

Εισαγωγή στην ακτινοθεραπεία

Β' ΜΕΡΟΣ

ΚΟΥΒΑΡΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος,
Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Επίδραση της ακτινοβολίας στην ύλη – Βλάβες των κυττάρων

Για να κατανοήσουμε τη θεραπευτική δράση της ακτινοβολίας είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε πώς επιδρά στην ύλη.

Ένα φορτισμένο σωματίδιο, όταν διαιπερνά κάποιο υλικό, συμπεριλαμβανομένων εννοείται και των ιστών, αποθέτει την ενέργειά του στα μόρια του υλικού αυτού κατά μήκος της τροχιάς του, αποσπώντας ηλεκτρόνια από τις στιβάδες του ατόμου. Αυτό καλείται ιοντισμός και η ακτινοβολία που τον προκαλεί ιοντίζουσα. Η μέση ενέργεια που εναποτίθεται ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του φορτισμένου σωματιδίου καλείται «Γραμμικά Εναποτιθέμενη Ενέργεια ή LET, δηλαδή Linear Energy Transfer» και διακρίνεται σε χαμηλή και υψηλή LET.

Οι ακτινοβολίες χαμηλής LET χαρακτηρίζονται από χαμηλούς ιοντισμούς, δίνουν δηλαδή μικρότερη πιθανότητα ιοντισμού μέσα στις ευαίσθητες θέσεις του κυττάρου και άρα λιγότερα πλήγματα. Εδώ ανήκουν τα φωτόνια, δηλαδή οι ακτίνες Χ και γ, τα σωματίδια α και β, καθώς και τα πρωτόνια.

Η ακτινοβολία υψηλής LET χαρακτηρίζεται από πυκνούς ιοντισμούς και η βιολογική βλάβη που προκαλεί είναι μεγαλύτερη. Αυτό οφείλεται στην άμεση δράση της στις ευαίσθητες θέσεις του κυττάρου, αλλά και στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2). Στην ακτινοβολία υψηλής LET ανήκουν τα νετρόνια, τα π-μεσόνια και τα βαρέα ιόντα.

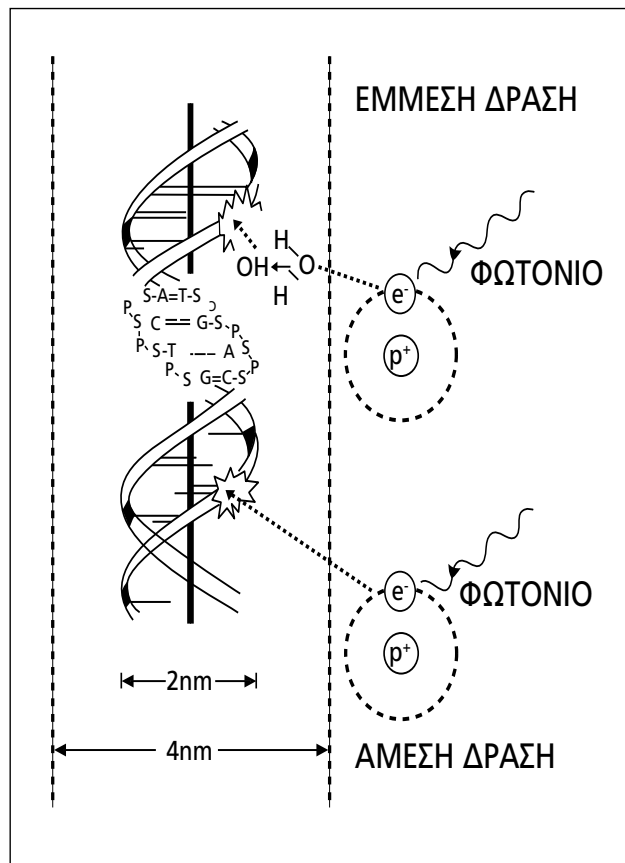
Από την αλληλεπίδραση των φωτονίων με το νερό του οργανισμού, προκύπτουν ελεύθερες ρίζες υδροξυ-

λίου, ενώ από τη δράση των φωτονίων στα οργανικά μόρια προκύπτουν οι οργανικές ρίζες. Οι ρίζες αυτές είναι υπεύθυνες για τη βλάβη στη δομή του οργανικού μορίου.

Η βλάβη στο DNA προκαλείται με άμεσο ή έμμεσο τρόπο. Η άμεση βλάβη οφείλεται σε πρόσπτωση ηλεκτρονίου στην έλικα του DNA και διακοπή της συνέχειάς της. Η έμμεση βλάβη προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες του υδροξυλίου. Από τις βλάβες που υφίσταται το DNA, το 1/3 είναι άμε-

σες και τα 2/3 έμμεσες (σχήμα 1). Η πλήξη του DNA είναι καιρία. Προκαλείται ρήξη διπλής ή μονής έλικας του DNA και καταστροφή του σακχάρου. Βλάπτονται κυρίως οι βάσεις της πυριμιδίνης, αλλά και ο πεπτιδικός δεσμός της μεμβράνης του κυττάρου. Τέλος, σημαντική βλάβη υφίστανται τα χρωμοσώματα. Οι βλάβες της διπλής έλικας προκαλούν άμεσα τον κυτταρικό θάνατο.

Οι βλάβες που υφίσταται το κύτταρο από την ακτινοβολία και αφορούν



Σχήμα 1. Άμεση και έμμεση βλάβη που υφίσταται το DNA από την επίδραση της ακτινοβολίας.

Πίνακας 1. Δόσεις ανοχής φυσιολογικών ιστών – αποτέλεσμα υπέρβασης

Δόσεις ανοχής	Φυσιολογικοί ιστοί	Αποτέλεσμα υπέρβασης δόσης
2-10 Gy	Λεμφοκύτταρα Σπερματοκύτταρα, Ωοκύτταρα	Λεμφοπενία Στεριότητα
10-20 Gy	Φακός Στελεχιαία κύτταρα μυελού	Καταρράκτης Οξεία απλασία
20-30 Gy	Νεφρός Πνεύμων	Αρτηριονεφροσκλήρυνση Πνευμονίτιδα, Ίνωση
30-40 Gy	Ήπαρ Μυελός οστών	Ηπατοπάθεια Απλασία
40-50 Gy	Καρδιά	Περικαρδίτις, Πανκαρδίτις
50-60 Gy	Γαστρεντερικό Νωτιαίος Μυελός	Απόφραξη – Νέκρωση Μυελοπάθεια
60-70 Gy	Εγκέφαλος Ορθό, Ουροδόχος κύστη	Εγκεφαλοπάθεια Έλκος

Νεφρός: μαλιγγιακό σωματίο. Πνεύμων: κύτταρα τύπου II, αγγειακό στρώμα διαμέσου ιστού. Ήπαρ: κεντρική φλέβα.

στην αναπαραγωγική του ικανότητα είναι οι εξής:

- Μη θανατηφόρος βλάβη κατά την οποία το κύτταρο ανανήπτει άμεσα μετά την πλήξη από την ακτινοβολία και διατηρεί φυσιολογική την αναπαραγωγική του ικανότητα.
- Δυνητικά θανατηφόρος βλάβη κατά την οποία το κύτταρο μπαίνει στη φάση ηρεμίας του κυτταρικού κύκλου και ακολούθως ανανήπτει διατηρώντας φυσιολογική την αναπαραγωγική του ικανότητα.
- Καθυστέρηση στη μίτωση κατά την οποία ο κυτταρικός κύκλος καθυστερεί στις φάσεις G2 και S ανεξάρτητα από τη θανατηφόρο ή μη επίδραση της ακτινοβολίας.
- Υποθανατηφόρος βλάβη. Στην κατάσταση αυτή τα κύτταρα διατηρούν την αναπαραγωγική τους ικανότητα αλλά αναπτύσσονται με αργό ρυθμό. Κατά τον πολλαπλασιασμό τους κληροδοτούν γενετικές βλάβες στα κύτταρα απογόνους.
- Θανατηφόρος βλάβη, δηλαδή απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας.

Ακτινικές βλάβες των φυσιολογικών ιστών

Όλοι οι φυσιολογικοί ιστοί δεν εκδηλώνουν ίδιου τύπου ακτινικές βλάβες, αλλά διαφορετικές, ανάλογα με

την ομάδα στην οποία ανήκουν οι ιστοί των οργάνων που ακτινοβολούνται. Υπάρχουν δύο ομάδες ιστών, οι ιεραρχικοί και οι ευέλικτοι ιστοί. Ιεραρχικοί είναι ιστοί που αποτελούνται από τα αρχέγονα πολυδύναμα ή στελεχιαία κύτταρα, των οποίων οι μιτώσεις είναι αργές, από μεταβατικά-εντεταλμένα ή πρόδρομα κύτταρα, τα οποία εμφανίζουν έντονες μιτώσεις, βρίσκονται δηλαδή υπό ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό ή και διαφοροποίηση και τέλος από τα διαφοροποιημένα λειτουργικά και μη διαιρούμενα κύτταρα, τα οποία, όταν ολοκληρώσουν τον κύκλο της ζωής τους, αντικαθίστανται από νέα ώριμα, προερχόμενα από τα μεταβατικά κύτταρα. Στους ιστούς αυτούς ανήκουν το επιθήλιο του γαστρεντερικού συστήματος και του δέρματος, καθώς και ο αιμοποιητικός ιστός.

Η ακτινοβολία βλάπτει τους ιεραρχικούς ιστούς, καταστρέφοντας τα κύτταρα που βρίσκονται στην εντονότερη μιτωτική δραστηριότητα, με συνέπεια κατ' αρχάς να μην αντικαθίστανται επαρκώς, διότι ο ρυθμός καταστροφής είναι μεγαλύτερος από εκείνον της αντικατάστασης. Ακολούθως, λόγω της μείωσης των λειτουργικών κυττάρων, διεγείρεται η μιτωτική δραστηριότητα των αρχηγόνων κυτ-

τάρων, με σκοπό την αντικατάσταση των ωρίμων, τα οποία βρίσκει η ακτινοβολία στη φάση της μίτωσης και τα καταστρέφει σταδιακά. Δημιουργείται έτσι ένας φαύλος κύκλος ανεπαρκούς ανανέωσης των κυττάρων. Η μείωση των λειτουργικών κυττάρων οδηγεί στην εκδήλωση των συμπτωμάτων αλλά και των αντικειμενικών ευρημάτων της ακτινικής βλάβης. Ο χρόνος εκδήλωσης της ακτινικής βλάβης εξαρτάται άμεσα από τη διάρκεια ζωής των λειτουργικών κυττάρων του οργάνου το οποίο ακτινοβολείται. Έτσι π.χ. για την επιδερμίδα είναι 15 έως 20 ημέρες, ενώ για το λεπτό έντερο 3 ημέρες και διαρκούν όσο και η ακτινοβολία και ακολούθως, όταν παύσουν πλέον να καταστρέφονται τα ώριμα κύτταρα, αποκαθίστανται. Οι ακτινικές αυτές αντιδράσεις καλούνται οξείες ή άμεσες και οι ιεραρχικοί ιστοί καλούνται οξέως αντιδρώντες ιστοί. Στις οξείες αντιδράσεις ανήκουν οι βλεννογονίτιδες, οι δερματίτιδες και η λευκοπενία.

Ευέλικτοι είναι οι ιστοί των οποίων τα κύτταρα είναι ταυτόχρονα υπεύθυνα για τη λειτουργία και για την ανανέωσή τους, υπό φυσιολογικές δε συνθήκες εμφανίζουν πολύ μικρή μιτωτική δραστηριότητα και άρα βραδύ ρυθμό κυτταρικής ανανέωσης. Εδώ

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των διαφόρων κακοπηθειών ανάλογα με το βαθμό ακτιναιαισθησίας

Υψηλής ακτιναιαισθησίας

- TCD-95 από 20-60 Gy
- Σεμίνωμα
- Λεμφοσάρκωμα
- Σάρκωμα Ewing
- Ιστικοκυτταρικό σάρκωμα
- Νόσος Hodgkin
- Όγκος του Wilm
- Νευροβλάστωμα
- Μυελοβλάστωμα
- Δυσγερμίνωμα
- Ρετινοβλάστωμα
- Μεταστατική λεμφαδενοπάθεια
- Καρκίνος δέρματος¹
- Καρκίνος τραχήλου μήτρας, κεφαλής-τραχήλου²
- Καρκίνος μαστού, καρκίνος ωθητικής
- Καρκίνος λάρυγγα T1

Μέσης ακτιναιαισθησίας

- TCD-95 από 60-75 Gy
- Καρκίνος λάρυγγα, στοματοφάρυγγα, ρινοφάρυγγα, φάρυγγα (T2 και T3)
- Στοματικής κοιλότητας
- Καρκίνος μαστού (ογκεκτομή)
- Καρκίνος ουροδόχου κύστης
- Καρκίνος μήτρας
- Καρκίνος ωθητικών
- Καρκίνος πνεύμονα

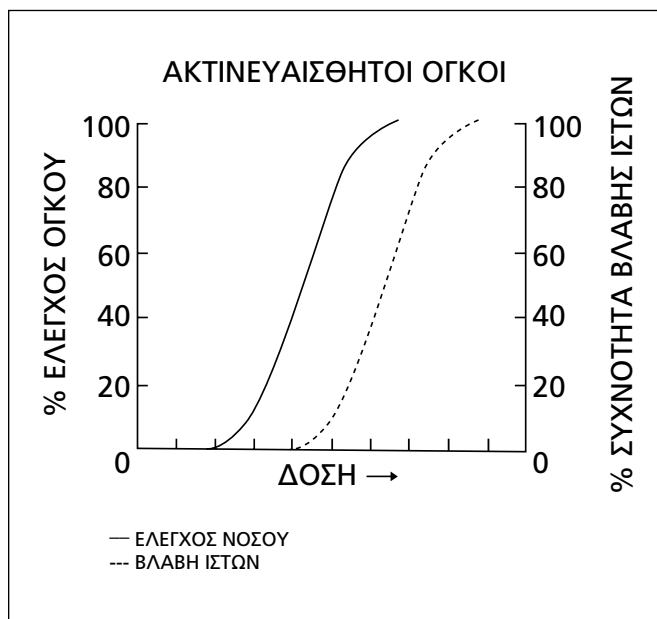
Ακτινοάντοχοι

- TCD-95 ≥ 80 Gy
- Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, υπερνεφρωμα, οστεογενές σάρκωμα
- Μεγάλο καρκίνιο από πλακώδες ή αδενικό επιθήλιο

¹Βασικοκυτταρικό και πλακώδες

²Εκ πλακώδους επιθηλίου

ανήκουν ο νευρικός ιστός, ο οστίτης ιστός, το ήπαρ, ο πνεύμονας κ.ά. Οι ιστοί αυτοί από την ακτινοβολία υφίστανται νέκρωση ή και αντικατάσταση του λειτουργικού ιστού από ουλώδη ιστό. Οι αντιδράσεις αυτές καλούνται όψιμες και εμφανίζονται από 6 μήνες μέχρι και χρόνια μετά την ακτινοθερα-



Σχήμα 2. Καμπύλη ελέγχου της νόσου σε σχέση με την καμπύλη ανοχής των ιστών σε ακτινοευαίσθητο όγκο.

πεία. Στον πνεύμονα π.χ. προκαλείται πνευμονική ίνωση, στα οστά οστεονέκρωση, στο νευρικό ιστό απομυελίνωση, νέκρωση και σχηματισμός ουλώδους ιστού. Οι ιστοί αυτοί καλούνται οψίμως αντιδρώντες ιστοί.

Η εμφάνιση και η βαρύτητα των μετακινικών αντιδράσεων εξαρτάται από παράγοντες που αφορούν στον ίδιο τον ασθενή, αλλά και στη θεραπεία ή στους συνδυασμούς της. Οι παράγοντες που αναφέρονται στον ασθενή είναι η ηλικία, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Οι μικρές ηλικίες είναι ευπαθέστερες στις αντιδράσεις, οι παρενέργειες αυξάνονται στους καπνιστές, ενώ στους διαβητικούς αυξάνονται οι αντιδράσεις λόγω της υποκείμενης αγγειοπάθειας. Αναφορικά με τη θεραπεία, εντονότερες αντιδράσεις εμφανίζονται μετά εφαρμογή μεγάλων πεδίων, υψηλές δόσεις ανά συνεδρία, καθώς και στα επιταχυνόμενα θεραπευτικά σχήματα, δηλαδή εκείνα κατά τα οποία δίνεται μεγάλη δόση σε μικρό χρονικό διάστημα. Τέλος, ο συνδυασμός με άλλες θεραπείες όπως π.χ. χημειοθεραπεία, χειρουργική, υπερθερμία, αλλά και η ριζικότητά τους, αυξάνει τις αντιδράσεις.

Στον πίνακα 1 φαίνονται οι δόσεις ανοχής των φυσιολογικών ιστών, κα-

θώς και το αποτέλεσμα της υπέρβασης της δόσης αυτής.

Ακτιναιαισθησία των όγκων

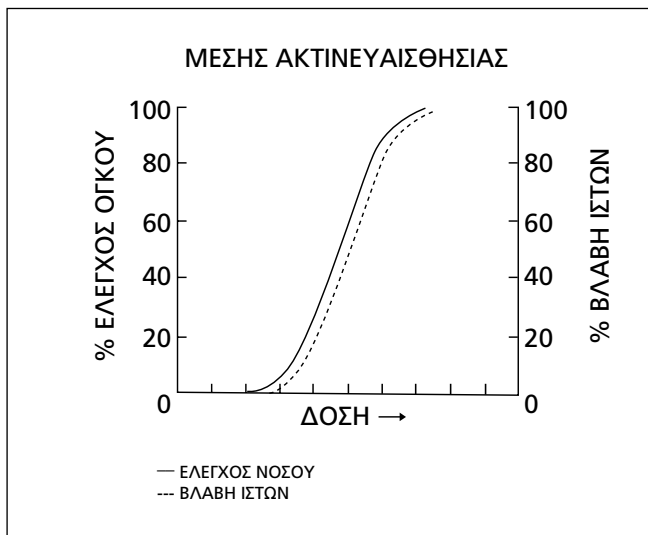
Ο όρος ακτιναιαισθησία εκφράζει την ανταπόκριση του όγκου στην ακτινοβολία, δηλαδή το βαθμό και την ταχύτητα υποτροφής του. Η ακτιναιαισθησία των όγκων μετράται με το θεραπευτικό δείκτη, ο οποίος εκφράζει τη σχέση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας (TCD-95) ή ακτιναιαισθησίας της κακοήθειας και της δόσης ανοχής των φυσιολογικών ιστών ή ακτιναιαισθησίας των φυσιολογικών ιστών. Ως θανατηφόρος δόση ενός όγκου ή διαφορετικά ως θεραπευτική δόση ακτινοβολίας θεωρείται εκείνη δια της οποίας επιτυγχάνεται έλεγχος του όγκου σε ποσοστό 95% (TCD-95 Tumor Control Dose).

Ακτιναιαισθησία των όγκων

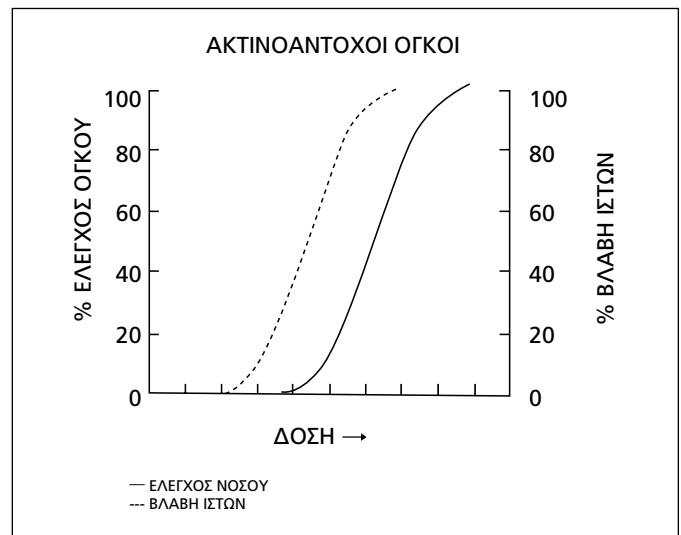
Οι όγκοι, ανάλογα με το βαθμό της ακτιναιαισθησίας τους, διακρίνονται σε υψηλής, μέσης και χαμηλής ακτιναιαισθησίας (πίνακας 2).

Ακτινοευαίσθητος όγκος

Ένας όγκος λέγεται ακτινοευαίσθητος όταν «καταστρέφεται» με δόσεις



Σχήμα 3. Καμπύλη ελέγχου της νόσου σε σχέση με την καμπύλη ανοχής των ιστών σε όγκο μέσης ακτινοευαισθησίας.



Σχήμα 4. Καμπύλη ελέγχου της νόσου σε σχέση με την καμπύλη ανοχής των ιστών σε ακτινοάντοχο όγκο.

ακτινοβολίας που δεν υπερβαίνουν τη δόση ανοχής των φυσιολογικών ιστών, εκφράζεται δε με τις καμπύλες ανταπόκρισης στη δόση, τόσο του όγκου όσο και των υγιών ιστών. Στην περίπτωση αυτή, η καμπύλη ελέγχου του όγκου βρίσκεται αριστερά της καμπύλης ανοχής των ιστών (σχήμα 2).

Μέσης ακτινοευαισθησίας όγκος

Με τον όρο αυτό εκφράζεται η δυνατότητα εκρίζωσης της κακοήθειας ακτινοθεραπευτικά, με δόσεις που εγγίζουν την ανοχή των δοσοπεριοριστικών οργάνων. Στην περίπτωση αυτή, οι δύο καμπύλες τείνουν να συμπίψουν (σχήμα 3). Απαιτείται, όμως, φροντίδα για μείωση των παρενεργειών. Σ' αυτές περιλαμβάνονται η σύμμορφη ή προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία και η φαρμακευτική ενίσχυση του ασθενούς.

Ακτινοάντοχος όγκος

Θεωρείται εκείνος για την εκρίζωση του οποίου απαιτούνται δόσεις κατά πολύ υψηλότερες των δόσεων ανοχής των φυσιολογικών ιστών που τον περιβάλλουν. Κατά συνέπεια, μία τέτοια ριζική θεραπεία συνοδεύεται από μεγάλα ποσοστά μετακινικών παρενεργειών. Η καμπύλη θανατηφόρου δόσης του όγκου βρρίσκε-

ται δεξιά της καμπύλης ανοχής των φυσιολογικών ιστών (σχήμα 4). Από πλευράς δόσης, ακτινοάντοχο θεωρούνται οι όγκοι στους οποίους η TCD-95 κυμαίνεται από 80 Gy και άνω. Σ' αυτούς ανήκουν καρκίνοι μεγάλων σταδίων (T3 και T4) και όγκοι που προέρχονται από ώριμους ιστούς όπως ο νευρικός, ο νεφρικός, ο οστίτης.

Οι κυριότεροι λόγοι ακτινοαντοχής ενός όγκου είναι η μικρή ενδογενής ακτινοευαισθησία, ο ταχύς ρυθμός επαναποικισμού, δηλαδή ο ρυθμός της αντικατάστασης των καταστραφέντων από την ακτινοβολία καρκινικών κυττάρων και η υποξία, δηλαδή η κατάσταση της ανεπαρκούς οξυγόνωσης του όγκου. Με άλλα λόγια, μπορούμε να πούμε ότι ο βαθμός ανταπόκρισης των όγκων στην ακτινοβολία καθορίζεται από τη συγκέντρωση του O₂ στο περιβάλλον του όγκου και από το ρυθμό πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών κυττάρων. Τα νεοπλάσματα του ανθρώπου κατατάσσονται σε 5 ομάδες κατά φθίνουσα τάξη κλινικής ακτινοανταπόκρισης.

1. Νευροβλάστωμα, λέμφωμα, μυέλωμα.
2. Μυελοβλάστωμα, μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα.
3. Καρκίνος μαστού, ουροδόχου κύστης, τραχήλου μήτρας.

4. Καρκίνος παγκρέατος, ορθού, μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα.
5. Μελάνωμα, οστεοσάρκωμα, γλοιοβλάστωμα, καρκίνωμα νεφρού.

Η βάση της ραδιοβιολογίας και η αιτιολόγηση, έστω και αδρά, της ακτινοευαισθησίας ιστών και όγκων διατυπώθηκε το 1906 και είναι γνωστή ως νόμος των Bergonie-Tribondeau. Σύμφωνα με αυτόν «τα κύτταρα είναι ακτινοευαίσθητα όταν είναι μιτωτικά ενεργά και μορφολογικά και λειτουργικά αδιαφοροποίητα. Η ακτινοευαισθησία ενός ιστού είναι ανάλογη της μιτωτικής του δραστηριότητας και αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησης των κυττάρων του».

Βιβλιογραφία

1. Perez CA, Brady LW, Halperin HG, Schmidt-Ullrich RK. Principles and practice of radiation oncology. 4th Edition, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
2. Cox JD, Ang KK. Radiation Oncology. Rationale, Technique, Results. 8th edition 2003, Mosby.
3. Gunderson & Tepper eds. Clinical Radiation Oncology. 2000; Churchill Livingstone.
4. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg S. Cancer. Principles and practice of oncology. 5th edition 1997, Lippincott Williams & Wilkins.
5. Παπαβασιλείου Κ, Κούβαρης Ι, Βώρος Δ, Γεννατάς Κ. Ογκολογία. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 1991.
6. Πλατανιώτης ΓΑ. Κλινική Ραδιοβιολογία. Η βιολογική βάση της ακτινοθεραπείας των κακοήθων νεοπλασμάτων. Εκδόσεις University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2000.