εκτειθέμενων σε αυτή τη δόση. Ο θάνατος θα προέλθει κυρίως από μυελοτοξικότητα, που θα εκδηλωθεί κλινικά με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Στην καθ'ημέρα κλινική πράξη, όπου στο ακτινοθεραπευτικό πεδίο περιλαμβάνεται ελάχιστο ή και καθόλου τμήμα μυελού των οστών, μυελοτοξικότητα δυνατόν να εμφανιστεί, αλλά όχι σε επίπεδα απειλητικά για τη ζωή. Εμφάνιση λευκοπενίας είναι συνηθισμένη και οφείλεται κυρίως στη κυκλοφορία του αίματος μέσα από το ακτινοθεραπευτικό πεδίο. Όταν η κλινική ένδειξη επιβάλλει και προτιθέμεθα να εφαρμόσουμε τεχνικές ολοσωματικής ή ημισωματικής ακτινοβολίας (σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης μυελού σε ασθενείς με λέμφωμα ή λευχαιμία, πολλαπλές οστικές μεταστάσεις σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη, πνεύμονος, μαστού), είμαστε ήδη

ευαισθητοποιημένοι για πιθανή βλάβη του αιμοποιητικού ιστού και χρησιμοποιούμε για την πρόληψη και αντιμετώπιση της μυελοτοξικότητας ποικίλα υποστηρικτικά μέσα, όπως αντιβιοτικά, αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες και μεταγγίσεις.

Αγγεία

Τα τριχοειδή παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξημένη διαπερατότητα, που μπορεί να οδηγήσει σε μικροοιδήματα και ίσως και στην καταστροφή τους. Επιπλέον, η βασική μεμβράνη των τριχοειδών γίνεται παχύτερη, γεγονός που δυσχεραίνει τη διάχυση του οξυγόνου, του διοξειδίου του άνθρακα και άλλων μεταβολιτών. Ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνεται και δημιουργούνται τριχοειδή με ακανόνιστο σχήμα και διάμετρο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των αγγείων και ίνωση. Σε αντίθεση με τα τριχοειδή, η ευαισθησία που εμφανίζουν οι αρτηρίες στην ακτινοβολία δε διαρκεί πολύ. Οι αρτηρίες μεγάλης διαμέτρου είναι πολύ ανθεκτικές, αν και τα ενδοθηλιακά τους κύτταρα δε μένουν ανεπηρέαστα. Αυτό που δεν παρατηρείται στις μεγάλες αρτηρίες είναι κατάρρευση του αγγειακού τοιχώματος. Τα ίδια ισχύουν και για τις φλέβες.

Γονάδες

Ακτινοβολία των όρχεων ή των ωοθηκών δυνατόν να επιφέρει μόνιμη βλάβη της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Έχει παρατηρηθεί ότι δόση στον όρχη μέχρι 1 Gy δυνατόν να καταστρέψει την πρωτογενή σπερματογονία – αλλά σπάνια παρατηρούμε πλήρη εξαφάνιση των σπερματοζωαρίων στην εξέταση σπέρματος με αυτή τη δόση. Τα κύτταρα του Leyding δεν είναι τόσο ακτινοευαίσθητα και έτσι δεν υπάρχει εξάλειψη ή αλλοίωση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.

Σε γυναίκες με καρκίνο μαστού, έχουν χορηγηθεί στις ωοθήκες εφ'άπαξ δόσεις 4-5 Gy με σκοπό την πρόκληση εμμηνόπαυσης, αλλά ένα ποσοστό 30% αυτών των γυναικών εξακολουθούν να έχουν κανονική έμμηνο ρύση. Αντίθετα, γυναίκες που έλαβαν κλασματικοποιημένη δόση 10-12 Gy παρουσίασαν οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως σε ποσοστό 100%. Το 2005, οι ερευνητές H. Wallace και συν. από το Ηνωμένο Βασίλειο παρουσίασαν μέθοδο υπολογισμού της πιθανότητας πρόκλησης στειρώσεως σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ελάσσονος πυέλου.

Νευρικός ιστός

Η αντίδραση του νευρικού ιστού στην ιονίζουσα ακτινοβολία είναι ενδιαφέρουσα για δύο κυρίως λόγους: Πρώτον, οι βλάβες που προκαλούνται είναι συνήθως μη

αναστρέψιμες και δεύτερον, η ακτινοθεραπεία εξακολουθεί να αποτελεί – μετά τη χειρουργική, την κύρια θεραπεία στην αντιμετώπιση των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου. Ακτινοβολία του εγκεφάλου επιφέρει άμεσες βλάβες τόσο στα νευρικά κύτταρα, όσο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Δυνατόν να εμφανισθεί οίδημα και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Σαν απώτερες παρενέργειες περιγράφονται η απομυελινοποίηση, η πλήρης καταστροφή των αγγείων με ανάπτυξη ινώδους ιστού και τελικά, η νέκρωση της εγκεφαλικής ουσίας εάν η δόση είναι αρκετά υψηλή. Υπάρχουν κλινικά δεδομένα τα οποία επιτρέπουν τον υπολογισμό της πιθανότητας εμφάνισης νέκρωσης, ανάλογα με τη χορηγούμενη ολική δόση και τον ολικό χρόνο θεραπείας. Σαν πλέον ακτινοευαίσθητα τμήματα του εγκεφάλου θεωρούνται ο υποθάλαμος, το στέλεχος και το ανώτερο τμήμα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.

Ακτινοβολία του νωτιαίου μυελού με υψηλές δόσεις δυνατόν να επιφέρει μόνιμη βλάβη, που εκδηλώνεται κλινικά με σύνδρομο γνωστό σαν ακτινική μυελίτιδα. Η ακτινοευαίσθησία του νωτιαίου μυελού εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, όπως π.χ. το μήκος του μυελού που ακτινοβολείται, η κλασματοποίηση που εφαρμόστηκε και η ολική δόση που χορηγήθηκε. Οι ακτινοθεραπευτές ακολουθούν τον κανόνα των «40 Gy, σε 20 συνεδρίες, σε μήκος μυελού που δεν υπερβαίνει τα 10 εκ.». Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα, είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι εφ'άπαξ δόση 10 Gy, χορηγούμενη σε όλο το μήκος του νωτιαίου μυελού, (όπως σε περιπτώσεις ολοσωματικής ακτινοθεραπείας), σπάνια συνεπάγεται την εμφάνιση ακτινικής μυελίτιδας. Επίσης, σε παιδιά με μυελοβλάστωμα, όπου εφαρμόζεται προφυλακτικά ακτινοθεραπεία όλου του νωτιαίου μυελού με δόσεις 30-35 Gy, σε χρονικό διάστημα 3-5 εβδομάδων (15 - 25 συνεδρίες) η πιθανότητα εμφάνισης ακτινικής μυελίτιδας είναι εξαιρετικά μικρή.

Η ανοχή των νευρικών πλεγμάτων και των νευρικών ριζών στην ιονίζουσα ακτινοβολία είναι παρόμοια εκείνης του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού: Δόση 60 Gy σε 30 συνεδρίες συνοδεύεται από 5% πιθανότητα βλάβης, που εκδηλώνεται με κινητικές και αισθητικές διαταραχές.

Δέρμα

Από ιστορικής πλευράς, η αντίδραση του δέρματος στην ιονίζουσα ακτινοβολία χρησίμευσε τα πρώτα χρόνια της ακτινοθεραπείας σαν «βιολογικό δοσίμετρο» για τον καθορισμό της χορηγούμενης δόσης. Τα σύγχρονα υπερδυναμικά μηχανήματα ακτινοθεραπείας (γραμμικοί επιταχυντές, κοβάλτιο) δεν προκαλούν σοβαρές

παρενέργειες από το δέρμα, λόγω του ότι η μέγιστη εναπόθεση ενέργειας λαμβάνει χώρα κάτω από την επιφάνεια του δέρματος, σε βάθος τουλάχιστο 1 εκ.

Κύριες οξείες παρενέργειες από το δέρμα είναι το ερύθημα ποικίλου βαθμού, που δυνατόν να οδηγήσει σε επιθηλιόλυση. Σαν απώτερες παρενέργειες περιγράφονται η ίνωση, η υπερπλασία των αγγείων (που συνήθως εμφανίζεται σαν τηλεαγγειεκτασία) και η μελάγχρωση του δέρματος. Εάν το δέρμα λάβει μεγάλη δόση μετά την εμφάνιση της επιθηλιόλυσης, τότε δυνατόν να εμφανισθεί ακόμη και νέκρωση του υποδορίου ιστού. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι και οι ιδρωτοποιοί αδένες, οι σμηγματογόνοι αδένες και οι θύλακες των τριχών υφίστανται επίσης βλάβες από την ιοντίζουσα ακτινοβολία. Αναφερόμαστε ιδιαίτερα στην αλωπεκία του τριχωτού της κεφαλής, την οποία εμφανίζουν ασθενείς υποβαλλόμενοι σε ακτινοθεραπεία εγκεφάλου για πρωτοπαθείς ή μεταστατικούς όγκους του εγκεφάλου. Η αλωπεκία αυτή επηρεάζει τα μέγιστα την ποιότητα ζωής τους, λόγω του ότι μεταβάλλει την (αισθητική) εμφάνισή τους και τις κοινωνικές τους συνήθειες.

Οφθαλμός

Το πλέον ακτινοευαίσθητο τμήμα του οφθαλμού είναι ο φακός. Ακτινοβολία του φακού συνεπάγεται την εμφάνιση καταρράκτη, ο οποίος, στις περισσότερες περιπτώσεις, αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Έχει βρεθεί ότι η ελάχιστη εφ' άπαξ δόση για την πρόκληση καταρράκτη είναι 2 Gy. Οι χιτώνες του βολβού είναι οι πλέον ακτινοάντοχοι.

Γαστρεντερικό σύστημα

Θα αναφερθούμε μόνο στις παρενέργειες που εμφανίζονται από την ακτινοβολία στο ορθό, μια που αυτό το τμήμα του εντέρου «καθορίζει» τη μέγιστη επιτρεπόμενη δόση που χορηγούμε σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας, ουροδόχου κύστεως ή προστάτη. Οι οξείες παρενέργειες περιλαμβάνουν διάρροιες, τεινεσμό και αιμορραγία. Οι απώτερες παρενέργειες χρήζουν ιδιαίτερης μνείας και περιλαμβάνουν στένωση του αυλού του εντέρου (λόγω ανάπτυξης ινώδους ιστού), χρόνιας διάρροιας, πρωκτίτιδος, αιμορραγίας ακόμη και δημιουργίας συριγγίου. Για την αντιμετώπιση των παρενεργειών αυτών δυνατόν να απαιτηθεί μέχρι και κολοστομία.

Οστά

Αναφερόμαστε ιδιαίτερα στην ακτινοβολία των οστών σε περιπτώσεις παιδιατρικών όγκων του μυοσκελετικού συστήματος, όταν πρέπει να ακτινοβολήσουμε την επίφυση, πριν τη σύγκλεισή της. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της

ανάπτυξης του οστού και την παραμόρφωση του σκελετού. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται σήμερα με τη χρήση μηχανημάτων υψηλής ενέργειας (γραμμικοί επιταχυντές), με τον προσεκτικό σχεδιασμό της θεραπείας και με τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης.

Πνεύμονας

Οι πνεύμονες είναι ευαίσθητα, βραδέως αντιδρώντα όργανα στην ιοντίζουσα ακτινοβολία. Πρώιμα πλήττονται τα κύτταρα του τύπου II που υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγουν σουρφακτάνη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Πιθανολογούμε ότι η ιοντίζουσα ακτινοβολία, εκτός από το κυτταρικό θάνατο που προκαλεί, επάγει και την παραγωγή κυττοκινών, όπως ιντερλευκίνη 1α και παράγοντα αύξησης των όγκων τύπου α και β1. Παρατηρείται πνευμονίτιδα (είτε κατά τη διάρκεια, είτε 2 έως 6 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας) και στη συνέχεια πνευμονική ίνωση. Κατά την ακτινοβολία των δύο πνευμόνων, όπως συμβαίνει στην ολοσωματική ή ημισωματική ακτινοβολία, η εφ' άπαξ δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7 Gy, ενώ σε συνήθη κλασματοποίηση για θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα η δόση στον υγιή πνεύμονα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 – 25 Gy, όταν χορηγείται μέσα σε διάστημα τριών ή τεσσάρων εβδομάδων.

Νεφρός

Η ακτινοβολία προκαλεί κυρίως ενδαρτηρίτιδα των μικρών αρτηριών και σπειραματική σκλήρυνση. Δόση ίση ή μεγαλύτερη των 20 Gy, χορηγούμενη κλασματοποιημένα σε 5 εβδομάδες, είναι δυνατό να προκαλέσει μετακινική νεφρίτιδα με κλινικά συμπτώματα και σημεία αρτηριακής υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας, αναιμίας και τελικά να επιφέρει το θάνατο από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Κατά την ακτινοβολία όγκων της άνω κοιλίας (π.χ. όγκοι παγκρέατος, μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο στομάχου) θα πρέπει να μεριμνούμε ώστε να ακτινοβολείται μόνο μικρό τμήμα των νεφρών, δεδομένου ότι έτσι μπορεί να μην εμφανισθεί τελικά νεφρική ανεπάρκεια.

Ακτινοευαισθησία των όγκων

Σήμερα είναι αποδεκτοί τρεις ορισμοί της ακτινοευαισθησίας των όγκων:

Κλινικός ορισμός. Από κλινικής πλευράς ένας όγκος είναι ακτινοευαίσθητος, όταν μπορεί να καταστραφεί με δόσεις που γίνονται «ανεκτές» από τους γύρω από τον όγκο φυσιολογικούς ιστούς.

Παθολογοανατομικός ορισμός. Ακτινοευαίσθητος είναι ο όγκος στον οποίο η ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλεί κυτταρικό θάνατο.

Ακτινοβιολογικός ορισμός. Η ακτινοευαίσθησία εκφράζεται με τις καμπύλες επιβίωσης των κυτταρικών πληθυσμών μετά από έκθεσή τους σε διαφορετικές δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας.

Έχει επικρατήσει η ενδογενής ακτινοευαίσθησία του κυττάρου να μετρείται με το κλάσμα επιβίωσης μετά από χορήγηση εφ' άπαξ δόσης 2 Gy (SF2), μια που αυτή είναι η δόση που κυρίως χρησιμοποιούμε ανά συνεδρία στην κλινική πράξη. Επίσης, η δόση αυτή επιτρέπει να εκτιμήσουμε το αρχικό τμήμα της καμπύλης επιβίωσης των κυττάρων, το σχήμα του οποίου επηρεάζεται από ενδογενείς κυτταρικούς παράγοντες, όπως είναι η ικανότητα επιδιόρθωσης της βλάβης. Έτσι, ακόμη και μικρές διαφορές στο αρχικό τμήμα της καμπύλης ενισχύονται κατά τη διάρκεια της κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι για όγκους που δεν «ανταποκρίνονται» στην ακτινοθεραπεία (π.χ. μελάνωμα), η τιμή του SF2 είναι υψηλότερη εκείνων που «ανταποκρίνονται» (π.χ. μικροκυτταρικό πνεύμονος), παρά το γεγονός ότι δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα αυστηρή σχέση μεταξύ της τιμής αυτής και του ιστολογικού τύπου.

Πρόσφατα τα ευρήματα αυτά επαληθεύθηκαν με κλινικο-εγαστηριακά πειράματα, όπου αντί για κυτταρικές σειρές χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα κύτταρα από βιοψίες όγκων, λαμβάνοντας έτσι υπόψη και τις διαφορές στην ακτινοευαίσθησία που οφείλονται στο μικρο-περιβάλλον του όγκου (πρωτογενείς καλλιέργειες). Πρωτεργάτες της έρευνας αυτής θεωρούνται η M. West και οι συνεργάτες της, στο Manchester της Αγγλίας. Χρησιμοποιώντας πάλι τη μέθοδο των κυτταροκαλλιεργειών, έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της τιμής SF2 και της πιθανότητας εμφάνισης τοπικής υποτροπής και της επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Χαμηλή τιμή SF2 συσχετιζόταν με μεγαλύτερη επιβίωση. Το μεγάλο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν είναι δυνατόν να καλλιεργηθούν καρκινικά κύτταρα από όλους τους όγκους, και επίσης, παραμονή των κυττάρων σε καλλιεργητικό υλικό για 2 έως 4 εβδομάδες τα απομακρύνει από τις πραγματικές, in vivo συνθήκες πολλαπλασιασμού (και διαβίωσης). Έχουν προταθεί σαν μέθοδοι καλλιέργειας των καρκινικών κυττάρων πριν την ακτινοβολία τους, πρώτον, η μέθοδος ανάπτυξης σε υλικό που επιτρέπει την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων και δεύτερον, η μέθοδος υποδόριας εμφύτευσης των καρκινικών κυττάρων σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια.

Στην προσπάθειά τους οι διάφοροι ερευνητές να αναπτύξουν μια γρήγορη εργαστηριακή μέθοδο μέτρησης της ενδογενούς ακτινοευαίσθησίας με σκοπό την

κλινική εφαρμογή της, εφάρμοσαν και έμμεσες μεθόδους μέτρησης της επιβίωσης των κυττάρων μετά από ακτινοβολία. Αναφέρουμε εδώ ενδεικτικά τη μέθοδο των μικροπυρηνίσκων, που παρουσιάστηκε από τους Fenech και Morley το 1985. Ο αριθμός των μικροπυρηνίσκων που ανιχνεύονται στο κύτταρο μετά την ακτινοβόλησή του, βρίσκεται σε γραμμική σχέση με τη δόση της ακτινοβολίας και αντικατοπτρίζει το βαθμό της ακτινοευαισθησίας τόσο *in vitro*, όσο και *in situ*.

Κλινικά η ακτινοευαισθησία μπορεί να μετρηθεί με την επί τοις % αναλογία των ανταποκρίσεων σε σχέση με τη δόση, από το ρυθμό μείωσης των διαστάσεων ενός όγκου κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και από την «ακτινοϊασιμότητα», η οποία μετρείται με την επιβίωση. Εν τούτοις, η ακτινοευαισθησία δεν είναι πάντοτε ανάλογη με την επιβίωση. Έτσι π.χ. το πολλαπλούν μυέλωμα, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα ή τα λεμφώματα είναι ακτινοευαίσθητα, όχι όμως και ακτινοϊάσιμα. Είναι γνωστό ότι για κάθε είδος νεοπλασματος υφίσταται βαθμός ακτινοευαισθησίας που το χαρακτηρίζει, δεν υπάρχει όμως μια προκαθορισμένη θανατηφόρα δόση για κάθε είδος νεοπλασματος και τέλος, μικρό ποσοστό των όγκων δεν συμπεριφέρεται όπως η υπόλοιπη ομάδα (ετερογένεια).

Οι παρακάτω παράγοντες επηρεάζουν την ακτινοευαισθησία των όγκων:

α) Ο ιστός προελεύσεως του όγκου (μητρικό κύτταρο), π.χ. οι όγκοι από το αιμοποιητικό και το λεμφοποιητικό σύστημα καθώς και όγκοι των γονάδων είναι ακτινοευαίσθητοι, ενώ αντίθετα οι όγκοι του συνδετικού είναι ακτινοάντοχοι. Η ακτινοευαισθησία των φυσιολογικών ιστών είναι παράμετρος μείζονος σημασίας στην ακτινοθεραπεία. Οι διαφορές που παρατηρούμε από ασθενή σε ασθενή τόσο στη συχνότητα, όσο και στη βαρύτητα των παρενεργειών κατά τη διάρκεια – ή και μετά την ακτινοθεραπεία - δυνατόν να οφείλονται σε ποικίλους παράγοντες, όπως γενετική προδιάθεση (έκφραση γονιδίου XRCC1), διαφορές στη φυσιολογία των ιστών (αγγείωση), διαφορές στην κατανομή της δόσης κτλ. Οι Burnet και συνεργάτες δημοσίευσαν στο *Lancet* το 1992 την παρατήρησή τους ότι η *in vitro* ακτινοευαισθησία ινοβλαστών από δέρμα ασθενών με καρκίνο μαστού συσχετιζόταν σημαντικά με τη βαρύτητα των οξέων και των χρόνιων παρενεργειών της ακτινοθεραπείας.

β) Ο βαθμός διαφοροποίησης των κυττάρων. Όσο πιο αδιαφοροποίητο το κύτταρο, τόσο περισσότερο ακτινοευαίσθητο είναι.

γ) Από την αναλογία των μιτώσεων και τη φάση διαιρέσεως του κυττάρου.

δ) Από την ύπαρξη αγγειώσεως και οξυγόνου,

ε) Από το μέγεθος του όγκου

στ) Από εγγενή χαρακτηριστικά (ενδογενής ακτινοευαισθησία).

ζ) Από τεχνικούς παράγοντες, δηλ. από το ποιες μεθόδους χρησιμοποιούμε για τη μέτρηση της ακτινοευαισθησίας. Διάφορες ερευνητικές εργασίες έχουν δείξει ότι ο συντελεστής παρέκκλισης για τους τεχνικούς παράγοντες είναι 9 %, για την ενδο-ογκική ετερογένεια 12 %, ενώ για την ετερογένεια μεταξύ των όγκων ανέρχεται στο 47 %.

Έτσι, με βάση τους παραπάνω παράγοντες μπορούμε να ταξινομήσουμε τα κακοήθη νεοπλάσματα σε:

α) Ακτινοευαίσθητα νεοπλάσματα. Είναι τα λεμφώματα, οι λευχαιμίες, το πολλαπλούν μυέλωμα, όγκοι όρχεως ή ωοθήκης, το νεφροβλάστωμα, το μυελοβλάστωμα της παρεγκεφαλίδας κ.λ.π.

β) Νεοπλάσματα μέσου βαθμού ακτινοευαισθησίας. Πρόκειται για νεοπλάσματα από το πλακώδες ή το αδενικό επιθήλιο. Όταν είναι μικρού μεγέθους (σταδίων T₁ ή T₂ κατά TNM), αντιμετωπίζονται με ιοντίζουσα ακτινοβολία με δόσεις που πλησιάζουν την αντοχή των παρακείμενων φυσιολογικών ιστών. Ο ακτινοθεραπευτής ιατρός θα πρέπει να έχει υπόψη του ότι ο ασθενής ενδεχομένως θα εμφανίσει έντονες αντιδράσεις λόγω των υψηλών δόσεων. Έτσι, είναι αναγκαία η εφαρμογή κατάλληλης τεχνικής και περιορισμού του μεγέθους του πεδίου, ώστε να αποφευχθεί η ακτινοβολία υγιών ιστών. Όταν οι όγκοι είναι αρκετά μεγάλοι, μπορεί η ακτινοβολία να συνδυασθεί με χειρουργική αγωγή. Παραδείγματα νεοπλασμάτων περιορισμένης ευαισθησίας είναι τα νεοπλάσματα του δέρματος, της κεφαλής και του λαιμού, του λάρυγγα, της μήτρας, του ουροποιητικού συστήματος κ.λ.π.

γ) Ακτινοάντοχα νεοπλάσματα. Συνήθως τα νεοπλάσματα αυτά δεν ανταποκρίνονται στην ακτινοθεραπεία και έτσι η ακτινοβολία χρησιμοποιείται είτε εξατομικευμένα (π.χ. συμπτωματικά για βελτίωση της ποιότητας ζωής), είτε συμπληρωματικά, μετά κυρίως από χειρουργική επέμβαση. Εδώ υπάγονται το σαρκώματα μαλακών μορίων και οστών, τα γλοιώματα, το μελάνωμα κ.λ.π.

4.2. Απώτερες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας

Αναφερόμαστε ιδιαίτερα στην καρκινογένεση και στην τερατογένεση, αφ' ενός μεν λόγω της σοβαρότητάς τους και αφ' ετέρου, λόγω του ότι είναι «κοινές» για όλους τους ιστούς.

Καρκινογένεση

Ιστορικά και επιδημιολογικά στοιχεία θέτουν την υπόνοια ότι η καρκινογένεση που προκαλεί η ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι πρόβλημα του «20^{ου} αιώνα». Πληθώρα

επιδημιολογικών και κλινικών παρατηρήσεων επιβεβαιώνουν τη σχέση μεταξύ έκθεσης στην ιοντίζουσα ακτινοβολία και κινδύνου εμφάνισης κακοήθους νόσου: Οι επιζώντες του πυρηνικού πολέμου στην Ιαπωνία, οι πυρηνικές δοκιμές, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία αγκυλωτικής σπονδυλίτιδος στη Μεγάλη Βρετανία την περίοδο του Δευτέρου Παγκοσμίου πολέμου, καθώς και ασθενείς με καρκίνο (π.χ. μαστού, νόσου Hodgkin) που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και επιβίωσαν επί μακρόν, έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ενός δεύτερου κακοήθους νοσήματος (συμπαγείς όγκοι ή κακοήθεις νόσοι αιμοποιητικού). Πειραματικές μελέτες σε ζώα, αν και έχουν δώσει αρκετές πληροφορίες για τους μηχανισμούς καρκινογένεσης μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, δεν δίνουν αξιόπιστες πληροφορίες για το σχετικό κίνδυνο που διατρέχει ένα άτομο εκτιθέμενο στην ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Για πρακτικούς λόγους, θα μπορούσαμε να χωρίσουμε τη διαδικασία της καρκινογένεσης από ιοντίζουσα ακτινοβολία, σε τρεις φάσεις:

1. Φυσική φάση. Η δέσμη της ιοντίζουσας ακτινοβολίας (φωτόνια ή σωματίδια) διαπερνά ένα άτομο ή ένα μόριο, με αποτέλεσμα την παραγωγή ταχέως κινουμένων ηλεκτρονίων και ιοντιζουσών ριζών.
2. Χημική φάση. Χαρακτηρίζεται από την παραγωγή ελεύθερων ριζών, που είτε αντιδρούν μεταξύ τους ή διαχέονται στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον και αντιδρούν με άλλα μόρια. Η χρονική διάρκεια της φάσης αυτής κυμαίνεται από εκατομμυριοστά του δευτερολέπτου μέχρι ώρες.
3. Κυτταρική και ιστική φάση. Χαρακτηρίζεται από μεταβολές της κυτταρικής μεμβράνης (μεταβολές στο σχήμα και στη διαπερατότητα) και απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας του κυττάρου. Ο χρόνος εμφάνισης της ιστικής βλάβης εξαρτάται από τη δόση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας.

Από τις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες που προαναφέραμε, εξάγονται συμπεράσματα που μπορούν να συνοψισθούν στα εξής:

1. Η κακοήθεια εντοπίζεται στην ανατομική περιοχή που δέχεται άμεσα την ιοντίζουσα ακτινοβολία.
2. Συνήθως μεσολαβεί χρονικό διάστημα 10 ετών μεταξύ της έκθεσης και της εμφάνισης της κακοήθους νόσου.
3. Δεν υπάρχει ελάχιστη δόση (ουδός) για την επαγωγή των μηχανισμών της καρκινογένεσης σε κυτταρικό επίπεδο.
4. Ο κίνδυνος καρκινογένεσης από την ιοντίζουσα ακτινοβολία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία αν και είναι σχετικά μικρός, εν τούτοις είναι υπαρκτός. Μελέτη από τον Καναδά (Huang & Mackillop) έδειξε ότι ο σχετικός

κίνδυνος εμφάνισης αγγειοσαρκώματος μαστού ή θωρακικού τοιχώματος σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο μαστού ήταν 15.9. Οι ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων που παρατηρούνται σε αυτά τα σαρκώματα είναι αρκετά συχνές.

Τερατογένεση

Είναι ευρέως γνωστό ότι η έκθεση εγκύων γυναικών στην ιονίζουσα ακτινοβολία πρέπει να αποφεύγεται – εκτός αυστηρών ιατρικών ενδείξεων, καθ'όλη τη διάρκεια της κυήσεως.

Για τη θέση της ακτινοθεραπείας σε γυναίκες που διαγιγνώσκονται με κακοήθη νόσο κατά τη διάρκεια της κυήσεως, ο αναγνώστης παραπέμπεται σε ειδικά συγγράματα ακτινοθεραπείας.

Η ιονίζουσα ακτινοβολία δυνατόν να προκαλέσει μεταλλάξεις σωματικών κυττάρων (που εκδηλώνονται κλινικά ως κακοήθη νόσος) ή γεννητικών κυττάρων, που στον άνθρωπο συνήθως δεν είναι συμβατές με τη ζωή ή πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών.

4.3. Ο ρόλος του ακτινοθεραπευτή ογκολόγου στην αντιμετώπιση του ασθενή με καρκίνο

Όταν ο ασθενής παραπέμπεται στον ειδικό ογκολόγο με την ιστολογική διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας και με τα αποτελέσματα της σταδιοποίησης της νόσου, ο ογκολόγος καλείται να απαντήσει σε δύο κυρίως θεραπευτικά ερωτήματα: Πρώτο, πρέπει να αποφασισθεί το «είδος» της αρχικής θεραπείας: χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή συνδυασμός αυτών. Γι' αυτό το λόγο σήμερα όλοι οι ειδικοί συνιστούν η λήψη της απόφασης αυτής να γίνεται μέσα από ένα ογκολογικό συμβούλιο, μια που σήμερα όλο και περισσότερο χρησιμοποιούνται συνδυασμένες μέθοδοι για τη θεραπεία του καρκίνου. Δεύτερο, πρέπει να αποφασισθεί αν θα εφαρμοσθεί ριζική θεραπεία, με τελικό αποτέλεσμα την ίαση του ασθενούς ή ανακουφιστική θεραπεία, με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

Ειδικότερα, ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος την όποια θεραπευτική του απόφαση τη στηρίζει στην ιστολογική έκθεση, στη γνώση της φυσικής ιστορίας της νόσου καθώς και του σταδίου της νόσου. Φυσικά, όπως σε κάθε ιατρική πράξη, η θεραπευτική μας απόφαση δεν βασίζεται μόνο πάνω σε «αλγόριθμους»: λαμβάνονται σοβαρά υπ'όψη και κοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες.

1. Θεραπεία: Ναι ή όχι:

Είναι γνωστό ότι η ριζική θεραπεία δεν οφελεί το ίδιο όλους τους ασθενείς με κακοήγη νόσο. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η ακτινοθεραπεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ανεγχείρητο καρκίνωμα πνεύμονος, όπου η ακτινοθεραπεία σε μικρό ποσοστό προσφέρει ίαση. Στην πλειοψηφία των ασθενών οι παρενέργειες της θεραπείας είναι πολλές και σοβαρές, ώστε να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής.

Η απόφαση για θεραπεία βασίζεται όχι μόνο στην κλινική εικόνα αλλά επίσης και στα διαθέσιμα (ιατρικά) μέσα, καθώς και στην συναισθηματική αντίδραση του ασθενή αλλά και των συγγενών τους. Είναι επομένως δύσκολο σε έναν ασθενή με τη διάγνωση του καρκίνου να μην εφαρμόζεται κάποια θεραπεία. Ένα εύκολο σενάριο να εφαρμοσθεί σε αυτή την περίπτωση είναι η μη χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με σεμίνωμα όρχεως – όπου εναλλακτικά εφαρμόζουμε περιοδικό έλεγχο με κλινική εξέταση, αξονικές τομογραφίες και μέτρηση των ειδικών νεοπλασματικών δεικτών στο αίμα.

2. Ριζική ή ανακουφιστική ακτινοθεραπεία:

Εξ ορισμού, η ριζική θεραπεία συνεπάγεται είτε ίαση είτε «μακροχρόνιο» έλεγχο της νόσου (επιμήκυνση προσδόκιμου επιβίωσης), ενώ η ανακουφιστική θεραπεία χορηγείται με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και μόνο.

Φυσικά, στην πράξη ο διαχωρισμός δεν είναι πάντοτε τόσο ακριβής. Σαν παράδειγμα αναφέρεται το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα: στον ασθενή χορηγείται «ριζική» χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία με σκοπό την επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης, παρά το γεγονός ότι η πιθανότητα ίασης στην πενταετία είναι μικρότερη του 15%. Το αντίθετο ισχύει σε ασθενή με καρκίνο του μαστού, που υποτροπιάζει με μία εστία στα οστά: Η εφαρμοζόμενη θεραπεία είναι ανακουφιστική, αλλά μπορεί να προσφέρει αρκετά χρόνια ελεύθερα νόσου (εάν η ανταπόκριση της μεταστατικής εστίας είναι πλήρης).

Η ανακουφιστική θεραπεία έχει σκοπό να βελτιώσει την ποιότητα ζωής με το να ελέγξει ή και να εξαλείψει συμπτώματα, όπως πόνο, απόφραξη ή αιμορραγία. Σε αντιδιαστολή, η εφαρμογή «προφυλακτικής» ανακουφιστικής θεραπείας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν έχει θέση στην ογκολογία, εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων, όπως π.χ. σε περιπτώσεις ασθενών με εσφηνωμένο παθολογικό κατάγμα.

Στα πλαίσια της ριζικής ακτινοθεραπείας μπορεί να συζητηθεί και η επικουρική ακτινοθεραπεία, δηλ. η προφυλακτική ακτινοθεραπεία για πρόληψη της τοπικής υποτροπής, μετά απο ριζική χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία. Σαν κλασικά παραδείγματα αναφέρουμε την επικουρική ακτινοθεραπεία μετά απο ογκεκτομή ή

τμηματεκτομή σε καρκίνο μαστού και την επικουρική ακτινοθεραπεία (μαζί με χημειοθεραπεία) μετά απο χειρουργική αφαίρεση καρκίνου ορθού. Σε όλες τις περιπτώσεις, ο θεράπων ιατρός καλείται να σταθμίσει ανάμεσα στα οφέλη (μείωση πιθανότητας τοπικής υποτροπής) και στις παρενέργειες (οξείες ή απώτερες).

3. Ποια θεραπεία;

Εκτενής αναφορά στις κατάλληλες θεραπείες, ανάλογα με το τύπο του όγκου και το στάδιο της νόσου, θα απαιτούσε ολόκληρο σύγγραμμα ογκολογίας. Γενική αρχή που διέπει τη σύγχρονη ογκολογία είναι ότι ο ασθενής με καρκίνο πρέπει να αντιμετωπίζεται από ομάδα ειδικών ιατρών και νοσηλευτών, ώστε να διασφαλίζεται και η αναγκαία «ποσότητα» αλλά και η σωστή «ποιότητα» της κατάλληλης θεραπείας.

4. Επικοινωνία ιατρού – ασθενούς – συγγενών

Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο αναζητούν από τους θεράποντες ιατρούς τους πληροφορίες σχετικά με τη νόσο τους, τις ενδεικνυόμενες θεραπείες, τις παρενέργειες και την πρόγνωση της νόσου. Η σαφής κατανόηση της πρόγνωσης είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως π.χ. καρκίνου του μαστού, όγκων της παιδικής ηλικίας. Ποιός είναι, επομένως, ο καλύτερος τρόπος για να δοθούν αυτές οι πληροφορίες;

Θεωρητικά θα μπορούσαμε να ακολουθήσουμε κάποιες πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές για τη μεταβίβαση όλων των απαραίτητων πληροφοριών τόσο προς τους ασθενείς όσο και προς τους συγγενείς τους, σχετικά με τη νόσο και την πρόγνωσή της. Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές περιλαμβάνουν τη διασφάλιση του ιατρικού απορρήτου, της διάθεσης επαρκούς χρόνου εκ μέρους του ιατρού, την αξιολόγηση του επιπέδου κατανόησης των ασθενών, την παροχή πληροφοριών για τη διάγνωση και την πρόγνωση με απλότητα και ειλικρίνεια, την αποφυγή ευφημισμών, την ενθάρρυνση των ασθενών να εκφράσουν τα συναισθήματά τους, την παροχή ενός ευρέος αλλά ρεαλιστικού χρονικού πλαισίου σχετικά με την πρόγνωση και τον προγραμματισμό της παρακολούθησης. Το κρίσιμο ερώτημα είναι κατά πόσο οι συστάσεις αυτές ακολουθούνται στην καθημέρα κλινική πράξη, αφού η συζήτηση π.χ. της πρόγνωσης αποτελεί μέρος της διαδικασίας ανακοίνωσης “κακών νέων”.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιατροί ανακοινώνουν τα κακά νέα της διάγνωσης του καρκίνου στους ασθενείς και τους συγγενείς τους με έναν προβλέψιμο και συνηθισμένο τρόπο, ανεξάρτητα από εξατομικευμένες ανάγκες πληροφόρησης των ασθενών. Παρέχουν τις πληροφορίες με συγκεκριμένη σειρά – διάγνωση, τα σχετικά στοιχεία, την ανάγκη για περαιτέρω εξετάσεις, τις θεραπείες που θα ληφθούν και την πιθανή έκβαση – χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τους τα θέματα με τα οποία θα

επιθυμούσαν να ασχοληθούν πρώτα οι ασθενείς. Οι προφανείς λεκτικοί και μη λεκτικοί υπαινιγμοί στενοχώριας δεν αναγνωρίζονται και οι άμεσες ανησυχίες των ασθενών δεν διερευνώνται. Έτσι, οι ασθενείς πιστεύουν ότι δεν έχουν δικαίωμα να συζητούν για τα αισθήματά τους ή τις μεγάλες τους ανησυχίες. Συνεπώς, η έγνοια τους για αυτά τα αισθήματα και τις ανησυχίες σημαίνει ότι δεν αφομοιώνουν τις πληροφορίες και τις συμβουλές που τους δίδονταν.

Έχει υποστηριχθεί ότι αν υπήρχε η δυνατότητα των ασθενών να μιλήσουν με τους νοσηλευτές μετά από την επίσκεψή τους στον ιατρό, κατά την οποία τους έχει ανακοινωθεί ότι πάσχουν από καρκίνο ή τους έχουν δοθεί δυσνόητες πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση της νόσου, αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα την αποκάλυψη των ανησυχιών τους και τη διευκρίνιση των παρανοήσεων. Όμως, η λύση αυτή αγνοεί ένα σημαντικό στοιχείο, ότι οι νοσηλευτές είναι εξίσου διστακτικοί με τους ιατρούς στο να αναγνωρίσουν το άγχος των ασθενών και να μετριάσουν τις υποκείμενες ανησυχίες τους. Έχει βρεθεί ότι, όπως και οι ιατροί, έτσι και οι νοσηλευτές σε αυτές τις καταστάσεις υιοθετούν συμπεριφορές που είναι σχεδιασμένες για να σταματήσουν περαιτέρω αποκαλύψεις. Αυτές οι «ανασταλτικές συμπεριφορές» περιλαμβάνουν το να λένε στους ασθενείς ότι η όποια στενοχώρια τους είναι φυσιολογική, να αλλάζουν το θέμα προς κάτι το ουδέτερο, να δίνουν πληροφορίες και συμβουλές πριν εκφράσουν τις ανησυχίες τους οι ασθενείς, να επικεντρώνονται μόνο στις σωματικές όψεις της νόσου και να χρησιμοποιούν καθοδηγούμενες ερωτήσεις.

Οι ιατροί και οι νοσηλευτές αποφεύγουν να ερευνούν τα συναισθήματα και τις ανησυχίες των ασθενών, επειδή φοβούνται ότι θα προκαλέσουν συναισθηματική φόρτιση, κάτι το οποίο θα μπορούσε να είναι επιβλαβές για τους ασθενείς. Νιώθουν ότι η εκπαίδευσή τους δεν τους έχει εξοπλίσει με τις απαραίτητες ικανότητες, ώστε να χειρίζονται τέτοια θέματα και να απαντούν καταλλήλως. Το αίσθημα ότι δεν υποστηρίζονται συναισθηματικά και πρακτικά από τους συναδέλφους και τους προϊσταμένους έχει επίσης συνδεθεί με μεγαλύτερη χρήση αυτών των «ανασταλτικών συμπεριφορών».

Η έλλειψη επαρκούς εκπαίδευσης των ιατρών και των νοσηλευτών, σχετικά με τη μετάδοση πληροφοριών στους ασθενείς με καρκίνο, μπορεί να έχει σημαντικές αρνητικές ψυχολογικές συνέπειες για τους ασθενείς. Η ανάπτυξη κλινικού άγχους και κατάθλιψης είναι πιθανότερη, όταν οι ασθενείς έχουν άλυτες ανησυχίες και αντιλαμβάνονται ότι τους έχουν δοθεί ανεπαρκείς πληροφορίες. Πώς, λοιπόν, μπορούν να διορθωθούν αυτές οι ατέλειες όσον αφορά την επικοινωνία;

Είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν εκπαιδευτικά προγράμματα για τις ικανότητες επικοινωνίας, τα οποία θα μαθαίνουν στους ιατρούς πώς να αποσπούν τις προτιμήσεις των ασθενών για πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση. Έχει υποστηριχθεί η χρήση διεπιστημονικών και πολυκλαδικών σεμιναρίων. Ενόσω αναμένονται τα αντικειμενικά στοιχεία της αξίας των διεπιστημονικών σεμιναρίων, τα πολυκλαδικά σεμινάρια έχουν αποδειχθεί επιτυχή για την παροχή βασικών επικοινωνιακών ικανοτήτων στους ιατρούς και τους νοσηλευτές. Παρά το γεγονός ότι τα σεμινάρια είναι αποτελεσματικά ως προς τη μεταβολή των βασικών επικοινωνιακών συμπεριφορών, δεν είναι σίγουρο το πόσα από αυτά που μαθαίνονται εφαρμόζονται στην κλινική πρακτική.

4.4. Το Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα

Ο τεχνικός εξοπλισμός των σύγχρονων Ακτινοθεραπευτικών Τμημάτων πρέπει να είναι τέτοιος, ώστε να επιτρέπει την επιτυχή ακτινοβολία των όγκων, ανεξάρτητα της ανατομικής τους εντόπισης. Σήμερα είναι αποδεκτό ότι ένα Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα θα πρέπει να καλύπτει τις ανάγκες μισού εκατομμυρίου πληθυσμού. Τουλάχιστον ένα ποσοστό 52% (κατ' άλλους 60%) των ασθενών με κακοήγη νόσο θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της νόσου τους. Ο εξοπλισμός του Τμήματος – πλην των μηχανημάτων παραγωγής της ιοντίζουσας ακτινοβολίας - περιλαμβάνει και συστήματα σχεδιασμού θεραπείας και υπολογισμού (απορροφώμενης) δόσης, συστήματα εξομοίωσης της θεραπείας και, τέλος, στα πλέον σύγχρονα τμήματα, μηχανήματα επαλήθευσης της θεραπείας. Επιπλέον, απαραίτητα στον εξοπλισμό θεωρούνται η πρόσβαση σε αξονικό τομογράφο για λήψη τομών σε θέση θεραπείας και εφαρμογών ειδικών - ανά περίπτωση ή ασθενή - ακινητοποιητικών συστημάτων.

Αποτελεί ευθύνη του ακτινοθεραπευτή (σε συνεργασία με τους ακτινοφυσικούς και τους τεχνολόγους ακτινολόγους) η σωστή επιλογή των κατάλληλων μηχανημάτων και η βαθιά γνώση των φυσικών και ακτινοβιολογικών παραμέτρων της ακτινοθεραπείας.

Μηχανήματα ακτινοθεραπείας

Η κλασική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί σαν πηγές ιοντίζουσας ακτινοβολίας είτε ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν ακτίνες γ, ή λυχνίες ακτίνων Χ, των οποίων οι

ενέργειες ποικίλλουν από μερικές δεκάδες kV έως αρκετές δεκάδες MV (χαμηλής ή υψηλής διεισδυτικότητας ακτίνες X).

Χαρακτηριστικό όλων των ραδιοϊσοτόπων είναι ο χρόνος υποδιπλασιασμού τους (T). Στην ακτινοθεραπεία, τα πιο κοινά ραδιοϊσότοπα που σήμερα χρησιμοποιούμε είναι το κοβάλτιο (^{60}Co), το ιώδιο (^{131}I), ο φωσφόρος (^{32}P) και το ιρίδιο (^{192}Ir)

Το κοβάλτιο χρησιμοποιείται για εξωτερική ακτινοθεραπεία ασθενών ακόμα και σήμερα, αν και αντικαθίσταται από τους γραμμικούς επιταχυντές. Στην Ελλάδα σήμερα δεν λειτουργούν μηχανήματα κοβαλτίου. Η πηγή κοβαλτίου έχει διάμετρο 1.5 έως 2 εκ. και πάχος 2 εκ. Περιβάλλεται από ένα ογκώδες μεταλλικό περίβλημα, που φέρει ένα μικρό κωνικό άνοιγμα που επιτρέπει τη διέοδο της δέσμης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Ένα επίσης σημαντικό τεχνικό χαρακτηριστικό του συστήματος είναι ο ρυθμιστής της δέσμης, που έχει σαν λειτουργία την αυξομείωση των ορίων της δέσμης και την απορρόφηση της μη επιθυμητής ακτινοβολίας. Κύρια μειονεκτήματα των μηχανημάτων αυτών είναι η ανάγκη συχνής αντικατάστασης των πηγών (ανά 4 – 5 χρόνια) και η σχετικά μικρή διεισδυτικότητα των εκπεμπόμενων ακτίνων.

Οι λυχνίες ακτίνων X αποτελούνται από ένα γυάλινο περίβλημα, που στο εσωτερικό του τοποθετείται μεταλλικό σπείραμα βολφραμίου, το οποίο θερμαινόμενο εκπέμπει ηλεκτρόνια. Στο εσωτερικό της λυχνίας υπάρχει κενό αέρος. Αν εφαρμοσθεί υψηλή τάση μεταξύ του σπειράματος και μιας πλάκας, που είναι επίσης από βολφράμιο, τότε τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται, προσκρούουν στην πλάκα και προκαλούν τη παραγωγή ακτίνων X. Σήμερα, το 75% των μηχανημάτων υψηλής ενέργειας στα βιομηχανοποιημένα κράτη είναι γραμμικοί επιταχυντές. Το κύριο τμήμα ενός γραμμικού επιταχυντή είναι ένας ευθύγραμμος σωλήνας, όπου τα παραγόμενα ηλεκτρόνια επιταχύνονται με τη βοήθεια ενός ηλεκτρομαγνητικού κύματος που δημιουργείται από ένα δονητή υψηλής συχνότητας. Στο συνηθέστερο τύπο γραμμικού επιταχυντή τα ηλεκτρικά κύματα «παγιδεύουν» και επιταχύνουν τα ηλεκτρόνια καθ' ομάδες.

Σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας

Κατά την έναρξη της ακτινοθεραπείας, ο ακτινοθεραπευτής ορίζει με ακρίβεια την ανατομική περιοχή που θα ακτινοβοληθεί, την ολική δόση που θα χορηγηθεί, καθώς και τον ολικό χρόνο θεραπείας. Η ανατομική περιοχή ορίζεται με βάση το στάδιο και τη φυσική ιστορία της νόσου, την παθολογοανατομική εικόνα και το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η ολική δόση εκφράζεται σε Gy και ο χρόνος σε εβδομάδες ή ημέρες. Ο ακτινοθεραπευτής ορίζει πώς θα κατανεμηθεί η δόση αυτή

στον ολικό χρόνο, δηλ. την κερματοποίηση (κλασματοποίηση) της δόσης ή τη δόση ανά συνεδρία. Συνήθως η δόση ανά συνεδρία δεν υπερβαίνει τα 2 Gy.

Για το σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούμε όλες τις διαθέσιμες ακτινολογικές μεθόδους, ιδίως όμως την υπολογιστική (αξονική) τομογραφία, τη μαγνητική τομογραφία και τον εξομοιωτή.

Υπολογιστική τομογραφία. Για το σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούμε κυρίως εγκάρσιες τομές της υπολογιστικής τομογραφίας. Η μέθοδος απεικονίζει επακριβώς τον όγκο (ή το έδαφος του όγκου) και αναδεικνύει τις σχέσεις του με τα παρακείμενα όργανα και τους ιστούς. Τα βήματα που ακολουθούνται μπορούν να συνοψισθούν ως εξής :

1) ο ασθενής τοποθετείται στο κρεβάτι του υπολογιστικού τομογράφου, όπως ακριβώς τοποθετείται κατά την ακτινοθεραπεία και τούτο για να μη μεταβληθούν οι ανατομικές σχέσεις του όγκου και των διαφόρων οργάνων που μας ενδιαφέρουν.

2) Καθορίζεται η ανατομική περιοχή του όγκου με ειδική ακτινογραφική λήψη της περιοχής που ενδιαφέρει (topogram). Με βάση την τοπογραφία και επί μέρους τομές καθορίζεται η ακτινοβολητέα περιοχή.

3) Υπολογίζονται οι διαστάσεις του όγκου και καθορίζεται επακριβώς η θέση της αναφορικά με τη μέση γραμμή και άλλα σημεία του σώματος. Τα σημεία αυτά μπορούν να μεταφερθούν στο δέρμα του ασθενούς.

4) Από τις τομές που απεικονίζουν τον όγκο αναζητείται εκείνη που εμφανίζει τη μεγαλύτερη διάσταση του όγκου και αποτυπώνεται σε ειδικό φιλμ.

5) Τοποθετούνται στο δέρμα του ασθενούς ακτινοσκοπικά υλικά, ώστε να αποτελέσουν οδηγιά σημεία κατά την τοποθέτηση των πεδίων.

6) Καθορίζεται η ακτινοβολητέα περιοχή και στη συνέχεια ο ακτινοφυσικός σχεδιάζει τις ισοδοσιακές καμπύλες. Τούτο γίνεται με τη βοήθεια ειδικών προγραμμάτων ηλεκτρονικού υπολογιστή, που είναι διαθέσιμα εμπορικά. Με βάση την ακτινοβολητέα περιοχή και τη θέση των γύρω φυσιολογικών οργάνων καθορίζεται ο αριθμός των πεδίων, το μέγεθός τους, η γωνία εισόδου, η τυχόν χρήση σφήνας ή απορροφητή κ.λ.π.

Εξομοιωτής θεραπείας (simulator). Πρόκειται για ειδικό ακτινοσκοπικό και ακτινογραφικό μηχάνημα, που η εστία της λυχνίας του αντιστοιχεί επακριβώς στη θέση της πηγής της ακτινοβολίας ενός ακτινοθεραπευτικού μηχανήματος, ενώ η απόσταση εστίας - δέρματος ή εστίας - όγκου είναι ίδια με την απόσταση ακτινοθεραπείας του μηχανήματος. Το μέγεθος και τα όρια του πεδίου της

ακτινοβολίας καθορίζονται στην ακτινοσκοπική οθόνη με ακτινοσκοπικά σύρματα, η θέση των οποίων καθορίζεται από τον ακτινοθεραπευτή βάσει της ανασκοπικής εικόνας που δείχνει τον όγκο ή την επιθυμητά προς ακτινοβολήση περιοχή. Το κέντρο του πεδίου συμπίπτει επίσης με το σταυρόνημα που υπάρχει στην ακτινοσκοπική οθόνη. Έτσι, τα όρια του πεδίου - που καθορίζονται σε θέση θεραπείας από την ακτινολογική εικόνα - μεταφέρονται στο δέρμα του ασθενούς χωρίς μεγέθυνση ή άλλες παρεκκλίσεις. Τελικά, η ακτινοσκοπική εικόνα αποτυπώνεται σε ακτινογραφικό φιλμ. Επίσης μπορούν να τοποθετηθούν στο δέρμα του ασθενούς διάφορα ακτινοσκοπικά σημεία, που να καθορίζουν τη θέση απορροφητών δέσμης, την οποία ο ακτινοθεραπευτής δυνατόν να τοποθετήσει για τη διαμόρφωση του πεδίου της ακτινοβολίας.

Για την πληρέστερη κατανόηση της διαδικασίας του σχεδιασμού της ακτινοθεραπείας, παραθέτουμε μερικές επιπλέον πληροφορίες.

- Μέγιστη και ελάχιστη δόση.

Η ανατομική περιοχή που ακτινοβολείται, είναι τρισδιάστατη. Επομένως, όσο τέλεια και εάν έχει σχεδιαστεί η θεραπεία, θα υπάρχουν περιοχές στον όγκο που θα λάβουν δόση μεγαλύτερη ή μικρότερη από την επιθυμητή (ολική δόση). Θα πρέπει επομένως να ορίσει ο ακτινοθεραπευτής τα σημεία εκείνα του όγκου (ή των πέριξ φυσιολογικών ιστών ή οργάνων) που ενδιαφέρουν να γνωρίζουμε με ακρίβεια την απορροφώμενη δόση.

- Ανοικτά πεδία και πεδία με σφήνα.

Στα ανοικτά πεδία δεν παρεμβάλλεται τίποτε στην πορεία της δέσμης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Στα πεδία με σφήνα παρεμβάλλουμε σφήνες από ειδικό υλικό, που τροποποιούν την απορροφώμενη δόση ανάλογα με τις ανάγκες μας.

- Πλάγια αντίθετα πεδία.

Αποτελούν την απλούστερη και ευρέως εφαρμοζόμενη τεχνική, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανακουφιστικής ακτινοθεραπείας. Στις περιπτώσεις αυτές η απορροφώμενη δόση ορίζεται στο μέσον της απόστασης μεταξύ των κέντρων των πεδίων, που συνήθως συμπίπτει με το μέσο της απόστασης της πρόσθιας – οπίσθιας επιφάνειας του σώματος στην ακτινοβολούμενη περιοχή.

- Μεταβαλλόμενα πεδία.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι διαστάσεις των πεδίων μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του χρόνου θεραπείας. Αυτό συμβαίνει σε περιπτώσεις όπου τμήμα της περιοχής που ακτινοβολείται χρειάζεται να λάβει προφυλακτική δόση, ενώ ο κακοήθης όγκος σαφώς μεγαλύτερη.

- Ημισωματική / ολοσωματική ακτινοβολία.

Η ακτινοθεραπευτική αυτή τεχνική εφαρμόζεται σε περιπτώσεις λευχαιμίας, λεμφώματος, πολλαπλού μυελώματος και εκτεταμένων οστικών μεταστάσεων από συμπαγείς όγκους.

- Βραχυθεραπεία.

Αποτελεί ειδική τεχνική ακτινοθεραπείας, όπου με τη βοήθεια κατάλληλων εφαρμογών και ραδιοϊσοτόπων χορηγούμε μεγάλη δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας σε ανατομικά μικρή του οργανισμού («χορήγηση συγκεκριμένης δόσης σε μικρή απόσταση»). Σήμερα διαθέτουμε μηχανήματα μεταφορτίσεως χαμηλού και υψηλού ρυθμού εκπομπής δόσης, με μεγάλη ασφάλεια (από πλευράς ακτινοπροστασίας) για το προσωπικό.

5.ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι σπουδαιότερες εξελίξεις στην ακτινοθεραπεία κατά την τελευταία 20ετία συνοψίζονται παρακάτω:

Σχεδιασμός της θεραπείας με βάση τα ακτινοβιολογικά δεδομένα. Ο ακτινοφυσικός A. Brahme υποστηρίζει ότι «ανατέλλει η εποχή που δεδομένα της μοριακής βιολογίας και της ακτινοβιολογίας θα λαμβάνονται υπ' όψη κατά το σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας». Μία τέτοια εφαρμογή δεδομένων φαίνεται να είναι ιδιαίτερα απαραίτητη σε περιπτώσεις όπου ο όγκος γεινιάζει με όργανα ζωτικής σημασίας.

Σχεδιασμός της θεραπείας με βάση ακτινολογικά και υπολογιστικά δεδομένα. Όπως προαναφέρθηκε, για να παρακαμφθεί το πρόβλημα της ακτινοβολίας των υγιών ιστών, έχει επινοηθεί και εφαρμόζεται ο εντοπισμός και ο σχεδιασμός της θεραπείας με τη βοήθεια εξομοιωτή συνδεδεμένου με υπολογιστικό τομογράφο και ηλεκτρονικό υπολογιστή. Έτσι είναι δυνατός ο σχεδιασμός της θεραπείας σε τρεις διαστάσεις. Εάν στις δυνατότητες αυτές προστεθεί στο μέλλον και η εικονική ενδοσκόπηση, τότε η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας αναμένεται να μεγιστοποιηθεί.

Η πρόοδος της υπολογιστικής και μαγνητικής τομογραφίας μας προμήθευσε τα απαραίτητα αυτά εργαλεία για τη λήψη τρισδιάστατων πληροφοριών σχετικά με την ανατομία του ασθενούς και την ανάπτυξη συστημάτων τρισδιάστατου υπολογισμού δόσης στην ακτινοθεραπεία (three-dimensional radiation treatment planning – 3DRTP). Μία τρισδιάστατη απεικονιστική μήτρα απαιτεί από 50 έως 80 εγκάρσιες

τομές. Η αξονική, αλλά και η μαγνητική τομογραφία, είναι ιδανικά απεικονιστικά μέσα για την κατασκευή των περιγραμμάτων των μαλακών ιστών, του όγκου και των ανατομικών δομών που τον περιβάλλουν.

Έχουν αναλυθεί επαρκώς στη διεθνή βιβλιογραφία, οι μεγάλες δυνατότητες της 3 – D απεικόνισης στην Ακτινοθεραπεία :

-Προβολικές εικόνες υπολογισμένες από ανατομικά δεδομένα με τη χρήση αξονικής τομογραφίας, οι οποίες προσομοιάζουν ένα ακτινοθεραπευτικό πεδίο, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έλεγχο στον εξομοιωτή.

-Με τρόπους δανεισμένους από την τεχνική του αξονικού τομογράφου, γρήγορη απεικόνιση διαδοχικών παράλληλων πλάνων θεραπείας, ώστε να δημιουργείται στο χρήστη η αίσθηση της σάρωσης δια μέσου του σώματος.

-Τρισδιάστατες δομές οι οποίες περιστρέφονται στο χώρο με τη χρήση ενός μοχλού και γίνονται ορατές από οποιαδήποτε γωνία.

-Χρησιμοποιώντας τεχνικές “στερεών προτύπων”, τομές του σώματος που αποκαλύπτουν ανάγλυφα τις υποκείμενες δομές (σαν ένα μήλο που λείπει μια φέτα και φαίνεται το κουκούτσι του)

-Στερεοσκοπικές “αληθινές” τρισδιάστατες εικόνες, οι οποίες όμως δεν έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή πρακτική. Ίσως πιο ρεαλιστική θα ήταν η προοπτική χρήσης της ψηφιακής ολογραφίας.

-Με τις νέες δυνατότητες των υπολογιστικών τομογράφων για αλληλεπιδραστικές τεχνικές, αυτό που έφερε πραγματική επανάσταση και ανατροπή στον τρόπο σκέψης μας είναι η “Beam’s Eye View” (BEV) αντίληψη των πραγμάτων. Η δυνατότητα, δηλαδή, να απεικονιστεί το ακτινοβολούμενο αντικείμενο στην οθόνη, όπως θα το έβλεπε ένας παρατηρητής, ο οποίος θα είχε το μάτι του στη θέση της πηγής ακτινοβολίας της θεραπευτικής μονάδας κοιτώντας προς τον ασθενή, κατά μήκος της κεντρικής ακτίνας της δέσμης. Αυτό επιτρέπει γραφικά να εξακριβώσουμε ποιες δομές είναι εντός της δέσμης ακτινοβολίας και να αυξομοιώσουμε ανάλογα το άνοιγμα του διαφράγματος ή ακόμη και να προσθέσουμε κατάλληλα τοποθετημένους απορροφητές μολύβδου, ώστε να προστατευθούν οι υγιείς ιστοί από ανεπιθύμητη ακτινοβολία. Είναι προφανές ότι αν το αποτέλεσμα δεν ικανοποιεί, η δέσμη ή οι δέσμες ακτινοβολίας αλλάζουν κλίση, είσοδο στο σώμα, αλλά και διατομή, έως ότου επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η προβολή των μηχανικών παραμέτρων της μονάδας (κλίση βραχίονα μονάδας, θέση κρεβατιού, άνοιγμα και σχήμα διαφράγματος, κλίση κεφαλής μηχανήματος. κ.λ.π.) στο ακτινοβολούμενο σώμα και όλα τα παραπάνω σε μια και μοναδική εικόνα.

Είναι προφανές ότι η δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης και δοσιμετρίας επιτρέπει να δοκιμαστούν και τεχνικές ακτινοβολήσης όπου οι δέσμες έχουν διάφορες κλίσεις. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνονται οι πιθανότητες να επιλεγούν είσοδοι της δέσμης που επιβαρύνουν λιγότερο τους υγιείς ιστούς και ακτινοβολούν με περισσότερο ομοιγενή τρόπο τον όγκο. Επιπλέον, δίνεται η δυνατότητα να ελεγχθεί “το τι πραγματικά έγινε”. Κατά την ακτινοβολήση και με τη βοήθεια κατάλληλων αναλογικών ή ψηφιακών συστημάτων που τοποθετούνται κάτω από τον ασθενή, λαμβάνεται προβολική εικόνα των ανατομικών δομών που βρίσκονται στο εσωτερικό του πεδίου.

Παράλληλα, με τη βοήθεια των αξονικών τομογραφιών και της τρισδιάστατης επεξεργασίας τους, ανακατασκευάζεται προβολικά η “μαθηματική” εικόνα με τα ίδια γεωμετρικά χαρακτηριστικά της προηγούμενης, όπου εμφανίζεται η επιθυμητή εικόνα του πλάνου θεραπείας. Οι δύο αυτές εικόνες θα πρέπει να συμπίπτουν, ώστε να επιβεβαιώνεται ότι έγινε πράξη αυτό που αποφασίστηκε.

Οι νέες αυτές δυνατότητες έδωσαν, όμως, ώθηση κυρίως στη λεγόμενη “δυναμική θεραπεία”. Γνωρίζοντας πλέον τη μορφή και τη θέση του όγκου καθώς και τη σχέση του με τις γειτονικές δομές, μπορούμε να μεταβάλλουμε συνεχώς τις παραμέτρους της μονάδας θεραπείας: ο βραχίονας μετακινείται συνεχώς και το διάφραγμα αυξομειώνεται παρακολουθώντας τις διαστάσεις του όγκου, ενώ αν επιβάλλεται, μετακινείται και η κλίνη θεραπείας. Και η ροή ακτινοβολίας μεταβάλλεται, ανάλογα με το βάθος του όγκου, στο εσωτερικό του σώματος.

Κερματοποίηση (κλασματοποίηση) της δόσεως. Πρόσφατες κλινικές μελέτες, κυρίως από τον ευρωπαϊκό χώρο έδειξαν ότι όταν η ακτινοβολία δίνεται δύο ή τρεις φορές την ημέρα με μεσοδιαστήματα 3-6 ωρών, έχουμε λιγότερη τοξικότητα από τους φυσιολογικούς ιστούς, με αποτέλεσμα να μπορούμε να αυξήσουμε την ολική δόση. Σήμερα, στην κλινική πράξη εφαρμόζουμε και τον υπερκερματισμό της δόσεως και την επιταχυνόμενη κλασματοποίηση.

Ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοευαίσθητοποιιών ή ακτινοπροστατευτικών ουσιών. Σήμερα, σαν ακτινοευαίσθητοποιητικές ουσίες για το καρκινικό κύτταρο χρησιμοποιούμε διάφορα χημειοθεραπευτικά, όπως π.χ. τη φθοριουρακίλη, την πλατίνα, τις ταξάνες. Στο παρελθόν είχαν χρησιμοποιηθεί η μισονιδαζόλη, η ετανιδαζόλη και οι νιτροιμιδαζόλες. Στο χώρο των ακτινοπροστατευτικών ουσιών σήμερα χρησιμοποιούμε στην κλινική πράξη, για την προστασία του φυσιολογικού κυττάρου, την αμιφοστίνη.

Ακτινοχειρουργική και στερεοτακτική ακτινοθεραπεία. Η ακτινοχειρουργική συνιστά τη θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση των αρτηριφλεβωδών δυσπλασιών του

εγκεφάλου. Για τη μέθοδο αυτή αρχικά χρησιμοποιούταν δέσμη ακτινοβολίας γ, που προερχόταν από πολλές πηγές κοβαλτίου, ενώ σήμερα χρησιμοποιείται δέσμη φωτονίων που εκπέμπει γραμμικός επιταχυντής. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία ακουστικών νευρινωμάτων, αδενωμάτων υποφύσεως, μονήρων μεταστατικών όγκων εγκεφάλου και υποτροπιαζόντων γλοιωμάτων.

Σωματιδιακή ακτινοβολία. Η σωματιδιακή ακτινοβολία θεωρείται ότι υπερέχει της φωτονιακής, είτε ένεκα ακτινοβιολογικών ιδιοτήτων (ταχεία νετρόνια) ή λόγω ακτινοφυσικών ιδιοτήτων (κατανομή ακτινοβολίας, πρωτόνια) ή και για τους δύο αυτούς λόγους (βαρέα ιόντα). Η σωματιδιακή ακτινοβολία έχει δώσει καλύτερα αποτελέσματα για τους όγκους των σιελογόνων αδένων και για σαρκώματα μαλακών μορίων ή οστών. Επίσης, αναφέρονται άριστα αποτελέσματα με λεπτές δέσμες πρωτονίων επί όγκων του οφθαλμού, υποφύσεως, χορδωμάτων του αποκλίματος κ.λ.π. Προσπάθειες καταβάλλονται για την εκμετάλλευση της λεγόμενης "αιχμής του Bragg", που παρουσιάζεται στο τέλος της τροχιάς των σωματιδίων, λόγω εκλύσεως στο σημείο αυτό μεγάλης ποσότητας ενέργειας. Τα μηχανήματα της επιταχύνσεως σωματιδίων είναι πολύπλοκα, ογκώδη και δαπανηρά και δεν υπάρχουν στον ελληνικό χώρο.

Υπερθερμία. Είναι γνωστό ότι ο Ιπποκράτης εφάρμοζε το θερμικό καυτηριασμό για τη θεραπεία εξωφυτικών όγκων. Στη σύγχρονη ογκολογία, σαν υπερθερμία ορίζουμε τη θεραπευτική μέθοδο με την οποία επιτυγχάνουμε εκλεκτικά το θάνατο των καρκινικών κυττάρων, εκθέτοντάς τα σε θερμοκρασία από 42.5 έως 45⁰ C για χρονικό διάστημα λεπτών ή ωρών. Η υπερθερμία, συνδυαζόμενη ταυτόχρονα με την ιοντίζουσα ακτινοβολία, φαίνεται ότι δρά ακτινοευαισθητοποιητικά, με συνεργικό τρόπο (Πίνακας 5).

Όλες οι κλινικές μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα (όγκοι κεφαλής - τραχήλου, μαστού, σαρκώματα και μελανώματα δέρματος), δείχνουν ότι ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας - υπερθερμίας έχει καλύτερα αποτελέσματα από την ακτινοθεραπεία μόνη της. Η μέθοδος όμως έχει και ασθενή σημεία:

- α) απαιτείται επιπλέον ειδικός εξοπλισμός (συσκευές εκπομπής ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων ή υπερήχων), χώρος, καθώς και ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό,
- β) δύσκολο να επιτευχθεί ομοιογενής θέρμανση του όγκου για το χρονικό διάστημα που απαιτείται,
- γ) η υπερθέρμανση των εν τω βάθει όγκων είναι δύσκολη και
- δ) η ακριβής μέτρηση της θερμοκρασίας που αναπτύσσεται μέσα στον όγκο δεν είναι ικανοποιητική και επιτυγχάνεται μόνο με αιματηρές μεθόδους.

Πίνακας 5: Διαφορές στη δράση υπερθερμίας - ακτινοθεραπείας

Υπερθερμία	Ακτινοθεραπεία
Τα υποξικά κύτταρα είναι πιο θερμοευαίσθητα	Τα υποξικά κύτταρα είναι πιο ακτινοάντοχα
Το χαμηλό εξωκυττάριο pH στο μικροπεριβάλλον του όγκου ευνοεί την τοξικότητα της υπερθερμίας	Το χαμηλό εξωκυττάριο pH στο μικροπεριβάλλον του όγκου (μέσω των ελεύθερων ριζών) δεν ευνοεί την τοξικότητα της ακτινοθεραπείας
Η υπερθερμία δρά στη φάση S του κυτταρικού κύκλου, που είναι και η πιο ακτινοάντοχη	Η ακτινοθεραπεία δρά στις φάσεις G/M, που είναι και οι πιο θερμοάντοχες
Το υποξικό κέντρο του όγκου με τη χαμηλή αιμάτωση αποτελεί άριστο στόχο της υπερθερμίας με την αύξηση της θερμοκρασίας σε τοξικά επίπεδα	Το υποξικό κέντρο του όγκου είναι το πιο ακτινοάντοχο
Η αιματική ροή στα αγγεία του όγκου δεν αυξάνεται όταν αυτός θερμαίνεται, σε αντίθεση με τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς. Έτσι, θερμαίνεται εκλεκτικά ο όγκος, ενώ η αύξηση της ροής αίματος στους φυσιολογικούς ιστούς απάγει τη θερμότητα	Καμία μεταβολή αιματικής ροής δεν παρατηρείται στους ιστούς με την ιονίζουσα ακτινοβολία

Η ελληνική εμπειρία στο χώρο της υπερθερμίας έχει δημοσιευθεί από τον Β. Κουλουλία και τους συνεργάτες του και συνοψίζεται στα αποτελέσματα των εξής κλινικών μελετών:

1. Επιφανειακή θέρμανση των όγκων: Τη περίοδο από το 1986 μέχρι το 1997, 218 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μαζί με τοπική υπερθερμία στο Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του Αρεταίειου Νοσοκομείου. 62 ασθενείς παρουσίαζαν μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες από όγκους κεφαλής – τραχήλου, 88 παρουσίαζαν υποτροπή από μαστεκτομή στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα μετά μαστεκτομή, 27 παρουσίαζαν μεταστάσεις στους υπερκλειδίους λεμφαδένες μετά από μαστεκτομή, 21 έπασχαν από νόσο Hodgkin's, 10 παρουσίαζαν υποτροπή ακανθοκυτταρικού καρκινώματος δέρματος, 15 παρουσίαζαν μελάνωμα δέρματος και 9 παρουσίαζαν μεταστάσεις σε βουβωνικούς λεμφαδένες από πρωτοπαθή γυναικολογικό καρκίνο. Η ανταπόκριση εκτιμήθηκε 3 μήνες μετά το πέρας της

θεραπείας. Η πλήρης ανταπόκριση κυμαινόταν από 62.9% έως 90.5%. Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η μεγίστη διάμετρος του όγκου και η μέση τιμή της μετρούμενης θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της υπερθερμίας επηρέαζαν στατιστικά σημαντικά την ανταπόκριση.

2. Λιποσωμιακή δοξορουμπικίνη συνδυασμένη με υπερθερμία και επανακτινοβόληση σε υποτροπές προσθίου θωρακικού τοιχώματος από καρκίνο του μαστού: 15 ασθενείς, που είχαν υποβληθεί σε ριζική μαστεκτομή και ακτινοβόληση (60 Gy) στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, πήραν μέρος στη μελέτη. Το πρωτόκολλο αποτελείτο από συνδυασμένη χορήγηση λιποσωμιακής δοξορουμπικίνης, ακτινοθεραπείας δεύτερης γραμμής και τοπικής υπερθερμίας. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ 3 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση.

3. Διεγχειρητική υπερθερμία συνδυασμένη με χημειοθεραπεία, χειρουργική και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση ανεγχείρητου καρκίνου παγκρέατος και ενδοκοιλιακή υπερθερμία σε ασθενείς με καρκίνο πρωκτού.

Μονοκλωνικά αντισώματα. Μονοκλωνικά αντισώματα σεσημασμένα με ραδιοϊσότοπα (ιώδιο, ύτριο, ρήνιο και φωσφόρος) είναι δυνατό να καθηλωθούν στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και έτσι να επιτύχουμε την ακτινοβόληση του καρκινικού κυττάρου εκλεκτικά, με υψηλές δόσεις ακτινοβολίας που δυνατόν να φθάσουν και τα 35 Gy. Οι ουσίες αυτές έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς με λεμφώματα, καρκίνο οωθηκών, καρκίνο παχέος εντέρου, ηπάτωμα, γλοιώματα κτλ. Κύριο πρόβλημα αποτελεί η ετερογένεια στην αντιγονικότητα των όγκων και η έλλειψη ειδικών αντιγόνων που να εκφράζονται μόνο σε καρκινικά κύτταρα. Τα προβλήματα αυτά προσπαθούμε να τα υπερνικήσουμε χρησιμοποιώντας χημικά μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού – ανθρώπου καθώς και συνθετικά αντισώματα.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η άσκηση της ιατρικής στον αιώνα που διανύουμε γίνεται συνεχώς δυσχερέστερη, όχι μόνο λόγω των νέων δεδομένων - γνώσεων που συσσωρεύονται ραγδαία, αλλά και λόγω της απαιτούμενης εξοικείωσης εκ μέρους του ιατρού με έννοιες και όρους καινοφανείς, όπως «οικονομικά της υγείας», «ποιοτικός έλεγχος των παρεχόμενων υπηρεσιών», «νομική ευθύνη» κτλ.

Αν και η οικονομική επιστήμη με τη σημερινή της μορφή άρχισε να αναπτύσσεται το 17ο αιώνα, τα οικονομικά της υγείας άρχισαν να εμφανίζονται τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτό συνέβη, κυρίως, όταν η κοινωνία συνειδητοποίησε ότι ενώ το κόστος για την υγεία αυξάνεται συνεχώς, τα αποτελέσματα των ιατρικών παρεμβάσεων δεν

ήταν και τόσο ικανοποιητικά, ώστε να δικαιολογούν το μέγεθος των οικονομικών πόρων που απορροφά ο υγειονομικός τομέας. Η αρχή έγινε από τις Ηνωμένες Πολιτείες, των οποίων το υγειονομικό σύστημα και η χρηματοδότησή του προέρχεται κυρίως από ιδιωτικές πηγές. Ο ιδιωτικός τομέας και η ιδιωτική ασφάλιση στην προσπάθεια αναζήτησης τρόπων για την μείωση των εξόδων και τη μεγιστοποίηση των κερδών αναζήτησε τους βέλτιστους τρόπους διαχείρισης των υπηρεσιών υγείας. Γρήγορα, όμως, κάτω από το βάρος της σπανιότητας των διαθέσιμων πόρων και της ανάγκης για επιλογές, τα οικονομικά της υγείας επεκτάθηκαν και στην ευρωπαϊκή ήπειρο και διαχέονται ταχύτατα, ακόμη και σε χώρες όπως η Μεγάλη Βρετανία, στην οποία το υγειονομικό σύστημα μετά τον 2ο παγκόσμιο πόλεμο αναπτύσσεται με κρατική ευθύνη.

Ένας από τους πρωτοπόρους που ασχολήθηκαν με την οικονομική εκτίμηση της ανθρώπινης ζωής ήταν ο οικονομολόγος και στατιστικός William Petty που έζησε στην Αγγλία από το 1623 έως το 1687. Ο Petty επιχείρησε να αποτιμήσει την ανθρώπινη ζωή με βάση τη συνεισφορά του ατόμου στην εθνική παραγωγή, με αφορμή την επιδημία πανούκλας που έπληξε τον πληθυσμό του Λονδίνου τη δεκαετία του 1670. Σύμφωνα με τους υπολογισμούς του βρήκε ότι οι δαπάνες, οι οποίες έσωζαν ζωές μέσω της βελτίωσης της Ιατρικής, θα μπορούσαν να χαρακτηρισθούν ως μια καλή επένδυση, αφού οι μελλοντικές ωφέλειες στην εθνική παραγωγή από την επιβίωση των ατόμων ήταν μεγαλύτερες από το κόστος παροχής ιατρικών υπηρεσιών. Μια ανάλογη εργασία που αφορούσε την αποτελεσματικότητα των νοσοκομείων της Γαλλίας πραγματοποιήθηκε από τον Jacques Necker το έτος 1784. Εκτός από την πρώτη βάση δεδομένων που δημιούργησε για τους νοσηλευθέντες, πρότεινε μέσα για την αξιοποίηση της περιουσίας των νοσοκομείων, κατέγραψε τα έσοδα και τα έξοδά τους και εισηγήθηκε τρόπους για τον περιορισμό των εξόδων τους.

Στην Ελλάδα τα οικονομικά της υγείας άρχισαν να εμφανίζονται σαν όρος μόλις στα μέσα της προηγούμενης δεκαετίας, σε ένα περιορισμένο ακαδημαϊκό χώρο. Έτσι, με πρωτοβουλία ορισμένων ερευνητών άρχισαν οι προσπάθειες καταγραφής και ανάλυσης των οικονομικών μεγεθών και παραμέτρων που συγκροτούν το ελληνικό υγειονομικό σύστημα και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των παρεχομένων υγειονομικών υπηρεσιών.

Με τον όρο «οικονομία της υγείας» εννοούμε μεθόδους ανάλυσης που αναζητούν την καλύτερη κατανομή (ή ανακατανομή) των πεπερασμένων οικονομικών πόρων υγειονομικής περίθαλψης και φροντίδας, ώστε να επιτυγχάνεται το μεγαλύτερο δυνατό όφελος τόσο για τον ασθενή όσο και για το κοινωνικό σύνολο. Κατά τον

ορισμό αυτό, τα οικονομικά της υγείας είναι μία παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη κατά την επιλογή μίας κάποιας αγωγής (φαρμακευτικής ή μη). Σκόπιμο είναι λοιπόν να αποκτήσει ο ίδιος ο ιατρός κάποιες στοιχειώδεις γνώσεις των όρων αυτών, τόσο για να μπορεί να αποφασίζει σωστά και ορθολογικά, όσο και για να μην αφαιρείται ολικά ή μερικά από αυτόν το δικαίωμα της απόφασης αυτής.

Ήδη αναφέρθηκε ότι τα οικονομικά της υγείας έχουν σαν αντικείμενο τον προσδιορισμό της συνολικής αξίας μιας παρέμβασης στο χώρο της υγείας, είτε θεραπευτικά, είτε διαγνωστικά, είτε προληπτικά. Αν συνδυασθεί αυτό με την αντιληπτή σε όλους κατακόρυφη αύξηση του κόστους των ιατρικών πράξεων, τότε είναι εμφανής η ανάγκη ιεράρχησης των αναγκών και επανακατανομής των πόρων, με τελικό στόχο τη μεγιστοποίηση του οφέλους στο κοινωνικό σύνολο. Τονίζουμε, λοιπόν, ότι σκοπός των οικονομικών της υγείας δεν είναι η εξοικονόμηση χρημάτων (μείωση του κόστους), αλλά η ορθολογική κατανομή ανάλογα με τις εναλλακτικές επιλογές για κάθε περίπτωση.

Έτσι, με τα οικονομικά της υγείας επιχειρούμε απάντηση στα παρακάτω τρία βασικά ερωτήματα:

- Ποιες υπηρεσίες θα οργανωθούν (π.χ. φάρμακα, ιατρικές υπηρεσίες, νοσηλευτική φροντίδα) και πόσοι από τους διαθέσιμους πόρους θα δεσμευθούν για την οργάνωση αυτών των υπηρεσιών;

- Πώς τελικά και με ποιους συνδυασμούς (π.χ. περισσότεροι νοσηλευτές και λιγότεροι ιατροί ή το αντίθετο) θα οργανωθούν οι απαιτούμενες υπηρεσίες ;

- Πού θα είναι οι διαθέσιμες υπηρεσίες και ποιος θα μπορεί να τις προμηθευτεί και να τις χρησιμοποιήσει ;

Τα οικονομικά αντιμετωπίζονται συνήθως με κακή διάθεση και με την έννοια αυτή είναι έμμεσα συνδεδεμένα με την παρατήρηση ότι τα μόνα δύο σίγουρα πράγματα στην καθημερινή ζωή είναι ο «θάνατος» και οι «φόροι». Και αν κάποιος ακολουθήσει την αισιόδοξη πλευρά, μπορεί τότε να ισχυρισθεί ότι πράγματι τα οικονομικά της υγείας αφορούν κυρίως τους θανάτους και τους φόρους, αλλά μπορεί επίσης να ισχυρισθεί ότι τα οικονομικά της υγείας αφορούν την αναβολή του θανάτου και τη μείωση των φόρων .

Τρεις είναι και οι βασικοί παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην εκτίμηση των μελετών των σχετικών με τα οικονομικά της υγείας: η αναλυτική προοπτική, ο τύπος του κόστους και των οφελών που χρησιμοποιούνται και το είδος της ανάλυσης που έχει γίνει.

Με την έννοια της προοπτικής αναφέρεται από ποια οπτική γωνία γίνεται η ανάλυση ανάμεσα στους συντελεστές ενός συστήματος φροντίδας υγείας, δηλαδή του ασθενούς, του παρέχοντος (π.χ. νοσοκομείο, ασφαλιστικός οργανισμός) ή του κοινωνικού συνόλου γενικά. Στην προοπτική από την πλευρά π.χ. του νοσοκομείου η έμφαση δίδεται στο κόστος υπηρεσιών και στην προσπάθεια απόσβεσης, ενώ από την άλλη πλευρά, αυτή του ασθενούς, στις επιπλέον δαπάνες που θα καταβάλει το ίδιο το άτομο, χωρίς να υπολογίζεται η επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα.

Ο τύπος του κόστους έχει σημασία, καθώς για την πληρότητα της οικονομικής μελέτης δεν αρκεί μόνο ο υπολογισμός του άμεσου κόστους, αλλά πρέπει να συνεκτιμηθούν το έμμεσο και το ακαθόριστο κόστος. Το άμεσο κόστος (ιατρικό και μη ιατρικό) φαίνεται να είναι το ευχερέστερα και σαφέστερα καθοριζόμενο, αλλά δεν είναι πάντα τόσο απλό. Το έμμεσο κόστος αναφέρεται στην απώλεια εισοδήματος που είναι απότοκη της νόσησης ή της θεραπευτικής παρέμβασης, τόσο για τον ίδιο τον πάσχοντα όσο και για άλλα άτομα που επωμίζονται τη φροντίδα του. Σε πολλές περιπτώσεις το έμμεσο κόστος μπορεί να υπερβαίνει κατά πολύ το άμεσο. Το ακαθόριστο (ή μη χειροπιαστό), τέλος, κόστος είναι το πιο δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς περιλαμβάνει έννοιες όπως ο πόνος και η ποιότητα ζωής. Επειδή οι μεθοδολογικές δυσχέρειες που προκύπτουν εδώ είναι προφανείς, συνήθως δεν υπολογίζεται σε μελέτες οικονομικών της υγείας. Εξάιρεση αποτελούν οι αναλύσεις κόστους – χρησιμότητας, στις οποίες ο υπολογισμός του ακαθόριστου κόστους είναι πρωταρχικής σημασίας.

Οι τρεις συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες μορφές οικονομικών μελετών είναι η ανάλυση αναγνώρισης κόστους, ανάλυση κόστους – οφέλους και ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας. Στην πρώτη υπολογίζεται μόνο το κόστος της παρέμβασης (διαγνωστικής, θεραπευτικής ή προληπτικής), χωρίς να υπολογίζεται το όφελος. Για να έχει εφαρμογή πρέπει να ισχύει η παραδοχή ότι οι συγκρινόμενες παρεμβάσεις (π.χ. δύο διαφορετικά φαρμακευτικά σχήματα) έχουν απόλυτα ισοδύναμη έκβαση, κάτι που πολύ σπάνιο συμβαίνει στην ιατρική πραγματικότητα. Στην ανάλυση κόστους – οφέλους, η εκτίμηση του οφέλους από την παρέμβαση γίνεται σε απλές μονάδες, συνήθως χρηματικές. Αυτό απαιτεί την απόδοση αριθμητικής τιμής ακόμα και σε υποκειμενικές εκβάσεις, όπως στην ελάττωση κάποιων συμπτωμάτων ή σε επιπλέον χρόνο ζωή που κερδίζεται. Το τελικό αποτέλεσμα εκφράζεται σε καθαρό όφελος, που είναι το όφελος αφαιρούμενου του κόστους και αυτό δίνει τη δυνατότητα σύγκρισης με εύκολα υπολογιζόμενα μεγέθη δύο ή περισσότερων παρεμβάσεων με διαφορετικές εκβάσεις. Για το λόγο αυτό η ανάλυση αυτή είναι δημοφιλής στους σχεδιαστές πολιτικών υγείας. Αντίθετα, η ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας

συγκρίνει τη σχέση του κόστους με το όφελος που, όμως, εκφράζεται σε διαφορετικές μονάδες, μη χρηματικές, αλλά φυσικές, όπως επιβίωση, επιπλοκές, φυσιολογικές παράμετροι, άμεση έκβαση ή λειτουργικότητα. Η ιδιότητα αυτή την κάνει πιο κατανοητή και εύχρηστη στους ιατρούς, χωρίς αυτό να μειώνει την αξία των δύο προηγούμενων.

Ίσως η σπουδαιότερη από τις έννοιες που περιέχουν τα οικονομικά της υγείας και αυτή που πρέπει να αντιληφθεί, κατανοήσει και αναζητήσει ο ιατρός είναι αυτή του εναλλακτικού κόστους. Το παρακάτω παράδειγμα σκιαγραφεί αδρά τη σημασία της έννοιας του εναλλακτικού κόστους. Έστω ότι ένα θεραπευτικό σχήμα A κοστίζει 1000 δρχ. κατ' άτομο και έχει αποτελεσματικότητα 96%, ενώ ένα σχήμα B κοστίζει αντίστοιχα 100 δρχ. κατ' άτομο και έχει 90% αποτελεσματικότητα. Εάν διατεθεί ποσό 100.000 δρχ. για το σχήμα A, θα το λάβουν 100 ασθενείς εκ των οποίων οι 96 θα θεραπευθούν, ενώ αν το ίδιο ποσό διατεθεί για το σχήμα B θα το λάβουν 1000 ασθενείς και θα θεραπευθούν οι 900 από αυτούς. Κατά συνέπεια το εναλλακτικό κόστος του να διατεθεί το ποσό για το σχήμα A θα είναι το σύνολο του οικονομικού (ανθρώπινου κόστους) των 804 επιπλέον (900 – 96) ασθενών που θα είχαν θεραπευθεί εάν το ίδιο το ποσό είχε δαπανηθεί για το σχήμα B. Το παράδειγμα αυτό εικονογραφεί και την έννοια του οριακού κόστους – αποτελεσματικότητας. Το μέσο κόστος ανά θεραπευθέντα ασθενή με το σχήμα A ανέρχεται σε 1042 δρχ. ($1000/0.96$), ενώ για το σχήμα B το αντίστοιχο μέγεθος είναι 111 δρχ. ($100/0.9$). Η οριακή αποτελεσματικότητα του σχήματος A είναι ο λόγος της διαφοράς του κόστους των δύο σχημάτων ($1000 - 100 = 900$ δρχ.) προς τη διαφορά στην αποτελεσματικότητα ($0.96 - 0.90 = 0.065$). Αυτό το μέγεθος ($900/0.065 = 13846$ δρχ.) αποτελεί το οριακό κόστος για κάθε επιλογή του να διατεθεί το συγκεκριμένο ποσό αναλογικά και για τα δύο σχήματα με οποιαδήποτε εκπροσώπηση, ανάλογα με τον καθορισμό των προτεραιοτήτων. Θα μπορούσε έτσι να διατεθεί το ποσό των 100.000 δρχ. σε 500 ασθενείς που θα λάβουν αρχικά το σχήμα B ($500 \times 0.100 = 50000$) και εν συνεχεία όσοι δεν έχουν ανταποκριθεί ($500 \times 0.10 = 50$) θα λάβουν το σχήμα A ($50 \times 1000 = 50000$) εξασφαλίζοντας έτσι επιτυχή έκβαση στους 498 από αυτούς (450 από το σχήμα B και 48 ($50 \times 0.96 = 48$) από το σχήμα A).

Οι δαπάνες για τη διάγνωση, θεραπεία και παρακολούθηση ασθενών με κακοήθεις νόσους έχουν γίνει αντικείμενο λεπτομερούς μελέτης στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Βορείου Αμερικής. Ειδικότερα, για τον καθορισμό του κόστους της ακτινοθεραπείας απαραίτητος είναι ο καθορισμός του αίτιου για τον οποίο γίνεται αυτός ο προσδιορισμός, π.χ. εάν θέλουμε να ιδρύσουμε ένα καινούριο ακτινοθεραπευτικό τμήμα πρέπει να υπολογίσουμε το συνολικό κόστος από τα

θεμέλια μέχρι το κόστος ανά ασθενή ανά συνεδρία. Σε άλλες περιπτώσεις αρκεί το κόστος θεραπείας ανά ασθενή ή η σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας και κόστους – οφέλους. Στον πίνακα 7 αναφέρονται επιγραμματικά οι κύριες συνιστώσες του κόστους της ακτινοθεραπείας, χωρίς να λαμβάνουμε υπόψη απαραίτητες εργαστηριακές και παρακλινικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ούτε φυσικά το κόστος παρακολούθησης των ασθενών (follow – up). Για τον υπολογισμό της σχέσης κόστους – αποτελεσματικότητας και κόστους - οφέλους απαιτούνται επιπλέον πληροφορίες, όπως η αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης θεραπείας και επίσης το κόστος εναλλακτικών θεραπειών.

Μέχρι σήμερα αρκετές μελέτες και από τις δύο πλευρές του Ατλαντικού έχουν παρουσιάσει δεδομένα σχετικά με το κόστος της ακτινοθεραπείας σε μια ποικιλία “πραγματικών” κλινικών καταστάσεων: εξωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία, χρήση μηχανημάτων υψηλής ενέργειας, ασθενείς εσωτερικοί ή εξωτερικοί, ριζική ή παρηγορητική ακτινοθεραπεία.

Πίνακας 7. Κύριες συνιστώσες του κόστους ακτινοθεραπείας

- <u>Αρχική επένδυση</u>
Κτίρια – Μελέτες ακτινοπροστασίας Ακτινοθεραπευτικά μηχανήματα Βοηθητικά μηχανήματα (εξομειωτής, ηλεκτρονικός υπολογιστής) Απόσβεση
- <u>Προσωπικό</u>
Ιατρικό Νοσηλευτικό Βοηθητικό
- <u>Εξοδα συντήρησης</u>
Συντήρηση και ανταλλακτικά μηχανημάτων Συντήρηση κτιρίων, δαπάνες για ηλεκτρισμό και θέρμανση

Σχολιάζοντας εν συντομία τις επί μέρους συνιστώσες του πίνακα Ι, αναφέρουμε ότι:

-Το αρχικό κεφάλαιο που επενδύεται στην ακτινοθεραπεία είναι υψηλό σε σχέση με άλλες ιατρικές ειδικότητες. Αυτό οφείλεται κυρίως στο κόστος οικοδόμησης των ειδικά διαμορφωμένων χώρων και στο κόστος αγοράς των υψηλής τεχνολογίας

ακτινοθεραπευτικών μηχανημάτων (γραμμικοί επιταχυντές, πηγές κοβαλτίου, εξομοιωτές).

-Η απόσβεση του αρχικού κεφαλαίου καθορίζεται με βάση δημοσιοοικονομικά κριτήρια. Για την Ελλάδα αυτή η διαδικασία είναι άγνωστη. Στην Αγγλία ο χρόνος απόσβεσης για τα ακτινοθεραπευτικά μηχανήματα είναι 15 χρόνια και για τους χώρους 60 χρόνια.

-Ο υπολογισμός του κόστους του προσωπικού ποικίλλει από χώρα σε χώρα και από τμήμα σε τμήμα.

Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι το κόστος στην Αγγλία σε τιμές 1989 είναι κατά μέσο όρο 30 λίρες (22 έως 38 λίρες ανά συνεδρία). Το κόστος αυτό επηρεάζεται από τον αριθμό των ασθενών που κάθε κέντρο περιθάλλει ανά έτος, εάν οι ασθενείς αυτοί είναι εσωτερικοί ή εξωτερικοί, από τον αριθμό των συνεδριών, καθώς και από το αν η θεραπεία είναι ανακουφιστική ή ριζική.

Αναφερόμενοι στο θέμα της σχέσης κόστους – αποτελεσματικότητας και κόστους – οφέλους, τα πράγματα γίνονται ακόμη πιο σύνθετα. Οι στόχοι των αντικαρκινικών θεραπειών είναι και πολλαπλοί (ίαση, επιμήκυνση προσδόκιμου επιβίωσης, ανακουφιστική αγωγή), αλλά και αρκετές φορές δύσκολο να αντικειμενοποιηθούν (ποιότητα ζωής). Είναι εύκολο να υπολογίσει κανείς ότι το κόστος για την ανακουφιστική ακτινοθεραπεία είναι μεγαλύτερο εκείνου της ριζικής ακτινοθεραπείας. Επίσης, ότι το κόστος της ακτινοθεραπείας είναι μικρότερο ανά ασθενή συγκρινόμενο με εκείνο του κόστους της χειρουργικής και της χημειοθεραπείας. Διλήμματα επομένως του τύπου “πού πρέπει να επενδύονται τα χρήματα στο σύστημα υγείας” περιμένουν την απάντησή τους, κυρίως από τον ιατρό.

Η αλήθεια είναι ότι οι ιατροί πιθανόν να αισθάνονται απρόθυμοι να χρησιμοποιήσουν ένα επιπλέον στοιχείο, αυτό δηλαδή της οικονομίας, στη διαδικασία της λήψης αποφάσεων, μια διαδικασία που στην ιατρική είναι αυτή καθαυτή πολύ δύσκολη. Πρέπει, όμως, να αναφερθεί πως το επιχείρημα ότι ο ιατρός βλέπει μόνον τον ασθενή που είναι απέναντί του, αποτελεί μια υπεραπλούστευση, γιατί τον ασθενή αυτόν θα ακολουθήσει αμέσως κάποιος άλλος και μετά κάποιος άλλος, ενώ το ίδιο σκηνικό παράλληλα επαναλαμβάνεται την ίδια στιγμή με πολλούς άλλους ιατρούς και ασθενείς. Η ορθολογική, όμως, χρήση των πόρων που διατίθενται για την υγεία είναι επιτακτική ανάγκη, ώστε να αξιοποιούνται καλύτερα, αλλά και να μη λείψουν κάποια επόμενη στιγμή από τον ασθενή, αλλά και από το σύνολο των ασθενών. Είναι καλύτερο να είναι ευαισθητοποιημένος στο θέμα αυτό ο ιατρός, για να συνυπολογίζει τον παράγοντα αυτό στην απόφασή του, στην οποία μάλιστα θα έχει τον πλέον βαρύνοντα ρόλο, καθώς και ο ιατρός από τη φύση του θα υπολογίζει περισσότερο το

καλώς έχουν του ασθενούς, παρά να αφήνει την απόφαση για το οικονομικό μέρος στα χέρια των πολιτικών και των οικονομολόγων που θα αναγκάζονται απλά να περικόπτουν δαπάνες, όσο οι διατεθειμένοι πόροι θα περιορίζονται.

6. ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΣΤΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

Στο Ηνωμένο Βασίλειο εφαρμόζονται ήδη από το 1915 «Κανόνες ακτινοπροστασίας προσωπικού και ασθενών», με επακόλουθο αυτοί οι Κανόνες να αποτελέσουν τη βάση των νόμων ακτινοπροστασίας που σήμερα ισχύουν διεθνώς. Το 1928 ιδρύθηκε ένα διεθνές συμβουλευτικό όργανο, το International Commission on Radiation Protection (ICRP), που καθορίζει τις αρχές και τις διαδικασίες της ακτινοπροστασίας και θέτει τα ανώτατα επιτρεπτά όρια έκθεσης στην ionίζουσα ακτινοβολία για τους επαγγελματικά εκτεθειμένους και για τον γενικό πληθυσμό. Στη χώρα μας οι κανονισμοί ακτινοπροστασίας έχουν ενσωματωθεί στη Νομοθεσία μας από το 1971 και από τον Μάρτιο 2001 ισχύει η Οδηγία 97/43 του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου «Περί της προστασίας της υγείας από τους κινδύνους κατά την έκθεση στην ionίζουσα ακτινοβολία για ιατρικούς λόγους», όπως έχει δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Στην Ιατρική, ο όρος «ακτινοπροστασία» σημαίνει αποφυγή περιττής έκθεσης σε ionίζουσα ακτινοβολία κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή θεραπευτικών πράξεων. Σήμερα γνωρίζουμε σε μεγάλο βαθμό τους κινδύνους από την έκθεση σε ionίζουσα ακτινοβολία και έτσι μπορούμε να συγκρίνουμε τον κίνδυνο αυτό με τον κίνδυνο που προκαλούν άλλες δραστηριότητες, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί (πίνακας 7) και που βασίζεται στην εργασία του B.L.Cohen (Health Physics, 1991). Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης στους επαγγελματικά εκτεθειμένους στην ionίζουσα ακτινοβολία είναι 10^{-4} ετησίως.

Στην Ακτινοθεραπεία ειδικότερα, ο ορισμός της ακτινοπροστασίας είναι δυσχερής. Ακτινοπροστατεύουμε κατά το μέγιστο δυνατόν τους φυσιολογικούς ιστούς - και κατ' επέκταση τον ασθενή - εκθέτοντας τον όγκο στη μέγιστη δυνατή και απαραίτητη δόση και γνωρίζοντας τον κίνδυνο της καρκινογένεσης. Ο «απλούστερος» τρόπος ακτινοπροστασίας είναι ο καθορισμός της συνολικής δόσης και η κατάλληλη κλασματοποίηση (κερματισμός) είτε της ημερήσιας είτε της συνολικής δόσης. Για διδακτικούς λόγους την ακτινοπροστασία στην Ακτινοθεραπεία μπορούμε να τη διακρίνουμε σε «χημική – φαρμακολογική» και «μηχανική». Στην πρώτη έχουμε ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο «Ακτινοπροστατευτικές ουσίες».

Πίνακας 8: Μέση μείωση του χρόνου ζωής που δυνατόν να προκαλέσουν διάφορες δραστηριότητες

Δραστηριότητα	Ημέρες
Κάπνισμα	2400
Υπέρβαρο άτομο κατά 30%	1560
Καρκίνος	980
Ατύχημα στο σπίτι	74
Εργατικό ατύχημα	60
AIDS	55
Ιατρογενής ακτινοβολία	6
Ακτινοβολία περιβάλλοντος	9
Ακτινοβολία απο ραδόνιο	29
Ζώνη ασφαλείας	- 69
Ανιχνευτής καπνού	- 9

Η «μηχανική» ακτινοπροστασία εξαρτάται κυρίως απο τους παρακάτω παράγοντες:

1. Τεχνικά χαρακτηριστικά των μηχανημάτων θεραπείας. Ως γνωστόν, Τμήματα Ακτινοθεραπείας επιτρέπεται να λειτουργούν μόνο σε Νοσοκομεία και Κλινικές. Για τα ακτινοθεραπευτικά μηχανήματα που χρησιμοποιούν λυχνίες παραγωγής ακτίνων Χ, οι κατασκευαστές θα πρέπει να επιδιώκουν ώστε να ακτινοβολείται μόνο το ακτινοθεραπευτικό πεδίο. Περιορίζεται δηλ. στο ελάχιστο η περιοχή που μπορεί να δεχθεί σκεδαζόμενη ακτινοβολία. Τα μηχανήματα που εκπέμπουν υψηλής ενέργειας ακτινοβολία (συσκευές κοβαλτίου, γραμμικοί επιταχυντές) διαθέτουν μεγάλο αριθμό δικλείδων ασφαλείας, όπως διπλά δοσίμετρα, χρονόμετρα κτλ.

2. Χώροι θεραπείας. Κάθε ακτινοθεραπευτικό μηχάνημα θα πρέπει να βρίσκεται σε ανεξάρτητο, ξεχωριστό, ειδικά διαμορφωμένο και θωρακισμένο χώρο του Νοσοκομείου. Η αρχιτεκτονική του δωματίου θεραπείας (λαβύρινθος, ελάχιστο εμβαδόν), η κατασκευή του (πυκνότητα σκυροδέματος), η θωράκισή του (απορρόφηση ακτίνων και νετρονίων), καθώς και ο τρόπος επίβλεψης του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (παράθυρο, camera) εξαρτώνται απο την ενέργεια της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας. Επίσης θα πρέπει να διασφαλίζεται ο επαρκής τεχνητός φωτισμός, ο εξαερισμός και ο κλιματισμός του χώρου, ιδιαίτερα εκεί όπου λειτουργούν γραμμικοί επιταχυντές.

3. Άμεση προστασία του ασθενή. Πρώτο μέτρο προστασίας του ασθενούς είναι η εκτίμηση εάν υπάρχει ένδειξη ακτινοθεραπείας ή όχι. Ακόμη και αν το προσδόκιμο

επιβίωσης είναι μικρό, δεν επιτρέπεται καταστρατήγηση του παραπάνω κανόνα. Στα επιπλέον μέτρα ακτινοπροστασίας του ασθενή περιλαμβάνονται: Τακτικός και συχνός δοσιμετρικός έλεγχος του μηχανήματος ακτινοθεραπείας, συντήρηση του μηχανήματος σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, προσεκτικός σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας και προσεκτική εκτέλεση της ακτινοθεραπείας, με έμφαση κατά την εκτέλεση της θεραπείας στο όνομα του ασθενούς και στη δόση που έχει ορισθεί. Χρησιμοποίηση ειδικών ακινητοποιητικών συστημάτων καθώς και προστατευτικών μολύβδινων απορροφητών για την προστασία των ευαίσθητων οργάνων.

Πίνακας 9: Ανώτερα επιτρεπτά όρια δόσεων

Ολόσωμη έκθεση επαγγελματικά εκτιθεμένων

50 mSv ανά χρόνο, αλλά όχι > 100 mSv σε 5 συνεχόμενα έτη

Ολόσωμη έκθεση μεμονωμένου ατόμου κοινού

1 mSv / έτος

7. ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΒΑΣΙΚΩΝ ΟΡΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ακτινοβολία φυσικού υποστρώματος: Το σύνολο των ιοντιζουσών ακτινοβολιών που προέρχονται από φυσικές γήινες και κοσμικές πηγές, εφ' όσον η έκθεση η οποία προκύπτει από αυτές δεν αυξάνεται σημαντικά από ανθρώπινη παρέμβαση.

Ακτινοπροστασία: Το σύνολο των μέτρων και ελέγχων που λαμβάνονται για την ανίχνευση και τον περιορισμό των παραγόντων εκείνων που κατά τη διάρκεια μιας δραστηριότητας με ιοντίζουσες ακτινοβολίες ενδέχεται να αποτελέσουν κίνδυνο έκθεσης για τους εργαζόμενους και το γενικό πληθυσμό.

Απορροφώμενη δόση:

$$\text{Απορροφώμενη Δόση } D = \frac{dE_{ab}}{dm} \left(\frac{\text{ενεργεια}}{\text{μαζα}} \right)$$

όπου dE_{ab} η μέση ενέργεια που αποδίδεται από την ιοντίζουσα ακτινοβολία σε μάζα ύλης dm . Το 1953 ορίστηκε η μονάδα rad για τη μέτρηση της απορροφώμενης δόσης και τελευταία σύμφωνα με το σύστημα μονάδων SI η μονάδα Gray (Gy): $1 \text{ rad} = 100 \text{ erg/gr}$, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule/kg} = 10^7 \text{ erg}/10^3 \text{ gr} = 100 \text{ rad}$

Όπως αναφέρθηκε στα προηγούμενα, η δόση αυτή μετρά το ποσό της ενέργειας που απορροφάται από το ακτινοβολούμενο υλικό. Όμως σε θέματα ακτινοθεραπείας και ακτινοπροστασίας αυτό δεν είναι αρκετό, επειδή μια δόση ενός τύπου ακτινοβολίας είναι δυνατό να επιφέρει μεγαλύτερο βιολογικό αποτέλεσμα από ίδια δόση, άλλου τύπου ακτινοβολίας, π.χ. δόση από νετρόνια ενέργειας 6 MeV προκαλεί δέκα φορές μεγαλύτερο βιολογικό αποτέλεσμα από ίδια δόση ακτινοβολίας γ . Έτσι, για να εκφράσουμε το βιολογικό αποτέλεσμα που προκαλείται από έκθεση σε ακτινοβολία διαφόρων τύπων, ορίστηκε από την ICRU ένα καινούριο μέγεθος, η «Ισοδύναμη δόση (Dose Equivalent)» που είναι: Ισοδύναμη Δόση $H = D \times Q \times N$, όπου D η απορροφώμενη δόση, Q αριθμητικός παράγοντας που προσδιορίζεται από το είδος της ακτινοβολίας και που εξαρτάται από τη γραμμική εναπόθεση ενέργειας της υπό συζήτηση ακτινοβολίας (Linear Energy Transfer) και N γινόμενο παραγόντων που καθορίζουν το μέγεθος της βιολογικής βλάβης.

Εφόσον η δόση μετριέται σε Gy, η ισοδύναμη δόση μετριέται σε rem, αν δε η δόση μετριέται σε Gy, η ισοδύναμη δόση σε Sievert (Sv). Η σχέση μεταξύ των δύο μονάδων είναι $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rems}$.

Becquerel (Bq): Ονομασία της μονάδας ραδιενέργειας. Ένα Bq είναι μία μετάπτωση ανά δευτερόλεπτο

Βιολογικά δραστική δόση: Είναι η δόση που υπολογίζεται με βάση τις εξισώσεις του γραμμικού-τετραγωνικού προτύπου και είναι συνάρτηση της δόσης, του κερματισμού της αλλά και της ακτινοευαισθησίας του κυττάρου ή ιστού.

Γραμμικός επιταχυντής: Συσκευή όπου επιταχύνονται σωματίδια εκπέμποντας ιοντίζουσα ακτινοβολία με ενέργεια μεγαλύτερη από 1 Μεγαηλεκτρόνιο (MeV).

Διασφάλιση ποιότητας: Όλες οι προγραμματισμένες και συστηματικές ενέργειες που απαιτούνται προκειμένου να παρέχουν την απαραίτητη αξιοπιστία, ώστε μία κατασκευή, σύστημα, εξάρτημα ή διαδικασία να λειτουργεί ικανοποιητικά και σύμφωνα με αποδεκτά πρότυπα.

Δοσιμετρία ασθενούς: Η δοσιμέτρηση των ασθενών μετά την έκθεσή τους σε ιοντίζουσα ακτινοβολία για ιατρικούς λόγους.

Έκθεση: Η μέτρηση της ικανότητας της ακτινοβολίας να ιοντίζει τον αέρα καλείται Έκθεση (Exposure) και η μονάδα μέτρησης είναι το Roentgen. Σύμφωνα με την ICRU (International Commission on Radiological Units and Measurements) η έκθεση ορίζεται από τη σχέση

$$\text{Έκθεση } X = \frac{dQ}{dm}$$

όπου dQ η απόλυτη τιμή του συνολικού φορτίου ιόντων ίδιου σημείου (+ ή -) που παράγονται στον αέρα, όταν όλα τα ηλεκτρόνια που ελευθερώνονται από φωτόνια σε στοιχειώδη όγκο αέρα μάζας dm σταματήσουν τελείως στον όγκο αυτό.

Η έκθεση μετριέται σε μονάδες ηλεκτρικού φορτίου ανά μονάδα μάζας, ήτοι Coulomb (C) ανά kg και η μονάδα μέτρησης είναι το Roentgen, που ορίζεται σαν $1R = 2,58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$ αέρα. Η μονάδα R ορίζεται μόνο για φωτόνια και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σωματίδια, όπως ηλεκτρόνια - πρωτόνια κ.λ.π. Επίσης από τον ορισμό της είναι δύσκολο να εφαρμοσθεί για φωτόνια με ενέργειες μεγαλύτερες των 3 MeV περίπου.

Για τους λόγους αυτούς η Έκθεση είναι μονάδα περιορισμένης σημασίας για την ακτινοθεραπεία, αλλά παραμένει χρήσιμος όρος για την ακτινοδιαγνωστική. Επίσης,

με τον όρο «έκθεση» εννοούμε και τη διαδικασία κατά την οποία το άτομο εκτίθεται σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες και διακρίνεται σε εξωτερική, εσωτερική, ολική, μερική, ολόσωμη εξωτερική, έκθεση λόγω ατυχήματος και έκθεση οφειλόμενη σε έκτακτη ανάγκη.

Ενεργός δόση (E): Το άθροισμα των σταθμισμένων ισοδύναμων δόσεων από εσωτερική και εξωτερική ακτινοβολία, σε όλους τους ιστούς και όργανα του σώματος. Δίνεται από τον τύπο:

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R}$$

όπου,

- $D_{T,R}$, η απορροφούμενη μέση δόση σε ιστό ή όργανο T λόγω της ακτινοβολίας R,
- w_R , ο συντελεστής στάθμισης ακτινοβολίας και
- w_T , ο συντελεστής στάθμισης ιστού για τον ιστό ή το όργανο T.

Η μονάδα για την ενεργό δόση είναι το Sievert (Sv). Ένα Sievert ισούται με 1 Joule ανά χιλιόγραμμο: $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J kg}^{-1}$

Ιοντίζουσα ακτινοβολία: Η μεταφορά ενέργειας, με τη μορφή σωματιδίων ή ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων μήκους κύματος μικρότερου των 100 nm (ή συχνότητας τουλάχιστον 3×10^{13} Hertz), ικανών να παράγουν αμέσως ή εμμέσως ιόντα.

Ισοδύναμη δόση (H_T): Η απορροφώμενη δόση, στον ιστό ή το όργανο T σταθμισμένη για το είδος και την ποιότητα της ακτινοβολίας R. Δίνεται από τον τύπο

$$H_{T,R} = w_R D_{T,R}$$

όπου,

- $D_{T,R}$, η απορροφώμενη μέση δόση σε ιστό ή όργανο T λόγω της ακτινοβολίας R,
- w_R , είναι ο συντελεστής στάθμισης ακτινοβολίας.

Η μονάδα ισοδύναμης δόσης είναι το Sievert (Sv).

Κινητικές δραστηριότητες των κυτταρικών πληθυσμών ορίζουμε τις διαδοχικές (χρονικά) μεταβολές που συμβαίνουν σ' έναν κυτταρικό πληθυσμό, είτε αυτόματα (λόγω ανάπτυξης, γήρανσης κ.λ.π.), ή μετά από επιδράσεις εξωτερικού παράγοντα (π.χ. ιοντίζουσας ακτινοβολίας). Ο όρος έχει την έννοια των "δυναμικών" μεταβολών, σε αντιδιαστολή προς άλλα χαρακτηριστικά του κυττάρου, όπως τα μορφολογικά που μπορούν να χαρακτηρισθούν ως "στατικά". Οι κινητικές δραστηριότητες των φυσιο-

λογικών ιστών διαφέρουν από τις κινητικές δραστηριότητες των νεοπλασματικών πληθυσμών.

Κυτταρικός πληθυσμός είναι το σύνολο των κυττάρων που έχουν κοινές ιδιότητες από λειτουργικής πλευράς. Στα θηλαστικά υπάρχουν τρία είδη κυτταρικών πληθυσμών, οι οποίοι και απαρτίζουν τους φυσιολογικούς ιστούς: α) ο στατικός πληθυσμός, στον οποίο ανήκουν κύτταρα καλά διαφοροποιημένα που δεν μπορούν περαιτέρω να πολλαπλασιασθούν, β) ο ανανεούμενος πληθυσμός, όπου σ' αυτόν ανήκουν κύτταρα που πολλαπλασιάζονται γρήγορα, διαφοροποιούνται γρήγορα και στη συνέχεια πεθαίνουν. Στον πληθυσμό αυτό υπάρχει πάντοτε μια ομάδα κυττάρων που λέγεται κλωνογενής, από την οποία προέρχονται όλα τα κύτταρα και γ) ο επεκτεινόμενος πληθυσμός. Τα κύτταρα του πληθυσμού αυτού, παρ' όλο που διαφοροποιούνται, δεν χάνουν ποτέ την ιδιότητα του πολλαπλασιασμού και για το λόγο αυτό δεν υπάρχει κλωνογενής ζώνη. Αν υπάρξει όμως, για οποιοδήποτε λόγο, απώλεια ή καταστροφή κυττάρων, τα κύτταρα αυτά αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται.

Λόγος α/β : Είναι ο λόγος των παραμέτρων α και β του γραμμικού-τετραγωνικού προτύπου, στην εξίσωση που περιγράφει την κυτταρική επιβίωση (καμπύλη επιβίωσης). Εκφράζει ποσοτικά την ευαισθησία των ιστών ή όγκων στην κερματισμένη ακτινοβολία και έχει διαστάσεις δόσης (Gy).

Μη στοχαστικά αποτελέσματα: Βιολογικά αποτελέσματα που εμφανίζονται συστηματικά, όταν μια ορισμένη δόση κατωφλίου ξεπεραστεί. Εδώ παρουσιάζεται μια καθοριστική σχέση μεταξύ αιτίου (δόσεως) και αποτελέσματος. Για δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας μεγαλύτερες του κατωφλίου υπάρχει βεβαιότητα ότι το αποτέλεσμα θα εμφανιστεί. Η σοβαρότητα του αποτελέσματος είναι ανάλογη της δόσης: δόση 10-20 cGy έχει σαν αποτέλεσμα ελάττωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων ενώ δόση 200-300 cGy συνεπάγεται ολική στέρηση.

Η πρόληψη των αποτελεσμάτων με κατώφλιο πετυχαίνεται αν τεθούν όρια ισοδύναμου δόσεως σε αρκετά χαμηλά επίπεδα (κάτω από τη δόση κατωφλίου), έτσι ώστε κανένα βλαπτικό αποτέλεσμα να μην εμφανιστεί σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου.

Όρια δόσεων: Τιμές δόσεων η υπέρβαση των οποίων απαγορεύεται. Οι δόσεις αυτές είναι το άθροισμα των σχετικών δόσεων από εξωτερική έκθεση κατά τη συγκεκριμένη περίοδο και των ενεργών δεσμευθεισών δόσεων 50ετίας από προσλήψεις

κατά την ίδια περίοδο. Το όριο δόσης μετά από ολόσωμη έκθεση για επαγγελματικά εκτεθειμένους είναι 20 mSv κατά τη διάρκεια ενός έτους και 100 mSv κατά την περίοδο πέντε συνεχόμενων ετών.

Ραδιενέργεια (A): Η ραδιενέργεια A, μιας ποσότητας ραδιενεργών πυρήνων σε συγκεκριμένη ενεργειακή κατάσταση σε δεδομένη χρονική στιγμή, είναι το πηλίκο dN δια dt , όπου dN είναι η αναμενόμενη τιμή του αριθμού των αυτόματων πυρηνικών μετατροπών από αυτή την ενεργειακή κατάσταση στο χρονικό διάστημα dt :

$$A = \frac{dN}{dt}$$

Η μονάδα ραδιενέργειας είναι το Becquerel (Bq). Ένα Becquerel είναι μία μετάπτωση (διάσπαση) ανά δευτερόλεπτο.

Στοχαστικά αποτελέσματα: Η εμφάνισή τους μπορεί να συμβεί σε μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την ακτινοβόληση και, ενώ η πιθανότητα εμφάνισης είναι ανάλογη της δόσης, η σοβαρότητα του αποτελέσματος είναι ανεξάρτητη της δόσεως. Τέτοιου είδους αποτελέσματα είναι τα γενετικά (μεταλλάξεις) και η καρκινογένεση. Δεν υπάρχει θέμα απόλυτης εξασφάλισης του ανθρώπου από τα στοχαστικά αποτελέσματα των ακτινοβολιών όσο χαμηλή και αν είναι η δόση. Έτσι για την ακτινοπροστασία υιοθετήθηκε η συγκριτική μέθοδος που συνίσταται στο να θεωρηθεί μια κάποια στάθμη κινδύνου σαν αποδεκτή, όταν είναι της ίδιας τάξεως μεγέθους με αυτήν που παρουσιάζουν άλλες δραστηριότητες της σύγχρονης ζωής, οι οποίες θεωρούνται σαν δραστηριότητες με πολύ υψηλό βαθμό ασφάλειας.

Σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα: Όταν η ιοντίζουσα ακτινοβολία απορροφάται από κάποιο βιολογικό υλικό, οι ιοντισμοί και διεγέρσεις που λαμβάνουν χώρα δεν κατανέμονται τυχαία, αλλά τείνουν να εντοπίζονται κατά μήκος της διαδρομής των φορτισμένων σωματιδίων, με τρόπο που εξαρτάται από το είδος της ακτινοβολίας. Οι ακτίνες X θεωρούνται σπάνια ιοντικές. Τα νετρόνια θεωρούνται πυκνά ιοντικά. Γενικά, για κάθε συγκεκριμένο σωματίδιο η πυκνότητα ιονισμού ελαττώνεται, καθώς η ενέργεια αυξάνεται. Ίσες δόσεις διαφορετικών τύπων ιοντιζουσών ακτινοβολιών δεν παράγουν τα ίδια βιολογικά αποτελέσματα. Όταν συγκρίνουμε διαφορετικές ακτινοβολίες συνηθίζεται να χρησιμοποιούνται οι ακτίνες X ως σημείο αναφοράς. Σαν σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα κάποιας υπό εξέταση ακτινοβολίας σε σύγκριση με τις ακτίνες X ορίζουμε το λόγο $D250/Dr$, όπου $D250$ και Dr είναι αντίστοιχα οι δόσεις των ακτίνων X και της υπό εξέταση

ακτινοβολίας που απαιτούνται για να έχουμε ισοδύναμο βιολογικό αποτέλεσμα. Για να μετρηθεί η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα κάποιας ακτινοβολίας, πρέπει να επιλεγεί ένα βιολογικό σύστημα, στο οποίο το αποτέλεσμα της ακτινοβολίας να μπορεί να ποσοτικοποιηθεί.

Υπερβαρικό οξυγόνο: Η χορήγηση οξυγόνου υπό υψηλή πίεση (2-3 ατμόσφαιρες) κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

Χρόνος διπλασιασμού: Είναι ο απαιτούμενος χρόνος για το διπλασιασμό μιας παραμέτρου ενός κυτταρικού πληθυσμού, π.χ. του όγκου του. Αναφέρεται σε πολλά κύτταρα και όχι σε ένα κύτταρο και δεν πρέπει να συγχέεται με το χρόνο «κυτταρικής ανάπλασης». Ο χρόνος της «κυτταρικής ανάπλασης» είναι το άθροισμα των χρόνων των τεσσάρων φάσεων της διαιρέσεως του κυττάρου.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

- ADAMS GE. The clinical relevance of tumour hypoxia. *Eur J Cancer* 26, 420 –421, 1990.
- BECKER G., M. Kocher, R-D. Kortmann et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 173 186
- BARNETT GC, WEST CML, DUNNING AM et al. Normal tissue reactions to radiotherapy. *Nature Reviews. Cancer*, 9, 134-142, 2009.
- BECQUEREL H. Emission of the new radiations by metallic uranium. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 122, 1086-1088, 1896.
- BERNIER J, HALL E.J., GIACCIA A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nature Reviews/Cancer*, 4, 737 – 747, 2004.
- BOMFORD CK, KUNKLER IH, SHERRIFF SB. *Textbook of Radiotherapy*, 5th ed. Churchill Livingstone, 1993.
- BRAHME A. Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. *Seminars in Radiation Oncology* 9(1), 35-47, 1999.
- BROWN J. Economic evaluation of cancer treatments: A review of the methods. *Clinical Oncology* 11, 78 – 83, 1999.
- BRUSH J, LIPNICK SL, PHILLIPS T et al. Molecular mechanisms of late normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol* 17, 121-130, 2007
- CHISTIYAKOV DA, VORONOVA NV, CHISTIYAKOV PA. Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. *Acta Oncologica* 47, 809-824, 2008
- COURT BROWN WM, DOLL R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *BMJ* 2, 1327-1332, 1965.
- DAHL O, KARDAMAKIS D, LIND B et al. Current status of conformal radiotherapy. *Acta Oncologica* 35, 41–57, 1996.
- DARBY S, DOLL R. Fallout, radiation doses near Dounreay, and childhood leukaemia, *Br Med J* 294, 603 – 607, 1987.
- DOBBS J, BARRETT A, ASH D. *Practical radiotherapy planning*. 3rd ed. London: Arnold, 1999.
- ELKIND MM, WHITMORE GF. *The radiobiology of cultured mammalian cells*, Gordon and Breach, New York, 1967.
- ELLIS F. Time, dose and fractionation: a clinical hypothesis. *Clinical Radiology* 20, 1 – 7, 1969.
- FOWLER JF. Practical time-dose evaluations. In: Levitt SH et al, *Technical basis of radiation therapy*, 4th ed., Springer, 2006.
- FRANKS LM, TEICH NM. *Introduction to the cellular & molecular biology of cancer*, 2nd ed., Oxford Medical Publications, 1991.

- FRY RJM, Experimental radiation carcinogenesis: What have we learned? *Radiat. Res.* 87, 224, 1981.
- HALL EJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 5th ed., J.B. Lippincott, Philadelphia, 2000.
- HALL E.J. A radiation biologist looks to the future, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 46(1), 1 – 2, 2000.
- HARRINGTON K, JANKOWSKA P, HINGORANI M. *Molecular biology for the radiation oncologist*. *Clinical Oncology* 19, 561-71, 2007.
- J HAYMAN J et al. Economic analyses in health care: An introduction to the methodology with an emphasis on radiation therapy, *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 35(4), 827-841, 1996.
- HUANG J & MACKILLOP WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 92, 172 – 180, 2001.
- KAMINSKI JM, Shinohara E, Summers JB et al. The controversial abscopal effect. *Cancer Treatment Reviews* 2005; 31: 159 – 172.
- KAPPAS C, K.Theodorou, D.Kardamakis et al. Design, construction and installation of a new stereotactic system for single dose and fractionated radiotherapy. *Physica Medica* 1997;13 (3): 123-128
- KAPLAN H. Historic milestones in radiobiology and radiation therapy. *Semin. Oncol.* 6, 479-489, 1979.
- ΚΑΡΔΑΜΑΚΗΣ Δ. Ακτινοβιολογία: Τα εκατό πρώτα χρόνια (1895-1995). *Ελληνική Ακτινολογία* 27(2), 147-151, 1996.
- KARZMARK CJ, MUMAN CS, TANABE E. *Medical electron accelerators*. New York, McGraw Hill, 1993.
- KASTELOOT K et al' Reimbursement for radiotherapy treatment in the EU Countries: how to encourage efficiency, quality and access? *Radioth Oncol* 38, 187-194, 1996.
- KELLEHER DK, THEWS O, VAUPEL P. Can erythropoetin improve tumour oxygenation? *Strahlenther. Onkol.* 174(14), 20 – 23, 1998.
- KOULOULIAS V et al. Clinical experience in using HT and RT in treating Lymph Nodes, Relapsed from Mastectomy, Melanoma and Larynx T3 Tumors, *Proceedings of the 6th Int. Congr. Hyperth. Oncol. (ICHO)*, Volume 1, p. A27, 1992
- KURBACHER CM & MALLMANN PK. Chemoprotection in anticancer therapy. The emerging role of amifostine (WR2721). *Anticancer Res.* 18(3c), 2203 – 2210, 1998
- LICHTER AS, LAWRENCE TS. Recent advances in radiation oncology. *N Eng J Med* 332, 371 – 379, 1995.
- MALAISE EP. Radiation research: A joint venture in radiobiology and radiotherapy. *Adv. Radiat. Biol.* 15, 303-309, 1992.
- MEYER H. Aus der Pionierzeit der Strahlenheikunde. *Medizinische Klinische* 50, 65-71, 1955.
- MEYER R, SMINIA P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(5), 1350-60, 2008.

MOSS WT, COX JD. Radiation Oncology-Rationale, Technique, Results. The C. V. Mosby Company, 1989.

NEAL A, HOSKIN PJ. Clinical Oncology. Basic principles and practice. 2nd ed. London: Arnold, 1997.

NOBEL LECTURES, Physics 1901-1921, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967

PETERS LJ. Inherent radiosensitivity of tumor and normal tissue cells as a predictor of human tumor response. Rad. Oncol. 17, 177 –190, 1990.

ΠΛΑΤΑΝΙΩΤΗΣ ΓΑ. Κλινική Ραδιοβιολογία. Η βιολογική βάση της Ακτινοθεραπείας των κακοήθων νεοπλασμάτων. UNIVERSITY STUDIO PRESS, Θεσσαλονίκη, 2000.

PRASAD KN. Handbook of Radiobiology. 2nd ed., CRC Press, 1995.

RÖNTGEN WC. Üeber eine neue Art von Strahlen. Sitzungsberichte der Physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg 9, 132-141, 1895.

PURDY J.A. Future directions in 3-D treatment planning and delivery: A physicist's perspective, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 46(1), 3 – 6, 2000.

SAUNDERS M, DISHE S, BARRETT A et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. Lancet 350, 161 –165, 1997.

SEEGENSCHMIEDT MH, KATALANIC A, MAKOSKI HB et al. Radiation therapy for benign diseases. Patterns of care study in Germany. Int J. Radiation Oncology Biol. Phys. 47(1), 195-202, 2000.

SHEEHAN J.P., A. Niranjana, J.M. Sheehan et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy and role in the neurosurgical treatment armamentarium. J Neurosurg 2005;102(4):678-691

STEEL GG. (ed). Basic Clinical Radiobiology, 3rd ed. Edward Arnold, 2002.

STREITMANN B. Radiotherapy of tumors in childhood. Report on the first X-ray therapy case in Vienna. Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed, s163, 1973.

SUIT HD, WESTGATE SJ. Impact of improved local control on survival. Int. J. Rad.Oncol. Biol. Phys. 12, 453 – 458, 1986.

SUMNER D, WHELDON T, WATSON W. Radiation Risks: An evaluation. 3rd edition. The Tarragon Press, 1991.

TAGHIAN A, FLORENT de VATHAIR P, TERRIER P et al. Long term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 21, 361-367, 1991.

TARKKANEN M, WIKLUND TA, VIROLAINEN MJ et al. Comparative genomic hybridization of postirradiation sarcomas. Cancer 92, 1992-1998, 2001.

TEPPER JE, MASSULLO V (eds). Treatment of benign disease. Seminars in Radiation Oncology 9(2), 119 – 21, 1999.

THAMES HD, HENDRY JH. Fractionation in radiotherapy. Bristol: Taylor and Francis, 1987.

THOMAS AMK. The invisible Light - 100 years of medical radiology. Blackwell Science, Oxford, 1995.

THOMPSON LH, BROOKMAN KW, JONES NJ, ALLEN SA, CARRANO AV. Molecular cloning of the human XRCC 1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and distal chromatid exchange. Mol. Cell Biol. 10, 6160-6171, 1990.

VAN DEN BERGH A.C., M.A. Schoorl, R.P. Dullaart et al. Lack of radiation optic neuropathy in 72 patients treated for pituitary adenoma. J Neuroophthalmol 2004;24(3):200-205

WITHERS HR. Biological basis of radiation therapy for cancer. Lancet 339, 156-159, 1992.

www.bcguidelines.ca (British Columbia Medical Guidelines)

www.cochrane.org (The Cochrane Collaboration)

www.gem.med.yale.edu (Guidelines Elements Model)

www.gin2010.org (Guidelines International Network)

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (Guidelines Interchange Format)

www.hospitalqualityalliance.org (Hospital Quality Alliance)

www.guidelines.gov (National Guidelines Clearinghouse - NGC)

www.sing.ac.uk (Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SING)

www.nccn.org (NCCN)

Hansen EK & Roach III (editors), Handbook of evidence-based radiation oncology, Springer

Haffty BG & Wilson LD (editors), Handbook of radiation oncology, Jones and Barlett Publishers

Ann M.D. Barrette & Jane Dobbs(editors), Practical Radiotherapy Planning, Hodder Arnold

Hoskin Peter(editors), Radiotherapy in Practice: External Beam Radiotherapy, Oxford
Πλατανιώτης Γ, Αρχές Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, ΕΕΑΟ, Αθήνα 2009

Συγγραφικό έργο του Neil E. Gillies

The effect of bleomycin and radiation in combination on bacteria and mammalian cells in culture.

British Journal of Radiology, 1974

Radiation-induced chromosomal aberrations in human lymphocytes after partial-body exposure to ⁶⁰Co gamma-irradiation and in vitro exposure to 230 kV X-irradiation.

British Journal of Radiology, 1975

Repair of membrane damage in X-irradiated E. coli.

British Journal of Cancer, 1984

Constants of the Alper and Howard-Flanders oxygen equation for damage to bacterial membrane, deduced from observations on the radiation-induced penicillin-sensitive lesion.

International Journal of Radiation Biology – Physics, 1984

Effects of radiations on cells.

British Medical Journal, 1987

Recombinant human interferon alpha-2b enhances the radiosensitivity of small cell lung cancer in vitro.

Anticancer Research, 1989

Radiation damage to cell membranes: insights from the oxygen effect.

International Journal of Radiation Biology, 1997

Further evidence for double-strand breaks originating from a paired radical precursor from studies of oxygen fixation processes.

Radiation Research, 1999