

Κεφάλαιο 29

Βασικές αρχές ακτινοβιολογίας

Θ. Αντωνάδου

Ν. Θρουβάλας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σημασία της ακτινοβιολογίας στην ακτινοθεραπεία

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου

Η ακτινοθεραπεία είναι μία από τις πλέον αποτελεσματικές θεραπείες του καρκίνου. Η χειρουργική με την περισσότερο μακρόχρονη ιστορία, είναι στις περισσότερες περιπτώσεις η αρχική μορφή θεραπείας και έχει προσφέρει σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε μεγάλη ομάδα πρώιμων όγκων. Η ακτινοθεραπεία υποκαθιστά με επιτυχία την χειρουργική, στον μακροχρόνιο τοπικό έλεγχο της νόσου με ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα στον μαστό και με την συνεισφορά στην διατήρηση λειτουργικών οργάνων σε πολλούς όγκους της κεφαλής και του τραχήλου και άλλους.

Η ακτινοθεραπεία εκτός από την επιτυχή αντιμετώπιση των όγκων με στόχο την ίαση επιτυγχάνει σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, με ποικιλία όγκων, την αποτελεσματική ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου.

Η χημειοθεραπεία είναι η τρίτη περισσότερο σημαντική θεραπευτική οντότητα σήμερα. Μεγάλος αριθμός ασθενών αντιμετωπίζεται με την χημειοθεραπεία είτε σαν συμπληρωματική θεραπεία, ή ως κυρίως θεραπεία ή για την ανακούφιση από την συμπτωματολογία της νόσου. Σύμφωνα με την εκτίμηση του

DeVita στο 15% των νεοδιαγνωσμένων περιστατικών με καρκίνο, η ακτινοθεραπεία θα είναι η κυρίως θεραπεία.

Σημαντικές προσπάθειες γίνονται σήμερα για την βελτίωση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Υπάρχουν τρεις κυρίως τρόποι βελτίωσης της ακτινοθεραπείας:

1) Με την αύξηση των συνήθως χορηγούμενων δόσεων ακτινοβολίας σε πρότυπα ακτινοθεραπευτικά κέντρα με υψηλή τεχνολογία.

2) Με την βελτίωση των κατανομών της δόσης είτε με την σύμμορφο ακτινοθεραπεία με φωτόνια ή με άλλες μορφές ακτινοβολίας όπως πρωτόνια.

3) Με την εφαρμογή των ακτινοβιολογικών αρχών.

Ο ρόλος της ακτινοβιολογίας

Οι πειραματικές και θεωρητικές μελέτες στην ακτινοβιολογία συμβάλλουν στην εξέλιξη της ακτινοθεραπείας σε τρία διαφορετικά επίπεδα:

Ιδέες: Προσφέρουν μια βάση κατανόησης της δράσης της ακτινοθεραπείας, αναγνωρίζουν μηχανισμούς και διαδικασίες στις οποίες υπόκειται η ανταπόκριση των όγκων και των φυσιολογικών ιστών στην ακτινοβολία και οι οποίες βοηθούν στην επεξήγηση των παρατηρούμενων φαινομένων. Παραδείγματα είναι η γνώση για την υποξία, την επαναοξυγόνωση, τον επαναποικισμό των κυττάρων του όγκου, τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης της βλάβης του

DNA.

Θεραπευτική Στρατηγική: Ανάπτυξη νέων ειδικών προσεγγίσεων στην ακτινοθεραπεία. Παραδείγματα είναι οι ακτινοευαίσθητοποιές ουσίες για τα υποξικά κύτταρα, η ακτινοθεραπεία υψηλού LET, η επιταχυνόμενη ακτινοθεραπεία, η υπερκλασματοποίηση.

Πρωτόκολλα: Συμβουλές για την επιλογή σχημάτων στην κλινική ακτινοθεραπεία, όπως τροποποιήσεις της κλασματοποίησης ή χορήγησης ακτινοευαίσθητοποιών ουσιών στη αρχή, κατά την διάρκεια, ή στο τέλος της ακτινοθεραπείας. Θα μπορούσαμε να προσθέσουμε, γενικά μεθόδους για την βελτιστοποίηση των ακτινοθεραπευτικών αποτελεσμάτων.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ακτινοβιολογία είναι πολύ σημαντική στην προσφορά νέων ιδεών και στην αναγνώριση μηχανισμών οι οποίοι δυνητικά θα μπορούσαν να ωφελήσουν. Υπάρχει πληθώρα νέων τεχνικών οι οποίες έχουν αναπτυχθεί, δυστυχώς όμως πολύ λίγες έως τώρα έχουν οδηγήσει σε εμφανή κλινικά οφέλη. Η ικανότης του εργαστηρίου να βοηθήσει τον ακτινοθεραπευτή-ογκολόγο στην επιλογή νέων τεχνικών είναι περιορισμένη λόγω της αναντιστοιχίας των θεωρητικών και πειραματικών μοντέλων. Για την τελική επιλογή του πρωτοκόλλου θεραπείας είναι απαραίτητο να στηριζόμαστε σε κλινικές μελέτες.

Το χρονοδιάγραμμα της δράσης της ακτινοβιολογίας

Η ακτινοβόληση οποιουδήποτε βιολογικού συστήματος προκαλεί μια διαδοχή διαδικασιών οι οποίες διαφέρουν σημαντικά στην κλίμακα χρόνου και αυτό φαίνεται στο σχήμα 1 όπου αυτές οι διαδικασίες χωρίζονται σε τρεις φάσεις:

Η φυσική φάση αποτελείται από αλληλοεπιδράσεις μεταξύ των φορτισμένων σωματιδίων και των ατόμων από τα οποία αποτελείται ο ιστός. Ένα υψηλής ταχύτητας ηλεκτρόνιο χρειάζεται περίπου 10^{-18} δευτερόλεπτα για να διασχίσει ένα μόριο DNA και περίπου 10^{-14} δευτερόλεπτα για να περάσει μέσα από το κύτταρο του θηλαστικού. Κατά την διαδρομή του αντιδρά κυρίως με περιστρεφόμενα ηλεκτρόνια εκπέμποντας μερικά από αυτά από τα άτομα (ιοντισμός), και υψώνοντας άλλα σε υψηλότερα επίπεδα ενέργειας μέσα στο άτομο ή στο μόριο (διέγερση).

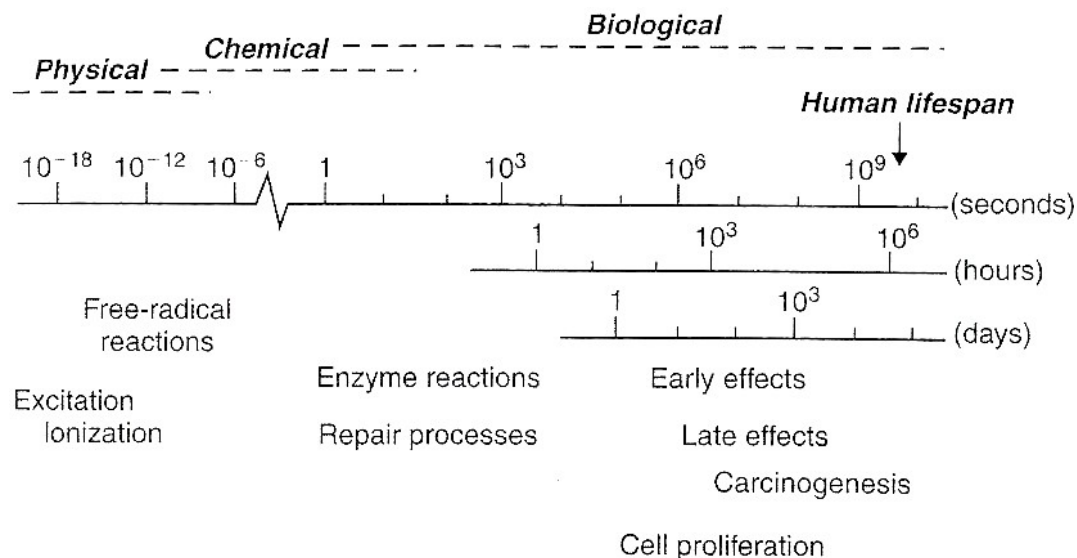
Στην περίπτωση όπου η ενέργεια είναι επαρκής, αυτά τα δευτερογενή ηλεκτρόνια μπορεί να διεγείρουν ή να ιοντίσουν και άλλα άτομα κοντά στην διαδρομή τους, δίνοντας έτσι έναν καταρράκτη από ιοντισμούς. Για ένα 1 Gy δόσης ακτινοβολίας η οποία απορροφάτε υπάρχουν επιπλέον 10^5 ιοντισμοί εντός ενός κυττάρου διαμέτρου 10 μικρόν.

Η χημική φάση περιγράφει την περίοδο όπου τα άτομα ή τα μόρια τα οποία έχουν υποστεί βλάβη αντιδρούν με άλλα κυτταρικά συστατικά σε γρήγορες χημικές αντιδράσεις. Ο ιοντισμός και η διέγερση οδηγούν σε διάσπαση των χημικών δεσμών και τον σχηματισμό διεγερμένων μορίων (ελεύθερες ρίζες). Αυτές είναι έντονα αντιδραστικές και σχηματίζουν μια διαδοχή αντιδράσεων οι οποίες οδηγούν τελικά σε αποκατάσταση της ισορροπίας του ηλεκτρονικού φορτίου. Οι αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών ολοκληρώνονται σε περίπου ένα χιλιοστό του δευτερολέπτου της έκθεσης στην ακτινοβολία.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της χημικής φάσης είναι ο ανταγωνισμός μεταξύ των αντιδράσεων κάθαρσης, για

παράδειγμα με τα συστατικά του σουλφυδριλίου τα οποία απενεργοποιούν τις ελεύθερες ρίζες, και των αντιδράσεων

σταθεροποίησης οι οποίες οδηγούν σε σταθερές χημικές αλλαγές σε βιολογικά σημαντικά μόρια.



Σχήμα 1. Χρονοδιάγραμμα της δράσης της ακτινοθεραπείας στα βιολογικά συστήματα.

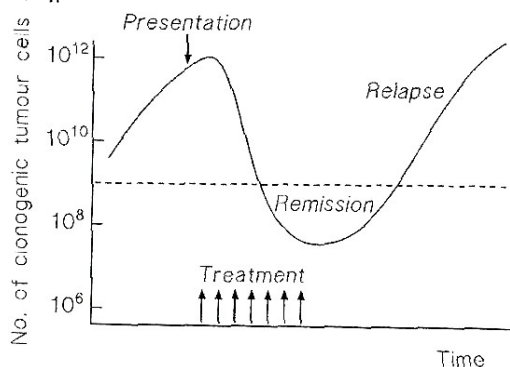
Η βιολογική Φάση περιλαμβάνει τις ακόλουθες αντιδράσεις. Αυτές αρχίζουν με ενζυματικές αντιδράσεις οι οποίες δρουν σε συνέχεια της χημικής βλάβης. Το μεγάλο μέρος των βλαβών, για παράδειγμα στο DNA, επιδιορθώνεται με επιτυχία. Η επιδιόρθωση αποτυγχάνει σε μερικές βλάβες και οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο. Τα κύτταρα χρειάζονται χρόνο για να πεθάνουν, διότι μετά από μικρές δόσεις ακτινοβολίας είναι δυνατόν να υποστούν έναν αριθμό μιτωτικών διαιρέσεων πριν από τον θάνατο τους. Είναι η θανάτωση των στελεχιαίων κυττάρων και η κατά συνέπεια απώλεια των κυττάρων η οποία μπορεί να προκαλέσει τις πρώιμες εκδηλώσεις βλάβης των φυσιολογικών κυττάρων, τις πρώτες εβδομάδες ή μήνες μετά την έκθεση στη ακτινοβολία. Παραδείγματα είναι η λύση συνεχείας του δέρματος ή του βλενογόνου, η απόπτωση του επιθηλίου του εντέρου και οι βλάβες του αιμοποιητικού

ιστού.

Ένα δευτερογενές αποτέλεσμα της καταστροφής των κυττάρων είναι ο αντιδραστικός επαναποικισμός ο οποίος γίνεται στους φυσιολογικούς ιστούς και στους όγκους για την αντιμετώπιση της καταστροφής. Μετά την ακτινοβόληση των φυσιολογικών ιστών εμφανίζονται μερικές φορές οι ονομαζόμενες *όψιμες αντιδράσεις*. Αυτές είναι η ίνωση και οι ευρυαγγείες του δέρματος, η βλάβη του νωτιαίου μυελού και η βλάβη των αιμοφόρων αγγείων. Αντιδράσεις οι οποίες εμφανίζονται μερικές φορές πολύ αργότερα είναι οι δευτερογενείς καρκίνοι (καρκινογένεση της ακτινοβολίας). Το χρονοδιάγραμμα των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων, των προκαλούμενων από τη ακτινοβολία, εκτείνεται πολλά χρόνια μετά από την έκθεση σε αυτή.

Η ανταπόκριση των φυσιολογικών και των κακοήθων κυττάρων στην έκθεση στην ακτινοβολία

Η ανταπόκριση ενός όγκου στην ακτινοβολία εμφανίζεται ως υποστροφή, η οποία συχνά ακολουθείται από υποτροπή, υπάρχει πιθανότητα όμως να αποτύχει να αυξηθεί εκ νέου ο όγκος, στη φυσιολογική διάρκεια της ζωής ενός ασθενούς, το οποίο τότε ονομάζουμε *ίαση* ή *τοπικό έλεγχο*. Η σχέση μεταξύ υποστροφής και υποτροπής φαίνονται στο σχήμα 2.



Σχήμα 2. Το χρονοδιάγραμμα των αλλαγών των κλωνογενών κυττάρων, αποτελείται από 4 κυρίως φάσεις: εμφάνιση, θεραπεία, υποστροφή, υποτροπή.

Οι ανταποκρίσεις των φυσιολογικών ιστών στην θεραπευτική έκθεση στη ακτινοβολία κυμαίνονται μεταξύ αυτών οι οποίες προκαλούν μέτρια δυσανεξία και αυτών που απειλούν την ζωή. Η ταχύτητα με την οποία εμφανίζεται μία αντίδραση ποικίλλει ευρέως από τον ένα ιστό στον άλλο και εξαρτάται από την δόση της ακτινοβολίας την οποία λαμβάνει ο ιστός.

Κατά γενικό κανόνα ο αιμοποιητικός και ο επιθηλιακός ιστός εκδηλώνουν τις βλάβες της ακτινοβολίας μέσα στις επόμενες εβδομάδες από την έκθεση στην ακτινοβολία, ενώ οι βλάβες στους συνδετικούς ιστούς εμφανίζονται αργό-

τερα. Μία σημαντική εξέλιξη στην ακτινοβιολογία των φυσιολογικών ιστών κατά την διάρκεια του 1980 ήταν η κατανόηση ότι οι πρώιμες και οι αψώτερες ανταποκρίσεις των φυσιολογικών ιστών τροποποιούνται διαφορετικά με αλλαγή στην κλασματοποίηση της δόσης και αυτό δημιούργησε το ενδιαφέρον στην υπερκλασματοποίηση.

Η έννοια του θεραπευτικού δείκτη

Η συζήτηση για το πιθανόν όφελος από την τροποποίηση μιας θεραπευτικής στρατηγικής θα πρέπει πάντα να αξιολογείται ταυτόχρονα με την αποτελεσματικότητα της στην ανταπόκριση του όγκου και παράλληλα στην προκαλούμενη βλάβη των φυσιολογικών ιστών. Στην εκτίμηση αυτή υπεισέρχονται πολλοί παράγοντες. Ο στόχος της ακτινοβιολογίας είναι η εκτίμηση όλων των βιολογικών στοιχείων που προκύπτουν από μία αλλαγή της θεραπείας.

Στο εργαστήριο αυτό θα μπορούσε να εκτιμηθεί με τις καμπύλες δόσης- ανταπόκρισης. Με την αύξηση της δόσης της ακτινοβολίας θα υπάρξει μια τάση για αύξηση της ανταπόκρισης του όγκου, θα αυξηθούν αντίστοιχα όμως και οι βλάβες των φυσιολογικών ιστών.

Η ακτινοβιολογική άποψη του θεραπευτικού δείκτη είναι η ανταπόκριση του όγκου για ένα καθορισμένο επίπεδο βλάβης του φυσιολογικού ιστού.

Η έννοια αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί σε κάθε θεραπευτική κατάσταση ή σε οποιαδήποτε δεδομένα ανταπόκρισης του όγκου ή τοξικότητας, η εφαρμογή της όμως στην κλινική πράξη δεν είναι τελείως ίδια όπως στο εργαστήριο. Ο θεραπευτικός δείκτης εμπεριέχει την έννοια της ανάλυσης του κόστους - οφέλους. Δεν είναι δυνατόν να συζητάμε για το πιθανόν όφελος μιας νέας θερα-

πείας χωρίς αναφορά στην επίδρασή της στον θεραπευτικό δείκτη.

Η ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΚΑΙ Η ΑΝΟΧΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

Η έννοια της ανοχής των φυσιολογικών ιστών

Όταν η ακτινοθεραπεία χορηγείται με σκοπό την ίαση, υπάρχει ο κίνδυνος σημαντικής βλάβης των φυσιολογικών ιστών. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με την δόση της ακτινοβολίας, ταυτόχρονα αυξάνει όμως και η πιθανότητα τοπικού ελέγχου της νόσου. Το ποσοστό του τοπικού ελέγχου, το οποίο επιτυγχάνεται, εξαρτάται και από την ανοχή στην ακτινοβολία των αναπόφευκτα συνακτινοβολούμενων φυσιολογικών ιστών.

Η ανοχή είναι μία σύνθετη έννοια και καθορίζεται σε πειραματικές μελέτες, στην κλινική πράξη ή και στο εργαστήριο σε πειραματόζωα, καθορίζεται με ένα συγκεκριμένο στόχο, όπως το 50% υγρής απολέπισης του δέρματος, 5% πνευμονίτιδας στους πνεύμονες μετά από ακτινοβολήση. Στην κλινική πράξη θα πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη και η γνώμη το ασθενούς για τις παρενέργειες της θεραπείας.

Η δράση της ακτινοβολίας στους φυσιολογικούς ιστούς χωρίζεται συνήθως σε δύο κατηγορίες στις πρώιμες και στις όψιμες αντιδράσεις. Η ανάγκη διαχωρισμού μεταξύ αυτών των κατηγοριών ενισχύθηκε από την παρατήρηση ότι οι πρώιμες και οι όψιμες αντιδράσεις δείχνουν διαφορετικό τρόπο ανταπόκρισης στην κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, και εμφανίζονται με διαφορά στον λόγο α/β , τον οποίο θα αναλύσουμε αργότερα.

Η εμφάνιση πρώιμων αντιδράσεων στους ιστούς οι οποίοι ανανεώνονται με

γρήγορους ρυθμούς όπως το δέρμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας και το αιμοποιητικό σύστημα καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την ιεραρχία στις κυτταρικές σειρές οι οποίες αποτελούνται από στελεχιαία κύτταρα και τους διαφοροποιημένους απόγονους τους. Ο χρόνος έναρξης των πρώιμων αντιδράσεων της ακτινοβολίας σχετίζεται με την διάρκεια ζωής των διαφοροποιημένων λειτουργικών κυττάρων και η ένταση των αντιδράσεων αντικατοπτρίζει την ισορροπία μεταξύ του ποσοστού καταστροφής των στελεχιαίων κυττάρων και του αντίστοιχου ποσοστού αναγέννησης τους.

Στις πρώιμες αντιδράσεις της ακτινοβολίας, η ταυτότητα των κυττάρων στόχων είναι συνήθως σαφής, αντίθετα με τις όψιμες αντιδράσεις οι οποίες έχουν μία μακρά λανθάνουσα περίοδο. Οι όψιμες αντιδράσεις μπορούν να αναμένονται σε ιστούς οι οποίοι πολλαπλασιάζονται με αργούς ρυθμούς, όπως ο πνεύμονας, οι νεφροί, η καρδιά, το ήπαρ και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Οι όψιμες αντιδράσεις δεν περιορίζονται απαραίτητα στους ιστούς που ανανεώνονται αργά. Παραδείγματος χάρη, στο δέρμα, εκτός από τις πρώιμες αντιδράσεις της επιδερμίδας, έχουμε πολλές όψιμες βλάβες οι οποίες μπορεί να συμβούν όπως η ίνωση, η ατροφία, οι ευρυαγγείες. Τοιουτοτρόπως, διάφοροι τύποι βλάβης μπορούν να εμφανιστούν σταδιακά σε ένα όργανο, με ποικίλους υποκείμενους μηχανισμούς και διάφορες αλληλοαντιδράσεις μεταξύ των κυττάρων.

Ο διαχωρισμός μεταξύ πρώιμων και όψιμων αντιδράσεων έχει σημαντική κλινική σημασία. Επειδή οι πρώιμες αντιδράσεις συνήθως εμφανίζονται κατά την διάρκεια της συμβατικά κλασματο-

ποιημένης ακτινοθεραπείας (1,8 – 2 Gy) το κλάσμα, 5 μέρες την εβδομάδα) υπάρχει δυνατότης προσαρμογής της δόσης σε περίπτωση μη αναμενόμενων έντονων αντιδράσεων, δίνοντας έτσι την ευκαιρία σε ικανό αριθμό στελεχιαίων κυττάρων να επιβιώσουν. Τα στελεχιαία κύτταρα τα οποία επιβιώνουν θα επαναποικήσουν και θα αποκαταστήσουν την ακεραιότητα των γρήγορα πολλαπλασιαζόμενων ιστών.

Στην περίπτωση όπου ο συνολικός χρόνος θεραπείας μειωθεί, τότε οι πρώιμες αντιδράσεις μπορεί να μην φθάσουν την μέγιστη ένταση πριν από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αυτό δίνει την δυνατότητα προσαρμογής της δόσης σύμφωνα με την σοβαρότητα των αντιδράσεων. Στην περίπτωση όπου τα εντατικά σχήματα κλασματοποίησης μειώσουν τον αριθμό των στελεχιαίων κυττάρων που επιβιώνουν, κάτω από το επίπεδο που απαιτείται για ικανοποιητική κυτταρική αποκατάσταση, τότε οι πρώιμες αντιδράσεις μπορεί να εξελιχθούν σε όψιμες, οι οποίες ονομάζονται *σοβαρές όψιμες επιπλοκές*.

Αντίθετα, η επιμήκυνση του συνολικού χρόνου θεραπείας για να μειωθεί η οξεία τοξικότητα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απώτερη τοξικότητα όταν οι συνολικές δόσεις αυξηθούν για να αντισταθμίσουν την μειωμένη πιθανότητα ελέγχου του όγκου. Η λεπτή αυτή ισορροπία μεταξύ πρώιμης και όψιμης τοξικότητας σε σχέση με την δόση και την κλασματοποίηση έχει καθιερωθεί σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα και περισσότερο στον βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας

Κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί των αντιδράσεων των φυσιολογικών κυττάρων: Ίνωση

Οι διάφορες βλάβες οι οποίες έχουν προκληθεί στους φυσιολογικούς ιστούς έχουν παλαιότερα αποδοθεί περισσότερο σε βλάβες και σε ερήμωση των ειδικών κυττάρων στόχων. Παραδείγματος χάρη η ίνωση έχει σχετισθεί στους κατεστραμμένους ινοβλάστες, στην απομυελινοποίηση, στην απώλεια των ολιγοδενδροκυττάρων και σε άλλα. Οι αρχικές αυτές θεωρίες βασίζονται στην ποσοτική εκτίμηση της απώλειας των κλογογενών κυττάρων.

Ενώ η απώλεια των στελεχιαίων κυττάρων και η έλλειψη ικανότητας επαναποικισμού παίζουν αναμφίβολα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση οξέων ή όψιμων φαινομένων, στους ιστούς έχει αναγνωρισθεί η ύπαρξη αμέσως μετά την ακτινοβολία, καταρρακτών φλεγμονωδών και ινοδογόνων κυττοκινών. Αυτά τα γεγονότα γίνονται κατά την διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου και έχουν αλλάξει την άποψη ότι τα όψιμα συμβάμματα είναι γεγονότα μη αναστρέψιμα και προοδευτικά.

Ο Rubin (1995) και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που αναφέρθηκαν στους καταρράκτες των κυττοκινών που προκαλούν ίνωση. Έδειξαν ότι στην ακτινοβολία του πνεύμονα, με δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική, προκαλείτε πρώιμη και σημαντική έκλυση των φλεγμονωδών κυττοκινών, όπως της IL-1α, η οποία προκαλεί ακτινική πνευμονίτιδα καθώς και οι διάφορες μορφές των TGF-β, όπως και της TGF-β1 η οποία μια σημαντική κυττοκίνη για την πρόκληση ίνωσης.

Οι μηχανισμοί και οι κυτταρικές αλληλοαντιδράσεις είναι ένα σύνθετο φαινόμενο το οποίο γίνεται αργά κατανοητό, υπάρχει όμως αλλαγή της άποψης για τις όψιμες αντιδράσεις οι οποίες εί-

ναι εξελίξιμες όπως και αναστρέψιμες και μπορούν να αντιμετωπισθούν με θεραπευτική παρέμβαση.

Παράδειγμα αποτελεί η αλλαγή στην προκαλούμενη από την ακτινοβολία ίνωση η οποία παρατηρείται σε πολλά όργανα και που γενικά την θεωρούσαν σαν μην αναστρέψιμη ουλή, και χαρακτηρίζετε από πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και μαζική παραγωγή μεσοκυττάριας ουσίας. Την τελευταία δεκαετία η μοριακή βιολογία της ίνωσης έχει ευρύτατα μελετηθεί και είναι πλέον δεδομένο ότι η οικογένεια των αυξητικών παραγόντων (TGF-β1 έως β3) είναι οι πλέον κρίσιμοι μεσολαβητές της ίνωσης. Μετά από την ακτινοβολήση, το TGF-β παράγεται από ποικιλία κυττάρων (π.χ. μακροφάγα και πνευμονοκύτταρα τύπου II στον πνεύμονα) και αυτό διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, την τελική διαφοροποίηση και την ενισχυμένη σύνθεση κολλαγόνου.

Οι πιθανές αντιδράσεις στον πνεύμονα έχουν περιγραφεί από τον Rubin. Ο ρόλος του TGF στο δέρμα έχει μελετηθεί λεπτομερώς από τον Martin. Πολλοί συγγραφείς έδειξαν ότι η πρώιμη φάση της ίνωσης είναι ανάλογη με την διαδικασία ίασης του τραύματος, όπου αναπτύσσονται ινοβλάστες από τις λείες μυϊκές ίνες του μυός (μυοινοβλάστες) που διεγείρονται από το TGF-β1. Στις περιοχές ίνωσης του δέρματος έχει παρατηρηθεί διαρκής έκφραση του TGF-β, επίσης και σε διάφορους τύπους κυττάρων μεταξύ των οποίων και στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα κερατινοκύτταρα σε πρώιμες και σε όψιμες βλάβες.

Η αναγνώριση της μακρόχρονης δράσης των δικτύων των κυττοκινών, όπου ο TGF-β είναι ο παράγων κλειδί και όπου περιλαμβάνονται ακόμα και οι

PDGF, IGF -1, και TNF-α, αυτό είναι κλινικά σημαντικό διότι έτσι παρέχεται η δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης. Η αρχή του αποκλεισμού του TGF-β1 για την μείωση της ίνωσης έχει αποδειχθεί πιθανόν όμως θεωρείται ότι είναι καλύτερη η παρέμβαση στα παράγωγα. Η αναφορά στην δράση της ακτινοβολίας στο κάθε ιστό ξεχωριστά είναι πέρα από την σκοπιμότητα αυτού του κειμένου.

Η ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΩΣ ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Η έννοια των κλωνογενών κυττάρων

Στους φυσιολογικά ανανεούμενους ιστούς του σώματος, η διατήρηση του μεγέθους του ιστού και η αντίστοιχη λειτουργία του εξαρτώνται από την ύπαρξη μικρού αριθμού αρχέγονων κυττάρων, στελεχειαίων κυττάρων, τα οποία έχουν την ικανότητα να διατηρούν τον αριθμό τους, ενώ παράλληλα παράγουν κύτταρα τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν και να πολλαπλασιαστούν για να αντικαταστήσουν το υπόλοιπο του λειτουργικού κυτταρικού πληθυσμού. Τα στελεχειαία κύτταρα αποτελούν την βάση των επιθηλιακών και αιμοποιητικών ιστών.

Τα καρκινικά κύτταρα προέρχονται από αυτούς τους ιστούς, και η ικανότητά μας να τα αναγνωρίζουμε σε ιστολογικές τομές προέρχεται από το γεγονός ότι οι όγκοι αυτοί συχνά διατηρούν πολλά από τα χαρακτηριστικά της διαφοροποίησης του ιστού από τον οποίο προέρχονται.

Στους καλά διαφοροποιημένους όγκους ισχύει αυτό περισσότερο από ότι στους αναπλαστικούς. Κατά συνέπεια μέσα σε ένα όγκο όλα τα κύτταρα δεν είναι νεοπλασματικά στελεχειαία κύτταρα, πολλά έχουν αρχίσει την διαδικασία

της μη αναστρέψιμης διαφοροποίησης.

Επιπλέον τα καρκινώματα περιέχουν πολλά κύτταρα τα οποία αποτελούν το στρώμα (ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και άλλα). Τα στελεχιαία κύτταρα καταλαμβάνουν ένα μικρό ποσοστό μέσα στην έκταση του όγκου.

Όταν ένας όγκος αυξάνεται ξανά μετά από μια θεραπεία η οποία δεν είχε σαν αποτέλεσμα την ίαση αυτό γίνεται διότι μερικά νεοπλασματικά στελεχιαία κύτταρα δεν καταστράφηκαν. Στην περίπτωση όπου μπορούμε να εκριζώσουμε και το τελευταίο νεοπλασματικό στελεχιαίο κύτταρο τότε ο όγκος δεν μπορεί να αυξηθεί εκ νέου. Είναι σχεδόν αδύνατο να αναγνωρίσουμε τα νεοπλασματικά στελεχιαία κύτταρα *in situ*, και ως εκ τούτου έχουν αναπτυχθεί δοκιμασίες οι οποίες μας επιτρέπουν να τα αναγνωρίζουμε μετά την αφαίρεση τους από τον όγκο.

Οι δοκιμασίες αυτές αναγνωρίζουν στελεχιαία κύτταρα, από την ικανότητά τους να σχηματίζουν αποικίες μέσα σε κατάλληλο αυξητικό υλικό. Τα ονομάζουμε κλωνογενή ή κύτταρα που σχηματίζουν αποικίες τα οποία είναι κύτταρα που σχηματίζουν αποικίες με περισσότερα από 50 κύτταρα μέσα σε κατάλληλο περιβάλλον. Ο αριθμός των 50 κυττάρων αντιπροσωπεύει 5-6 γενεές επαναποικισμού και έχει επιλεγεί για να αποκλείσει κύτταρα τα οποία έχουν μειωμένο δυναμικό ανάπτυξης ή έχουν ουσιαστικά πληγεί από την θεραπευτική αντιμετώπιση.

Μετά από την έκθεση στην ακτινοβολία, τα κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί βλάβη, δεν πεθαίνουν αμέσως αλλά σχηματίζουν μια περιορισμένη οικογένεια απογόνων. Σε πειράματα που έ-

χουν γίνει με τη έκθεση στην ακτινοβολία αποικιών κυττάρων ποντικών, βρέθηκε ότι ένα μέρος πεθαίνει και άλλα κύτταρα χάνουν την ικανότητα της αναπαραγωγής. Ουσιαστικά με τις αρχές της ακτινοβιολογίας, η απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας είναι η πλέον σημαντική ανταπόκριση στην ακτινοβολία (είτε στον όγκο, ή στους φυσιολογικούς ιστούς) αυτό συμβαίνει μερικές ώρες μετά από την έκθεση στην ακτινοβολία με την καταστροφή του αναπαραγωγικού τμήματος του κυττάρου και τις αντίστοιχες μεταβολικές και διαδικασίες θανάτου οι οποίες συνοδεύουν αυτό το γεγονός.

Καμπύλες επιβίωσης των κυττάρων

Μια καμπύλη επιβίωσης κυττάρων είναι μία καμπύλη του κλάσματος των κυττάρων που επιβιώνουν ως προς δόση (ακτινοβολίας ή κυτταροτοξικού φαρμάκου, ή άλλων παραγόντων που θανατώνουν το κύτταρο).

Οι καμπύλες αυτές σχεδιάζονται πάντοτε σε λογαριθμικό χαρτί και είναι συνήθως σιγμοειδείς. Για να αναγνωρίσουμε την ευαισθησία των κυττάρων στην ακτινοβολία θα μπορούσαμε να διαβάσουμε από την καμπύλη την δόση η οποία θανατώνει πχ το 90% των κυττάρων. Αυτό μερικές φορές ονομάζεται ED 90 (αποτελεσματική δόση 90%). Οι καμπύλες επιβίωσης σχεδιάζονται σε λογαριθμικό κλίμακα για δύο λόγους:

1. Εφόσον η θανάτωση των κυττάρων είναι τυχαία, τότε η επιβίωση θα είναι μια εκθετική σχέση της δόσης και αυτό θα είναι μια ευθεία γραμμή σε ένα ημιλογαριθμικό χαρτί.
2. Η λογαριθμική κλίμακα μας επιτρέπει να δούμε και να συγκρίνουμε γεγονότα σε πολύ χαμηλές επιβιώσεις.

Τυπικά οι καμπύλες επιβίωσης εμφα-

νίζουν συνεχή κάμψη με κλίση η οποία γίνεται περισσότερο απότομη με την αύξηση της δόσης. Μαθηματικά μια καμπύλη σε συνεχή κάμψη περιγράφεται σαν γραμμική τετραγωνική εξίσωση (linear quadratic) της μορφής:

$$SF = \text{Exp}(-ad - bd^2)$$

όπου SF είναι το κλάσμα που επιβιώνει, d είναι η δεδομένη μόνη δόση και a και b είναι οι χαρακτηριστικές παράμετροι του κυττάρου. Ο λόγος a/b ελέγχει το σχήμα της καμπύλης επιβίωσης.

Όταν το a/b είναι μεγάλο τότε επικρατεί το γραμμικό στοιχείο και η καμπύλη είναι σχετικά ευθεία, όταν το a/b είναι μικρό τότε επικρατεί το τετραγωνικό στοιχείο και η καμπύλη έχει μεγαλύτερη καμπυλότητα.

Οι μετρήσεις της ακτινοευαισθησίας με την παράμετρο D_{01} γίνονται στο εκθετικό τμήμα της καμπύλης επιβίωσης. Αυτές οι μετρήσεις γίνονται σε ένα εύρος δόσης όπου το κλάσμα των κυττάρων που επιβιώνει είναι πολύ μικρό. Οι τιμές αυτές του D_{01} αναδεικνύουν το πρόβλημα της εξαφάνισης και των τελευταίων ελάχιστων κλωνογενών κυττάρων, εάν όμως ο κυτταρικός πληθυσμός περιέχει κύτταρα με διαφορετική ακτινοευαισθησία αυτές οι τιμές μπορεί να μην είναι χαρακτηριστικές της ακτινοευαισθησίας του συνόλου του κυτταρικού πληθυσμού του όγκου.

Η σχέση μεταξύ της επιβίωσης των κυττάρων και της συνολικής ανταπόκρισης του όγκου

Το αντικείμενο της μελέτης επιβίωσης των κλωνογενών κυττάρων είναι το να κατανοήσει κάποιος η να κάνει προβλέψεις για τα κύρια χαρακτηριστικά της ανταπόκρισης του όγκου στην θεραπεία, όπως η καθυστέρηση της αύξησης του όγκου και η ίαση του όγκου.

Καθυστέρηση της αύξησης της νεοπλασίας

Ανεπαρκής θεραπεία ενός όγκου οδηγεί σε μια προσωρινή φάση υποστρόφης του όγκου η οποία στην συνέχεια ακολουθείται από υποτροπή του όγκου (σχήμα 2). Η υποστρόφη οφείλεται στον θάνατο και στην εξαφάνιση των κυττάρων τα οποία έχουν θανατωθεί από την ακτινοβολία, επίσης στην απώλεια εκείνων των διαφοροποιημένων κυττάρων με περιορισμένη διάρκεια ζωής τα οποία θα μπορούσαν να είχαν παραχθεί από τα στελεχειαία κύτταρα που έχουν θανατωθεί. Το ποσοστό της υποστρόφης ενός όγκου διαφέρει σημαντικά από τον ένα όγκο στον άλλο. Το συστατικό της εκ νέου αύξησης οφείλεται σε επαναποικισμό από κλωνογενή κύτταρα τα οποία έχουν επιβιώσει (σχήμα 2). Η ταχύτητα αύξησης ενός όγκου διαφέρει σημαντικά από τον ένα στον άλλο και υπάρχει λανθάνουσα περίοδος πριν αρχίσει ο κανονικός επαναποικισμός.

Ο Fowler υποστήριξε την άποψη ότι ο γρήγορος επαναποικισμός μπορεί να είναι ο κανών. Υποστήριξε επίσης ότι η ακτινοβολία θα σταματήσει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων παροδικά και αυτός μπορεί μετά να αρχίσει με γρηγορότερους ρυθμούς από ότι σε ένα όγκο που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία. Το αποτέλεσμα θα είναι μία περίοδος πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων σε ρυθμό ο οποίος πλησιάζει τον δυνητικό χρόνο διπλασιασμού.

Για μια συγκεκριμένη δόση ακτινοβολίας η ικανότητα ανάπτυξης αποικίας του όγκου μειώνεται μετά την ακτινοβολήση, λόγω της επίδρασης ο όγκος καθυστερεί να επανεμφανιστεί.

Όταν η δόση της ακτινοβολίας η των

κυτταροστατικών φαρμάκων αυξάνει αυτό οδηγεί σε αυξημένη καταστροφή των κυττάρων και σε μεγαλύτερη καθυστέρηση της εκ νέου αύξησης του όγκου. Η γενική αρχή είναι ότι η καθυστέρηση στην αύξηση του όγκου είναι μια σχέση μεταξύ του επιπέδου επιβίωσης των κλωνογενών κυττάρων και του ρυθμού αναγέννησης.

Τοπικός έλεγχος του όγκου

Η εκρίζωση όλων των κλωνογενών καρκινικών κυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την ίαση, αυτό όμως είναι πολύ φιλόδοξος στόχος. Κάθε γραμμαρίο όγκου είναι δυνατόν να περιέχει 10^9 κύτταρα εκ των οποίων πιθανώς το 1% να είναι κλωνογενή. Ένας ανθράωπος όγκος στην αρχή της εμφάνισης του μπορεί να ζυγίζει μερικά δέκατα ή εκατοστά του γραμμαρίου και ο συνολικός αριθμός των κλωνογενών κυττάρων δεν θα υπερβαίνει το 10^9 .

Η θανάτωση των κυττάρων με την ακτινοθεραπεία ή την χημειοθεραπεία είναι περίπου εκθετική με την δόση. Έτσι, όταν η θεραπεία μειώσει τα κύτταρα σε 10^{-2} (το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε πλήρη εξαφάνιση του ορατού όγκου) θα περιμέναμε ότι η απαιτούμενη δόση για να φθάσουμε σε επίπεδο ίασης είναι 4-5 φορές πολλαπλάσιο αυτής της δόσης. Αυτό όμως δεν σημαίνει τίποτα διότι και το 99% των καρκινικών κυττάρων αν θανατωθεί αυτό είναι πλήρης αποτυχία. Η εκρίζωση όλων των κλωνογενών κυττάρων είναι απαραίτητη για την διασφάλιση του τοπικού ελέγχου.

Επιδιόρθωση και αποκατάσταση

Η μεγαλύτερη καταστροφή η οποία προκαλείται στα κύτταρα από την ακτινοβολία επιδιορθώνεται ικανοποιητικά. Οι αποδείξεις προέρχονται από μελέτες

διασπασης της αλύσου του DNA, το μεγαλύτερο μέρος από αυτές εξαφανίζεται μέσα σε λίγες ώρες μετά την ακτινοβολία. Περισσότερες αποδείξεις για την επιδιόρθωση προέρχονται από μεγάλη ποικιλία πειραμάτων αποκατάστασης τα οποία έχουν γίνει *in vitro* και *in vivo* σε φυσιολογικά και σε καρκινικά κύτταρα.

Επιδιόρθωση: αναφέρεται στην διαδικασία με την οποία η λειτουργία των μεγάλων μορίων αποκαθίσταται. Η επανένωση των αλύσων του DNA προσφέρει κάποια απόδειξη στην αποκατάσταση αν και η επανένωση των διασπάσεων δεν εξασφαλίζει, απαραίτητα, ότι η λειτουργία των γονιδίων αποκαθίσταται. Η επανένωση μπορεί να αφήσει ένα ελάττωμα.

Αποκατάσταση: αναφέρεται σε αύξηση της επιβίωσης των κυττάρων ή σε μείωση της έκτασης της βλάβης από την ακτινοβολία σε έναν ιστό, όταν αυτό χρονικά επιτρέπεται να συμβεί.

Υπάρχουν διάφορες πειραματικές αποδείξεις της αποκατάστασης όπως η δράση του ρυθμού δόσης, όπου η μείωση της ακτινικής καταστροφής οφείλεται στην μείωση του ρυθμού δόσης περίπου στο 1Gy^{-1} το οποίο δίνει την δυνατότητα της κυτταρικής αποκατάστασης, η κλασματοποίηση επίσης είναι ένας άλλος παράγων όπου η προστατευτική δράση της κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας συνεισφέρει στην αποκατάσταση σε σύντομο σχετικά χρονικό διάστημα. Η βλάβη η οποία προκαλείται στα κύτταρα με την ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι σύνθετη, όπως είναι και οι ενζυματικές διαδικασίες οι οποίες αρχίζουν άμεσα για την αποκατάσταση της.

Οι διαφορές στην θανάτωση των κυττάρων μέσα στον κυτταρικό κύκλο

Η ακτινοευαισθησία των κυττάρων ποικίλει σημαντικά μέσα στον κυτταρικό κύκλο. Αν και αυτό δεν έχει μελετηθεί σε μεγάλο αριθμό κυτταρικών γραμμών, φαίνεται ότι υπάρχει μια γενική τάση για τα κύτταρα στην φάση S να είναι τα περισσότερα ανθεκτικά και τα κύτταρα στην φάση G2 και της μίτωσης να είναι τα περισσότερα ευαίσθητα. Η ευαισθησία στην φάση G2 πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα έχουν περιορισμένο χρόνο να επιδιορθώσουν τις βλάβες πριν από τη διαίρεση του κυττάρου. Τα πειράματα του Sinclair και του Morton για την επιβίωση οδήγησαν στα συμπεράσματα αυτά.

Η δράση αυτού του φαινομένου είναι ότι πρέπει να δημιουργηθεί ένας βαθμός συγχρονισμού στα κύτταρα που επιβιώνουν της ακτινοβολίας. Αμέσως μετά από μια δόση ακτινοβολίας ακτίνων Χ όλα τα κύτταρα θα είναι ακριβώς στο ίδιο σημείο στον κυτταρικό κύκλο όπως ήταν πριν από την ακτινοβολία, αλλά μερικά θα έχουν χάσει την αναπαραγωγική τους ακεραιότητα και το μεγαλύτερο ποσοστό που διατηρεί αυτή την ακεραιότητα του θα βρίσκεται στην φάση S.

Τα πέντε R της Ακτινοθεραπείας

Οι βιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση των φυσιολογικών και των νεοπλασματικών ιστών στην κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία συνοψίστηκαν από τον Withers στα 4 R της ακτινοθεραπείας:

Επιδιόρθωση (Repair): όπως αποδεικνύεται από την κυτταρική αποκατάσταση μερικές ώρες μετά την έκθεση στην ακτινοβολία

Ανακατανομή (Redistribution): Τα κύτταρα τα οποία επιβιώνουν μετά από την

πρώτη δόση της ακτινοβολίας έχουν την τάση να είναι σε μία ανθεκτική φάση του κυτταρικού κύκλου και μέσα σε λίγες μπορεί να προχωρήσουν σε μία πιο ευαίσθητη φάση

Επαναποικισμός (Repopulation): Κατά την διάρκεια ενός εκτεταμένου σχήματος ακτινοθεραπείας, τα κύτταρα τα οποία επιβιώνουν της ακτινοβολίας είναι δυνατόν να πολλαπλασιαστούν και έτσι να αυξηθεί ο αριθμός των κυττάρων που πρέπει να θανατωθεί.

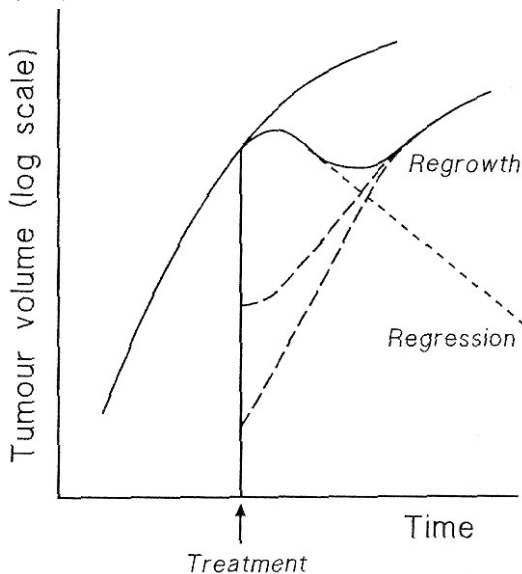
Επαναοξυγόνωση (Reoxygenation): σε ένα όγκο, τα κύτταρα τα οποία επιβιώνουν μιας πρώτης δόσης ακτινοβολίας τείνουν να είναι υποξικά αλλά αργότερα η παροχή οξυγόνου τους μπορεί να βελτιωθεί, το οποίο οδηγεί σε αύξηση της ακτινοευαισθησίας.

Οι δύο πρώτες διαδικασίες (επιδιόρθωση και επαναποικισμός) τείνουν να κάνουν το κύτταρο *περισσότερο ανθεκτικό* σε μια δεύτερη δόση ακτινοβολίας, ενώ οι άλλες δύο (ανακατανομή και επαναοξυγόνωση) τείνουν να το κάνουν *περισσότερο ευαίσθητο*. Οι τέσσερις αυτοί παράγοντες τροποποιούν την ανταπόκριση του ιστού στην επαναλαμβανόμενη ακτινοβολία και είναι υπεύθυνοι για την κλίση στην καμπύλη ίσης δράσης.

Η ολική ακτινοευαισθησία του ιστού εξαρτάται και από ένα πέμπτο παράγοντα την *ακτινοευαισθησία*. Έτσι για ένα δεδομένο σχήμα κλασματοποίησης (ή για μία εφάπαξ δόση ακτινοβολίας) το αιμοποιητικό σύστημα δείχνει μεγαλύτερη ευαισθησία από ότι το νεφρό. Όγκοι όπως το λέμφωμα ανταποκρίνονται περισσότερο στην ακτινοβολία από άλλους και αυτό κυρίως οφείλεται στην ακτινοευαισθησία.

Υποστροφή και Υποτροπή

Η έννοια των κλωνογενών κυττάρων δίνει μια πρώτη προσέγγιση για τα κύρια χαρακτηριστικά του χρονοδιαγράμματος της ανταπόκρισης του καρκίνου στην ακτινοθεραπεία (σχήμα 3). Την στιγμή της διάγνωσης ο ασθενής μπορεί να έχει στην περιοχή όπου εκδηλώνεται η νεοπλασία $10^{10} - 10^{12}$ κλωνογενή καρκινικά κύτταρα. Κατά την διάρκεια της θεραπείας με ακτινοβολία ή κυτταροτοξικά φάρμακα αυτός ο αριθμός θα μειωθεί. Εάν το συνολικό φορτίο των καρκινικών κυττάρων μειωθεί, αυτό συχνά περιγράφεται σαν μερική ανταπόκριση.



Σχήμα 3. Η ανταπόκριση του μη ελεγχόμενου όγκου στην ακτινοθεραπεία αποτελείται από δύο διαδικασίες, την υποστροφή και την επαναύξηση.

Στην περίπτωση όπου θα μειωθεί ακόμα περισσότερο και κάτω από το όριο της ανίχνευσης με κλινικές και ακτινολογικές τεχνικές, τότε αυτή η ανταπόκριση περιγράφεται σαν πλήρης ανταπόκριση. Εάν η θεραπεία έχει σαν αποτέλεσμα την πλήρη εξάλειψη όλων

των κλωνογενών κυττάρων τότε ή νόσος θα έχει ελεγχθεί.

Εάν όχι, στις περισσότερες των περιπτώσεων θα υπάρξει μια περίοδος ανταπόκρισης την οποία θα ακολουθήσει υποτροπή. Η διάρκεια της υποστροφής εξαρτάται άμεσα από το επίπεδο της θανάτωσης των κυττάρων που έχει επιτευχθεί με την θεραπεία.

ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΗΣ ΘΑΝΑΤΩΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Η έρευνα στην πειραματική ακτινολογία καλύπτει μελέτες σε επίπεδο κυτταρικό, ζωικό και ανθρώπινο. Μελετά βασικά τη μοριακή, βιοχημική και βιοφυσική φύση της βλάβης από την ακτινοβολία. Τα μοντέλα είναι απαραίτητα για την έρευνα στην ακτινολογία. Προσφέρουν ένα πλαίσιο για την ανάλυση και την σύγκριση των δεδομένων και την δημιουργία μιας θεωρίας για την δράση της ακτινοβολίας *in vitro* και *in vivo*. Εμείς θα ασχοληθούμε με το πιο γνωστό από τα μοντέλα αυτά τα οποία χρησιμοποιούνται για την ανάλυση της σχέσης μεταξύ κυτταρικής επιβίωσης και δόσης ακτινοβολίας «Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο».

Η ακτινοβολία θανατώνει κύτταρα με την παραγωγή δευτερογενών φορτισμένων σωματιδίων και ελευθέρων ριζών στον πυρήνα, τα οποία στην συνέχεια παράγουν ποικιλία από τύπους βλαβών στο DNA. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η καταστροφή του DNA είναι η πρωταρχική αιτία καταστροφής κυττάρων από ακτινοβολία και μιτώσεων. Κάθε 1Gy δόσης από ακτινοβολία χαμηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (LET) προκαλεί περισσότερες από 1.000 αρχικές καταστροφές της βάσης, περίπου 1.000 αρχικές μονές διασπάσεις της αλύσου και 40 αρχικές διπλές διασπάσεις της

αλύσου.

Μερικές περιοχές είναι περισσότερο σημαντικές από άλλες και η θνησιμότητα από ακτινοβολία σχετίζεται με τον αριθμό των διασπάσεων διπλών αλύσων, που δεν μπορούν να επιδιορθωθούν, μερικές ώρες μετά την ακτινοβολία. Οι διασπάσεις της μονής αλύσου, της βλάβης της βάσης δεν αντιπροσωπεύουν σημαντική κυτταρική καταστροφή για όλους αυτούς τους τροποποιητές. Η διάσπαση της διπλής αλύσου του DNA θεωρείται ότι είναι ο περισσότερο σημαντικός τύπος κυτταρικής καταστροφής. Μόνο μια διάσπαση της διπλής αλύσου σε ζωτικό σημείο του DNA, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο χρωμόσωμα, και να είναι αρκετό για να στεριώσει ένα κύτταρο.

Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο

Διαφορές μεταξύ των άμεσα ανταποκρινόμενων και των όψιμα ανταποκρινόμενων ιστών και των τυπικών όγκων είναι σημαντικές όταν μελετάμε τις βιολογικές συνέπειες αντικατάστασης ενός σχήματος θεραπείας από ένα άλλο. Οι αντιθεραπευτές αναπτύσσουν από την εμπειρία τους ορισμένους κανόνες για την τροποποίηση ενός σχήματος θεραπείας, π.χ μια σημαντική μείωση της δόσης θα χρειαστεί αν αυξηθεί το μέγεθος του κλάσματος, αύξηση του συνολικού χρόνου θεραπείας επιτρέπει την προστασία του δέρματος. Μερικοί από αυτούς τους εμπειρικούς κανόνες εκφράστηκαν με αλγεβρικούς τύπους, η περισσότερο κοινή έκφραση είναι η ονομαστική κανονική δόση, nominal standard dose (NSD), η οποία προλέγει την συνολική δόση η οποία μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια όταν είτε το μέγεθος του κλάσματος ή ο συνολικός χρόνος θεραπείας τροποποιηθούν.

Αυτοί οι πρώιμοι τύποι έχουν τώρα αντικατασταθεί από εξισώσεις οι οποίες βασίζονται στο γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο (LQ), το οποίο αναγνωρίζει ότι οι ιστοί αντιδρούν διαφορετικά σε αλλαγές στην δομή του σχήματος. Η εφαρμογή του μοντέλου LQ στους ιστούς βασίζεται στην υπόθεση ότι η σοβαρότητα της ιστικής βλάβης είναι αντιστρόφως ανάλογη με την επιβίωση των στελεχιαίων κυττάρων και ότι η επιβίωση των στελεχιαίων κυττάρων μπορεί να υπολογιστεί με την μαθηματική ανάπτυξη της καμπύλης επιβίωσης LQ, ώστε να επιτρέπει την εφαρμογή της σε κλασματοποιημένες θεραπείες.

Συγκεκριμένα δύο διαφορετικά σχήματα θεραπείας θα έχουν ίση βιολογική δράση στον ιστό (π.χ. θα είναι ίσης δράσης για τον ιστό) όταν το κάθε σχήμα έχει το ίδιο αριθμό στελεχιαίων κυττάρων που επιβιώνουν μέσα στον ιστό. Θα αναφέρουμε ορισμένα παραδείγματα τα οποία είναι χρήσιμα στην πράξη.

Ας θεωρήσουμε δυο σχήματα θεραπείας, ονομαστικά στην συνολική δόση D_1 η οποία χορηγείται με κλάσματα μεγέθους d_1 και συνολική δόση D_2 η οποία χορηγείται με κλάσμα d_2 . Θα θεωρήσουμε για τώρα ότι και τα δύο σχήματα χορηγούνται στην ίδια συνολική χρονική περίοδο. Για έναν ιστό του οποίου τα κύτταρα έχουν μία καμπύλη επιβίωσης η οποία περιγράφεται από τις παραμέτρους του LQ α και β μπορούμε να δείξουμε ότι τα σχήματα είναι ίσης δράσης, για αυτόν τον ιστό, όταν:

$$D_1(a/b + d_1) = D_2(a/b + d_2).$$

Πρέπει να σημειώσουμε ότι οι παράμετροι της καμπύλης επιβίωσης εμφανίζονται σαν ο λόγος a/b ο οποίος ελέγχει το γενικό σχήμα της καμπύλης επιβίωσης, το οποίο σημαίνει ότι μόνον αυτός ο

λόγος πρέπει να είναι γνωστός για έναν ιστό για να εφαρμόσουμε την εξίσωση. Εκτιμήσεις του λόγου a/b έχουν γίνει και υπάρχουν πίνακες για πολλούς ιστούς. Οι όψιμα ανταποκρινόμενοι ιστοί έχει βρεθεί ότι έχουν χαμηλές τιμές του a/b (περίπου 3 Gy), ενώ οι άμεσα ανταποκρινόμενοι ιστοί έχουν υψηλότερες τιμές (περίπου 10 Gy). Αυτό σημαίνει ότι τα κύτταρα των όψιμα ανταποκρινόμενων ιστών έχουν περισσότερο απότομη καμπή στις καμπύλες επιβίωσης. Οι όγκοι διαφέρουν περισσότερο, αλλά οι περισσότεροι είναι σαν τους άμεσα ανταποκρινόμενους ιστούς με τιμές a/b 10 Gy ή και περισσότερο.

Στην καθημερινή πρακτική η ανωτέρω εξίσωση χρησιμοποιείται για να συγκριθεί ένα μη σύνηθες σχήμα με ένα κανονικό σχήμα το οποίο θα είχε την ίδια δράση. Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι το απλό LQ μοντέλο δεν επιτρέπει διαφορές στον συνολικό χρόνο μεταξύ των σχημάτων, το οποίο θεωρείται ότι χορηγούνται στον ίδιο συνολικό χρόνο παρά ότι υπάρχουν διαφορετικά σχήματα κλασματοποίησης.

Αυτός ο περιορισμός δεν είναι σημαντικός για τους άμεσα ανταποκρινόμενους ιστούς αλλά πρέπει να επεξηγείται με προσοχή στους όψιμα ανταποκρινόμενους ιστούς. Τα τελευταία χρόνια το μοντέλο LQ αναπτύχθηκε περισσότερο και εφαρμόστηκε σε περισσότερο πολύπλοκα σχήματα, ακόμα και της βραχυθεραπείας.

Ένα άλλο μάλλον αφηρημένο σχήμα το οποίο είναι περισσότερο συμπαθές στους μαθηματικούς από ότι στους κλινικούς, είναι ένα υποθετικό σχήμα όπου χορηγείται μεγάλος αριθμός πολλών μικρών κλασμάτων. Η συνολική ισότιμη δόση η οποία υπολογίζεται σε

ένα τέτοιο σχήμα ονομάζεται βιολογικά αποτελεσματική δόση *biological effective dose* (BED). Είναι συνήθως μια μεγάλη δόση (πχ 100 Gy για ένα τυπικό ριζικό σχήμα) διότι αντιπροσωπεύει το όριο της προστασίας του ιστού με την κλασματοποίηση, π.χ. την συνολική δόση που θα μπορούσε να χορηγηθεί ένα το μεμονωμένο μέγεθος κλάσματος ήταν πάρα πολύ μικρό.

Ένα σημαντικό στοιχείο του μοντέλου LQ στις διάφορες μορφές του είναι η αναγνώριση ότι τα κύτταρα των διαφόρων ιστών διαφέρουν στο σχήμα της καμπύλης επιβίωσης και κατά συνέπεια ανταποκρίνονται διαφορετικά στις αλλαγές του μεγέθους του κλάσματος. Ο όγκος στόχος μπορεί να περιλαμβάνει διάφορους τύπους ιστών όπως και όγκου, μία αλλαγή στο σχήμα κλασματοποίησης θα επιδράσει διαφορετικά τα διάφορα στοιχεία. Δεν υπάρχει κατά συνέπεια κανένα σχήμα το οποίο να είναι απόλυτα ισότιμο με κάποιο άλλο, τα σχήματα μπορούν να ταιριάξουν, κατά προτίμηση ως προς την συνολική δόση, για ισότιμα αποτελέσματα σε κάθε ιστό.

Η επίδραση του γεωμετρικού όγκου

Μαζί με την συνολική δόση, το σχήμα κλασματοποίησης, ο όγκος στόχος είναι και αυτός σημαντική μεταβλητή της ακτινοθεραπείας. Για ένα δεδομένο σχήμα κλασματοποίησης, μπορεί να χορηγούνται υψηλότερες δόσεις όταν στην ίδια εντόπιση οι ακτινοβολούμενοι όγκοι είναι μικροί και όχι μεγάλοι.

Οι φυσιολογικοί ιστοί οφείλουν να εκτελούν οργανωμένες λειτουργίες τις οποίες η ακτινοβολία μπορεί να βλάψει με διάφορους τρόπους. Οι περισσότεροι υγιείς ιστοί δεν μπορούν να αναγεννηθούν από ένα κύτταρο που επιβιώνει. Η αποκατάσταση των ιστών μπορεί να

βοηθηθεί από την μετανάστευση από μη ακτινοβολημένα γειτονικά κύτταρα, ειδικότερα εάν ο γεωμετρικός όγκος ο οποίος θεραπεύεται είναι μικρός. Ο γεωμετρικός όγκος είναι επίσης μια σημαντική παράμετρος της ανταπόκρισης του φυσιολογικού ιστού σε μια δεδομένη δόση, αρχικά διότι οι μεγαλύτεροι όγκοι δεν μπορούν να βοηθηθούν από τα λειτουργικά αποθέματα τους και επίσης γιατί στους μεγαλύτερους όγκους που ακτινοβολούνται υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα μια σημαντική και ευαίσθητη δομή να υπερβεί κάποια δόση. Αυτοί οι παράγοντες διαφέρουν σύμφωνα με την δομή του ιστού και διαφέρουν από τον ένα ιστό στον άλλο.

Γενικά, η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκής στον φυσιολογικό ιστό αυξάνεται με την δόση (για ένα δεδομένο σχήμα κλασματοποίησης) και με τον γεωμετρικό όγκο. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε, τουλάχιστον περίπου πως οι αλλαγές στον ακτινοβολημένο όγκο σε μια συγκεκριμένη εντόπιση θα επηρεάσουν την ανεκτή δόση η οποία μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια.

Υπάρχουν πολλά δεδομένα τα οποία διαπραγματεύονται την σχέση μεταξύ ακτινοβολουμένου όγκου και της δόσης ανοχής αλλά τα στοιχεία αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Το μοντέλο Lyman δίνει μια εμπειρική εξίσωση που αντιπροσωπεύει την σχέση μεταξύ δόσης και όγκου στόχου. Αυτό έχει σαν σκοπό να είναι ένας οδηγός στον υπολογισμό της δόσης η οποία είναι ανεκτή για ένα μερικώς ακτινοβολουμένο όργανο σχετικά με την δόση ανοχής εάν ακτινοβολείται όλο το όργανο. Η εξίσωση Lyman δηλώνει ότι:

$$TD(V) = TD(1)/V^n$$

όπου $TD(V)$ είναι η ανεκτή δόση για με-

ρική ακτινοβολήση του όγκου V (η οποία εκφράζεται σαν κλάσμα του όγκου ολοκλήρου του οργάνου), $TD(1)$ είναι η ανεκτή δόση για όλο τον όγκο του οργάνου (ολόκληρο το όργανο) και n είναι ειδική παράμετρος του οργάνου και διαφέρει από όργανο σε όργανο.

Τα όργανα διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς το μέγεθος της ανεκτής δόσης, η οποία σχετίζεται με την έκταση ή οποία ακτινοβολείται. Μερικές φορές, η βλάβη μπορεί να είναι αποτέλεσμα από χορηγούμενη υπερβολικά υψηλή δόση μέσα στον ακτινοβολουμένο όγκο. Τα δεδομένα τα οποία προκύπτουν από τα ιστογράμματα (DVH) δόσης-όγκου είναι πολύ χρήσιμα για τις εκτιμήσεις αυτές και θα πρέπει να συναξιολογούνται με την πιθανότητα εμφάνισης βλάβης.

Αρχικές διαδικασίες της βλάβης από την ακτινοβολία

Η ακτινοβολήση βιολογικών συστημάτων εισάγει μια σειρά από διαδικασίες οι οποίες ταξινομούνται με την κλίμακα του χρόνου μέσα στην οποία λειτουργούν.

Έχουμε ήδη περιγράψει την φυσική, την χημική και την βιολογική φάση. Επειδή τα βιολογικά συστήματα αποτελούνται κυρίως από νερό, οι περισσότεροι ιοντισμοί οι οποίοι προκαλούνται από την ακτινοβολία γίνονται στα μόρια του νερού. Αρνητικά φορτισμένα ελεύθερα ηλεκτρόνια τα οποία παράγονται από τον ιοντισμό θα ενωθούν με τα δίπολα μόρια του νερού και θα μειωθεί σημαντικά η κινητικότητα τους. Με μία σειρά διαδικασιών θα παραχθούν ελεύθερες ρίζες, όπως το OH τα οποία είναι τμήματα από διασπασμένα μόρια.

Στα βιολογικά συστήματα, οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται στο νερό μπο-

ρεί να αντιδράσουν με μεγάλα μόρια. Μια μεγάλη σειρά αντιδράσεων προκαλείται, οι περισσότερες από τις οποίες δεν είναι σημαντικές για την επιβίωση του κυττάρου. Οι περισσότερες σημαντικές αντιδράσεις είναι αυτές με το DNA λόγω της μοναδικότητας της λειτουργίας πολλών τμημάτων αυτού του μορίου. Η βλάβη στο DNA από τις ελεύθερες ρίζες που γίνεται στο νερό είναι έμμεση δράση από την ακτινοβολία, ιοντισμός όμως των ατόμων που αποτελούν μέρος του μορίου είναι άμεση δράση.

Τα συστατικά τα οποία περιέχουν ομάδες σουλφυδρύλιων (-SH) έχουν μια ξεχωριστή σχέση για τα ελεύθερες ρίζες. Η παρουσία τους μέσα στο κύτταρο μπορεί βοηθήσει την απορρόφηση μέρους των ελεύθερων ριζών και έτσι να μειώσει την δράση της ακτινοβολίας.

Η χορήγηση τέτοιων παραγόντων σε πειραματόζωα η σε καλλιέργειες κυττάρων άμεσα πριν από την ακτινοβολία μειώνει την έκταση της βλάβης, η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας για την δημιουργία ενός δεδομένου επιπέδου βλάβης μπορεί να αυξηθεί και 2 φορές περισσότερο.

Η υποξία των όγκων είναι ένα σημαντικό ακτινοβιολογικό πρόβλημα. Η ανάπτυξη ακτινοευαίσθητοποιών ουσιών για τα υποξικά κύτταρα, μεταξύ των οποίων η σημαντικότερη κατηγορία είναι οι ουσίες που έχουν συγγένεια με τα ηλεκτρόνια. Οι ουσίες αυτές, κυρίως οι νιτροιμιδαζόλες, λειτουργούν σαν οξυγόνο και προάγουν την σταθεροποίηση της προκαλούμενης από τις ελεύθερες ρίζες βλάβης. Επειδή δε μεταβολίζονται λιγότερο γρήγορα από το οξυγόνο μπορούν να διαχέονται μέσα στον ιστό του όγκου και έτσι να φτάνουν στα υποξικά κύτταρα.

Βλάβη στο DNA με την ακτινοβολία

Πειράματα έχουν δείξει ότι η ακτινοβολία οδηγεί σε απώλεια της πηκτικότητας των διαλυμάτων του DNA. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται στην διάσπαση των αλύσεων του DNA. Υπάρχουν δύο τρόποι διάσπασης των αλύσεων, η διάσπαση της μίας αλύσου ή και των δύο. Υπάρχει επίσης μια ποικιλία άλλων τύπων βλαβών του DNA τα οποία μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στις κυτταρικές ανταπόκρισεις στην ακτινοβολία ή στις χημικές βλάβες.

Ο αριθμός των βλαβών που προκαλούνται από την ακτινοβολία στο DNA είναι δυνατόν να είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτόν που τελικά οδηγεί σε θανάτωση του κυττάρου. Μια δόση της ακτινοβολίας η οποία προκαλεί κατά μέσο όρο ένα θανατηφόρο γεγονός ανά κύτταρο θα θανατώσει το 63% και θα αφήσει 37% βιώσιμα ακόμα (αυτό προκύπτει από την στατιστική του Poisson) και ονομάζουμε αυτή την δόση D_0 . Οι τιμές του D_0 για τα καλά οξυγονούμενα θηλαστικά κύτταρα κυμαίνονται συνήθως στην περιοχή του 1 – 2 Gy.

Η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει ακόμα και μεταλλάξεις. Μερικές από τις βλάβες που προκαλούνται από την ακτινοβολία πιθανόν να είναι ανεπαρκείς για την κατάργηση της ικανότητας της δημιουργίας αποικιών κυττάρων, αλλά μπορεί ακόμα και να οδηγήσει σε τροποποίηση της ακολουθίας των βάσεων στο DNA. Αυτές είναι μεταλλάξεις, οι οποίες έχουν σαν αποτέλεσμα την έκφραση μιας τροποποιημένης πρωτεΐνης ή την αύξηση ή μείωση του επιπέδου των φυσιολογικών πρωτεϊνών.

Η συχνότητα των προκαλουμένων από την ακτινοβολία μεταλλάξεων συνήθως αυξάνει με την δόση και ευρίσκε-

ται στο εύρος των δόσεων ανά κλάσμα που χρησιμοποιούνται στην κλινική ακτινοθεραπεία. Σε υψηλότερες δόσεις είναι δυνατόν να κυριαρχούν τα θανατηφόρα επεισόδια και να μειώνονται τα κύτταρα που επιβιώνουν με μεταλλάξεις.

Μηχανισμοί με τους οποίους «μεθοδεύεται» η βλάβη στο DNA

Η σημερινή άποψη είναι ότι η προκαλούμενη βλάβη στο DNA τροποποιείται από σειρά ενζυματικών διαδικασιών η οποία μπορεί να οδηγήσει είτε σε επιτυχημένη επιδιόρθωση ή σε σταθεροποίηση της βλάβης. Το αποτέλεσμα δεν εξαρτάται μόνον από την ταχύτητα και την αποτελεσματικότητα της επιδιόρθωσης αλλά επίσης και από τον ανταγωνισμό μεταξύ των δύο διαδικασιών. Η φύση των επιδιορθώσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο της βλάβης η οποία επιδιορθώνεται.

Η ακολουθία των γεγονότων τα οποία καθορίζουν την ακτινοευαισθησία

Η διαδικασία των γεγονότων η οποία ακολουθεί την αρχική έκλυση των ελευθέρων ριζών που καταστρέφουν το DNA και τα οποία μπορούν κατά συνέπεια να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο ή σε μετάλλαξη είναι πολυπλοκή. Αυτή η ακολουθία μπορεί να διακριθεί σε τρία βασικά τμήματα, εισαγωγικό, διαδικαστικό και εκδήλωσης. Τα κύτταρα των θηλαστικών τα οποία είναι συνήθως περισσότερο ευαίσθητα στην ακτινοβολία ευρίσκονται ανάμεσα στις ακόλουθες κατηγορίες:

1. Στελεχιαία κύτταρα ορισμένων ακτινοευαίσθητων φυσιολογικών ιστών (π.χ. λεμφοκύτταρα, σπερματοκύτταρα).
2. Κύτταρα ασθενών με κληρονομούμενα σύνδρομα υπερευαισθησίας (π.χ. α-

ταξία, ευρυαγγείες).

3. Ακτινοευαίσθητοι όγκοι (π.χ. λεμφώματα, νευροβλαστώματα).

Έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της γενετικής και βιοχημικής βάσης μερικών από αυτών των ευαισθησιών. Πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι οι μηχανισμοί της ευαισθησίας διαφέρουν μεταξύ αυτών των κατηγοριών.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΒΛΑΒΗΣ ΤΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

Η στοιχειοθέτηση των βλαβών των φυσιολογικών ιστών είναι σημαντικός παράγων της ακτινοθεραπείας

Ακόμα και στις περισσότερες προηγμένες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές η ακτινοβόληση των υγιών ιστών είναι αναπόφευκτη, και συχνά ο γεωμετρικός όγκος μέσα στον σχεδιασμένο «όγκο στόχο» λαμβάνει την προγραμματισμένη δόση που συχνά είναι ισότιμη ή και ακόμα υπερβαίνει την δόση στο κυρίως όγκο στόχο. Η ακτινοθεραπεία γενικά σχετίζεται με ευρύ φάσμα αντιδράσεων των φυσιολογικών κυττάρων και είναι αδύνατη η ίαση ενός όγκου χωρίς τον κίνδυνο επιπλοκών. Ο σκοπός της ακτινοθεραπευτικής έρευνας είναι ο καλύτερος τοπικός έλεγχος χωρίς επιπλοκές. Π.χ. υποστρόφη του όγκου χωρίς σημαντική καταστροφή των φυσιολογικών ιστών.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η ακτινοθεραπεία συνδέεται με ευρύ φάσμα αντιδράσεων των φυσιολογικών κυττάρων και κάθε αναφορά στο αποτέλεσμα της θεραπείας θα πρέπει να συνοδεύεται με λεπτομερή περιγραφή της σχετικής με την ακτινοβολία νοσηρότητας. Με τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό των ασθενών με καρκίνο οι οποίοι επιβιώνουν μετά την θεραπεία, η εμφάνιση απώτερων παρενεργειών ειδικότερα στους εφήβους

και στα παιδιά είναι σημαντική. Ενώ υπάρχει συμφωνία ως προς την σταδιοποίηση και την ανταπόκριση του όγκου στην θεραπεία δεν υπάρχει ευρέως αποδεκτό συνοπτικό σύστημα ταξινόμησης και βαθμονόμησης των μετά την ακτινοβολία εμφανιζομένων βλαβών στους φυσιολογικούς ιστούς.

Στις δημοσιευμένες μελέτες δεν υπάρχει ενιαία αναφορά ως προς την εκτίμηση και ταξινόμηση των παρενεργειών, έτσι προκύπτουν δυσκολίες για την σύγκριση των μεταξύ των κλινικών μελετών αποτελεσμάτων.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι, στην κλινική πρακτική, ταξινόμησης των παρενεργειών στους φυσιολογικούς ιστούς. Η μεταξύ αυτών επιλογή εξαρτάται τόσο από την κλινική ή/και την βιολογική εκτίμηση όπως και από την επιλογή των μεθόδων καταγραφής και ανάλυσης των δεδομένων. Οι συνήθεις αξιολογήσεις είναι οι ακόλουθες.

Οξείες έναντι απώτερων παρενεργειών

Σαφής διαχωρισμός μεταξύ οξέων και απώτερων παρενεργειών βρίσκεται στη γερμανική βιβλιογραφία του 1936, όπου αναγράφεται ότι οι απώτερες παρενέργειες θα πρέπει να εκτιμώνται μετά από τον ελάχιστο χρόνο παρατήρησης των δύο ετών. Ο διαχωρισμός μεταξύ πρώιμων και απώτερων ανταποκρίσεων έγινε από μια δημοσίευση του Thames όπου παρατήρησε ότι οι πρώιμες και οι απώτερες αντιδράσεις θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τον λόγο a/b του μοντέλου των ελαχίστων τετραγώνων. Βιολογικά, όπως και κλινικά, αυτή η ταξινόμηση είναι πολύ σημαντική διότι διαφέρουν σε πολλά σημεία οι αντιδράσεις των πρώιμα και των αργά ανταποκρινόμενων ιστών. Αυτοί οι δύο τύποι των σχετικών με την ακτινοβολία

αντιδράσεων διαχωρίζονται λειτουργικά. Υπάρχει μια σύμβαση για οποιαδήποτε σχετική με την θεραπεία θνητότητα η οποία εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 90 μέρες από το τέλος της θεραπείας να θεωρείται ως πρώιμη αντίδραση. Τυπικά παραδείγματα πρώιμων αντιδράσεων είναι η βλεννογονίτις, δερματίτις, η ερήμωση του μυελού των οστών και άλλα. Τυπικά παραδείγματα των όψιμων αντιδράσεων είναι η χρόνια μυελοπάθεια, η ίνωση του πνεύμονος, οι ευρυαγγείες και η οστική νέκρωση.

Η κλινική πορεία των δύο τύπων των αντιδράσεων είναι διαφορετική, οι πρώιμες αντιδράσεις τείνουν να είναι παροδικές ενώ οι απώτερες είναι συχνά μη αναστρέψιμες.

Στις πρώιμες αντιδράσεις η δόση ανά κλάσμα επηρεάζει περισσότερο την σοβαρότητα και τη εμφάνιση των όψιμων αντιδράσεων. Ο λόγος a/b είναι συνήθως χαμηλός περίπου 1 – 5 Gy. Αντίθετα από τις πρώιμες αντιδράσεις η συνολική διάρκεια της θεραπείας επηρεάζει λίγο έως καθόλου τη εμφάνιση όψιμων αντιδράσεων.

Αντικειμενικοί έναντι υποκειμενικών τελικών στόχων

Οι αντικειμενικοί στόχοι προτιμώνται στην κλινική επιστήμη αλλά δεν αποδίδουν πάντοτε την πλήρη εικόνα της κατάστασης του ασθενή μετά την θεραπεία. Η εκτίμηση της αντικειμενικής βλάβης θα πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με την υποκειμενική εκτίμηση του ασθενή, ως προς το βαθμό που επηρεάζει την ποιότητα της ζωής του, η οποία δεν συμπίπτει πάντοτε με την αντικειμενική παρατήρηση. Η αντίληψη του ασθενή από την επιλοκή της θεραπείας σχετίζεται με πληθώρα μορφωτικών και ψυχοκοινωνικών παραγό-

ντων. Η χρήση ερωτηματολογίου με επαναλαμβανόμενες διαφορετικές ερωτήσεις είναι δυνατόν να υπερπηδήσει το πρόβλημα όπως η (visual analogue scale).

Η αντικειμενική παρατήρηση εξαρτάται από τον ίδιο τον παρατηρητή ο οποίος έχει και υποκειμενική αντίληψη. Οι φυσικές μετρήσεις για όλους τους λόγους που έχουν αναφερθεί πιο πάνω θα πρέπει να προτιμούνται.

Αισθητικοί έναντι Λειτουργικών Στόχων

Οι αισθητικές αλλαγές αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα για τον ίδιο τον ασθενή και ως εκ τούτου θα πρέπει να απασχολούν και τον ακτινοθεραπευτή. Σοβαρές αισθητικές αλλαγές μετά την ακτινοθεραπεία μπορεί να προκύψουν από την καθυστερημένη ανάπτυξη των μυών και των οστών στα παιδιά και στους εφήβους ή ακόμα και ορατές αλλαγές στο πρόσωπο και στα χέρια.

Οι αισθητικοί στόχοι έχουν σημασία όταν το αισθητικό αποτέλεσμα αποτελεί κίνητρο για την τροποποίηση της θεραπείας για παράδειγμα στην εκτίμηση του συνδυασμού ογκεκτομής και ακτινοθεραπείας στον πρώιμο καρκίνο του μαστού. Υπάρχουν μερικά αισθητικά αποτελέσματα όπως οι ευρυαγγείες, οι οποίες σπάνια απασχολούν τον ασθενή, ειδικότερα όταν καλύπτονται από ενδύματα. Αντίθετα τα λειτουργικά προβλήματα των βλαβών τα οποία δεν μπορούμε να αποφύγουμε επηρεάζουν αναμφισβήτητα την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Συστήματα καταγραφής των βλαβών των φυσιολογικών ιστών

Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να υπάρξει ένα περιεκτικό σύστημα για την βαθμονόμηση και αναφορά των επιπλοκών των φυσιολογικών ιστών. Κα-

νένα από τα υπάρχοντα συστήματα μέχρι σήμερα δεν έχει κερδίσει την γενική αποδοχή. Το ιδανικό σύστημα θα πρέπει να είναι εύκολο στην χρήση του, κλινικά αξιόπιστο και θα εξασφαλίζει όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος πληροφοριών και να προσφέρεται για ακτινοβιολογική ανάλυση. Τα υπάρχοντα συστήματα της EORTC/RTOG και το Γάλλο-Ιταλικό γλωσσάριο έχουν περισσότερο κλινική από ακτινοβιολογική κατεύθυνση.

Λανθάνουσα περίοδος

Οι λανθάνουσες παρενέργειες στους ανθρώπινους οργανισμούς εμφανίζονται μετά από λανθάνουσες περιόδους 3 μηνών ή και πολλών ετών. Για την αξιόπιστη εκτίμηση της επίπτωσης των όψιμων επιπλοκών απαιτείται εκτεταμένη περίοδος παρακολούθησης. Τυπικά προτιμάται μια περίοδος παρακολούθησης 5 ετών.

Οι ασθενείς οι οποίοι πεθαίνουν από την ασθένεια τους ή από άλλη αιτία έχουν πολύ λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν απώτερες βλάβες στους υγιείς ιστούς. Η παρακολούθηση για ένα συγκεκριμένο διάστημα μετά από την θεραπεία δεν είναι επαρκής και η μακρόχρονη παρακολούθηση είναι απαραίτητη για την ακριβή εκτίμηση της επίπτωσης των όψιμων επιπλοκών.

Παράγοντες που επηρεάζουν τις βλάβες των φυσιολογικών ιστών

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση και την σοβαρότητα των βλαβών των φυσιολογικών ιστών, χαρακτηρίζονται γενικά ως εξαρτώμενοι από την θεραπεία και από τον ασθενή. Οι περισσότεροι σημαντικοί παράγοντες στην ακτινοθεραπεία είναι η συνολική δόση, η δόση ανά κλάσμα, ο ρυθμός δόσης, ο

συνολικός χρόνος χορήγησης της θεραπείας και παράμετροι σχετικοί με τον όγκο στόχο και επίσης η συγχορήγηση χημειοθεραπείας και η προηγούμενη χειρουργική επέμβαση αυξάνουν της προκαλούμενες από την ακτινοθεραπεία παρενέργειες.

Οι σχετικοί με τον ασθενή παράγοντες που επηρεάζουν τις βλάβες στους υγιείς ιστούς με την ακτινοθεραπεία οφείλονται σε χαρακτηριστικά των ασθενών και ειδικότερα σε συνυπάρχουσες νόσους επηρεάζουν την μεταξύ των ασθενών διαφορετική ανταπόκριση. Γενικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στόχοι των συνδυασμένων θεραπευτικών αγωγών

Τα βιολογικά προβλήματα τα οποία εμφανίζονται με τις συνδυασμένες θεραπείες είναι σημαντικά. Η ακτινοθεραπεία μόνη της προκαλεί πολύπλοκες αλλαγές στους όγκους και στους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς και παρά την πολυετή εντατική έρευνα στην ακτινοβιολογία δεν έχουμε ακόμα καταφέρει να εξηγήσουμε με ακρίβεια γιατί η ακτινοθεραπεία επιτυγχάνει καλά αποτελέσματα σε μερικές περιπτώσεις και σε άλλες όχι.

Η ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία έχει την πολυπλοκότητα και των δύο αγωγών και τις μεταξύ τους αλληλοεπιδράσεις, επιπλέον των παραγόντων που καθορίζουν την ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία έχουμε επίσης προβλήματα με την χορήγηση του φαρμάκου, την αντίσταση στο φάρμακο και τον μεταβολισμό.

Το θεραπευτικό όφελος το οποίο επι-

τυγχάνεται με τον συνδυασμό των θεραπειών είναι ουσιαστικό, και αυτό επιτυγχάνεται με την βελτίωση της ανταπόκρισης του όγκου. Οποιαδήποτε αύξηση της τοξικότητας από τον συνδυασμό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εκτιμάμε το θεραπευτικό όφελος. Οι κλινικές μελέτες δυστυχώς δεν σχεδιάζονται έτσι ώστε να βοηθούν σε αυτή την εκτίμηση.

Μηχανισμοί στον συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας.

Το πρώτο βήμα για την αναγνώριση μηχανισμών για τις συνδυασμένες θεραπείες είναι η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των αγωγών (η μία αγωγή τροποποιεί την ανταπόκριση της άλλης) ή δεν αλληλοεπιδρούν (κάθε αγωγή έχει ανεξάρτητη δράση).

Όταν η χημειοθεραπεία έχει σαν αποτέλεσμα ένα καθορισμένο ποσοστό καταστροφής κυττάρων μετακινώντας την καμπύλη δόσης – ανταπόκρισης σε χαμηλότερο κλάσμα επιβίωσης χωρίς αλλαγή του σχήματος τότε δεν υπάρχει αλληλεπίδραση του συνδυασμού. Όταν η κλίση της καμπύλης δόσης – ανταπόκρισης γίνεται περισσότερο απότομη από την προσθήκη της χημειοθεραπείας, αυτό ονομάζεται επίσης και ενίσχυση της ανταπόκρισης, εάν μειωθεί τότε είναι αναχαίτιση της δράσης και στην ακραία περίπτωση όπου έχουμε μειωμένο αποτέλεσμα στον συνδυασμό από την ακτινοθεραπεία μόνη, αυτό είναι *προστασία*. Η αλληλοεπίδραση μεταξύ της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας δεν προϋποθέτει πάντοτε θεραπευτικό όφελος.

Συnergασία στον χώρο

Αυτός ο όρος περιγράφει την χρήση της ακτινοθεραπείας και της χημειοθε-

ραπείας για να στοχεύσουμε την νόσο σε διαφορετικές ανατομικές θέσεις. Η περισσότερη συνηθισμένη περίπτωση είναι όταν η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για την θεραπεία της πρωτοπαθούς εστίας και η χημειοθεραπεία προστίθεται για την αντιμετώπιση της συστηματικής διασποράς. Όταν η συνεργασία στον χώρο είναι αποτελεσματική, αυτό θα έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των απομακρυσμένων υποτροπών μετά από την συνδυασμένη θεραπεία. Η επιτυχής εκμετάλλευση της συνεργασίας στον χώρο εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα της χρησιμοποιούμενης χημειοθεραπείας.

Στους συνηθισμένους στερεούς όγκους, η χημειοθεραπεία σπάνια επιτυγχάνει κλάσμα επιβίωσης μικρότερο από το 10^{-4} . Ακόμη και μικρό μεταστατικό υπόλειμμα του 0,1 gr μπορεί να περιέχει $10^7 - 10^8$ καρκινικά κύτταρα και αν τα περισσότερα από αυτά είναι κλωνογενή, η συνήθης χημειοθεραπεία μπορεί να μην επιτύχει να ελέγξει ακόμα και μικρό ποσοστό νόσου στην περιφέρεια. Για να έχουμε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην συνεργασία στον χώρο χρειαζόμαστε περισσότερο αποτελεσματικά φάρμακα ή μεθόδους οι οποίες να στοχεύουν επιλεκτικά τον όγκο και να επιτρέπουν κλιμάκωση της δόσης.

Ανεξάρτητη κυτταρική θανάτωση

Ο όρος αυτός περιγράφει την απλή άποψη της χορήγησης δύο αποτελεσματικών θεραπευτικών αγωγών με πλήρη δόση μεμονωμένα, τότε ακόμα και με απουσία διαδικασιών αλληλοεπίδρασης, η ανταπόκριση του όγκου (ολική θανάτωση κυττάρων) θα είναι μεγαλύτερη από αυτή που επιτυγχάνουμε με καθένα παράγοντα μόνο του. Για την εκμετάλλευση αυτού του μηχανισμού, η ακτινο-

θεραπεία και η χημειοθεραπεία δεν θα πρέπει να έχουν υπερκαλυπτόμενες τοξικότητες και η χημειοθεραπεία δεν θα πρέπει να ενισχύει την βλάβη των φυσιολογικών κυττάρων μέσα στο πεδίο της ακτινοθεραπείας. Ένας τέτοιος συνδυασμός μπορεί να επιτευχθεί από παροδικό διαχωρισμό των δύο αγωγών αλλά ακόμα και χωρίς αρνητική επίδραση στον έλεγχο του όγκου, ο ασθενής θα πρέπει να ανεχθεί μεγάλο εύρος τοξικών αντιδράσεων. Αυτό θα πρέπει να συνυπολογίζεται όταν εκτιμάμε το συνολικό όφελος.

Η επιτυχής εκμετάλλευση της ανεξάρτητης θανάτωσης των κυττάρων θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε βελτιωμένο τοπικό έλεγχο και μειωμένη απομακρυσμένη αποτυχία χωρίς αλληλοεπίδρασεις των δύο αγωγών.

Μείωση του φορτίου του όγκου

Η έννοια της αντιμετώπισης αυτής είναι η χορήγηση μερικών κύκλων χημειοθεραπείας για την σμίκρυνση του πρωτοπαθούς όγκου πριν από την ακτινοθεραπεία, η αντιμετώπιση αυτή αναφέρεται σαν νεοεπιχειρητική χημειοθεραπεία. Το σκεπτικό είναι ότι ο μικρότερος όγκος αντιμετωπίζεται ευκολότερα με την ακτινοθεραπεία λόγω του μειωμένου αριθμού κυττάρων που περιέχει. Η μείωση του φορτίου οδηγεί σε βελτιωμένη οξυγόνωση και αντίστοιχη αύξηση της ακτινοευαισθησίας.

Η μείωση του φορτίου του όγκου με χημειοθεραπεία συνδυάζεται ενίοτε με μείωση του όγκου στόχου της ακτινοθεραπείας, για την προστασία των υγιών ιστών και την πιθανότητα αύξησης της δόσης ακτινοθεραπείας στον υπολειπόμενο όγκο. Στην πραγματικότητα αυτό είναι εφικτό σε πολύ ευαίσθητους όγκους, π.χ. λεμφώματα, όγκους της παι-

δικής ηλικίας, κ.ά.

Τα μειονεκτήματα των σχημάτων μείωσης του φορτίου του όγκου είναι ότι καθυστερούν την έναρξη της ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία είναι συνήθως η περισσότερο αποτελεσματική θεραπεία από τις δύο αγωγές και όπου αυτό συμβαίνει δεν είναι συνετή η καθυστέρηση, ειδικότερα σε γρήγορα πολλαπλασιαζόμενους όγκους όπως τους καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου. Υπάρχει ακόμα η πιθανότητα με την μείωση του όγκου, να προκληθεί επαναποικισμός των καρκινικών κυττάρων το οποίο θα είναι καταστροφικό για τον έλεγχο του όγκου με την ακτινοθεραπεία.

Ενισχυμένη ανταπόκριση του όγκου.

Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία αλληλοεπιδρούν με την άλλη με διάφορους μηχανισμούς είτε άμεσα τροποποιώντας το σχήμα της καμπύλης επιβίωσης των κυττάρων, είτε έμμεσα με την καταστροφή των υποπληθυσμών των ανθεκτικών κυττάρων.

Υπάρχουν διάφοροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες η οποιοί έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζουν την επιδιόρθωση της ακτινικής βλάβης. Παραδείγματα είναι η πλατίνη, η μπλεομυκίνη η αδριαμυκίνη και η υδροξουρία. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν καταστροφή του DNA το οποίο εκφράζεται με διασπάσεις της αλύσου του DNA. Για την πλατίνη υπάρχει επίσης και μια αύξηση των διασπάσεων των προκαλούμενων από την ακτινοθεραπεία.

Η χημειοθεραπεία μπορεί ακόμα να επηρεάσει την ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία έμμεσα με επιλεκτική θανάτωση ειδικού υποπληθυσμού καρκινικών κυττάρων π.χ. σε ανθεκτικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου (φάση S και G₁),

αφήνοντας ένα συγχρονισμένο πληθυσμό ακτινοευαίσθητων κυττάρων. Μια τέτοια προσέγγιση μπορεί να είναι αποτελεσματική *in vitro* και σε προκλινικές μελέτες αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι ισχύει στην κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία.

Μια άλλη προσέγγιση είναι το φάρμακο να στοχεύει τα υποξικά (ακτινοάντοχα) κύτταρα. Υπάρχουν διάφορα κυτταρομειωτικά φάρμακα που έχουν αναπτυχθεί για κλινική χρήση τα οποία είναι περισσότερο αποτελεσματικά στον να καταστρέφουν ταυποξικά κύτταρα από τα καλά οξυγονούμενα. Αυτό συμβάλλει στην ακτινοθεραπεία διότι η υποξία είναι κύριο χαρακτηριστικό των περισσότερων όγκων. Το κυρίως σκεύασμα μεταξύ των κυτταρομειωτικών φαρμάκων είναι η tiraparazamine η οποία καταστρέφει τα υποξικά κύτταρα σε συγκεντρώσεις 50 – 300 φορές περισσότερο από τα καλά οξυγονούμενα κύτταρα. Η tiraparazamine υπόσχεται πολλά σαν συνδυασμένη θεραπεία του καρκίνου.

Αλληλουχία χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σε σχέση με την τοξικότητα των φυσιολογικών ιστών

Υπάρχουν πολλά πειραματικά δεδομένα που αποδεικνύουν τις βλάβες των φυσιολογικών ιστών με την συνδυασμένη αγωγή η οποία επηρεάζεται σημαντικά από την αλληλουχία και την χρονορύθμιση των αγωγών. Πολλά συνήθως χρησιμοποιούμενα φάρμακα προκαλούν ουσιαστική αύξηση στην προκαλούμενη από την ακτινοβολία βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς όταν οι αγωγές αυτές χορηγούνται με μεγάλη συχνότητα αλλά όχι όταν υπάρχει μεγάλη χρονική απόσταση στην χορήγηση τους.

Ο κίνδυνος σοβαρών αντιδράσεων των

φυσιολογικών ιστών είναι ακόμα μεγαλύτερος όταν η ουσία έχει ειδική τοξικότητα για τους ιστούς μέσα στο πεδίο της ακτινοθεραπείας. Τα φάρμακα τα οποία εμποδίζουν τον επαναποικισμό θα έχουν επίσης αυξημένη τοξικότητα σε γρήγορα διαιρούμενους ιστούς όταν χορηγούνται κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας ενώ η δράση τους είναι λιγότερη όταν χορηγούνται μετά την επώλωση της οξείας αντιδράσεως της ακτινοθεραπείας.

Τα σχήματα της ταυτόχρονης χημειοθεραπείας- ακτινοθεραπείας αποδεικνύονται περισσότερο αποτελεσματικά στην κλινική ανταπόκριση του όγκου, και σημαντικά λιγότερο όφελος για τα φάρμακα τα οποία χορηγούνται πριν (νεοεπικουρική) ή μετά (επικουρική) την ακτινοθεραπεία σε διάφορους τύπους όγκων.

Φαινομενικά τα μειονεκτήματα της εναλλασόμενης χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας πχ επιμήκυνση του συνολικού χρόνου θεραπείας δεν εξισορροπούν το πλεονέκτημα της μειωμένης τοξικότητας. Με την χορήγηση της συνδυασμένης θεραπείας μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης της ακτινοθεραπείας για την προστασία των υγιών ιστών, το οποίο δεν είναι απαραίτητο σήμερα με τις νέες τεχνικές της ακτινοθεραπείας, οι οποίες έχουν την δυνατότητα προστασίας των γύρω ευαίσθητων δομών (τρισιδιάστατος σχεδιασμός ακτινοθεραπείας, σύμμορφος ακτινοθεραπεία και άλλα).

Είναι απαραίτητη η ακριβής αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους και της τοξικότητας όταν προτείνουμε μια θεραπευτική αγωγή.

Νεώτεροι μοριακοί στόχοι για ενισχυμένη ανταπόκριση της ακτινοβολίας

Μια πολύ ενδιαφέρουσα εξέλιξη στην θεραπεία του καρκίνου είναι η κατανόηση των κυτταρικών αυξητικών παραγόντων και τα σηματοδοτούμενα μονοπάτια τα οποία ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την αγγειογένεση.

Πολλά από αυτά τα μονοπάτια ενεργοποιούνται στους όγκους ή στον φλεγμονώδη ιστό αλλά όχι στον υγιή φυσιολογικό ιστό, δίνοντας την δυνατότητα της στόχευσης ενός φαρμάκου. Έχουν επίσης αναγνωρισθεί ειδικοί μοριακοί στόχοι για την ακτινοευαισθητοποίηση του όγκου μέσω ενεργοποιημένων ογκογονιδίων. Το μονοπάτι στο οποίο έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή είναι ο υποδοχέας της οικογένειας της κινάσης της τυροσίνης ErbB. Ο υποδοχέας ErbB-1, EGFR (epidermal growth factor receptor) εμφανίζει πολύ υψηλή έκφραση σε πολλούς επιθηλιακούς όγκους και η υπερέκφραση σχετίζεται με επιθετικό (διηθητικό) ακτινοάντοχο φαινότυπο. Έχουν αναπτυχθεί αντισώματα τα οποία εμποδίζουν το EGFR τα οποία εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό του όγκου και την αγγειογένεση, εμποδίζουν επίσης την επιδιόρθωση του DNA, ακόμα προκαλούν απόπτωση των κυττάρων που υπερεκφράζουν τον υποδοχέα.

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι το αντίσωμα C 225 σε συνδυασμό με την κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και τον τράχηλο προσφέρει έλεγχο της νόσου ενώ κάθε ένας παράγοντας μόνος του είναι λιγότερο αποτελεσματικός.

Η επεξήγηση της συνδυασμένης ανταπόκρισης δύο παραγόντων με τους όρους της υπερ-προσθετικότητας είναι

συνήθως πολύ σύνθετη και χρειάζονται πληροφορίες στις σχέσεις δράσης της δόσης για κάθε ένα παράγοντα μεμονωμένα. Η αύξηση της ανταπόκρισης στην ακτινοβολία των όγκων οι οποίοι υπερεκφράζουν τον παράγοντα C 225 έχει αποδειχθεί σήμερα σε μελέτες φάσης III της κεφαλής και του τραχήλου.

Η υπερέκφραση του ErbB-2 υποδοχέα (HER-2-neu) εμφανίζεται στο 30% όλων των ανθρώπινων καρκίνων του μαστού και αντισώματα τα οποία δεσμεύουν αυτόν τον παράγοντα οδηγούν σε διακοπή της αύξησης και ακτινοευαισθητοποίηση στα κύτταρα που το υπερεκφράζουν.

Άλλος ειδικός καρκινικός στόχος για την εξέλιξη του φαρμάκου είναι το μονοπάτι της κυκλο-οξυγενάσης (COX). Τα ένζυμα COX είναι απαραίτητα για την σύνθεση των προσταγλανδινών, οι οποίες εμπλέκονται στην αύξηση των όγκων.

Τα μεταλλαγμένα ογκογονίδια προσφέρουν μια εναλλακτική προσέγγιση στην μοριακή στόχευση και στην ακτινοευαισθητοποίηση. Τα ανωτέρω είναι μερικοί από τους νέους μοριακούς στόχους οι οποίοι προσφέρουν δυνατότητες για ειδική ακτινοευαισθητοποίηση του όγκου. Αντι-αγγειογενετικές και αντι-αγγειακές θεραπείες είναι ακόμα δυνητικά ειδικές για τους όγκους θεραπείες και ταιριάζουν για να συνδυαστούν με την ακτινοθεραπεία. Η εκτίμηση θα πρέπει πάντοτε να γίνεται ως προς το θεραπευτικό όφελος σε συνδυασμό με την τοξικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeVita VT, Goldin A, Oliveiro VT et al. The drug development and clinical trials programs of the Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute. Cancer

- Clinical Trials 1979; 2:195-216
2. Boag JW. The time scale in radiobiology. 12th Failla memorial lecture. In: Radiation Research 1975 (Eds) Nygaard OF, Adler HI and Snclair WK. Academic Press
3. Dische S, Warburton MF, Latigau E. The recording of morbidity related to radiotherapy. Radiother Oncol, 1989; 16: 103-108
4. Sismondi P, Sinistero G, Zola P et al. Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of a uniform classification. Radiother Oncol 1989; 14: 9-17
5. Till JE. Quality of survival. In: Innovations in Radiation Oncology. (Eds) Withers HR and Peters LJ. Springer-Verlag; Berlin
6. Holthusen H. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. Strahlentherapie 1936; 57:254-269
7. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP et al. A perpetual cascade of cytokines leads to pulmonary fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:99-109
8. Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol 1995;35:39-46
9. Martin M, Lefaix JL, Delanian S. TGF-β1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:277-290
10. Thames HD, Withers HR, Peters LJ et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose survival relationships. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 219-226
11. Fowler JF. The phantom of tumour treatment –continually rapid proliferation unmasked Radiother Oncol 1991; 22:156 158
12. Sinclair WK, Morton RA. X-ray and ultraviolet sensitivity of synchronised Chinese hamster cells at various stages of the cell cycle. Biophys J 1965; 5:1-25
13. Steel GG. The growth kinetics of tumours. Oxford University Press, Oxford 1977
14. Withers HR. The four R's of radiotherapy.

- Adv Radiat Biol 1975;5:241-247
15. Steel GG, Stephens TC. Stem cells in tumours. *Stem Cells* 1983; (ed Potten CS). 271-294. Churchill Livingstone. Edinburg
 16. Steel GG, McMilan TJ, Peacock JH. The 5Rs of radiobiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 56:1045-1048
 17. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109-122
 18. Boersma LJ, Damen EM, de Boer RW et al. Dose effect relations for local functional and structural changes of the lung after irradiation for malignant lymphoma *Radiother Oncol* 1994;32:201-209
 19. Theuvs JC, Kwa SL, Wagenaar AC et al. Prediction of overall pulmonary function loss to the 3-D dose distribution for patients with breast cancer and malignant lymphoma. *Radiother Oncol* 1998;49:233-243
 20. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose -volume histograms. *Radiat Res Suppl* 1985;8:S13-19
 21. Withers AB, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:751-759
 22. Chadwick KH, Leenhouts HP. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol* 1973;13:78-87
 23. Curtis SB. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation: a unified repair model. *Radiat Res* 1986;106:252-270
 24. Goodhead DT, Saturable repair models of radiation action in mammalian cells. *Radiat Res* 1985;104:558-67
 25. Chapman JD, Gillespie CJ. Radiation induced events and their time-scale in mammalian cells. *Adv Radiat Biol* 1981;9:143-198
 26. Bedford JS. Sublethal damage, potentially lethal damage, and chromosomal aberrations in mammalian cells exposed in ionizing radiations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1457-1469
 27. Redford IR. The level of induced DNA double-strand breakage correlates with cell killing after X irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;48:45-54
 28. Steel GG. The case against apoptosis. *Acta Oncol* 2001;40:968-975
 29. Ward JF. Mechanisms of DNA repair and their potential modification for radiotherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 1986;12:1027-1032
 30. Sachs RK, Levy D, Chen AM et al. Random breakage and reunion chromosome aberration formation model; an interaction - distance version based on chromosome geometry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000a;76:1579-1588
 31. Benzen SM, Dische S. Late morbidity: the Damocles sword of radiotherapy. *Radiother Oncol* 201;61:219-221
 32. Bentzen SM, Overgaard M, Thames HD et al. Early and late normal tissue injury after postmastectomy radiotherapy alone or combined with chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989b;56:711-715
 33. Bentzen SM, Thames HD, Travis EL et al. Direct estimation of latent time for radiation injury in late responding normal tissues: gut, lung and spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989c;55:2743
 34. Cox JD, Stetz J, Pazak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5);1341-1346
 35. Dische S. Revealing morbidity. *Radiother Oncol* 199;53:173-175
 36. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109-122
 37. Overgaard J, Baterlink H. About tolerance and quality. An important notice to all radiation oncologists. *Radiother Oncol* 1995; 35:1-3
 38. Taylor JMG, Kim DK, Statistical models for analysing time to occurrence data in radiobiology and radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;64:627-640
 39. Taylor JMG, Withers HR, Vegesna V et al.

- Fitting the linear quadratic model using time to occurrence as the end -point for quantal response multifraction experiments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;52: 459-468
40. Dishe S, Warburton MF, Jones D et al. The recording morbidity related to radiotherapy. *Radiother Oncol* 1989;16:103-108
 41. Al-Saraf M, Martz K, Herskovic A et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study *J Clin Oncol* 1997;15:277-284
 42. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:85-91
 43. Tannock IF. Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1989;16:83-101
 44. Tannock JF. Treatment of cancer with radiation and drugs. *J Clin Oncol* 1996;14: 3156-3174
 45. Tubiana M. The combination of radiotherapy and chemotherapy: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;55:497-511
 46. Steel GG. *Basic Clinical Biology*. Eds Arnold, 2002