

Η ταυτοποίηση ασθενών με υψηλό βαθμό ακτινο-ευαισθησίας μπορεί να μειώσει τις τοξικές δράσεις της ακτινοθεραπείας

ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΕΙΛΑΣ

Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Abstract No 2007, Radiotherapy and Radiobiology session, ESMO 34, 2009.

Μια ομάδα ερευνητών εγκαινίασε ένα νέο ερευνητικό πεδίο που αφορά στη μελέτη της εξατομικευμένης επίδρασης της ραδιενεργού ακτινοβολίας (ακτινοθεραπεία). Με άλλα λόγια, οι μελετητές ερεύνησαν τα γενετικά χαρακτηριστικά ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία με σκοπό να συσχετίσουν την εμφάνιση τοξικότητας με ορισμένους γονότυπους. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανακοινώθηκαν πρόσφατα στο συνέδριο της ESMO που έγινε στο Βερολίνο.

Ο επικεφαλής της ερευνητικής ομάδας, κ. Dirk de Ruyscher (Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Ολλανδία) εξήγησε ότι ενδέχεται να ανοίγει ο δρόμος για μια εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία όπου, με τη βοήθεια μιας απλής εξέτασης στο αίμα, ο γιατρός θα μπορεί να επιλέξει τη βέλτιστη δόση ακτινοβολίας για κάθε ασθενή. Η ερευνητική ομάδα περιλάμβανε πολλά κέντρα, στην Ολλανδία, στη Γερμανία, στο

Βέλγιο και στον Καναδά. Μελετήθηκαν ασθενείς που εμφάνισαν υπερευαισθησία στην ακτινοθεραπεία, οι οποίοι εντοπίστηκαν στη μεγαλύτερη διεθνή βάση δεδομένων, την European Union-funded Genetic pathways for the prediction of the effect of irradiation (GENEPI). Η βάση αυτή περιλαμβάνει βιολογικό υλικό και επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα από 8.000 Ευρωπαίους ασθενείς.

Μέρος του σχεδίου είναι η δημιουργία μιας θυγατρικής βάσης όπου θα εξετάζονται πολύ σπάνια χαρακτηριστικά ασθενών, ούτως ώστε να καταστεί δυνατή η μελέτη μιας υπόθεσης, ότι τα γενετικά τους χαρακτηριστικά θα επιτρέψουν την ανακάλυψη μοριακών μονοπατιών που σχετίζονται με την ακτινοευαισθησία. Με αυτόν τον τρόπο, αναμένεται να αλληλάξει το δόγμα που επικρατεί αυτή τη στιγμή μεταξύ των ακτινοθεραπευτών, δηλαδή η προσοχή ώστε να μην προκληθεί βλάβη στους υγιείς ιστούς. Αυτό σημαίνει ότι οι χρησιμοποιούμενες δόσεις ακτινοβολίας επιλέγονται με γνώμονα την απόκριση των

πλέον ακτινοευαίσθητων ασθενών, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για το ότι πολλοί ασθενείς ίσως λαμβάνουν μικρότερες από τις βέλτιστες δόσεις που απαιτούνται για την πάθησή τους και άρα υπο-θεραπεύονται. Έτσι δημιουργήθηκε μια τράπεζα ιστών που περιλαμβάνει ινοβλάστες δέρματος (το δομικό πλαίσιο των κυττάρων του δέρματος), λευκοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, πλάσμα και λεμφοβλαστικές σειρές (ανώριμα λεμφοκύτταρα) από Ευρωπαίους και Καναδούς ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ακτινοβολία.

Συγκρινόμενοι με μια ομάδα ελέγχου, η οποία επίσης σχηματίστηκε από τη βάση δεδομένων GENEPI, οι ακτινοευαίσθητοι ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές τοξικές βλάβες μετά από έκθεση σε μικρές δόσεις ακτινοβολίας ή σοβαρές παρενέργειες που διήρκεσαν περισσότερες από 4 εβδομάδες μετά από το τέλος της ακτινοθεραπείας και/ή χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση ή σοβαρές όψιμες παρενέργειες που εμφανίστηκαν ή επέμειναν επί 90 και πλέον ημέρες με-



Εικόνα 1



Εικόνα 2

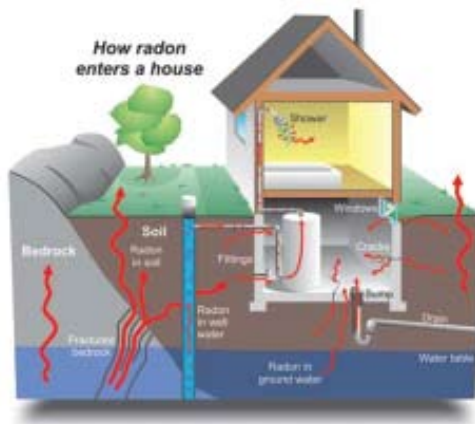
⇒ τά από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Οι ερευνητές εντόπισαν 33 τέτοιους ασθενείς, 10 άνδρες και 23 γυναίκες, εκ των οποίων 11 (2 άνδρες και 9 γυναίκες) αποδείχτηκε αργότερα ότι ήταν πράγματι υπερευαίσθητοι στην ακτινοθεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει τη σχετική σπανιότητα αυτών των ασθενών. Η μέση ηλικία τους ήταν 61.6 - 8.5 έτη (εύρος 49 - 74). Οι σοβαρές παρενέργειες περιλάμβαναν οξείες δερματικές αντιδράσεις, πάχυνση του δέρματος, φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος και τύφλωση λόγω βλάβης του οπτικού νεύρου.

Η ακτινοθεραπεία ενεργεί προκαλώντας βλάβες στο DNA των κυττάρων μιας ορισμένης περιοχής. Επειδή τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται ταχύτατα και είναι αδιαφοροποίητα, αδυνατούν να επιδιορθώσουν αυτές τις βλάβες και αποίπτον. Ωστόσο, μερικά από τα περιβάλλοντα φυσιολογικά κύτταρα μπορεί επίσης να υποστούν βλάβη από την ακτινοθεραπεία, γεγονός που ευθύνεται για τις παρενέργειες της θεραπείας. Είναι ήδη γνωστό ότι οι διάφοροι τύποι καρκίνου αντιδρούν διαφορετικά στην ακτινοθεραπεία.

Πολύ ακτινοευαίσθητα καρκινικά κύτταρα όπως αυτά της λευχαιμίας μπορούν να φονευθούν με σχετικά χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, ενώ τα κύτταρα του μελανώματος απαιτούν τόσο υψηλή δόση που η ακτινοθεραπεία παύει να αποτελεί ασφαλή θεραπευτική μέθοδο. Το εύρημα ότι οι ασθενείς, όπως και οι όγκοι, αντιδρούν διαφορετικά θα επιτρέψει στους μελλοντικούς ακτινοθεραπευτές να ρυθμίζουν αποτελεσματικότερα τις δόσεις, λαμβάνοντας υπόψη τους τα δεδομένα που σχετίζονται με την ακτινοευαισθησία του όγκου αλλά και του ασθενή (εικόνα 1).

Ο κίνδυνος καρκινογένεσης αυξάνεται ανάλογα με την έκφραση ορισμένων γονιδίων

Μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Journal of Thoracic Oncology* (τεύχος Οκτωβρίου 2009) αναφέρει ότι ποικιλίες ειδικών γονιδιακών δεικτών που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία ή πολυμορφισμοί (SNPs) μπορεί να υποδηλώνουν ένα μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στους μαύρους συγκριτικά με τους λευκούς Αμερικανούς. Τα γονίδια *CHRNA3* και *CHRNA5* μπορεί να συνεισφέρουν στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα είτε άμεσα είτε μέσω της συ-



Εικόνα 3

σχέτισής τους με την εξάρτηση από τη νικοτίνη. Αν και είναι σπανιότερα μεταξύ των Αфро-αμερικανών, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος για αυτόν τον πληθυσμό όταν τα παραπάνω γονίδια είναι παρόντα.

Οι ερευνητές από το Karmanos Cancer Institute του Detroit και το Anderson Cancer Center του Houston μελέτησαν στοιχεία από 1.508 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (38% από τους οποίους ήταν Αфро-αμερικανοί) που περιλαμβάνονταν στη βάση δεδομένων Detroit SEER Cancer registry και 1.314 αντίστοιχους μάρτυρες. Οι τρεις μελέτες εξέτασαν το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα, το καπνιστικό ιστορικό και την ηλικία. Οι ερευνητές ανακάλυψαν συσχετίσεις μεταξύ SNPs και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ελέγχοντας για την ηλικία, το φύλο και την καπνιστική συμπεριφορά. Παρά τα χαμηλότερα επίπεδα καπνίσματος, η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα εμφανίστηκε υψηλότερη για τους Αфро-αμερικανούς σε σχέση με τους λευκούς.

Προηγούμενα συμπεράσματα από μελέτες γονιδιώματος (genome-wide associates studies, GWAS) μιλούν για συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, της καπνιστικής συμπεριφοράς και SNPs στο χρωματόσωμα 15q25.1. Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στα γονίδια *CHRNA3* και *CHRNA5*, επιβεβαιώνοντας μια στενότερη συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα από ό,τι με την εξάρτηση από τη νικοτίνη στους Αфро-αμερικανούς. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει ότι η ύπαρξη διαφορών στο γενετικό υπόστρωμα μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα (εικόνα 2).

Μελέτη από την Ισπανία και τη Ρουμανία επιβεβαιώνει ότι το ραδόνιο είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία πνευμονικής καρκινογένεσης

Η κατ' οίκον έκθεση στο ραδόνιο αποτελεί τη δεύτερη κατά σειρά αιτία εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα μετά από το κάπνισμα, σύμφωνα με μια μελέτη που πραγματοποίησαν ερευνητές από τα Πανεπιστήμια Cantabria και Babes-Bolyai. Η ομάδα μελέτησε στοιχεία έκθεσης στο ραδόνιο σε ορυχεία ουρανίου στην Τρανσυλβανία και ορυχεία γρανίτη στο Torrelodones, Μαδρίτη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το ραδόνιο, ένα φυσικό ραδιενεργό αέριο που φθάνει στα σπίτια σε ορισμένες περιοχές σχετίζεται με την πνευμονική καρκινογένεση. Η πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε στο *Science of the Total Environment* έρχεται να επιβεβαιώσει την αρχική εντύπωση (C. Sainz, A. Dinu, T. Dicu, K. Szacsvai, C. Cosma, L.S. Quindós. "Comparative risk assessment of residential radon exposures in two radon-prone areas, Stei (Romania) and Torrelodones (Spain)". *Science of the Total Environment* 407(15):4452-4460, 2009).

Οι ερευνητές υπολόγισαν τη θνησιμότητα που οφείλεται στον καρκίνο του πνεύμονα ο οποίος μπορεί να συσχετισθεί με το ραδόνιο και τον καπνό, μεταξύ 1994 και 2006, χρησιμοποιώντας πληθυσμιακά δεδομένα από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της χώρας τους και δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο ραδόνιο και τους σχετικούς κινδύνους από ευρωπαϊκές επιδημιολογικές μελέτες. Η μελέτη έδειξε ότι η έκθεση στο ραδόνιο σχετίζεται με διπλάσιους θανάτους από ό,τι αναμένεται με βάση τα στοιχεία για όλη την Ευρώπη για το έτος 2006.

Για τους σκοπούς της μελέτης, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν μετρητές ραδονίου σε 91 νοικοκυριά κατά τη διάρκεια πολλών μηνών και ερωτηματολόγια σχετικά με το κάπνισμα. Τα αποτελέσματα αναλήθηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος European Community Radon Software και η αναμενόμενη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα υπολογίστηκε με βάση τα πρόσφατα ευρωπαϊκά επιδημιολογικά δεδομένα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας είχε προηγουμένως συστήσει τη μη υπέρβαση των 1.000 becquerels (Bq - η μονάδα που μετρά τη ραδιενέργεια) ραδονίου ανά κυβικό μέτρο στο εσωτερικό των σπιτιών. Ωστόσο, πρόσφατα, ο ΠΟΥ περιόρισε το όριο ασφαλείας στα 100 Bq/m³ (εικόνα 3).