OPŠTI POJMOVI IZ RADIOTERAPIJE UVOD I ISTORIJSKI

PREGLED

1895 - Wilhelm Konrad Rontgen profesor fizike iz Wurzburgu otkriva novu, nepoznatu vrstu zraka koje je nazvao x-zraci. Kasnije su ove zrake u njegovu čast nazvane rendgenske zrake. Njihova posebna svojstva da djeluju na fotografsku ploču i da penetriraju kroz tkiva ubrzo je zapaženo da ovi zraci imaju i biološki efekat koji prvi opisuje Stevens 1896. godine, tj. da destruktivno djeluju na tkiva.

1896. god. bečki ljekar Leopold Freund, dermatolog, bio je prvi koji se poslužio rendgenskim zrakama u odstranjenju dlaka sa jednog nevusa. Iste godine drugi ljekar, Despeignes, koristi x-zrake u liječenju karcinoma želuca kod jednog pacijenta.

1899. god., švedski ljekari Sjogren i Stenbeck su prvi put uspješno izliječili rak kože x-zracima. Medutim, otkrića su se nastavljala jedno za drugim i tako je

1. godine francuski fizičar Henri Becquerel (1852-1908) otkrio nove zrake koje su takođe imale posebna svojstva. Ovo zračenje su emitovali uranijumski spojevi.
2. god. E. Rutherford je uspio da odvoji dvije vrste zračenja iz uranijumskih spojeva. Odvojio je beta i alfa-zrake.
3. bračni par Marie Sklodowska-Curie i Pierre Curie, su. god. objavili otkriće polonijuma, a nešto kasnije, iste godine, i otkriće radijuma. Utvrdilo se da je to elemenat sličan po hemijskim osobinama barijumu, atomske težine 226 i rednog broja 88. Radijum, kao prirodno radioaktivan elemenat, emituje tri vrste zraka: gama, alfa i beta.

Radioterapija je ranije imala širu primjenu, tj. koristila se u liječenju mnogobrojnih bolesti. Koristila se u liječenju nespecifičnih upalnih procesa mekih ttdva, kao i koštanog tkiva. Na ovaj način su tretirani različiti upalni procesi kože, krvnih sudova, mišića, pojedinih organa i slično. Nakon pojave antibiotika radioteraprja gubi svoj značaj. Imala je značajan udio u liječenju gljivičnih kožnih bolesti, kod favusa, mikrosporija i trihofitija. Favus je ranije bio jako rasprostranjen u našoj zemlji. To je gljivica koja se naseljava u korijenu dlake, razara ga, a posljedica je opadanje kose. Terapija se sprovodila na taj način što je kosa morala zračenjem prvo biti odstranjena da bi lijek uopšte dospio do korijena dlake. Otkrićem antimikotika ova vrsta terapije zračenjem je prestala.

Zatim se radioterapija koristila u liječenju degenerativnih i deformirajućih oboljenja zglobova, u liječenju pojedinih bolesti centralnog nervnog sistema, kao i kod urodenih i stečenih hydrocephalusa i niza drugih bolesti.

Danas se radioterapija koristi pretežno u liječenju malignih tumora gdje zauzima vrlo značajno mjesto. 50% oboljelih od raka liječe se radioterapijom. Pored malignih tumora, radioterapija se koristi danas za liječenje određenih semimalignih i nekih benignih tumora (heamangiomi, lymphangiomi i slično). Može se sa uspjehom primjenjivati kod pojedinih oboljenja zglobova (periathritis humeroscapularis i slično).

BIOLOŠKI EFEKTI ZRAČENJA

Zračenje prolaskom kroz materiju, bez obzira da li se radi o živoj ili mrtvoj materiji, izaziva efekat jonizacije. Dio zračne energije koji biva apsorbovan u materiji troši se na izbacivanje elektrona iz atoma i stvaranje jonskih parova. U neživoj materiji proces jonizacije ne ostavlja nikakve posljedice. Međutim, jonizacija u tkivu izaziva duboke biološke promjene, koje nastupaju ubrzo poslije ozračivanja. Ako se jonizirajuće zračenje primjenjuje u većim dozama, uzrokuje smrt ćelije i odumiranje tkiva. Ova osobina x-zraka ili bilo kojeg drugog jonizirajućeg zračenja koristi se u liječenju malignih tumora.

Poznato je da jonizirajuće zraćenje, nakon apsorpcije u materiji, izaziva čitav niz jonizacija koje u živim sistemima izazivaju biohemijske promjene.

Danas se smatra da jonizirajuće zračenje u materiji može djelovati na dva načina:

1. indirektno djelovanje jonizirajućeg zračenja,
2. teorija direktnog pogotka jonizirajućim zracima.

TEORIJA INDIREKTNOG DJELOVANJA JONIZUJUĆEG ZRAČENJA

Djelovanjem jonizujućeg zračenja iz molekule vode se izbija jedan elektron koji odmah reaguje sa drugom molekulom vode i nastaje drugi jonski par. H2O — H2O+ + e-H2O + e- — H2O-

Kao nestabilne molekule oni odmah disociraju na

H2O+- H+ + OH H2O-- H + OH-

Od normalnih jona nastaje voda ali su H i Oh jako nestabilne i veoma reaktivne molekule koje stvaraju slobodne radikale HO2 i H2O2.

Ovo stvaranje radikala u tkivu traje veoma kratko a u daljem toku ključnu ulogu igraju slobodni radikali koji djeluju prije svega na -SH enzimske grupe Pri čemu nastaju disulfidne grupe i tako i denaturacija proteina i depolimerizacija visokomolekularnih jedinjenja.

TEORIJA DIREKTNOG POGOTKA JONIZIRAJUCIM ZRACIMA

Po ovoj teoriji, jedna ćelijska struktura može biti oštećena jedino ako je direktno pogodena jonizirajućom česticom.

Djelovanje zračenja na bilo kojem nivou DNK ima odgovarajuće posljedice. Direktnim djelovanjem na DNK može doći do oštećenja pirimidinskih baza koje su osjetljivije od purinskih, a to dovodi do cijepanja jednog ili oba lanca DNK; rezultat toga su vidljivi lomovi na hromosomima (iste promjene na purinskim i pirimidinskim bazama mogu nastati i kao posljedica indirektnog djelovanja zračenja u vodenoj sredini)

Kao rezultat oštećenja DNK u fazi auto reduplikacije su mutacije, a u fazi transkripcije stvaranje funkcionalno insuficijentnih proteina i enzima. Ovi, opet, dovode do devitalizacije ćelije, njenog ubrzanog starenja, kao i do kancerizacije.

Prema mjestu nastanka, mutacije se unutar ćelije dijele na genske, hromozomske i plazmatske. Dok se prema vrsti ćelije u kojima se ove promjene odvijaju dijele na:

1. germinalne ili nasljedne, koje se prenose na potomstvo, a nastaju djelovanjem zračenja na spolne ćelije, ovisno o jačini doze i broju mutacija po genima, posljedice zračenja mogu biti različite: kompletna sterilnost, spontani pobačaj, mrtvorodeni plodovi ili brza srnrt živorođenih plodova.
2. somatske promjene, koje se odvijaju u somatskim ćelijama, prenose se na ćelijski klon, nastao diobom matične ćelije, ali se ne prenose na potomstvo. Somatske mutacije nastaju u vidu devitalizacije, ubrzanog starenja i kancerizacije ćelije.

Utvrđeno je, na primjer, da radiolozi deset puta češće obolijevaju od karcinoma kože i leukemije nego ostali ljekari.

Međutim, pojava da izvjesna oštećenja koja nastaju na DNK u toku zračenja prolaze bez posljedica ukazuje na činjenicu da postoje izvjesni mehanizmi koji su u stanju da isprave greške nastale u građi DNK. Najnovija istraživanja ukazuju da u svim živim ćelijama postoje multiencimski sistemi koji ispravljaju pojedina oštećenja i nazvani su »reparatorni sistemi«.

Eksperimentalno je utvrđeno da je ćelija najosjetljivija u doba mitoze. Ukoliko se analiziraju sve faze diobe ćelije, eksperimenti pokazuju da je ona najosjetljivija u profazi.

OSJETLJIVOST POJEDINIH CELIJA 1 TKIVA NA JONIZIRAJUČE ZRAČENJE

Bergonie-Tribondeauov zakon koji kaže da je neko tkivo radiosenzibilnije, ukoliko je njegova aktivnost veća, a ćelije su manje diferencirane u pogledu morfologije i funkcije.

Pojedini spoljni faktori mogu utjecati na radiosenzibilnost tkiva.

* tjelesna temperatura - ukoliko je ona povišena, time postaju i tkiva radiosenzibilnija. zbog povišenog metabolizma, a hemijski procesi su time ubrzani
* količina kisika u tkivima - Ukoliko je sadržaj kisika u tkivu veći, to su intenzivniji i hemijski procesi,

Na osnovu morfoloških promjena koje su praćene na ćelijama nakon zračenja, sve ćelije, kao i tkiva mogu se podijeliti u tri grupe:

1. izrazito osjetljive
2. srednje osjetljive
3. slabije osjetljive

Najosjetljivija ćelija u čovječijem tijelu je limfocit; zapravo, njegova matična ćelija limfoblast za koga je dovoljna doza od 25 C/kg pa da izazove početna oštećenja, dok je za nervnu ćeliju potrebna doza od 1 000 do 4 000 C/kg da bi nastala oštećenja.

PROMJENE U KRVNOJ SLICI

Najosjetljiviji organi na zračenje su krvotvorni organi, a to su koštana srž, slezena, limfne žlijezde i timus.

Kontrola krvne slike kod medicinskog osoblja vrši se najmanje jedanput godišnje, a kod pacijenata koji se zrače svakih 6-7 dana, a nekada i češće. Prve promjene se primjećuju u bijeloj krvnoj lozi, tj. počinje ukupan broj leukocita da se smanjuje, a u diferencijalnoj krvnoj slici procentualno najviše od zračenja stradaju limfociti.

Promjene se očituju u perifernoj krvnoj slici; međutim, na zračenje nisu osjetljivi zreli eritrociti koji su već u perifernoj krvi, nego njihove matične ćelije. To se isto odnosi i na ostale krvne elemente, leukocite i trombocite.

Promjene koje nastaju u krvnoj slici su ovisne od:

1. ukupne doze zračenja,
2. volumena ozračnog tkiva
3. količine ozračenih krvotvornih organa, što znači da prilikom zračenja ne moraju uvijek u zračno polje biti uključeni svi

RADIJACIONA BOLEST

Radijaciona bolest se javlja kod osoba koje su, slučajno, ili namjerno, izložene jonizirajućem zraćenju po čitavoj površini tijela. U mirnodopskim prilikama to su incidenti koji mogu nastati prilikom rada na nuklearnim reaktorima, u ratnim prilikama prilikom eksplozija nuklearnog oružja ili u radioterapiji ako se doza zračenja rasporedi na čitavu površinu čovječijeg tijela tako da su svi organi istovremeno ozračeni. U tom momentu biće

izloženi zračenju svi krvotvorni organi koji su osjetljivi na zračenje i ravnomjerno ozračeni, a tada bolesnik obolijeva od radijacione bolesti.

Radijaciona bolest se javlja u momentu kada osoba prima na čitavu površinu tijela dozu od 200 - 800 C/kg. Ukoliko je doza bila do 400 C/kg postoji šansa da 50% ozračene poulacije preživi, ali ukoliko je doza bila od 600 C/kg do 700 C/kg smrt nastupa kod čitave populacije

Akutna radijaciona bolest

* nekoliko sati nakon ozračivanja bolesnik se osjeća umornim, pospanim, ima mučninu, gadenje, gubi apetit i slično.
* Unutar prve nedjelje nakon ozračenja promjene u krvnoj slici postaju očite. Naglo se smanjuje, prvo, broj leukocita, i to naročito broj limfocita, dolazi do postepenog pada broja eritrocita i trombocita.
* U drugoj nedjelji naglo počinje da opada broj svih krvnih elemenata tako da bolesnik postaje anemičan, umoran, sa povišenom temperaturom, spontanim krvarenjem iz desni. ima krvave prolive.

Smrt nastupa najčešće krajem prve ili krajem treće nedjelje, zavisno od doze zračenja koju je čovjek primio.

U akutnom stanju bolesti bolesnik umire zbog ireparabilnog oštećenja krvotvornih organa, sepse, velikog gubitka minerala preko probave i slično. U toku radijacione bolesti dolazi do oštećenja i korijena dlake sa epicijom, kao i do oštećenja ovarija i testisa. Međutim, te povrede nisu interesantne u tom momentu, jer ne ugrožavaju život bolesnika.

Terapija akutne radijacione bolesti je simptomatska.

* Mora se izolovati od spoljne sredine u aseptičnu sredinu, prima velike doze antibiotika širokog spektra.
* Promjene koje nastaju u krvnoj slici mogu se donekle korigovati transfuzijama krvi; gubitak tečnosti i minerala usljed proliva se koriguje infuzijama,
* bolesnik ne može uzimati hranu per os zbog jakog oštećenja sluznice tankog crijeva. pa se daju hranjive infuzije
* može se pokušati i transplantacijom koštane srži

Hronična radijaciona bolest

Ukoliko bolesnik preživi akntnu fazu bolesti, prelazi u hronični stadijum bolesti kada se manifestuju oštećenja koštane srži, sterilitet i kod žena i kod muškaraca, ali zbog doze zračenja koju je primio, mogu ostati oštećenja na somatskim ćelijama, a ne samo na zametnim, tako da te ćelije ranije stare, a isto tako devitaliziraju se i kanceriziraju.

RADIJACIONI SINDROM (rendgenski katar)

Radijacioni sindrom ili rendgenska intoksikacija se javlja kod bolesnika koji se namjerno zrače radi malignih tumora. Ranije se dešavalo da određene osobe prime veću dozu zračenja ili iz nepažnje ili iz neznanja (hirurzi koji su koristili x-zrake). Danas, kao što smo naglasili, radijacioni sindrom dobijaju samo bolesnici koji se namjerno zrače.

Simptomi koji prate ovaj sindrom su nesvjestica, muka, gadenje, a kod težih slučajeva javlja se uporno povraćanje, gubitak apetita, glavobolja i slično. Nekada radijacioni sindrom može biti tako izražen kod ovih bolesnika da se terapija zračenjem mora prekinuti.

Smatra se da se radijacioni sindrom javlja usljed intoksikacije organizma raspadnim produktima bjelančevina koje se oslobađaju iz uništenih ili oštećenih kako tumorskih tako i normalnih ćelija.

Radijacioni sindrom zavisi od nekoliko faktora:

* konstitucije bolesnika (osobe koje su iscrpljene i nervozne češće)
* regije koja se zrači (najosjetljiviji dio je gornja polovina trbuha, jer se u tom dijelu nalazi veliki broj limfatičnih organa koji su jako osjetljivi na zračenje)
* veličine doze koja se primjenjuje.
* volumena tkiva koje je bilo obuhvaćeno zračenjem, kao i od kvaliteta zraka

PROMJENE NA KOŽI U TOKU RENDGENSKOG ZRACENJA

Na samom početku radioterapije nije postojala mogućnost da se primijenjena doza izrazi u egzaktnim fizičkim jedinicama. Tako je uveden pojam »eritemna doza«.. To je bila ona količina x-zračenja koja je na koži pacijenta uzrokovala promjene u smislu pravog eritema. Međutim, ovakva biološka jedinica nije mogla zadovoljiti, jer nije bila tačna. Radilo se o čisto subjektivnom prosudivanju kožnih promjena. Danas se za mjerenje doze koristi fizička jedinica, a to je 1 r.

Prilikom liječenja malignih tumora koji leže u većim dubinama, ako se koristi zračenje x-zracima, koža je ta koja prima najveće doze iz sljedećih razloga:

* koža je najbliža izvoru zračenj a,
* kožu pogađaju zraci koji još nisu oslabljeni prolaskom kroz tkivo,
* koža prima relativno najveći procenat mekih zraka (rasipni zraci iz filtera i sa zidova tubusa).

Pojava eritema na koži nakon prolaska x-zraka ne nastupa odmah. Uvijek postoji jedan interval, tzv. period latencije, pa se tek iza toga mogu uočiti promjene.

Doze ne smiju biti veće od tolerancije kože, jer u tom slučaju dolazi do radionekroze i zato se u radioterapiji primjenjuju one doze x-zračenja koje prouzrokuju prolazne promjene na koži, bez trajnih oštećenja.

Ako se i primjenjuju tolerantne doze, koža reaguje, ali se te reakcije mogu smatrati normalnim, jer uz pravilnu njegu nakon zračenja one iščezavaju bez posljedica. Promjene koje nastaju na koži teku sljedećim redom ako se primjenjuju veće doze:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Rani eritem | (6-8 sati) nakon zračenja | blago crvenilo kože koje poslije 2-4 dana nestaje. |
| Pravi eritem kože | 6-7 dana | i ima tamnocrvenu boju |
| Stadijum deskvamacije | 9-14 dana | pojavljuju sitni mjehurići ispunjeni bistrom tečnošću, koji podižu epitel i on se ljušti u sitnim krpicama. |
| Stadijum serozne eksudacije |  | zračeno polje vlaži usljed eksudacije tkivne tečnosti |
| Stadijum reepitelizacije | krajem treće nedelje | sa rubova, kao i iz sredine zračnog polja počinje epitelizacija, koja se završava u toku 6 nedjelja. |

U zračenom polju koža ostaje bez dlaka, lojnih i znojnih žlijezda, postaje radi toga suha, stanjena i sa izraženom pigmentacijom.

Ukoliko se prekorači granica tolerancije kože, dolazi do teških opekotina, radionekroze. Nekroza nastupa nakon intenzivnog eritema, u sredini zračenog polja, obično u vidu ulkusa čije je dno prekriveno žućkastozelenkastim masama. Radionekroza je praćena jakim bolovima, a liječenje je dugotrajno i često bezuspješno.

Postoji čitav niz spoljnih faktora koji utiču na toleranciju kože prilikom x-zraračenja:

* Velična doze - prekoračuje granicu tolerancije kože, može se cčekivati nekroza.
* Kvalitet x-zraka isto tako utiče da li će koža biti oštećena. Penetrantni rendgenski zraci manje oštećuju kožu nego ako se koristi snop x-zraka velikih talasnih dužina, tj. snop mekih zraka, jer tada dolazi do velike apsorpcije u nivou kože.
* Veličina zračenog polja - Tolerancija kože se naglo smanjuje ukoliko se koriste velika polja zračenja, što je sasvim shvatljivo, jer se koža oporavlja iz okolnog zdravog tkiva.
* Kvalitet kože koja se zrači - Najveću otpornost ima koža glave i vrata, zatim trupa, natkoljenice i nadlaktice, potkoljenice i podlaktice. Kože pazušne jame i prepone spadaju već u grupu osjetljivijih, a najosjetljivije su kože šake i stopala.
* Vremenski period u kojem se doza primila - Ako se koža ozrači u jednoj seansi većom dozom, reakcije na koži će biti velike. Ali, ako se ta ista doza raspodijeli u dvije ili tri seanse, reakcija na koži će biti blaža.

DEJSTVO JONIZIRAJUCEG ZRAČENJA NA TUMORSKE ĆELIJE

Sve ono što je rečeno za normalne ćelije odnosi se i na tumorske. Ćelije koje su jako aktivne i nalaze se u neprestanom rastu osjetIjivije su nego one koje su inaktivne.

Na ovoj činjenici se zasniva čitava radioterapija malignih tumora. Rast, a samim tim i diobe ćelija kod malignih tumora su mnogo brži nego kod zdravih tkiva.

Tumorskim dozama, koje normalne ćelije još uvijek tolerišu, u stanju smo da uništimo maligne ćelije.

Većina tumora može biti uništena zračenjem a da se pri tome sačuva zdravo okolno tkivo. Ukoliko je tumor građen od ćelija koje su manje osjetljive od ćellja normalnog tkiva, tada takvi tumori ne mogu biti uspješno liječeni radioterapijom.

TUMORI KOJI DOLAZE U OBZIR ZA ZRAČENJE

Tumori koji polaze iz najosjetljivijih tkiva (lirnforetikuloendotelni sistem, spolne ćelije, embrionalne ćelije) biće jako osjetljivi na zračenje. Ako se uzme u obzir da su tumorske ćelije još aktivnije nego ćelije retikuloendotelnog sistema, to će njihovi tumori biti najsenzibilniji. Međutim, tumori mezenhimalnog porijekla koji polaze iz potpornih tkiva su radiorezistentni, jer i njihova matična tkiva spadaju u grupu slabo osjetljivih na zračenje.

Prema osjetljivosti na zračenje, sve maligne tumore možemo da klasificiramo u tri grupe:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Osjetljivi | Ograničeno osjetljivi | Radiorezistentni |
| - limfosarkom,  - retikulosarkom,  - limfogranulomatoza  - limfofolikularne retikuloze, hronične limfatične i mijeloične leukemije,  - disgermioni testisa i ovarija,  - embrionalni tumori (Wilmova),  - meduloblastom cerebeluma. | - karcinom kože i usana,  - karcinom usne šupljine i  - karcinom grlića materice,  - karcinom larinksa  - karcinom srednjeg uha,  - karcinom vagine,  - karcinom anusa.  - karcinom farinksa,  - karcinom ezofagusa,  - karcinorn bronha,  - karcinom uretre.  - karcinom dojke,  - karcinom pluća,  - ovarijalni tumori,  - tumori mozga,  - tumori štitne žlijezde,  - maligni melanom,  - metastaze karcinoma | - sarkomi potpornih tkiva (osteosarkomi,  hondrosarkomi, fibrosarkomi, sarkomi glatke muskulature, liposarkomi),  - adenokarcinomi probavnog trakta (želuca, intestinuma, kolona i rektuma),  - hipernefrom,  - karcinom prostate,  - karcinom jetre, žučnih puteva i pankreasa. |

RADIOSENZITORI, RADIOPROTEKTORI I HIPERTERMIJA

* Hiperbarične komore - da bi se poboljšala oksigenacija malignih ćelija,
* Radiosenzitori - hemijska sredstva koja bi trebala selektivno da senzitiraju hipoksične tumorske ćelije (koje su radiorezistentne) ali bez efekta na oksigenaciju normalnih ćelija. Misonidazol se pokazao kao najefikasniji.
* Radioprotektori - sredstva koja bi mogla zaštititi sva normalna tkiva od jonizirajućeg zračenja. Najpoznatiji zasada radioprotektor je WR2 721
* Lokalna hipertermije - u terapiji malignih tumora - hipertermija povećava osjetljivost tumorskih ćelija na iradijaciju. Lokalna hipertermija ima primjenu kod radiorezistetnih tumora (maligni melanom, fibrosarcom, lokalno uznapredovalih primarnih tumora, tumorskih recidiva nakon pune tumorske doze zračenja). U hipertermiji se koriste mikrovalovi i radiofrekvence (od 50 do 1 000 MHz) sa temperaturom od 41 do 45°C u trajanju od 30 do 40 minuta.

INDIKACIJE ZA ZRAČENJE

Faktori koji se uzimaju u obzir prilikom planiranja radioterapije su:

* Radioosjetljivost tumora
* Lokalizacija tumora - Tumore koji leže na površini lakše je i uspješnije liječiti nego one koji su lokalizirani na unutrašnje organe;
* Klinički stadijum bolesti - Potrebno je tačno utvrditi stepen lokalnog razvitka tumora, tj. njegovu veličinu, odnos prema okolnom tkivu, stepen infiltracije i fiksacije sa vitalnim strukturama. Zatim treba utvrditi eventualno postojanje metastaza u regionalnim limfnim žlijezdama, kao i postojanje hematogenih metastaza u ostalim organima. Na osnovu tih podataka određuje se klinički stadijum bolesti. Danas se stadijumi određuju prema TNM sistemu. Najidealniji tumori za zračenje su oni koji su u 1 stadijumu bolesti, a uz to su još radiosenzibilni. 1 stadijum bolesti znači da nema metastaza u limfnim žlijezdama, kao ni postojanja udaljenih metastaza, a primarni tumor je strogo lokaliziran i ne prelazi promjer veći od 5 centimetara. Ovaj stadijum označavamo kao T1N0M0 = 1 stadijum;
* Opšte stanje bolesnika - uhranjenost bolesnika, starost, stanje krvne slike, kao i čitav niz hroničnih i degenerativnih bolesti koje mogu da komplikuju sprovođenje radioterapije.
* Socijalne i ekonomske prilike - Nakon završetka radioterapije vrlo je važno u kakvim će se socijalno ekonomskim uslovima bolesnik naći kod svoje kuće. To znači da li će biti izložen iscrpljujućim i teškim poslovima, zatim neadekvatnoj ishrani, brigama i slično.

Objavljeno na: [www.maturski.org](http://www.maturski.org/)