



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη,
Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«ΔΕΡΜΑΤΟΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ
ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ ΑΠΟ ΤΗΝ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

Του

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΕΛΤΣΙΣΤΑ

A.M.: 202105

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Επιβλέπουσα: ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ, Καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ, 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science in
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-Quality
Control and Safety of new cosmetic products**

Master Thesis
“DERMATOCOSMETIC MANAGEMENT OF SKIN ADVERSE EFFECTS OF THE
RADIOTHERAPY IN ONCOLOGY PATIENTS”

By
EMMANOUIL VELTSISTAS
202105

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the
Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences
of the University of West Attica

Supervisor: ATHANASIA VARVARESOU, Professor

Athens, 2023

Τίτλος εργασίας

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Πα.Δ.Α	
2	ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ	Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Πα.Δ.Α	
3	ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ ΜΥΡΣΙΝΗ	Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Πα.Δ.Α	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένοςΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΕΛΤΣΙΣΤΑΣ..... του ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ, με αριθμό μητρώου 202105 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» του Τμήματος ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ του Τομέα ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Ο Δηλών

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΕΛΤΣΙΣΤΑΣ

Ο Δηλών

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΕΛΤΣΙΣΤΑΣ



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα
(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © 2023, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.
Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται.

Copyright © 2023, University of West Attica.
All rights reserved.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

«ΔΕΡΜΑΤΟΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥ- ΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΒΕΛΤΣΙΣΤΑΣ, ΑΜ:202105

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΠΑΔΑ, 2023

Η ακτινοθεραπεία είναι στοχευμένη μέθοδος αντιμετώπισης κακοήθως νεοπλασιών. Αν και η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει καταστήσει την ακτινοθεραπεία πολύ πιο ασφαλή συγκριτικά με τα παλαιότερα χρόνια, σε αρκετές όμως περιπτώσεις, μετά από την ακτινοθεραπεία εκδηλώνεται δερματική βλάβη. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ακτινοδερματίτιδα (ΑΔ) και μπορεί να παρουσιάζει ήπια κλινική εικόνα, μέχρι και πολύ σοβαρή. Η ακτινοβόληση περιοχής του δέρματος με ακτίνες α, β, γ -με την τελευταία να είναι η πλέον ισχυρή- αλλοιώνει το μικροβίωμα, οπότε επέρχονται βλάβες στα κύτταρα του δέρματος και στην λειτουργία αυτών. Στις βλάβες αυτές, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν φορμακευτικές κρέμες, καλλυντικές κρέμες, ειδικά επιθέματα, αλλά και άλλες τεχνικές, όπως η χρήση θαλάμων υπερβαρικού οξυγόνου, rbm, ειδικών laser βαφής. Η παρούσα εργασία αναφέρεται στην υποστηρικτική φροντίδα των ογκολογικών ασθενών με θέμα τις μεθόδους που μπορεί να χρησιμοποιήσει ο Αισθητικός σε συνεργασία με τους θεράποντες ιατρούς για την καθυστέρηση ή τη μείωση της έντασης των συμπτωμάτων των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από την ακτινοθεραπεία.

Επιπλέον στην εργασία αναφέρονται καλλυντικά προϊόντα, αντιοξειδωτικές ουσίες, επουλωτικές ουσίες, τα οποία τα τελευταία χρόνια προτείνονται από την επιστήμη της Δερματοκοσμητολογίας για τη δερματοκοσμητική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών. Αναφέρονται διάφορα βοτανικά βάμματα, συνθετικές θεραπευτικές χημικές ουσίες, και συνθέσεις αμινοξέων, πεπτιδίων και ενζύμων. Διατίθενται επίσης σε ευρεία χρήση προηγμένες αλοιφές, γαλακτώματα και πομάδες, εμποτισμένες θεραπευτικές καθώς επίσης και ιατροτεχνολογικά επιθέματα και επικαλύμματα, πολλαπλών εφαρμογών.

Λέξεις κλειδιά: Αισθητικός, Δερματοκοσμητική αντιμετώπιση, ιατροτεχνολογικά προϊόντα, ακτινοδερματίτιδα, υποστηρικτική φροντίδα των ογκολογικών ασθενών

ABSTRACT

“DERMATOCOSMETIC MANAGEMENT OF SKIN ADVERSE EFFECTS OF THE RADIOTHERAPY IN ONCOLOGY PATIENTS”

EMMANOUIL VELTSISTAS, 202105

DEPARTMENT OF BIO-MEDICAL SCIENCES, UNIWA 2023

Through technological advancements in the medicinal field, it is possible for patients who suffer from cancer, in hard to reach places in the human body through classical knife surgery, to undergo through radiotherapy. These therapies are extremely focused, are applied in a number of techniques and machines, whilst at the same time they do not harm the underlying or neighbouring tissue, leaving it intact. However, in some cases, after oncological radiotherapies, it is possible to develop trauma. This trauma, is caused by radio induced dermatitis and takes the form of burns on the skin-radiodermatitis. This phenomenon may vary from mild asymptomatic lower degree burn, up to a severe 2nd or 3rd degree burn. This is a result from radiating the selected area of the body with a substantial amount of energy, in the form of radiotherapy, especially radiation α -, β - and γ -, with γ - being the most dangerous and aggressive of them all. Thus, skin microbiome, cellular functionality and overall skin condition suffers in the form of burns, erythema, desquamation etc. The present study is focused on the methods may be used by the Aesthetician in collaboration with medical and nursing personnel in order to eliminate the severity of radiodermatitis (Supportive Care in Cancer). The Aesthetician can alleviate and mitigate wounds through use of films, cosmetics, and some serious applications such as use of the hyperbaric oxygen chamber, dye-laser.

In addition, in the study are reported cosmetics, antioxidants, healing and palliative formulations derived from the development of a specific field of Dermato-Cosmetic Science focused on the dermatocosmetic management of radiodermatitis. Widely are proposed herbal tinctures, synthetic therapeutic ingredients, as well as many other active biochemicals, such as amino acids, peptides, and enzymes. Advanced ointments, emulsions and pomades, impregnated therapeutic tapes as well as multi-purpose biomedical and medical devices products i.e. patches and coatings.

Keywords: Aesthetician, Dermatocosmetic management, radiodermatitis, medical device products, supportive care in cancer

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους, όσους με βοήθησαν και μου στάθηκαν αρωγοί στο έργο αυτό και συγκεκριμένα:

Την επιβλέπουσα και υπεύθυνη της Διπλωματικής Εργασίας, κα Αθανασία Βαρβαρέσου, για την αδιάλειπτη παρακολούθηση, καθοδήγηση και ουσιαστική της αρωγή, στην ολοκλήρωση και διαμόρφωση της τελικής παρουσίασης, της εργασίας αυτής.

Τους καθηγητές-μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής μου: την κα Μυρσίνη Μπαλαφούτα, τον κο Ευστάθιο Ράλλη καθώς και και τον κο Αθανάσιο Μπάκα, για τις ανεκτίμητες συμβουλές, παρεμβάσεις και διορθώσεις, που προσέφεραν.

Ευχαριστώ την οικογένεια μου, για την αμέριστη συμπαράσταση και την ουσιαστική βοήθεια, στην συγγραφή των κειμένων, καθώς και τους φίλους μου, για την ηθική τους υποστήριξη, σε στιγμές εντατικής ψυχολογικής φόρτισης.

Βιογραφικό, CV

EMMANΟΥΗΛ Π. ΒΕΛΤΣΙΣΤΑΣ

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών: «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος: ΔΕΡΜΑΤΟΚΟΣΜΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Επιστημονικό Πεδίο: Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία

Βιογραφικά Στοιχεία: Αισθητικός και Κοσμητολόγος, Υπεύθυνος Εργαστηρίου Αισθητικής

Προσωπικά Στοιχεία:

Εκπαίδευση: (Προηγούμενα Πτυχία ή Διπλώματα): ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, το ΜΑΡΤΙΟ, 2023.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Αθανασία Βαρβαρέσου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	Σελίδα
Πνευματική Ιδιοκτησία ΠΑΔΑ. Όλα τα Δικαιώματα Διατηρούνται	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ABSTRACT	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ, CV	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	6-7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	8
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	9-10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ	11
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1.1.1 Οι επιπτώσεις της Ακτινοβολίας -Χ στην Ανθρώπινη Υγεία.	13
1.1.2 Εφαρμογές της Ακτινοθεραπείας (Ακτινοθεραπείας)	15
1.1.3 Μηχανήματα και Τεχνικές Ακτινοβόλησης	15
1.2 ΒΑΣΙΚΑ ΡΑΔΙΟΝΟΥΚΛΙΔΙΑ	15
1.2.1 Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (gamma-knife)	19
1.2.2 Γραμμικός Επιταχυντής- Linear Accelerator (Γ.Ε., lin-ac, LINAC)	19
1.2.3 Τύποι Γραμμικών Επιταχυντών	22
1.2.4 Ακτινοθεραπεία Προσαρμοσμένης Έντασης	23
1.2.5 Ογκομετρικά Διαμορφούμενη Τοξοειδής Ακτινοθεραπεία	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΛΗ	25
2.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ	25
2.2 ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ- ΡΑΔΙΟΛΥΣΗ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ	26
2.2.1 Επιπτώσεις στα Κύτταρα από τη Δημιουργία Ελευθέρων Ριζών	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΕ ΙΣΤΟΥΣ	29
3.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΛΙΚΑ	29
3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ & ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΟ ΕΠΙΠΕΔΟ	29
3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΕ ΙΣΤΟΥΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ	34
3.3.1 Ακτινοευαισθησία	34
3.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ	41
4.1.ΓΕΝΙΚΑ	41

4.2 ΔΕΡΜΑ	41
4.2.1 Ακτινική δερματίτιδα	42
4.2.2 Μετακτινική δερματίτιδα	43
4.2.3. Επίδραση της ΑΘ στο μικροβίωμα του δέρματος	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	48
5.1 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΑΘ) ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΘ	49
6.1 ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ	49
6.2 ΧΡΗΣΗ ΤΟΠΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ	50
6.2.1 ΦΥΤΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ	50
6.3 ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	57
6.4 ΣΥΜΠΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	62
7.1 ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	62
7.2 ΑΛΛΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	62
7.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΡΙΚΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 - ΔΙΑΦΟΡΑ ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 - ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	71
9.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟ ΟΞΥΓΟΝΟ	71
9.2 DYE LASER	72
9.3 ΦΩΤΟΒΙΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10- ΑΝΤΙ ΕΠΙΛΟΓΟΥ	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11- ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	80-88

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

- Εικόνα 1.** Εποπτικό διαγραμμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος.
- Εικόνα 2.** Η αρχική μονάδα θεραπείας δέσμης Co-60, στο Σασκατούν το 1951
-
- Εικόνα 3.** Ο δόκτορ Β.Κ. Misra εκτελεί στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, Gamma Knife.
- Εικόνα 4.** Γραμμικοί Επιταχυντές Halcyon Elite και Edge
- Εικόνα 5.** Αριστερά:Γραμμικός Επιταχυντής Elekta Versa και Δεξιά: Access Control
- Εικόνα 6.** Γραφική απεικόνιση του νυστεριού γάμμα (Gamma Knife) του Leksell
- Εικόνα 7.** Μηχανισμοί τερματισμού των αλυσιδωτών αντιδράσεων των ελευθέρων ριζών
- Εικόνα 8.** Centella Asiatica, το φυτό (αριστερά) και το άνθος του (δεξιά)
-
- Εικόνα 9.** Τριτερπενοειδή πεντακυκλικά μόρια, του φυτού Centella Asiatica
- Εικόνα 10.** Συντακτικός μοριακός τύπος της Ασιατικοκοσίδης
-
- Εικόνα 11.** Ο μοριακός τύπος του Χρυσοφανικού οξέος και των Αλοϊνών Α και Β
- Εικόνα 12.** Συντακτικοί μοριακοί τύποι της Ξυλόνης και Γλυκομαννάνης
- Εικόνα 13.** Καλέντουλα η φαρμακευτική
- Εικόνα 14.** Τα συντακτικά μοριακά ικρίωματα της Φλαβοξανθίνης και της Λουτεΐνης
- Εικόνα 15.** Ο συντακτικός τύπος του αζουλενίου και το άνθος Chamomilla Recutita
- Εικόνα 16.** Ο συντακτικός τύπος της Λεβομενόλης και της α-Δισαβολόλης
-
- Εικόνα 17.** Δύο τριτερπενοειδή παράγωγα, η Κυκλοαρτενολη και η β-σιτοστερόλη
- Εικόνα 18.** Ο χημικός τύπος της γαλλικής-3-επιγαλλοκατεχίνης.
- Εικόνα 19.** Οι δύο οξειδοαναγωγικές μορφές της βιταμίνης-C
- Εικόνα 20.** Οι μοριακοί τύποι του Πανθοθενικού οξέος και της D-Πανθενόλης
- Εικόνα 21.** Συντακτικός τύπος της Αργυρούχου σουλφαδιαζίνης
- Εικόνα 22.** Συντακτικός μοριακός τύπος της Σαλικυλικής Τρολαμίνης
- Εικόνα 23.** Συντακτικός τύπος του μορίου της Σουκραλφάτης
- Εικόνα 24.** Συντακτικός τύπος του μορίου της Βηταμεθαζόνης
- Εικόνα 25.** Ένας τυπικός θάλαμος υπερβαρικού οξυγόνου.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

- Πίνακας 2.1.** Η αλυσίδα φαινομένων που οδηγούν σε βλάβες
- Πίνακας 3.1.** Εξάρτηση της LET από το είδος ακτινοβολίας.
- Πίνακας 3.2.** Ταξινόμηση ακτινοβιολογικών βλαβών
- Πίνακας 4.1.** Η συμπτωματολογία της μετακτινικής δερματίτιδος, σε τάξεις
-
- Πίνακας 4.2.** Δερμότυποι Μικροβιώματος

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΑΔ, (RD)=Ακτινική Δερματίτιδα, (Radio Dermatitis).

ΑΘ (RT)= Ακτινοθεραπεία (Radio-Therapy).

ΑΠΕ= Ακτινοθεραπεία Προσαρμοσμένης Έντασης, (IMRT-VMAT-HYBRID 3D).

ΑΧ= Ακτινοχειρουργική, Μορφή ακτινοθεραπείας. Κλάσμα ακτινοβολίας υψηλής δόσης κατευθύνεται στερεοτακτικά, σε μια ενδοκρανιακή περιοχή.

ΕΡ, FR =Ελευθερες Ρίζες, (Free Radicals).

ΓΕ, (LIN/AC)= Γραμμικός Επιταχυντής, (Linear Accelerator).

ΜΔ= Μετακτινική Δερματίτιδα

ΜΑΘ= Μετεγχειρητική Ακτινο- Θεραπεία

ΥΒΟ= Υπερβαρικό Οξυγόνο

ΑΡΔ= Οξεία Δερματίτις εξ Ακτινοβολίας, (Acute Radiation Dermatitis).

ΑFG= αυτόλογο μόσχευμα λίπους (autologous fat grafting)

ΑRIA- ΜΟΣΑΙΚ= Λογισμικά συστήματα διαχείρισης-παρακολούθησης ασθενών, που δέχονται ΑΘ.

ASCs= λιπώδη στρωματικά κύτταρα (Adipose Stromal Cells)

ΒΙΑFINE= Σκεύασμα με βάση την Τρολαμίνη και το Αλγινικό Νάτριο

CTCAE= Κριτήρια, (Common Terminology Criteria for Adverse Events).Cutaneous Inflammatory Reaction Occurring as a Result of Exposure to Biologically Effective Levels of Ionizing Radiation.

EGF= Ανασυνδρασμένος Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (Epidermal Growth factor,)

EGCG= 3-Γαλλική-Επιγαλλοκατεχίνη (Epigallocatechin-3-Gallate).

Gamma Knife= Μηχάνημα Ακτινο-Θεραπείας, στην ακτινοχειρουργική.

GM-CSF= Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)

1Gy, cGy= Απορρόφηση ενός Joule ακτινοβολίας/ κιλό ύλης στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων.

HR-QOL= Ποιοτητα Ζωής λόγω Υγείας (health related quality of life)

IAEA= International Atomic Energy Agency.

LET= Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας, (Linear Energy Transfer), σε keV/μm ιστού.

LLLT= Low-Level-Laser Treatment

MASCC= (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

PBM= Φωτοβιοτροποποίηση, (Photo-Bio-Modulation).

RBE= Σχετικής Βιολογική Επίδραση, (Relative Biological Effectiveness). Η μονάδα μέτρησης της δόσης ακτινοβολήσης σε έμβιο ιστό ονομάζεται Gray.

RIBT= Τηλαγγειεκτασίες μαστού από ακτινοθεραπεία (radio induced breast telangiectasias)

RID= Άκτινο- Επαγόμενη Δερματίτιδα (Radio Induced Dermatitis)

RIF= Άκτινο-Επαγόμενη Ύψωση, (Radio Induced Fibrosis).

RTOG= Ομάδα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, (Radiation Therapy Oncology Group)

SA=Σταθερές Εκτροπές, (Stable Aberrations). Αλλαγές που δεν αποκλείουν την κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό.

SCoR= The Society & College of Radiographers, Κατευθυντήριες Οδηγίες, για την Ακτινο-Δερματίτιδα.

SRS= Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική, (Stereotactic Radio Surgery).

SSD= Αργυρούχος Σουλφαδιαζίνη (Silver Sulfa-Diazine).

SVF= στρωματικό αγγειακό κλάσμα του λιπώδους ιστού (Stromal Vascular Fraction) .

UA= Ασταθείς Εκτροπές, (Unstable Aberrations). Αλλαγές θανατηφόρες για τα κύτταρα που βρίσκονται στη φάση της διαίρεσης.

VMAT= Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία, (Volumetric Modulated Arc Therapy).

WALT= World Association for PhotoBioModulation Therapy.

WHO= Παγκόσμιας Οργάνισμός Υγείας, (World Health Organization).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι η ακτινοβολία εκείνη η οποία με πρόκληση του ιοντισμού των ατόμων και με βίαιη διάσπαση των χημικών δεσμών μπορεί να προκαλέσει βιολογικές βλάβες, όταν «βομβαρδίσει» ζωντανό ιστό. Σε ένα ουδέτερο άτομο, με τον όρο ιοντισμός εννοείται η βίαιη απομάκρυνση κάποιου ηλεκτρονίου από τις εξωτερικές στιβάδες αυτού, το οποίο προκαλείται από κάποιο εξωτερικό αίτιο, ενώ ταυτόχρονα έχουμε παραγωγή δύο αντιθέτως φορτισμένων σωματιδίων, ενός θετικά φορτισμένου ατόμου (κατιόντος) και ενός αρνητικά φορτισμένου ελεύθερου ηλεκτρονίου. Οι πιο ευρέως διαδεδομένες και μελετημένες ακτίνες, είναι οι ακτίνες - X και οι ακτινοβολίες α -, β - και γ -, οι οποίες οφείλονται στην εκπομπή από ασταθείς ατομικούς πυρήνες, (1).

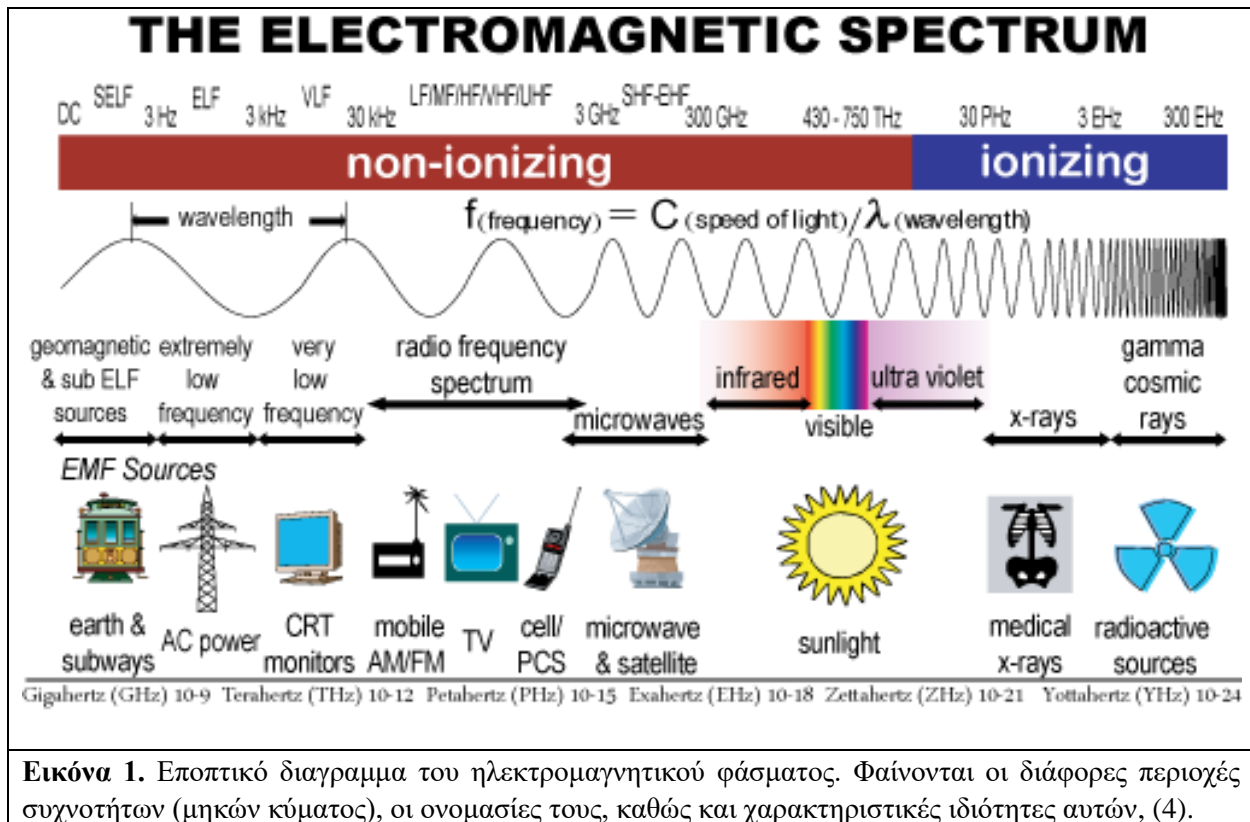
Ακτινοβολία- α : Το σωματίδιο άλφα είναι η σύζευξη δύο πρωτονίων και δύο νετρονίων τα οποία εξέρχονται από το κέντρο του ατόμου και προκύπτουν λόγω της διάσπασης από βαρύτερα ραδιενεργά στοιχεία όπως πολώνιο, ράδιο, ουράνιο (μεταστοιχείωση). Χαρακτηρίζεται από αρκετά χαμηλή διεισδυτικότητα καθώς δεν μπορεί να διαπεράσει ένα απλό φύλλο χαρτιού A4, δεν έχει τη δυνατότητα να απομακρυνθεί αρκετά από τη πηγή της και εξαιτίας του βάρους των σωματιδίων της, δεν αποτελεί κίνδυνο για την υγεία του ατόμου καθώς δεν διαπερνά το δέρμα. Εάν όμως, εισχωρήσει στο σύστημα μέσω κατάποσης ή εισπνοής, είναι αρκετά επιβλαβής για τον ανθρώπινο οργανισμό καταστρέφοντας το γενετικό υλικό.

Ακτινοβολία- β : Η σωματιδιακή ακτινοβολία- β συγκροτείται είτε από αρνητικά σωματίδια (ηλεκτρόνια), είτε από θετικά σωματίδια (ποζιτρόνια), τα οποία κινούνται με μεγάλη ταχύτητα. Συγκριτικά με την ακτινοβολία- α παρουσιάζει μεγαλύτερη διεισδυτικότητα, δεν διαπερνά το πλαστικό ή το μέταλλο, ενώ διασπείρεται στο περιβάλλον περισσότερο στον ιονισμό της, επομένως, είναι λιγότερο επιβλαβής και δεν ανιχνεύεται εύκολα. Εξωτερικά, ο σημαντικότερος κίνδυνος αφορά στην έκθεση των οφθαλμών αλλά και του δέρματος, καθώς μπορεί να προκαλέσει έγκαυμα, ενώ εσωτερικά είναι περισσότερο επικίνδυνη από την ακτινοβολία- α , (2).

Ακτινοβολία- γ : Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία- γ αποτελείται από φωτόνια υψηλής ενέργειας. Είναι ακτινοβολία που προκαλεί ιοντισμό. Οι ακτίνες - γ παράγονται από ραδιενεργούς πυρήνες. Οι ραδιενεργοί πυρήνες προκύπτουν από ορυκτά με περιεκτικότητα σε ραδιενεργή ουσία και από απόβλητα πυρηνικών αντιδραστήρων. Είναι άκρως διεισδυτική και τη διάδοσή της σταματούν μόνον ισχυρά σκυροδέματα από χάλυβα ή/και μόλυβδο. Ο κίνδυνος έκθεσης και πρόκλησης σωματικής βλάβης είναι πολύ μεγάλος, ενώ έχει την ιδιότητα να ανιχνεύεται πολύ πιο εύκολα σε σχέση με τις ακτινοβολίες - α και - β . Χρησιμοποιείται στην Ιατρική π.χ. για την εκτέλεση σπινθηρογραφήματος, όπου προσδιορίζεται η κατανομή του ραδιενεργού φαρμάκου στους ιστούς και με βάση την κατανομή αυτή, εξάγονται διαγνωστικά συμπεράσματα, (3).

Ακτίνες -X ή ακτίνες Ρέντγκεν (Röntgen). Αποκαλούνται οι ακτινοβολίες στο τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, που βρίσκεται μεταξύ των τμημάτων της υπεριώδους

ακτινοβολίας και των ακτίνων-γ. Έχουν ευρύτερες εφαρμογές στην Ιατρική και ειδικότερα στην ακτινογραφική απεικόνιση (ακτινογραφίες). Οι ακτίνες -X είναι παρόμοιες με τις ακτίνες -γ, διότι είναι και οι ακτίνες -X φωτόνια καθαρής ενέργειας. Είναι εξαιρετικά επικίνδυνες ακτίνες, οι οποίες διασπών τις συστατικές ουσίες των κυττάρων.



Η εκπομπή όλων των μορφών και ειδών ακτινοβολίας υπάρχει τόσο από την εκπομπή του ήλιου και της ατμόσφαιρας, όσο και από το έδαφος. Για παράδειγμα, τα πετρώματα που βρίσκονται στη γη, ο αέρας αλλά και το νερό περιέχουν ραδιενεργούς παράγοντες όπως είναι το ουράνιο, το κάλιο και το ραδόνιο.

Το τελευταίο, εκλύεται τόσο από το στερεό έδαφος, όσο και από τα υλικά οικοδομών και είναι υπεύθυνο για τη συνολική ετήσια δόση ενέργειας, που λαμβάνει ο άνθρωπος στη μορφή ακτινοβολίας. Είναι ταυτισμένο με τη σύσταση του εδάφους στη δεδομένη γεωγραφική θέση, (17). Όσον αφορά στην ηλιακή ακτινοβολία, ή αλλιώς κοσμική, η οποία προέρχεται από αστρικές πηγές, σημειώνεται αύξηση κατά τη διάρκεια εξάρσεων και επιβαρύνει τόσο το οικοσύστημα του πλανήτη όσο και τους ανθρώπους, με κατακόρυφη αύξηση της υπεριώδους ακτινοβολίας. Σημαντικό είναι το γεγονός πως η ηλιακή ακτινοβολία, καθώς διαπερνά τα στρώματα της ατμόσφαιρας, απορροφάται σε μεγάλο ποσοστό και έτσι στην επιφάνεια της θάλασσας φτάνει αρκετά εξασθενημένη. Πέρα από αυτές τις πηγές, γίνεται πρόσληψη ραδιενεργών παραγόντων και από τα τρόφιμα. Οι ακτινοβολίες α, β και γ παράγονται και χρησιμοποιούνται στην καθημερινότητα ως, (10):

1)-Στην Ιατρική για λόγους θεραπευτικούς και διαγνωστικούς. Μικρές δόσεις χρησιμοποιούνται σε διαγνωστικούς ελέγχους.

2)-Στη Βιομηχανία, από ανάγνωση συσκευών αναπαραγωγής όπως τα CD, οι ακτινογραφίες, ακόμα και αποστείρωση μηχανημάτων και εξοπλισμού κ.α.

3)-Στον πρωτογενή και δευτερογενή τομέα.

4)-Σε πυρηνικούς αντιδραστήρες και εργοστάσια

Ο μέσος άνθρωπος στην Ελλάδα, θα δεχθεί συνολικά μέση ετήσια δόση ενέργειας της τάξεως των 4,5mSv από τα οποία τα 2,7mSv θα είναι από φυσική πηγή ακτινοβολίας, ενώ τα υπόλοιπα από διαγνωστικές ιατρικές πράξεις, (2).

1.1.1 Οι Επιπτώσεις της Ακτινοβολίας -X στην Ανθρώπινη Υγεία. Ερμηνεία της Μεταλλαξιογόνου Δράσης της.

Το αέριο ραδόνιο το οποίο διαρρέει από τις χαραμάδες του εδάφους είναι μια έντονη πηγή φυσικής ακτινοβολίας. Γι' αυτό και είναι αρκετά δύσκολο να αποφευχθεί και εισπνέεται από τον άνθρωπο, κατά την παραμονή του σε υπόγειους χώρους και σε σπήλαια, (15). Υπάρχουν διαγράμματα που απεικονίζουν την συνεισφορά των διαφόρων πηγών φυσικής ραδιενέργειας υποβάθρου, στις οποίες εκτίθεται αναπόφευκτα ο άνθρωπος επί της επιφανείας της Γης. Τα βιολογικά και βιοχημικά οικοσυστήματα παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στις ακτινοβολίες, εξαιτίας περίπλοκων βιοχημικών διαδικασιών, (13), (19) και (20).

Ο πλέον ευαίσθητος στόχος μέσα στο κύτταρο είναι το DNA. Αλλοίωση στη δομή του γενετικού υλικού, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το συνεχή πολλαπλασιασμό μη φυσιολογικών κυττάρων. Υπάρχει κατηγοριοποίηση των σταδίων αλληλεπίδρασης των ακτινοβολιών αυτών με τους έμβιους οργανισμούς. Τα στάδια είναι: φυσικοχημικό και φυσικό, βιοχημικό και βιολογικό.

Φυσικό Στάδιο. Στους φυσικούς παράγοντες συγκαταλέγονται χαρακτηριστικά όπως είναι η δόση, το είδος, η μορφή της ενέργειας και η τροχιά των φορτισμένων ατόμων. Κατά την αλληλεπίδραση ακτινών -X με βιολογικό ιστό, πραγματοποιείται αλληλεπίδραση φωτονίου με ηλεκτρόνιο. Ενέργεια αλληλεπίδρασης μεταφέρεται στον ιστό με διάφορες μορφές όπως ιονισμό ή/και διέγερση και διάσπαση χημικών δεσμών με πιθανή καταστροφή του έμβιου ιστού.

Παρόμοια, δρουν και τα νετρόνια στο βιολογικό ιστό, όμως στην αρχική αλληλεπίδραση υπάρχει απελευθέρωση θετικού πρωτονίου και όχι ηλεκτρονίου, (4). Αυτή η διαδικασία αποτελεί το φυσικό στάδιο, το οποίο είναι πάρα πολύ γρήγορο, (9).

Βιοχημικό Στάδιο. Μετά το φυσικοχημικό στάδιο, οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν είτε μεταξύ τους είτε με άλλα μόρια και ξεκινούν αλυσιδωτές αντιδράσεις με συνεχή δημιουργία ελευθέρων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι εξαιρετικά δραστικές και δρουν άμεσα στο σημείο του κυττάρου που παράγονται. Μπορεί να βλάψουν πρωτεΐνες, λιπίδια και γενετικό υλικό.

Βιολογικό Στάδιο. Οι ελεύθερες ρίζες και οι αντιδράσεις τους με διάφορα βιολογικά μόρια επηρεάζουν με διάφορους τρόπους τη λειτουργία των υπόλοιπων κυττάρων. Η ακτινοβολία μπορεί να θανατώσει τα κύτταρα με δύο μηχανισμούς:

α)- Απόπτωση ή κυτταρικός θάνατος. Λόγω της ακτινοβολίας, τα κύτταρα τα οποία ακτινοβολούνται, αποπίπτουν στο στάδιο της μεσόφασης, ακόμη και αν βρίσκονται στο στάδιο της μίτωσης. Παρουσιάζουν αλλαγές στη μορφολογία τους καθώς έχουν απωλέσει τη δομή του πυρήνα τους αλλά και γενικά έχει υποβαθμιστεί το DNA τους.

Οι πιθανές βλάβες της ακτινοβολίας στο DNA και ο θάνατος με απόπτωση οφείλονται σε σχετικά χαμηλές δόσεις ενέργειας της ακτινοβολίας, ενώ επηρεάζονται τα λεμφοκύτταρα τύπου A, και τα γενετικά κύτταρα. Επιπλέον, με υψηλότερη δόση ακτινοβολίας, μπορεί να προκληθεί απόπτωση και σε άλλα κύτταρα του αιμοποιητικού ή λεμφικού συστήματος αλλά και ορισμένα καρκινικά. Όσο η απόπτωση και θάνατος κυττάρων αιμοποιητικού ή λεμφικού συστήματος αυξάνεται, τόσο επηρεάζεται άμεσα η εμφάνιση όγκων στον έμβιο ιστό.

β)- Η ακτινοβολία στοχεύει και κύτταρα τα οποία βρίσκονται στο στάδιο της μίτωσης, δηλαδή στη διαίρεση και πολλαπλασιασμό τους. Ο μηχανισμός αυτός, χαρακτηρίζεται από την αποτυχία στην αναπαραγωγή των κυττάρων, λόγω της επαγωγικής δράσης της ακτινοβολίας και όταν η δόση της είναι σε επίπεδα πάνω από τα όρια, η διαδικασία της μίτωσης αναστέλλεται. Οι περιοχές που επηρεάζονται περισσότερο είναι οι ιστοί με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση μιτωτικής δραστηριότητας όπως λ.χ το λεπτό έντερο, ο βλεννογόνο του στομάχου αλλά και ο μυελός των οστών. Τα βλαστικά κύτταρα, τα οποία επηρεάζονται και μεταλλάσσονται λόγω της ακτινοβολίας προκαλούν μέσω της γενετικής επίδρασης βλάβες, που περνούν από γενιά σε γενιά, (16) και (17). Η επαγωγική δράση της ακτινοβολίας προκαλεί ανωμαλίες σε δύο τύπους χρωμοσωμικών κυττάρων στα θηλαστικά. Η ακτινοβολία μπορεί να επάγει δύο τύπους χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα θηλαστικών.

α)- Οι **ασταθείς εκτροπές**, (unstable aberrations) οι οποίες είναι θανατηφόρες για τα κύτταρα που βρίσκονται στη φάση της διαίρεσης. Εμφανίζονται δύο κεντρομερή, ενώ τα χρωμοσώματα μετατρέπονται σε κυκλικά, είτε διαγράφονται είτε σπάνε. Κατά συνέπεια, η κατανομή του DNA, που θα περάσει στα θυγατρικά κύτταρα, δεν θα είναι ίση, (9). Το φαινόμενο αυτό αυτό, επεξηγεί την κυτταροτοξική επίδραση της ακτινοβολίας και της ακτινοθεραπείας (ΑΘ) στα κύτταρα, (18).

β)- Ο δεύτερος τύπος είναι οι **σταθερές εκτροπές** (stable aberrations). Αυτές περιλαμβάνουν αλλαγές όπως μικρές διαγραφές, αμοιβαίες μεταθέσεις και ανευπλοειδία, αλλαγές δηλαδή που δεν αποκλείουν την κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό. Λόγω διάφορων επανορθωτικών μηχανισμών του κυττάρου, η βλάβη στα χρωμοσώματα μπορεί να διορθωθεί. Οι βλάβες όμως εκείνες που επιδιορθώνονται λανθασμένα και επιβιώνουν είναι υπεύθυνες για τα απώτερα

αποτελέσματα των ακτινοβολιών. Τέτοιες μεταβολές μπορούν να μεταφερθούν στις επόμενες γενιές, (19) και (20). Εφόσον ξεπεραστούν τα όρια, η δόση της ακτινοβολίας εμφανίζει και άλλες βλάβες στον ιστό, όπως ερυθρότητα, εγκαύματα, αλωπεκία ακόμα και οξύ σύνδρομο ακτινοβολίας. Καθίσταται σαφές πως όσο μεγαλύτερη είναι η δόση της ακτινοβολίας, τόσο σημαντικότερες είναι οι βλάβες που παρουσιάζονται. Υπάρχει ο κίνδυνος να εμφανιστεί καρκίνος, ακόμα και μετά από αρκετό καιρό, ενδεχομένως και χρόνια. Δεν είναι απαραίτητο η εμφάνιση αυτού, όμως αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισης, όσο μεγαλύτερη είναι η δόση της ακτινοβολίας. Επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό παιδιά και εφήβους, παρά ενήλικες, (10) και (15).

1.1.2 Εφαρμογές της Ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία (ΑΘ) χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση κακοήθων όγκων, τόσο σε ασθενείς ανθρώπους, όσο και σε ασθενή ζώα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, χρησιμοποιείται: **α)**- Ανακουφιστική για τη στοχευμένη αντιμετώπιση όγκων προκειμένου να υποχωρήσουν τα συμπτώματα ασθενών με νόσο τελικού σταδίου **β)**-Ριζική για να αποφευχθεί η χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που δεν ενδείκνυται να χειρουργηθούν, ή θέλουμε να έχουμε διατήρηση του οργάνου, **γ)**- συμπληρωματικά μετά από τη χειρουργική εκτομή του όγκου, **δ)**- συμπληρωματικά μετά τη χειρουργική εκτομή του όγκου και τη συστηματική χημειοθεραπεία, **ε)**- ταυτόχρονα και παράλληλα με τη συστηματική χημειοθεραπεία και **στ)**- Προεγχειρητικά για τη μείωση του μεγέθους του όγκου για να γίνει πιο εύκολα η χειρουργική επέμβαση, σε περίπτωση που ο όγκος βρίσκεται σε σημείο που δεν μπορεί εύκολα να χειρουργηθεί, (6).

Το φάσμα των κλινικών εφαρμογών είναι ευρύ: Όγκοι στον εγκέφαλο, στο δέρμα, στον στο μαστό, στον πνεύμονα, στο ήπαρ και στον προστάτη κλπ. Αν και τα οφέλη της ΑΘ είναι πολύ σημαντικά για την αντιμετώπιση των διαφόρων κακοηθειών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι αρκετές φορές επίπονες. Με την πρόοδο της βιοϊατρικής τεχνολογίας και τη συνεργασία των ειδικοτήτων, που συνεργάζονται στην αντιμετώπιση της ασθένειας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) έχουν μειωθεί, συγκριτικά με τα παλαιότερα χρόνια.

1.1.3 Μηχανήματα και Τεχνικές Ακτινοβόλησης

Τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται στην ΑΘ λειτουργούν με ιοντίζουσα ακτινοβολία η οποία έχει την ιδιότητα να διαπερνά το δέρμα και να στοχεύει τον κακοήθη όγκο. Μπορεί να προκληθεί ολική ή μερική καταστροφή του όγκου. Δέσμες γ- ή X- ακτινοβολίας ή ηλεκτρονίων κατευθύνονται υπό διάφορες γωνίες και θέσεις εξωτερικά του ασθενούς και «εστιάζουν» στην περιοχή του όγκου.

Για την εξωτερική ακτινοβόληση χρησιμοποιούνται οι γραμμικοί επιταχυντές και τα συστήματα κοβαλτίου παλαιότερα. Σύγχρονες τεχνικές εξωτερικής ΑΘ είναι η στερεοτακτική - ακτινοχειρουργική, όπου εκατοντάδες πολύ λεπτές δέσμες εισέρχονται από διαφορετικές γωνίες και κατευθύνσεις και καταστρέφουν εντοπισμένα, σε επίπεδο μικρότερο του χιλιοστού καρκινικούς όγκους, αφήνοντας ανέπαφους τους υγιείς ιστούς. Επίσης μπορεί να εφαρμοσθεί η Βραχυθεραπεία: ενδοαυλικά, ενδοκοιλοτικά ή ενδοϊστικά, όπως για παράδειγμα η βραχυθεραπεία καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή του μαστού, κατά την οποία τοποθετούνται Ραδιενεργά σύρματα, ή ραδιενεργείς πηγές μέσα στους όγκους ή στην περιοχή της κοίτης των όγκων όταν αυτοί έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά, (6).

1.2 ΒΑΣΙΚΑ ΡΑΔΙΟΝΟΥΚΛΙΔΙΑ

Τα στοιχεία του περιοδικού πίνακα μπορούν να λάβουν διάφορες μορφές. Μερικές από αυτές τις μορφές είναι σταθερές και άλλες ασταθείς. Η πιο σταθερή μορφή ενός στοιχείου είναι συνήθως η πιο κοινή στη φύση. Ωστόσο, όλα τα στοιχεία έχουν και μια ασταθή μορφή. Οι ασταθείς μορφές

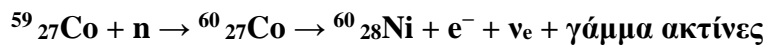
εκπέμπουν ιοντίζουσα ακτινοβολία και είναι ραδιενεργές. Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία χωρίς σταθερή μορφή που είναι πάντα ραδιενεργά, όπως το ουράνιο. Τα στοιχεία που εκπέμπουν ιοντίζουσα ακτινοβολία ονομάζονται ραδιονουκλίδια. Τρία συνήθη ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην αντιμετώπιση καρκίνων είναι: Το Ιώδιο-131 (I-131), το Ύτριο-90 (Y-90) και το Κοβάλτιο-60 (Co-60), (5).

Το I-131 (¹³¹I). Κατά την αυθόρμητη διάσπαση του σε Xe-131 εκπέμπει ακτινοβολίες β- (ενέργειας 606 keV) και γ- (ενέργειας 364 keV) και ένα αντινεutrino. Τα ηλεκτρόνια αυτά λόγω της υψηλής ενεργείας των, εμφανίζουν μία εμβέλεια ιστών 0,6 έως 2 mm. Το I-131 χρησιμοποιείται στην πυρηνική ιατρική, για τη θεραπεία πολλών παθήσεων, ως ακτινοθεραπεία «ασφράγιστης πηγής». Μπορεί επίσης να ανιχνευθεί από κάμερες γάμμα για την διαγνωστική απεικόνιση, αμέσως μετά από μια θεραπευτική δόση. Η χρήση του I-131 ως ιωδιούχο άλας εκμεταλλεύεται τον μηχανισμό απορρόφησης του ιωδίου, από τα φυσιολογικά κύτταρα του θυροειδούς αδένου, (7).

Το Y-90 (⁹⁰Y). Υφίσταται β- διάσπαση προς ζirkόνιο-90 (Zr-90), με χρόνο ημιζωής 64,1 ώρες και ενέργεια διάσπασης 2,28 MeV, με μέση ενέργεια βήτα 0,9336 MeV. Παράγει επίσης 1,7 MeV φωτόνια κατά τη διαδικασία διάσπασής του, ακολουθούμενη από παραγωγή ζευγών. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των εκπεμπόμενων ηλεκτρονίων και της ύλης οδηγεί στην εκπομπή ακτινοβολίας Bremsstrahlung. Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC), της λευχαιμίας και του λεμφώματος, αν και έχει τη δυνατότητα να θεραπεύσει μια σειρά όγκων. **Ο δια-αρτηριακός ραδιοεμβολισμός** είναι μια διαδικασία που εκτελείται από επεμβατικούς ακτινολόγους κατά την οποία μικροσφαιρίδια εμποτίζονται με Y-90 και εγχέονται στις αρτηρίες, που τροφοδοτούν τον όγκο. Οι μικροσφαίρες παγιδεύονται στα αιμοφόρα αγγεία που περιβάλλουν τον όγκο και η προκύπτουσα ακτινοβολία καταστρέφει τον καρκινικό ιστό. Επίσης η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, μετά από ραδιοεμβολισμό έχει βρει χρήσεις στη διάγνωση όγκων, με απεικόνιση της ακτινοβολίας Bremsstrahlung, που εκλύεται από τις μικροσφαίρες, (8).

Το κοβάλτιο-60, ή Cobalt-60 ή ⁶⁰Co ή Co-60. Είναι ένα στερεό, σκληρό, γκρι-μπλε μέταλλο, παρομοίων ιδιοτήτων προς τον σίδηρο και το νικέλιο. Μπορεί να μαγνητιστεί όπως ο σίδηρος. Το πιο κοινό ραδιενεργό ισότοπο του κοβαλτίου είναι το Co-60, που είναι παραπροϊόν των διαφόρων πυρηνικών διεργασιών, στους πυρηνικούς αντιδραστήρες. Σχηματίζεται όταν μεταλλικές κατασκευές, όπως οι χαλύβδινες ράβδοι, εκτίθενται σε ακτινοβολία νετρονίων. Έχει χρόνο ημιζωής 5,2713 χρόνια και κατά τη διάσπαση του εκπέμπει ακτινοβολία-γ με ενέργειες 1,73 και 1,33 MeV, και ακτινοβολία-β με μέγιστη ενέργεια 315 keV. Βάσει κανονισμών της Πυρηνικής Ρυθμιστικής Επιτροπής επιτρέπεται η απόρριψη μικρών ποσοτήτων Co-60 από εγκαταστάσεις που έχουν την αντίστοιχη άδεια, οπότε πολύ μικρές ποσότητες Co-60 ανευρίσκονται στο περιβάλλον.

Φυσικοχημεία του κοβαλτίου-60. Το Co-60 είναι ένα συνθετικό ραδιενεργό ισότοπο κοβαλτίου, με χρόνο ημιζωής τα 5,2713 χρόνια. Παράγεται τεχνητά σε πυρηνικούς αντιδραστήρες. Η σκόπιμη βιομηχανική παραγωγή βασίζεται στην ενεργοποίηση νετρονίων, επί πλουσίων δειγμάτων του μονοϊσοτοπικού και μονονουκλιδικού ισότοπου, του Co-60. Μετρήσιμες ποσότητες παράγονται επίσης, ως υποπροϊόν της τυπικής λειτουργίας των πυρηνικών σταθμών ηλεκτροπαραγωγής και μπορεί να ανιχνευθούν εξωτερικά, όταν συμβαίνουν διαρροές. Απουσία προ-υπάρχοντος μεταλλικού κοβαλτίου, το τυχαία παραγόμενο Co-60 είναι σε μεγάλο βαθμό το αποτέλεσμα ενεργοποίησης πολλαπλών σταδίων των νετρονίων επί των ισότοπων σιδήρου [⁵⁸Fe], στις χαλύβδινες δομές του αντιδραστήρα, μέσω της δημιουργίας του προδρόμου [⁵⁹Co]. Το Co-60 υφίσταται βήτα- διάσπαση, προς στο σταθερό ισότοπο νικέλιο-60 ή [⁶⁰Ni]. Στη συνέχεια ενεργοποιημένος αυτός πυρήνας νικελίου εκπέμπει δύο ισχυρές ακτίνες γάμμα με ενέργειες 1,17 και 1,33 MeV, οπότε η συνολική εξίσωση της πυρηνικής αντίδρασης ενεργοποίησης και διάσπασης είναι:



Το νικέλιο-60 είναι σταθερό ισότοπο και δεν υφίσταται περαιτέρω αποσύνθεση, μετά την ολοκλήρωση της μεταστοιχείωσης.

Πηγές κοβαλτίου-60. Χρησιμοποιείται ως πηγή ακτινοβολίας σε πολλές κοινές βιομηχανικές εφαρμογές, όπως σε συσκευές εξομάλυνσης και μέτρησης πάχους επιφανειών. Χρησιμοποιείτο παλαιότερα για την ΑΘ του καρκίνου στα νοσοκομεία. Ατυχήματα έκθεσης προκαλούνται από την απώλεια ή την ακατάλληλη απόρριψη ιατρικών και βιομηχανικών πηγών ακτινοβολίας. Τέτοια είναι η ακατάλληλη απόρριψη μιας πηγής κοβαλτίου σε εγκατάσταση ανακύκλωσης μετάλλων ή χαλυβουργείο. Έκθεση στο Co-60 λαμβάνει χώρα και εξ' απροσεξίας, κατά τη διάρκεια ιατρικών εξετάσεων και θεραπειών. Τέτοιες εκθέσεις ελέγχονται προσεκτικά για να αποφευχθούν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία και να μεγιστοποιηθούν τα οφέλη της ιατρικής περίθαλψης.

Επειδή το Co-60 διασπάται και παράγει ακτινοβολία-γ, η εξωτερική έκθεση στο Co-60 μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου. Ο λάθος χειρισμός μιας μεγάλης βιομηχανικής πηγής Co-60 θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεγάλη εξωτερική έκθεση, οπότε θα προκαλούσε δερματικά εγκαύματα, οξεία ασθένεια ακτινοβολίας ή και θάνατο. Το μεγαλύτερο μέρος του Co-60 που μπορεί να προσληφθεί με την κατάποση, απεκκρίνεται με τα κόπρανα. Ωστόσο, μια μικρή ποσότητα απορροφάται από το ήπαρ, τα νεφρά και τον οστικό ιστό μπορεί να προκαλέσει κακοήθειες από την εσωτερική έκθεση στην ακτινοβολία-γ.

Το 1938, ο Τζον Λίβενγκουντ και ο Γκλένν Σίμποργκ ανακάλυψαν το ραδιοϊσότοπο (PI) Co-60 στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια στο Μπέρκλεϋ. Αποδείχτηκε πως ο χρόνος ημιζωής του PI Co-60 είναι 5,3 χρόνια. Χρόνος ημιζωής ενός PI, είναι ο χρόνος που απαιτείται για να μειωθεί η ποσότητα αυτού στη μισή. Γενικά, εάν ο χρόνος ημιζωής ενός PI είναι κάποιες ώρες, τότε το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας θα εξαφανιστεί σε λίγες ημέρες. Είναι κατανοητό πως, με ημιζωή στα 5,3 χρόνια, το Co-60 είναι άκρως επικίνδυνο τόσο για τον άνθρωπο όσο και για το περιβάλλον, (21). Το έτος 1951 στο Πανεπιστημιακό

Νοσοκομείο Σασκατούν εφαρμόστηκε μια μέθοδος ακτινοβολήσης καρκινικών όγκων κυρίως της μήτρας, με ακτίνες από ραδιενεργό κοβάλτιο αντί για ράδιο, που θα είχε μεγαλύτερο κόστος. Η συσκευή ακτινοβολίας Co-60 εκείνη ήταν μια νέα αρχή στη θεραπεία του καρκίνου και κέρδισε το προσωνύμιο "Βόμβα Κοβαλτίου". Μέχρι το 1965 περίπου ήταν η πιο αξιόπιστη πηγή ακτινοβολήσης για θεραπευτικούς σκοπούς.



Εικόνα 2. Η αρχική μονάδα θεραπείας δέσμης Co-60, γνωστή και ως βόμβα κοβαλτίου, που χρησιμοποιήθηκε στην πρώτη επιτυχημένη θεραπεία του καρκίνου, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο στο Σασκατούν το 1951, (22).

Τα μηχανήματα τότε, Co-60 χρησιμοποιούσαν ακτίνες κοβαλτίου για να καταστρέψουν τον όγκο. Η πρακτική αυτή ονομάστηκε Τηλεθεραπεία για να δείξει την διαφορά από την Βραχυθεραπεία, κατά την οποία οι ραδιενεργείς πηγές τοποθετούνται πολύ κοντά, ή μέσα στον όγκο -στόχο. Κατά την τηλεθεραπεία το μηχάνημα της ΑΘ περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή και σε απόσταση από την όγκο -στόχο. Ένα από τα πιο κοινά ισότοπα που χρησιμοποιούνται στην ιατρική σήμερα, είναι το Co-60. Είναι ένα τεχνητά κατασκευασμένο ραδιοϊσότοπο, το οποίο βασίζεται στην πυρηνική διάσπαση των νετρονίων (Βόμβα νετρονίων). Μετέπειτα, το 1958, το Co-60 χρησιμοποιήθηκε και για την αποστείρωση ιατρικού εξοπλισμού.

Η εκπομπή ακτίνων-γ, η οποία είναι ηλεκτρομαγνητικά κύματα υψηλής συχνότητας, έχει πολύ μεγάλη διαπερατότητα, η οποία διακόπτεται μόνο από μέταλλα όπως μόλυβδο και σίδηρο ή από τσιμέντο. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι η μη παρεμβατική αφαίρεση του όγκου, το χαμηλό κόστος, η αποστείρωση ιατρικού εξοπλισμού και η ελαφριά ακτινοβολία β , η οποία μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αλλαγών στο DNA ή μεταλλάξεων στα κύτταρα.

Τα μειονεκτήματα είναι η δυσκολία των μηχανημάτων αυτών λόγω ραδιενέργειας να αποθηκευτούν ή να αποσυρθούν, καθώς μπορεί οι ακτίνες-γ να διεισδύσουν στο νερό και στα

τρόφιμα του πληθυσμού και έτσι να έχουμε εμφάνιση κακοηθειών σε συνδυασμό με την καταστροφή του περιβάλλοντος. Τα μηχανήματα αυτά πρέπει να αντικαθίστανται κάθε 5 περίπου χρόνια, όσο είναι το προσδόκιμο ημιζωής του ραδιοϊσοτόπου. Επιπλέον, ενδεικτικό είναι πως ο χρόνος ζωής αυτών είναι περίπου τα 15 χρόνια, καθώς το κόστος ανέρχεται αισθητά, κοντά στο 1,5 εκατομμύριο ευρώ στη 15ετία, (27).

1.2.1 Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική

Από το έτος 1968, στη Στοκχόλμη της Σουηδίας, ο νευροχειρουργός Lars Leksell, εφάρμοσε για πρώτη φορά τότε, συντονισμένη και συνδυασμένη ακτινοβολία από πολλαπλές πηγές Co-60, για την αντιμετώπιση όγκου στον εγκέφαλο ασθενή.



Εικόνα 3. Το ιατρικό προσωπικό εκτελεί τοποθέτηση ασθενούς, για στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, Gamma Knife, (30).

Η τεχνική αυτή, η οποία βασίζεται στην στερεοτακτική απεικόνιση μέσω υπολογιστή και λογισμικού, και επιτρέπει την απολύτως στοχευμένη ακτινοβόληση όγκου σε κρανιοεγκεφαλική περιοχή, ονομάζεται gamma-knife. Αποτέλεσε πρωτοπορία για την τότε εποχή και η τεχνική αυτή αναφέρεται και ως **Ακτινοχειρουργική**. Τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της τεχνικής αυτής είναι η δυνατότητα της καταστροφής όγκων, οι οποίοι είναι ανεγγχείρητοι αλλά και το σύντομο χρόνο εφαρμογής και ίασης. Επιπλέον, λόγω της στερεοτακτικής απεικόνισης, οι παρακείμενοι φυσιολογικοί ιστοί παραμένουν ασφαλείς, από πλευράς υπερακτινοβόλησης. Είναι μία τεχνική, η οποία στη σύγχρονη εποχή, εξελίσσεται όλο και περισσότερο και εφαρμόζεται σε διάφορα όργανα του σώματος, (30) και (33).

1.2.2 Γραμμικός Επιταχυντής- Linear Accelerator (Γ.Ε., lin-ac, LINAC).

Όλα τα ανθρώπινα κύτταρα μπορούν να καταστραφούν λόγω των ακτινοβολιών-γ, όμως τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στην ακτινοβολία αυτή, (3). Ο γραμμικός επιταχυντής (Γ.Ε.), καταστρέφει τον όγκο, με πολύ χαμηλές ή μηδενικές εκπομπές ακτινοβολίας σε

παρακείμενους ιστούς. Η αρχή λειτουργίας του Γ.Ε. είναι: Ραδιοκύματα περνούν μέσα από τον οδηγό κυμάτων από το μάγνητρο, τα οποία με ταυτόχρονη εισαγωγή ηλεκτρονίων μέσα στον οδηγό κυμάτων, από την πηγή παραγωγής ηλεκτρονίων, επιταχύνονται τα ηλεκτρόνια από τα ραδιοκύματα μέσα από τον οδηγό για να φτάσουν σε ταχύτητες φωτός. Δημιουργούνται ακτίνες-Χ όταν τα ηλεκτρόνια χτυπούν και ενεργοποιούνται στην αντίθετη πλευρά. Το μάγνητρο ελέγχει την ισχύ και την συχνότητα των ραδιοκυμάτων, τα οποία τελικά καθορίζουν την ενέργεια των ακτινών-Χ που εξέρχονται. Ο ψηφιακός επιταχυντής χρησιμοποιεί μία δίοδο ως όπλο, το οποίο βρίσκεται στην άκρη του οδηγού κυμάτων, ενώ τα ηλεκτρόνια παράγονται με θέρμανση του νήματος βολφραμίου μέσα στην κάθοδο και αμέσως μετά εισάγονται στον οδηγό κύματος.

Τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται μέσα από τον οδηγό προς το στόχο, ενώ ο οδηγός εμπεριέχει μια σειρά από χάλκινα μικρά διαχωρίσματα. Τα διαχωρίσματα αυτά έχουν μια εγκοπή η οποία φτάνει κατά μήκος όλου του οδηγού και επιτρέπει την κίνηση των ηλεκτρονίων συγκεντρωτικά και όχι χαοτικά. Δημιουργείται κενό, έτσι ώστε να διευκολύνεται η ροή των ηλεκτρονίων και να μην παρεμποδίζεται από άλλα σωμάτια. Η διαδρομή των αρνητικά φορτισμένων ηλεκτρονίων, ελέγχεται από δύο ζεύγη τετραπολικών μαγνητών, που ονομάζονται οδηγοί-σπειρώματα και περικλείουν τον οδηγό κύματος. Υπάρχει ακόμα ένα ζεύγος συγκεντρωτικών σπειρωμάτων κατά μήκος του οδηγού που βοηθά στην κατευθυντικότητα και στη μορφή της ακτινοβολίας, με μια διάμετρο αντίστοιχης μιας κεφαλής καρφίτσας.

Η ψύξη όλου του συστήματος γίνεται από νερό. Τα ηλεκτρόνια εξέρχονται από τον οδηγό και εισέρχονται στο σωλήνα πτήσης, όπου η ακτινοβολία κατευθύνεται με ακρίβεια στον στόχο. Τρεις μαγνήτες κατά μήκος της διαδρομής, η οποία έχει στροφές, οδηγούν στη δημιουργία ηλεκτρονίων διαφορετικών ενεργειών που θα χτυπήσουν τον ίδιο στόχο και αυτό ονομάζεται χρωματικός χαρακτήρας. Λόγω των παραπάνω η συσκευή LINAC είναι μικρή σε μέγεθος και η τοποθέτηση του ασθενούς στην κλίνη μπορεί να είναι στο σωστό ύψος. Μετά από όλα αυτά, η δέσμη ηλεκτρονίων προσπίπτει σε νήμα βολφραμίου και μετατρέπεται σε ακτίνες-Χ ή φωτόνια. Τα φωτόνια αυτά, εξέρχονται προς όλες τις κατευθύνσεις, (2).

Ο πρώτος κατευθυντήρας, επιτρέπει την προς τα εμπρός κίνηση αυτών, δημιουργώντας μια κωνική ακτίνα, η οποία βοηθά στη μείωση των απωλειών της ακτινοβολίας καθώς αυτή κατευθύνεται προς το στόχο. Επιπροσθέτως, καθορίζει επακριβώς τη διάμετρο στην οποία τελικά θα ακτινοβοληθεί ο όγκος. Στην έξοδο της κεφαλής του μηχανήματος, υπάρχει φίλτρο που απορροφά στο κέντρο του τα περισσότερα φωτόνια, δημιουργώντας ένα ομοιογενές πεδίο ακτινοβολίας. Από εκεί και πέρα, τα φωτόνια περνούν μέσα από διπλό φίλτρο ιονιστή που ρυθμίζει τη δόση αλλά και την ποιότητα της ακτινοβολίας. Το ένα φίλτρο, το οποίο ελέγχεται από υπολογιστή, καθορίζει το χρόνο και τη δόση της ακτινοβολίας και σταματά ανάλογα με τις ρυθμίσεις, ενώ το δεύτερο είναι επικουρικό, εφόσον το πρώτο για κάποιο λόγο δε λειτουργήσει σωστά. Στο υπολογιστικό σύστημα, γίνεται προσομοίωση της τελικής ακτινοβολίας για την ευκρίνεια της δόσης που θα εξέλθει από «την κεφαλή».

Η ποιότητα της δέσμης ελέγχεται από τρίτο ιονιστή, ο οποίος χρησιμοποιεί επτά ηλεκτρόδια που παρακολουθούν διαφορετικά μέρη του φάσματος της ακτινοβολίας. Τέλος, για να δοθεί στην ακτινοβολία το μέγεθος του όγκου προς λύση, υπάρχει κατευθυντήρας με φύλα βολφραμίου, τα οποία κινούνται αυτόνομα και σε συνεργασία με τον H/Y, παίρνουν οποιαδήποτε μορφή και σχήμα ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή.



Εικόνα 4. Αριστερά: Γραμμικός Επιταχυντής Halcyon Elite και Δεξιά: Γραμμικός Επιταχυντής Edge

Μέσω του Η/Υ αυτός ελέγχεται η συσκευή LINAC και τα φύλλα βολφραμίου. Έτσι ελαττώνονται τα δοσιμετρικά σφάλματα που θα προέκυπταν από την επιβράδυνση της επικοινωνίας.



Εικόνα 5. Αριστερά: Γραμμικός Επιταχυντής Elekta Versa και Δεξιά: Access Control

Επίσης εξασφαλίζεται ο συγχρονισμός ανάμεσα στην ακτινοβολία και στον πολύφυλλο κατευθυντήρα βολφραμίου για το τελικό σχήμα, (3). Τόσο για τα μηχανήματα Co-60 όσο και για τους Γ.Ε. υπάρχουν κανόνες, που έχουν θεσπιστεί από τον ΙΑΕΑ, (43). Για ένα μηχάνημα Co-60 απαιτείται χώρος τουλάχιστον 35m², ενώ για τους Γ.Ε. απαιτούνται τουλάχιστον 53 m².

Για αυτό το λόγο, το ελάχιστο εμβαδό δωματίου αυτών των μηχανημάτων ορίστηκε στα 49m². Επιπλέον, το δωμάτιο είναι καλυμμένο και χτισμένο από παχύ μπετόν ενώ η είσοδος μέσα σε αυτό γίνεται από διαδρόμους όχι ευθεία διαδρομή, επίσης με παχύ τοίχωμα, έτσι ώστε να μην υπάρχει

κίνδυνος διαρροής της ακτινοβολίας στον παρακείμενο χώρο. Υπάρχουν διαφορές όμως και στην ακτινοβολία των μηχανημάτων αυτών και στις ρυθμίσεις τους. Έτσι, το Co-60 ακτινοβολεί σε μέγιστο βάθος 5mm, ενώ ένας LINAC 6MV, ακτινοβολεί στα 16mm και πάνω ανάλογα με την ενέργεια του μηχανήματος. Επιπρόσθετα, ένας Γ.Ε. παρέχει μεγαλύτερη ευκρίνεια στη μορφή και στο σχήμα της ακτινοβολίας σε σχέση με τον Co-60. Έχει επίσης και μεγαλύτερη διείσδυση σε σχέση με τον δεύτερο. Έχει και μεγαλύτερη ισχύ στη δόση του που αγγίζει τα 4~6 Gy/min, όπου η δόση του Co-60 φτάνει τα 2,5 Gy/min και αυτό βέβαια σε καινούριο μηχάνημα το οποίο δεν έχει παρουσιάσει φθίνουσα πορεία στην πηγή του.

Διαφορές στους Γ.Ε. οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές παράγουν δέσμες ακτίνων -X πολλών ενεργειών, με αποτέλεσμα να μπορούμε να τις χρησιμοποιούμε με ασφάλεια και ακρίβεια σε διαφορετικά βάθη μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Η σύγκριση γίνεται μεταξύ μονοδεσμιακού γραμμικού επιταχυντή και Co-60 και όχι μεταξύ πολυδεσμιακού και Co-60. Ο πολυδεσμιακός πλέον προσφέρει πολύ περισσότερες θεραπείες, (1).

1.2.3 Τύποι Γραμμικών Επιταχυντών

Όλοι οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές προσφέρουν υψηλή ακρίβεια, με τις τεχνικές IMRT VMAT, IGRT και ΣΤΕΡΕΟΤΑΞΙΑΣ.

Ο Γραμμικός επιταχυντής Varian Halcyon. Ο ΓΕ της εταιρείας Varian, προσφέρει εξελιγμένη ΑΘ στους ασθενείς, υψηλής ποιότητας, η οποία καθοδηγείται από τεχνολογικό σύστημα έξυπνης σάρωσης και εντοπισμού του στόχου εξασφαλίζοντας κατά αυτό το τρόπο αποτελεσματική ακτινοβολία στον όγκο και μικρή έως μηδαμινή βλάβη στους παρακείμενους ιστούς. Με τις δυνατότητες του λογισμικού του συγκεκριμένου μηχανήματος, οι θεράποντες ιατροί είναι σε θέση κάθε στιγμή να ελέγχουν και να προσαρμόζουν τις παραμέτρους της ακτινοβολίας σε πραγματικό χρόνο, ουσιαστικά με τη μορφή του ποιοτικού ελέγχου.

Ο Γραμμικός επιταχυντής Varian Edge. Ο υπερσύγχρονος γραμμικός επιταχυντής της Αμερικάνικης εταιρείας Varian προσφέρει θεραπεία υψηλής ακρίβειας, καθώς παρακολουθείται ο ασθενής και η πορεία του όγκου προς ακτινοβολία καθημερινώς και σε πραγματικό χρόνο, ενώ προσφέρει ταχύτερο ρυθμό δόσης της ενέργειας.

Ο Γραμμικός επιταχυντής Elekta Versa HDTM υψηλού ρυθμού δόσης. Διαθέτει ταχύτητα και ακρίβεια στη σάρωση και στην ακτινοβολία του όγκου του ασθενούς, παρέχοντας ταυτόχρονα τεχνικές ακτινοβολίας όπως είναι η IMRT/VMAT, η στερεοτακτική ΑΘ (SRT) και στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS). Τέλος, διαθέτει τη δυνατότητα IGRT, (23).

Ο Γραμμικός επιταχυντής Synergy AgilityTM. ΓΕ τελευταίας γενιάς, που παρέχει τη δυνατότητα IGRT, καθώς και πληθώρα λειτουργιών που τον καθιστούν έναν από τους καλύτερους όσον αφορά την ακτινοβολία όγκων.

Το Μηχάνημα μεταφόρτισης βραχυθεραπείας Elekta Microselectron HDR. Εστιάζει στην καταπολέμηση των όγκων στον εγκέφαλο SRS, τόσο καλοηθών όσο και κακοηθών, καθώς παρέχει υψηλή ευκρίνεια και ακρίβεια <0.15mm στην κεφαλή του. Ανήκει στη βραχυθεραπεία.

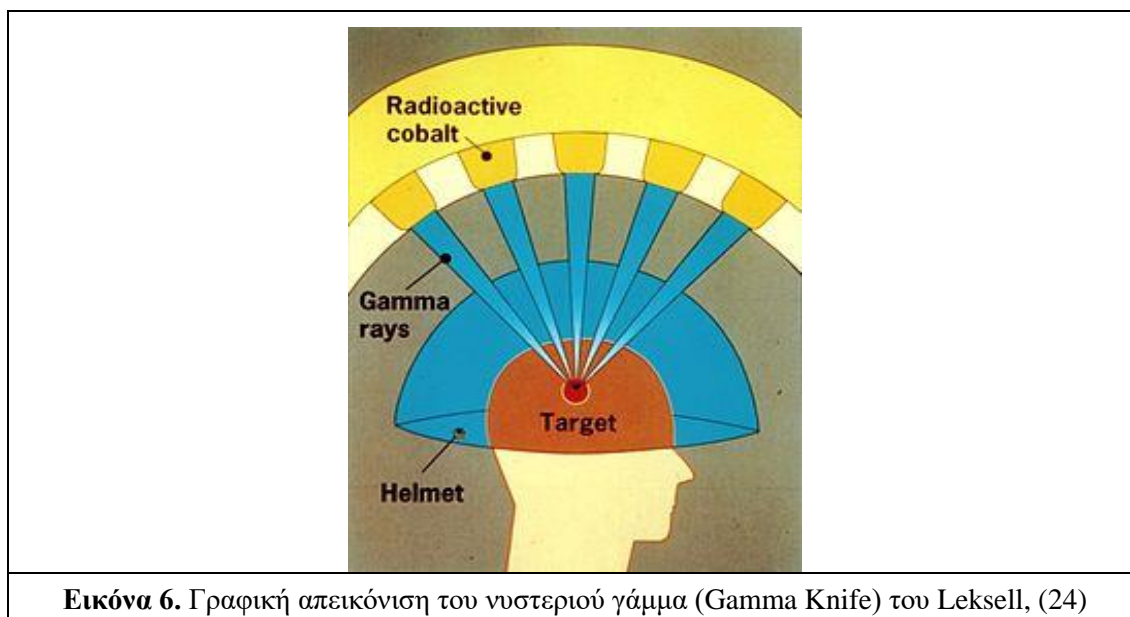
Gamma Knife. Παρόμοιο μηχάνημα ΑΘ όπως το Elekta Microselectron HDR, χρησιμοποιείται στην ακτινοχειρουργική, (24). Με ακτινοβολία μόνο στον εγκέφαλο χρησιμοποιώντας ακτίνες

γ, αφού πρόκειται για ένα σύστημα 201 πηγών κοβαλτίου 1mm, τοποθετημένες σε τόξο. Η συνολική θεραπεία του ασθενούς ολοκληρώνεται σε 1-5 συνεδρίες και πραγματοποιείται με μεγάλη ακρίβεια (ακρίβεια νυστεριού εξ ου και το όνομά του -Knife)

Σύστημα Διαχείρισης ασθενών ARIA και MOSAIQ. Λογισμικά συστήματα τα οποία παρέχουν την παρακολούθηση των ασθενών που υπόκεινται σε ΑΘ, με συλλογή και παροχή πληροφοριών, (7), (24), (32).

1.2.4 Ακτινοθεραπεία Προσαρμοσμένης Έντασης (ΠΕ) και (IMRT-VMAT-HYBRID 3D).

Είναι μια νέα σχετικά τεχνική που έχει εισαχθεί στην ΑΘ τα τελευταία χρόνια. Ειδικότερα η μέθοδος αυτή, δίνει τη δυνατότητα στον ιατρό/χειριστή να αναγνωρίσει το σημείο που βρίσκεται ο όγκος, να χαρτογραφήσει την γύρω περιοχή που υπάρχει υγιής ιστός και όργανα και βέβαια, να ρυθμίσει την ένταση της ακτινοβολίας όπως ακριβώς πρέπει, (26).



Εικόνα 6. Γραφική απεικόνιση του νυστεριού γάμμα (Gamma Knife) του Leksell, (24)

Σε αντίθεση με την απλή ΑΘ, η ΠΕ, μπορεί να εστιάσει και να ακτινοβολήσει σε ένα σημείο του σώματος, όμως η κάθε φωτεινή δέσμη αποτελείται από εκατοντάδες μικρότερες οι οποίες μπορεί να είναι διαφορετικής ισχύος η κάθε μία από την άλλη. Για παράδειγμα, σε έναν καρκίνο του προστάτη, στην περιοχή αυτή, υπάρχουν και άλλα όργανα όπως είναι η ουροδόχος κύστη, η οποία δεν έχει λόγο ακτινοβολήσης. Η μέθοδος αυτή, δίνει τη δυνατότητα να διεισδύει η ακτινοβολία στο επιθυμητό βάθος χωρίς να εκτίθενται τα γύρω όργανα σε έντονη ακτινοβολία-γ.

Η μέθοδος βασίζεται σε δύο αρχές: **α)**- Μη ομοιογενής και ίση ένταση των ακτινοβολιών και **β)**- Αντίστροφη υπολογιστική μελέτη. Λόγω της ανομοιογένειας ακτινοβολιών ίσης έντασης παρέχεται η δυνατότητα για έλεγχο σε κάθε σημείο του φάσματος της ακτινοβολήσης, καθιστώντας τη μέθοδο πολύ ασφαλή για τον παρακείμενο ιστό. Επιπλέον, επειδή ο όγκος δεν έχει ομοιόμορφο σφαιρικό σχήμα, αλλά ακανόνιστο σχήμα και πάχος, δεν χρειάζεται παντού την ίδια ένταση ακτινοβολήσης για την πρόκληση της καταστροφής του. Τα πλεονεκτήματα της ΠΕ είναι: η προσαρμοσμένη ακτινοβολία κατά σημεία, ειδικά σε κοίλες περιοχές, μεγαλύτερο

ποσοστό βιώσιμου ιστού, αυξομείωση της δόσης κατά βούληση και προστασία του παρακείμενου ιστού.

Τα μειονεκτήματα της ΠΕ είναι ότι απαιτούνται: αυξημένος κλινικός χρόνος για χαρτογράφηση-σχεδιασμό τόσο του όγκου όσο και των οργάνων, εξειδικευμένο πρόγραμμα και ποιοτικός έλεγχος, αυξημένος χρόνος εργασίας του μηχανήματος, αυξημένος χρόνος για σχεδιασμό του πρωτοκόλλου και τέλος συνολικά μεγαλύτερη δόση που θα ακτινοβοληθεί στον οργανισμό. Το δεύτερο στοιχείο σύγκρισης της ΠΕ σε σχέση με τη συμβατική ΑΘ, είναι ο αντίστροφος υπολογιστικός σχεδιασμός. Σε όλες τις τεχνικές ακτινοθεραπείας ο ιατρός Ακτινοθεραπευτής – Ογκολόγος είναι αυτός που σχεδιάζει την ακτινοβολητέα περιοχή και τα γειτονικά όργανα . Στην συνέχεια ο ακτινοφυσικός υπολογίζει τις γωνίες των δεσμών για να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα και εξαρτάται από τον υπεύθυνο θεράποντα ιατρό και για να σχεδιάσει από πριν τις παραμέτρους και την δόση της ακτινοβολίας, Η ΠΕ χρησιμοποιεί υπολογιστικά μοντέλα αφού εισάγουμε τη δόση του όγκου αλλά και τα όρια του δομικού ιστού. Κατά αυτό το τρόπο, υπολογίζεται με ακρίβεια και σαφήνεια, η ποσότητα και ο χρόνος στην κάθε περιοχή που πρέπει να ακτινοβοληθεί και μειώνονται στο ελάχιστο ΑΕ.

Κάθε μία από τις μικρότερες ακτινοβολίες, διαπερνάει τον ιστό, δημιουργώντας μια αρχική δόση κατανομής. Πραγματοποιείται αλλαγή στη στάθμιση μιας απλής ακτίνας και εφόσον τα αποτελέσματα εμφανιστούν αποδεκτά τότε καταγράφεται στον Η/Υ και προκύπτει καλύτερη κατανομή (feedback). Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται για κάθε μία από τις δευτερεύουσες μικρότερες ακτίνες μέσα σε ένα «κύκλο» και καταλήγει σε ένα βελτιωμένο πλάνο. Οι κύκλοι αυτοί συνεχίζονται μέχρις ότου τα αποτελέσματα που θα λαμβάνονται να μην επιδέχονται διόρθωσης, δηλαδή να είναι βέλτιστα. Η μέθοδος αυτή προαπαιτεί και μεγάλη εμπειρία από το υπεύθυνο προσωπικό για να φτάσει στο καλύτερο και ακριβέστερο αποτέλεσμα, (26).

1.2.5 Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία. (VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy).

Είναι η μέθοδος, κατά την οποία επίσης έχουμε διαχωρισμό, των επί μέρους μικροτέρας εντάσεως ακτινοβολιών, οπότε πλέον δεν απαιτείται καθορισμός του πλαισίου, στο οποίο ακτινοβολείται ο ασθενής, με αποτέλεσμα να απαιτείται λιγότερος χρόνος και μικρότερες δόσεις για την καταπολέμηση του όγκου. Με την τεχνική αυτή προσφέρεται η δυνατότητα της περιστροφής της κεφαλής του μηχανήματος γύρω από τον ασθενή και έτσι απαιτείται λιγότερος χρόνος. Σε σχέση με την IMRT, δε χρειάζεται προηγούμενο σχεδιασμό και ποιοτικό έλεγχο, τα οποία είναι χρονοβόρα και κοστοβόρα, ενώ δεν χρειάζεται η τοποθέτηση των μεμονωμένων οθονών, οι οποίες ακτινοβολούν επίσης μικρές δόσεις στον οργανισμό, (1) και (25).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2- ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΛΗ: ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ-ΡΑΔΙΟΛΥΣΗ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ

2.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία αλληλεπιδρά με τα στοιχεία της ύλης, σε χρονικές περιόδους πολύ μικρές των τάξεων 10^{-24} έως 10^{-14} του δευτερολέπτου. Η επίδραση αυτή στα κύτταρα οδηγεί σε βιολογικές βλάβες. Οι μηχανισμοί αυτοί που λαμβάνουν μέρος στις αλληλεπιδράσεις καθώς και οι μηχανισμοί φυσικοχημικών και βιολογικών διεργασιών αν και έχουν μελετηθεί εκτενώς - παραμένουν ακόμα σημεία που απαιτούν και άλλη έρευνα. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία, επιδρά στον ανθρώπινο ιστό, αρχικά στα κύτταρα και μέσω των κυττάρων στα όργανα, (33) και (34).

Πίνακας 2.1. Η αλυσίδα φαινομένων που οδηγούν σε βλάβες

Βιομοριακά Φαινόμενα Αλληλεπιδράσεις	Χρονική κλίμακα εξέλιξης
Έμμεση επίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας (X,γ,η*)	10^{-24} - 10^{-14} s
Άμεση επίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας (e,p,a)	10^{-16} - 10^{-14} s
Φυσικοχημικό στάδιο	
Δόση ενέργειας	10^{-12} - 10^{-8} s
Χημικές βλάβες	
Ελεύθερες ρίζες	10^{-7} s - ώρες
Βιομοριακές βλάβες	
Πρωτεΐνες, νουκλεϊνικά οξέα κ.α.	ms - ώρες
Πρώτα βιολογικά αποτελέσματα	
Κυτταρική απόπτωση, οργανικός θάνατος	Ώρες - εβδομάδες
Όψιμα βιολογικά αποτελέσματα	
Πρόκληση και εμφάνιση καρκίνου	Έτη

*Ακτινοβολία η: ακτινοβολία νετρονίων με τη μορφή ελεύθερων νετρονίων. Μέσω των φαινομένων της πυρηνικής σχάσης και σύντηξης, απελευθερώνονται ελεύθερα νετρόνια τα οποία ενώνονται με πυρήνες ατόμων και σχηματίζουν νέα ισότοπα, πάντοτε με την αποδέσμευση νέων ραδιενεργών σωματιδίων, (34) και (40).

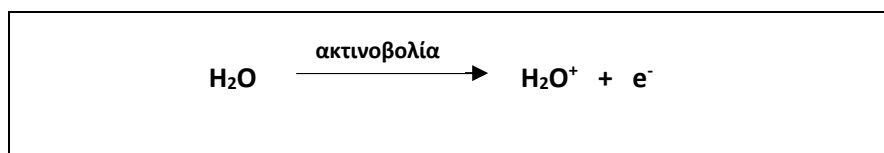
Άμεση δράση της ακτινοβολίας θεωρούμε ότι έχουμε όταν ένα άτομο ενός μορίου ιοντίζεται ή διεγείρεται από την προσπίπτουσα ακτινοβολία. Για χαμηλής ενέργειας φωτόνια εκτιμάται ότι 85% των βιολογικών επιδράσεων οφείλεται στην έμμεση δράση και 15% στην άμεση δράση της ακτινοβολίας. Οι δύο τύποι δράσεων προκαλούν βλάβη στα κύτταρα, αλλά με διαφορετικούς μηχανισμούς, (35).

Η **έμμεση δράση** της ακτινοβολίας στα βιολογικά μόρια συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη δημιουργία ελευθέρων ριζών (EP).

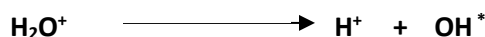
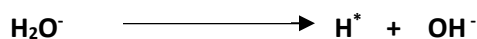
2.2 ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ- ΡΑΔΙΟΛΥΣΗ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ

Οι ΕΡ είναι άτομα ή μόρια ή συγκροτήματα ατόμων με ασύζευκτο ηλεκτρόνιο (e^-) στην εξωτάτη στιβάδα τους. Το e^- αυτό είναι ασύζευκτο όσον αφορά τις περιστροφές του (spin). Οι ΕΡ είναι δραστικές χημικά επειδή έχουν μεγάλη τάση να αντιδράσουν με άλλα μόρια ή ή με άλλες ελεύθερες ρίζες. ΕΡ Η ανάγκη απόσπασης ενός ξένου ηλεκτρονίου, ώστε το δικό τους μονήρες να καταστεί αδρανές ζεύγος είναι πολύ επιτακτική. Γι' αυτό ιονίζονται έτσι ώστε να αφαιρέσουν το ηλεκτρόνιο που τους λείπει, από κάποιο άλλο μόριο που θα μπορέσουν. Η απώλεια ηλεκτρονίων ονομάζεται οξειδωση κι όταν συμβαίνει μέσα στον έμβιο ιστό δύναται να επιφέρει σοβαρές βλάβες στην υγεία του ατόμου, (37).

Οι ΕΡ διαδραματίζουν αρνητικό ρόλο στη γήρανση, στην καρδιοπάθεια, στις φλεγμονώδεις παθήσεις στον καρκίνο και πολλές άλλες χρόνιες ασθένειες. Είναι εξαιρετικά δραστικές και αντιδρούν με βιομόρια στην περιοχή του κυττάρου που παράγονται. Μπορούν να καταστρέψουν τα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών αλλά και να επιφέρουν απευθείας αλλαγές στην έλικα του DNA προκαλώντας μεταλλάξεις, (38). Η ζώσα ύλη αποτελείται σε ποσοστό 70% από H_2O , η ιοντίζουσα ακτινοβολία θα περάσει από το δέρμα και θα προκαλέσει τη **ραδιόλυση του ύδατος**. Όταν το νερό εκτίθεται σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, ιοντίζεται και παράγεται ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο που αποσπάται με μεγάλη ταχύτητα και έτσι δημιουργείται θετικό ιόν νερού (H_2O^+):



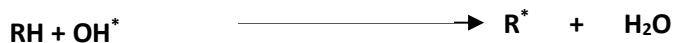
Το ηλεκτρόνιο προοδευτικά, μέσα από τη διαδρομή του στο νερό, συμμετέχει σε διάφορα φαινόμενα, δεσμεύεται από κάποιο μόριο νερού και εν συνεχεία θα δημιουργήσει αρνητικό ή θετικό ιόν νερού. Τόσο το θετικό όσο και το αρνητικό νεοσχηματισμένο ιόν νερού δίσταται και έτσι σχηματίζεται ένα νέο ιόν και μια ελεύθερη ρίζα. Έτσι προκύπτουν ελεύθερες ρίζες υδρογόνου και ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου.



*Το σημείο * υποδεικνύει το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο της ελεύθερης ρίζας.*

Οι ΕΡ αντιδρούν εύκολα με άλλες ελεύθερες ρίζες ή και μόρια νερού τα οποία μεταβάλλονται επίσης σε ελεύθερες ρίζες και ο χρόνος ζωής τους είναι της τάξης αρκετών εκατοντάδων μs. Η τιμή της μεταβιβαζόμενης ενέργειας ανά μονάδα απόστασης καλείται γραμμική μεταφορά ενέργειας (Linear Energy Transfer-LET).

Η τιμή της γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (Linear Energy Transfer, LET) θα καθορίσει ποια αντίδραση ή ποια σειρά αντιδράσεων θα λάβει χώρα. Εάν η τιμή LET είναι χαμηλή, η πυκνότητα ιοντισμών θα είναι μικρή, οπότε δύο διαδοχικοί ιοντισμοί θα απέχουν μεταξύ τους, επομένως και η στατιστική πιθανότητα ανασύνδεσης των ελεύθερων ριζών, για να σχηματίσουν H₂O θα είναι σχετικά μικρή. Εάν η τιμή LET είναι υψηλή, οι ιοντισμοί θα λαμβάνουν χώρα πολύ κοντά μεταξύ τους και η πιθανότητα σχηματισμού ελευθέρων ριζών υδρογόνου και ελευθέρων ριζών υδροξυλίου είναι πολύ μεγάλη. Αν συμβολίζουμε με RH μια τυχαία οργανική ένωση, τότε είναι πιθανή η αντίδραση:



Η οργανική ελεύθερη ρίζα (R^{*}), που προκύπτει είναι επίσης δραστική χημικά και αντιδρά εύκολα με άλλο οργανικό μόριο προκαλώντας αλυσιδωτές αντιδράσεις, (35).

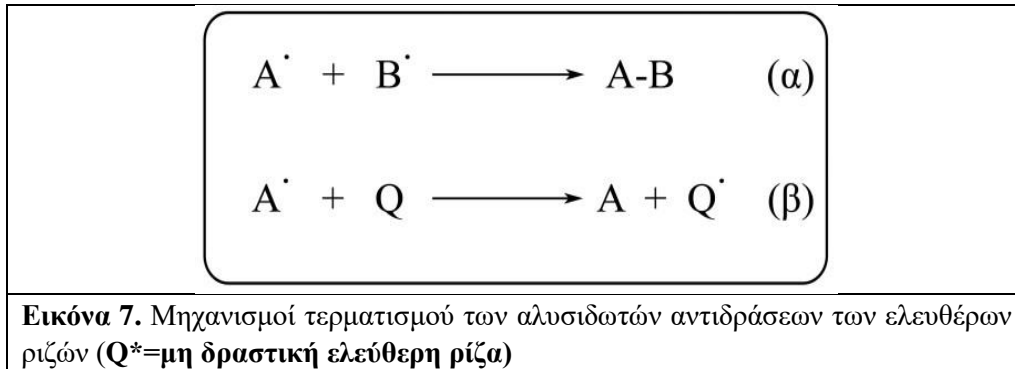
2.2.1 Επιπτώσεις στα κύτταρα από τη δημιουργία ελευθέρων ριζών.

Ανεξέλεγκτη δημιουργία EP στα κύτταρα θα είχε καταστροφικές συνέπειες λόγω της οξειδωτικής δράσης αυτών των ενώσεων. Οι EP μπορούν να αντιδράσουν και να οξειδώσουν όλα τα βασικά συστατικά του κυττάρου. Είναι σημαντικό ότι, μετά την αντίδραση μιας ελεύθερης ρίζας με ένα μόριο μη-ελεύθερη ρίζα, τουλάχιστον ένα από τα προϊόντα της αντίδρασης θα είναι εκ μια νέου σχηματισμένη ελεύθερη ρίζα. Η νέα ελεύθερη ρίζα αντιδρά περαιτέρω με τη σειρά της, σχηματίζοντας νέες ελεύθερες ρίζες. Έτσι δημιουργούνται αλυσιδωτές αντιδράσεις, οι οποίες, εάν δεν αναστέλλονταν με κάποιον τρόπο, θα είχαν ως αποτέλεσμα την πλήρη καταστροφή του βιολογικού υλικού.

Ο οργανισμός διαθέτει αντιοξειδωτικά συστήματα για την αντιμετώπιση των EP. Όμως όταν η παραγωγή EP είναι μεγάλη ή τα αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού παρουσιάζουν κάμψη ή συνδυασμός και των δυο τότε λέμε ότι το άτομο υφίσταται ισχυρό οξειδωτικό στρες. Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η κατάσταση του κυττάρου ή του οργάνου όπου η ισορροπία μεταξύ παραγωγής ελευθέρων ριζών και δράσης των αντιοξειδωτικών μηχανισμών έχει διαταραχθεί. Το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει ρόλο στη γένεση πολλών ασθενειών όπως το Alzheimer, το Parkinson, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι καρδιακές παθήσεις, η γήρανση αλλά και ο καρκίνος, (36). Οι αλυσιδωτές αντιδράσεις ελευθέρων ριζών μπορούν να σταματήσουν με δύο τρόπους, που φαίνονται στις Αντιδράσεις 6α και 6β.

Στην πρώτη περίπτωση (6α) δύο μόρια ελεύθερες ρίζες αντιδρούν μεταξύ τους, συνεισφέροντας από ένα ηλεκτρόνιο η καθεμία και σχηματίζοντας έναν ομοιοπολικό δεσμό, ενώ στη δεύτερη (6β) η ελεύθερη ρίζα (A[·]) αντιδρά με ένα άλλο μόριο Q, σχηματίζοντας μια νέα ελεύθερη ρίζα (Q[·]). Σ' αυτήν την περίπτωση, όμως, η ελεύθερη ρίζα της ένωσης Q είναι μία από τις εξαιρέσεις οι οποίες δεν είναι δραστικές και έτσι διακόπτεται η ακολουθία των αντιδράσεων. Οι πιθανότητες για την περίπτωση (6α) είναι εξαιρετικά μειωμένες, λόγω του ότι τα (A[·]) και (B[·]) είναι πολύ δραστικά μόρια και κατά συνέπεια, η συγκέντρωσή τους δεν είναι ποτέ τόσο υψηλή. Αντιδράσεις του τύπου

(6β) είναι κατ' εξοχήν υπεύθυνες για την αναστολή αλυσιδωτών αντιδράσεων ελευθέρων ριζών, που λαμβάνουν χώρα στα κύτταρα. Παρακάτω αναφέρεται παράδειγμα συνεργασίας των αντιοξειδωτικών συστημάτων του οργανισμού.



Σημαντικές ενώσεις με αντιοξειδωτικές ιδιότητες είναι: η υδατοδιαλυτή βιταμίνη C ή L-ασκορβικό οξύ, η λιποδιαλυτή βιταμίνη E ή α-τοκοφερόλη, που είναι υπεύθυνη κυρίως για την αναστολή των αλυσιδωτών αντιδράσεων υπεροξειδωσης των λιπιδίων, σε λιπόφιλες περιοχές των κυττάρων όπως η κυτταρική μεμβράνη. Στην περίπτωση αυτή, η σχηματιζόμενη ελεύθερη ρίζα της βιταμίνης E, η τοκοφεροξυρίζα μπορεί - εάν συσσωρευτεί- να προκαλέσει βλάβες στο βιολογικό υλικό. Μπορεί ωστόσο να αναγεννηθεί, πάνω στην υδρόφιλη πλευρά της επιφάνειας αυτών των σωματιδίων, αποδίδοντας το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στο ασκορβικό οξύ, με ταυτόχρονη οξείδωση του ασκορβικού οξέος, το οποίο θα αναγεννηθεί από άλλο αντιοξειδωτικό σύστημα που εντοπίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό-είτε αυτό το αντιοξειδωτικό σύστημα συντίθεται από αυτόν είτε λαμβάνεται εξωγενώς, (39).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3- ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΕ ΙΣΤΟΥΣ

3.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΛΙΚΑ

Οι βλάβες που μπορεί να προκληθούν σε ένα βιολογικό υλικό εξαρτάται από τη δόση της μεταβιβαζόμενης ενέργειας και από την απορροφούμενη ενέργεια. Εάν η δέσμη ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι σωματιδιακή, όσο μεγαλύτερο είναι το φορτίο των σωματιδίων της δέσμης και όσο μικρότερη είναι η ταχύτητα, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της μεταβιβαζόμενης ενέργειας, (42). Για παράδειγμα η ακτινοβολία-α, χαρακτηρίζεται από χαμηλή ταχύτητα κίνησης λόγω της μεγάλης μάζας του σωματιδίου α και του θετικού φορτίου +2. Τα ηλεκτρόνια (ακτινοβολία-β) έχουν μεγάλη ταχύτητα, μικρή μάζα και φορτίο -1. Από τις δύο ακτινοβολίες η ακτινοβολία-α έχει μεγαλύτερη LET συγκριτικά με την ακτινοβολία-β.

Δέσμες νετρονίων ή πρωτονίων είναι ακτινοβολίες με υψηλή τιμή LET συγκριτικά με δέσμες φωτονίων X ή ακτινοβολίας-γ. Η τιμή της LET εκφράζεται σε keV/μm ιστού. Όταν αυξάνεται η τιμή της LET, δηλαδή ο αριθμός της δημιουργίας ιοντισμών ανά μονάδα μήκους της διαδρομής της ακτινοβολίας, αυξάνει και η βλαπτική επίδραση της ακτινοβολίας. Για την εκτίμηση της δραστηριότητας κάθε ακτινοβολίας ως προς τις βλάβες που μπορεί να προκαλέσει στο βιολογικό σύστημα έχει εισαχθεί, η έννοια της Σχετικής Βιολογικής Επίδρασης (Relative Biological Effectiveness - RBE).

Πίνακας 3.1. Εξάρτηση της LET από το είδος ακτινοβολίας.

Είδος ακτινοβολίας	Παράγοντας ποιότητας (Q.F)	LET σε νερό (keV/μm)
X- και γ- ακτινοβολία	1	<3.5
Ηλεκτρόνια	1	7
Πρωτόνια, νετρόνια	23	5
A- ακτινοβολία, βαρείς πυρήνες	20	>175

Η RBE σχετίζεται άμεσα με την LET. Για πολύ υψηλές πυκνότητες ιοντισμών, δηλαδή για πολύ υψηλές τιμών της LET, η RBE ελαττώνεται διότι γίνεται "σπατάλη" ιοντισμών. Είναι γνωστή η εξάρτηση της RBE από την LET, (43). Η μονάδα με την οποία μετράται η δόση ακτινοβολίας σε έμβιο ιστό ονομάζεται Gray (Gy, cGy). 1 Gy στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων, ισοδυναμεί με την απορρόφηση ενός Joule ακτινοβολίας ανά κιλό ύλης.

3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ ΚΑΙ ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Επίδραση της ακτινοβολίας στις πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες αποτελούν την οργανική βάση του κυτταροπλάσματος. Η ευαισθησία του κυττάρου στην ακτινοβολία έχει συνδεθεί με τους κυτταροπλασματικούς δείκτες και ειδικότερα με το κλάσμα του όγκου του πυρήνα προς τον όγκο του κυτταροπλάσματος. Όσο μεγαλύτερος είναι ο κυτταροπλασματικός όγκος σε σχέση με τον όγκο του πυρήνα, τόσο πιο ακτινοάντοχο είναι το κύτταρο.

Οι πρωτεΐνες σχηματίζουν τα κύτταρα, οι ορμόνες ρυθμίζουν τη μεταβολική δραστηριότητα, τα αντισώματα και τα ένζυμα είναι απαραίτητα για πολλές βιοχημικές αντιδράσεις. Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από αλυσίδες αμινοξέων με πεπτιδικούς δεσμούς. Ο πεπτιδικός δεσμός δημιουργείται μεταξύ της αμινομάδας του ενός αμινοξέος και της καρβοξυλικής ομάδας του επόμενου. Η αμινομάδα είναι το πιο ακτινοευαίσθητο τμήμα του αμινοξέος επειδή συνδέεται με την καρβοξυλική ομάδα, που είναι πολύ λιγότερο.

Η μεγάλη ακτινοβόληση των ενζύμων μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη με την έννοια της απενεργοποίησης των ενζύμων. Το ποσοστό της μη αναστρέψιμης απενεργοποίησης σχετίζεται με την διαλυτότητα των ενζύμων. Τα ένζυμα καθίστανται ανενεργά εξ' αιτίας της επίδρασης των ελευθέρων ριζών, που προκαλούνται από την έμμεση ακτινοβόληση.

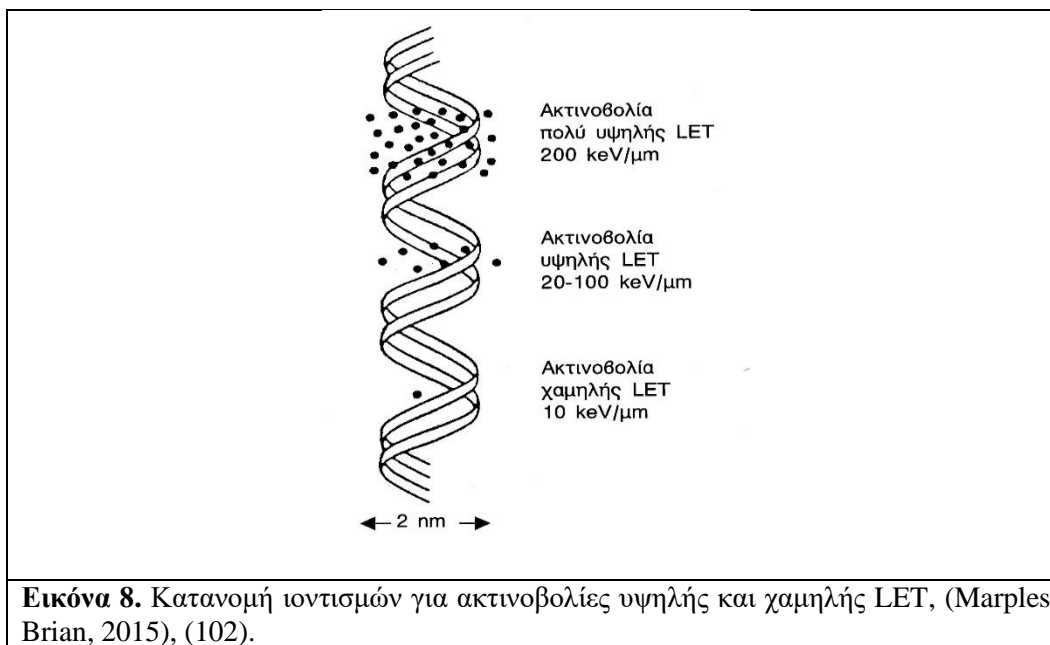
Πίνακας 3.2 Ταξινόμηση ακτινοβιολογικών βλαβών

Επίπεδο βιολογικής οργάνωσης	Επιδράσεις
Μοριακό	Βλάβες στα μακρομόρια (ένζυμα, DNA, RNA), στις μεταβολικές διαδικασίες
Υποκυττάριο	Βλάβες στις κυτταρικές μεμβράνες, στον κυτταρικό πυρήνα, τα χρωμοσώματα, στα μιτοχόνδρια και τα λυσοσώματα
Κυτταρικό	Βλάβες στην κυτταρική διαίρεση, κυτταρικός θάνατος, μετάπτωση σε κακοήθεια
Ιστός, όργανο	Βλάβες στο ΚΝΣ, στον μυελό των οστών, στο γαστρεντερικό σύστημα, κλπ και πρόκληση καρκίνου
Οργανισμός	Θάνατος, μείωση χρόνου ζωής
Πληθυσμός	Μεταβολές στα γενετικά χαρακτηριστικά λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια και τα χρωμοσώματα

Επίδραση ακτινοβολίας στα λίπη. Η επίδραση της ακτινοβολίας στα λίπη είναι οξειδωτική και μετατρέπει τα λίπη σε οργανικά υπεροξειδία. **Επίδραση της ακτινοβολίας στα νουκλεϊνικά οξέα.** Τα μακρομόρια των νουκλεϊνικών οξέων DNA και RNA αποτελούνται από βάσεις αζώτου που συνδέονται με σάκχαρα ενωμένα με φωσφορικές ομάδες.

Το DNA που αποτελείται από δεσοξυριβονουκλεοτίδια και το RNA από ριβονουκλεοτίδια. Κάθε δεσοξυριβονουκλεοτίδιο αποτελείται από ένα μόριο σακχάρου, τη δεσοξυριβόζη, ένα μόριο φωσφορικού οξέος και ένα μόριο αζωτούχου οργανικής βάσης. Οι αζωτούχες βάσεις που βρίσκονται στο μόριο του DNA είναι τέσσερις: Αδενίνη, Γουανίνη, Θυμίνη και Κυτοσίνη, οι οποίες συμβολίζονται με τα γράμματα A, G, T, C αντίστοιχα, (11) και (12).

Η επίδραση της ακτινοβολίας στο DNA μπορεί να προκαλέσει: θραύση δεσμών μεταξύ των πολυνουκλεοτιδίων στην μία έλικα ή και στις δύο, καταστροφή των βάσεων, θραύση των υδρογονοδεσμών μεταξύ των βάσεων που βρίσκονται απέναντι στις δυο έλικες ή και διασταυρούμενη συνένωση στην ίδια έλικα τόσο των πρωτεϊνών όσο και άλλων μορίων.



Ορισμένες από τις μεταβολές μπορεί να είναι αναστρέψιμες και να επιδιορθωθούν από το ίδιο το βιολογικό σύστημα, (45). Εάν συμβεί διαχωρισμός ή διασταυρούμενη σύνδεση με άλλα νουκλεϊνικά οξέα/ πρωτεΐνες, τότε η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη, οπότε το μακρομόριο και το κύτταρο πεθαίνει.

Επίδραση της ακτινοβολίας σε υδατάνθρακες. Οι υδατάνθρακες είναι ενώσεις που αποτελούνται από άνθρακα, οξυγόνο και υδρογόνο. Συνδυασμοί σακχαριτών σχηματίζουν τα άμυλα, το γλυκογόνο κλπ. Αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης των πολυσακχαριτών είναι διασπάσεις (αποδομήσεις) και πολυμερισμοί. Γενικά η ακτινοβολία διασπά τις μεγάλες οργανικές αλυσίδες.

Επίδραση της ακτινοβολίας στην κυτταρική μεμβράνη. Η κυτταρική μεμβράνη, το ενδοπλασματικό δίκτυο, τα μιτοχόνδρια, το λυσοσωμάτιο, οι πυρηνικές μεμβράνες, το οργανίδιο Golgi αποτελούν δομικά στοιχεία του κυττάρου και υπάρχει άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Ένας από τους ρόλους της κυτταρικής μεμβράνης είναι η ρύθμιση της ανταλλαγής της ύλης μεταξύ του ενδοκυττάρου και του εξωκυττάρου χώρου. Σε αρκετές περιπτώσεις η ακτινοβολία επηρεάζει την κυτταρική μεμβράνη. Έχει διαπιστωθεί ότι δόση της τάξης των 10 Gy σε ζώα, προκαλεί μείωση της αγωγιμότητας του νευρικού παλμού σε μεμονωμένα περιφερειακά νεύρα. Η διάδοση του δυναμικού δράσης είναι αποτέλεσμα της διάχυσης των ιόντων νατρίου και καλίου από την μεμβράνη του άξονος του νευρώνα. Οι μεταβολές στην ηλεκτρική δραστηριότητα του νευρώνα που παρατηρούνται λόγω ακτινοβόλησης είναι αποτέλεσμα της μεταβολής της διαπερατότητας της μεμβράνης του νευρώνα. Αποδεδειγμένη βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες προκαλείται στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου των θηλαστικών. Δόση 30 Gy προκαλεί επιπέδωση της επιφάνειας των εντερικών λαχνών και δημιουργία οιδήματος που ερμηνεύεται ως αδυναμία της κυτταρικής μεμβράνης να ελέγχει τους ηλεκτρολύτες.

Επίδραση της ακτινοβολίας στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Το ενδοπλασματικό δίκτυο είναι το σύστημα των μεμβρανών, το οποίο εκτείνεται σε όλο το κυτταρόπλασμα και στο οποίο δραστηριοποιούνται πολλά ενζυμικά συστήματα. Όταν η μεμβράνη καταστραφεί, για παράδειγμα από την επίδραση της ακτινοβολίας, η ενζυμική δραστηριότητα μειώνεται. Επίσης στο ενδοπλασματικό δίκτυο προσφύονται και τα ριβοσώματα.

Επίδραση της ακτινοβολίας στα λυσοσώματα. Τα λυσοσώματα περιέχουν επίσης ενζυμικά συστήματα. Κάποια από τα ένζυμα διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην διάσπαση των θρεπτικών συστατικών καθώς και στην εξάλειψη ξένων ουσιών που ευρίσκονται μέσα στο κύτταρο. Η άκαιρη αποδέσμευση αυτών των καταβολικών ενζύμων σε σχέση με την καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης λόγω ακτινοβολίας, μπορεί να είναι καταστροφική για το κύτταρο. Η δράση των λυσοσωμάτων ακολουθεί αμέσως μετά την ακτινοβολήση. Φαινόμενα όπως η αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης των λυσοσωμάτων κατά πέντε με έξι φορές έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της λυσοσωματικής ενζυμικής δραστηριότητας. Ακτινοβολήση με δόση 8.5 Gy με ενέργεια ακτινοβολίας Co-60, μετά από 1-3 ώρες ανιχνεύεται λυσοσωματική ενζυμική δραστηριότητα σε σπληνικά κύτταρα καθώς και σε κύτταρα του θύμου αδένου. Τα ελεύθερα λυσοσωμικά ένζυμα μπορούν να καταστρέψουν πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες και νουκλεϊνικά οξέα.

Επίδραση της ακτινοβολίας στα μιτοχόνδρια. Στα μιτοχόνδρια λαμβάνει χώρα η οξειδωτική φωσφορυλίωση για την αποθήκευση ενέργειας στο κύτταρο υπό μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Για τη μιτοχονδριακή λειτουργία πρέπει οι μιτοχονδριακές μεμβράνες να είναι άθικτες. Τα ένζυμα στις μεμβράνες είναι διευθετημένα με απόλυτη σειρά, οπότε εάν η ακτινοβολία δημιουργήσει κάποια ασυνέχεια θα διαταραχθεί η λειτουργία των μιτοχονδρίων. Τόσο η δομή όσο και η λειτουργία των μιτοχονδρίων επηρεάζονται σημαντικά ακόμα και από μέτριες δόσεις ακτινοβολίας. Κύτταρα που περιέχουν μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων μέσα στο κυτταρόπλασμα είναι περισσότερο ακτινοάντοχα, σε σχέση με κύτταρα που διαθέτουν μικρό αριθμό μιτοχονδρίων. Δόση της τάξης των 10 Gy σε ηπατικά κύτταρα, μετατρέπει το σχήμα των μιτοχονδρίων σε σφαιρικά με αποτέλεσμα σημαντικό ποσοστό να εκφυλιστούν, οπότε μειώνεται η οξειδωτική φωσφορυλίωση σε ποσοστό 50%. Δόση της τάξης των 0.25 Gy στο θύμο αδένου έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.

Δομή του κυττάρου. Επίδραση της ακτινοβολίας σε κυτταρικό επίπεδο. Όλα τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται με μιτωτική διαδικασία προκειμένου να σχηματίσουν νέους ιστούς. Εξαιρέση αποτελεί το σπέρμα και το ωάριο τα οποία σχηματίζονται με την διαδικασία της **μείωσης**. Η μείωση διαφέρει από την μίτωση. Κατά την μείωση λαμβάνουν χώρα δύο διαδοχικές κυτταρικές διαιρέσεις στις οποίες το χρωμοσωμικό συμπλήρωμα διπλασιάζεται μόνο μια φορά κατά τρόπο που ο κάθε γαμέτης συνεισφέρει τα μισά από τα απαιτούμενα χρωμοσώματα, (19) και (20). Ο συνολικός αριθμός χρωμοσωμάτων εξασφαλίζεται από συνεισφορά και των δύο γαμετών. Ο ρυθμός διαίρεσης όλων των κυττάρων δεν είναι ο ίδιος. Στον άνθρωπο τα κύτταρα ορισμένων

ιστών, από ένα ηλικιακό όριο και μετά, δεν διαιρούνται ποτέ, όπως είναι ο νευρικός ιστός. Άλλα κύτταρα διαιρούνται σπάνια όπως τα ηπατικά. Υπάρχουν και άλλα κύτταρα που διαιρούνται συνέχεια όπως είναι τα κύτταρα του μυελού των οστών και του δέρματος. Η μελέτη των επιδράσεων της ακτινοβολίας στην μίτωση οδήγησε τους **Bergonie και Tribondeau** στην **διατύπωση του ομώνυμου θεωρήματος όπου "η ακτινοευαισθησία των κυττάρων είναι ανάλογη της αναπαραγωγικής τους ικανότητας και αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησής τους**. Σημειώνεται ότι υπάρχουν αποκλείσεις από το παραπάνω θεώρημα. Οι προκαλούμενες αλλαγές στην μίτωση λόγω ακτινοβολίας ταξινομούνται σε δύο στάδια:

1. Καθυστέρηση στην διαδικασία της μίτωσης, που ακολουθείται όμως από φυσιολογική μίτωση. Η καθυστέρηση σημαίνει ότι έχει δημιουργηθεί κυτταρική βλάβη, η οποία τελικά αποκαθίσταται. Αυτό μπορεί να συμβεί εάν δοθεί μικρή δόση ακτινοβολίας στην φάση της πρόφασης (πριν την έναρξη της μίτωσης). Η καθυστέρηση μπορεί να οφείλεται σε αναστολή της σύνθεσης DNA.
2. Πλήρης αναστολή της μίτωσης, έτσι ώστε το κύτταρο συνεχίζει να υπάρχει και να λειτουργεί μερικώς, χωρίς όμως να μπορεί να διαιρεθεί. Τα "στείρα" αυτά κύτταρα ίσως αντιπροσωπεύουν τη λεγόμενη "στείρα υπολειπόμενη κακοήγη νόσο", που μπορεί να παρατηρηθεί κατά την ΑΘ.

Θάνατος του κυττάρου. Το κύτταρο μετά από ακτινοβόληση μπορεί να υποστεί τρία είδη βλαβών που μπορούν να το οδηγήσουν σε θάνατο: ο μιτωτικός ή γενετικός θάνατος, ο θάνατος της μεσόφασης και ο ακαριαίος θάνατος.

Ο θάνατος του κυττάρου μετά από μια ή περισσότερες διαιρέσεις ονομάζεται μιτωτικός ή γενετικός θάνατος. Η δόση ακτινοβολίας που προκαλεί το θάνατο στην φάση αυτή είναι μικρότερη από την δόση που θα απαιτηθεί για να προκληθεί θάνατος στην φάση της μεσόφασης. Τα κύτταρα που πρόκειται να πεθάνουν δεν διαιρούνται ή διαιρούνται με πολύ αργό ρυθμό. Θα εκφυλιστούν μετά από μια ή περισσότερες διαιρέσεις.

Η αύξηση του μεγέθους του κυττάρου οφείλεται στην διατήρηση της μεταβολικής του δραστηριότητας που συνεχίζει να συνθέτει πυρηνικά οξέα DNA και RNA. Στην προσπάθεια του να αντισταθμίσει την αδυναμία διαίρεσης του, το δημιουργούμενο γιγαντοκύτταρο δεν διαιρείται και σιγά-σιγά πεθαίνει.

Ο κυτταρικός θάνατος που επέρχεται πολλές ώρες μετά την επίδραση της ακτινοβολίας, χωρίς να έχει προηγηθεί διαίρεση του κυττάρου, ονομάζεται θάνατος της μεσόφασης. Ο τύπος αυτού του θανάτου επέρχεται όταν έχει πολυμεριστεί το DNA και υπάρχει καταστροφή του πυρήνα. Η δόση ακτινοβολίας που μπορεί να προκαλέσει τον κυτταρικό θάνατο στην φάση της μεσόφασης εξαρτάται από το είδος του κυττάρου. Τα λεμφοκύτταρα είναι αρκετά ακτινοευαίσθητα και καταστρέφονται με λίγες εκατοντάδες cG (cGy=0.01 Gy), ενώ τα κύτταρα των οστών είναι λιγότερο ακτινοευαίσθητα.

Καταστολή της αύξησης του αριθμού των κυττάρων. Αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης των κυττάρων είναι η καταστολή της αριθμητικής τους αύξησης. Η ακτινοβολία διακόπτει την μίτωση,

οπότε ο αριθμός των κυττάρων μειώνεται. Τα κύτταρα με υψηλή μιτωτική δραστηριότητα είναι ακτινοευαίσθητα. Υπάρχουν και οι εξαιρέσεις όπως είναι το μελάνωμα και το οστεογενές σάρκωμα, είναι όγκοι που χαρακτηρίζονται από υψηλή μιτωτική δραστηριότητα, αλλά είναι ακτινοάντοχοι. Αντίθετα τα λεμφοκύτταρα και τα σεμινώματα, παρά την μικρή μιτωτική δραστηριότητα τους είναι ακτινοευαίσθητα.

Χρωμοσωμικά αποτελέσματα. Η ακτινοβόληση των χρωμοσωμάτων μπορεί να προκαλέσει χρωμοσωμικές συσσωματώσεις, πυρηνική νηματοποίηση και χρωμοσωμικές διαφοροποιήσεις. Τα γονίδια των χρωμοσωμάτων μπορεί να απενεργοποιηθούν, να αναδιπλασιαστούν ή να καταστραφούν. Η βλάβη στα χρωμοσώματα είναι η αιτία θανάτου για τα διαιρούμενα κύτταρα.

Ποσοτικοποίηση των επιδράσεων της ακτινοβολίας. Για την εκτίμηση της θνησιμότητας μετά από έκθεση σε ακτινοβολία κυτταροκαλιεργειών ή ομάδων πειραματόζωων υπάρχει η έννοια της δόσης θανάτου (Lethal Dose -LD). Με το σύμβολο LD₅₀ αναφέρεται ως η δόση με την οποία ακτινοβολούμενος ένας ομοιογενής πληθυσμός, θα έχει σαν αποτέλεσμα το θάνατο του 50% του πληθυσμού. Με το σύμβολο LD_{50/30} αναφέρεται ως η δόση με την οποία ακτινοβολούμενος ένας ομοιογενής πληθυσμός, θα έχει σαν αποτέλεσμα το θάνατο του 50% του πληθυσμού μέσα σε χρονικό διάστημα 30 ημερών.

3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΕ ΙΣΤΟΥΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ.

Στην ΑΘ, η βλάβη που προκαλείται εξαρτάται από την δόση που δέχεται το όργανο-στόχος, τον ρυθμό δόσης, το χρονικό διάστημα μέσα στον οποίο χορηγείται η δόση (ημέρες ή εβδομάδες) και από το μέγεθος της ακτινοβολούμενης περιοχής, (14).

Όσο αφορά το μέγεθος της ακτινοβολούμενης περιοχής, όσο μεγαλύτερο είναι το πεδίο, τόσο μεγαλύτερη και η βλάβη, (44). Ο ρυθμός δόσης, ο οποίος εκφράζεται σε cGy/min ή cGy/s είναι ουσιαστικός παράγοντας που διαμορφώνει εν μέρει τη συμπεριφορά του ακτινοβολούμενου ιστού ως προς την ακτινοευαισθησία.

3.3.1 Ακτινοευαισθησία

Παρ' όλο που οι βιολογικές επιδράσεις της ακτινοβολίας στους ιστούς είναι όμοιες, η ευαισθησία και η απόκριση του κάθε οργάνου στην ακτινοβολία ποικίλει. Το κάθε όργανο, όσο αφορά την βλάβη την οποία υφίσταται μπορεί να διαφέρει ανάλογα.

Η έννοια της ακτινοευαισθησίας συνδέεται με την τελική ακτινική βλάβη. Κύτταρα μπορεί να είναι ακτινοάντοχα βάσει του κριτηρίου της ακτινικής βλάβης, αλλά να παρουσιάζουν ακτινοευαισθησία βάσει άλλου κριτηρίου. Η βιοχημική βάση της ακτινοευαισθησίας των καρκινικών κυττάρων αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Οι Bergonie και Tribondeau, το 1906 διετύπωσαν τους ομώνυμους κανόνες ακτινοευαισθησίας ιστών.

Η ακτινοευαισθησία των ιστών είναι:

1. Ανάλογη της μεταβολικής δραστηριότητας. Κύτταρα με υψηλή μεταβολική δραστηριότητα είναι ακτινοευαίσθητα.
2. Ανάλογη του ρυθμού παλλαπλασιασμού των κυττάρων και τον αναπτυξιακό ρυθμό των ιστών. Αυξανόμενου του ρυθμού πολλαπλασιασμού αυξάνει και η ακτινοευαισθησία.
3. Αντιστρόφως ανάλογη με τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Τα λιγότερα διαφοροποιημένα κύτταρα είναι περισσότερο ακτινοευαίσθητα σε σχέση με κύτταρα υψηλής διαφοροποίησης.
4. Αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία των κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο. Τα νεότερα κύτταρα είναι πιο ακτινοευαίσθητα από τα παλαιότερα.

Η ακτινοβολία περιορίζει σημαντικά την ικανότητα του κυττάρου για αναδιπλασιασμό. Καταστολή της αναπαραγωγικής δραστηριότητας επιφέρει ελάττωση της πυκνότητας του ιστού σε κύτταρα. Τα κύτταρα κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την ακτινοευαισθησία τους:

1. Πρόδρομα κύτταρα. Είναι κύτταρα στελέχη, μιτωτικά ενεργά, που αντικαθιστούν γηρασμένα κύτταρα και επιδεικνύουν υψηλή ακτινοευαισθησία.
2. Διαφοροποιημένα κύτταρα. Είναι στελέχη κυττάρων που έχουν διαιρεθεί με ειδικά χαρακτηριστικά, επιδεικνύουν ακτινοευαισθησία.
3. Ωριμα κύτταρα. Είναι κύτταρα με μικρή μιτωτική δραστηριότητα, επιτελούν λειτουργίες του κυττάρου, επιδεικνύουν χαμηλή ακτινοευαισθησία.

3.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ

Αιμοποιητικό σύστημα. Το αιμοποιητικό σύστημα μπορεί να θεωρηθεί ως ένα βιολογικό δοσίμετρο και τούτο λόγω του ότι τόσο ο μυελός των οστών, όσο η σπλήνα αλλά και οι λεμφαδένες είναι όργανα εξαιρετικά ακτινοευαίσθητα. Η παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων επηρεάζεται από την ακτινοβόληση. Τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος είναι σχετικά ακτινοάντοχα σε σχέση με τα πρόδρομα ερυθροκύτταρα. Τα λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκύτταρα) είναι πολύ πιο ευαίσθητα και όταν καταστραφούν είναι από τα πρώτα έμμορφα συστατικά του αίματος που απομακρύνονται από την κυκλοφορία. Τα λεμφοκύτταρα απομακρύνονται πρώτα και στην συνέχεια ακολουθούν τα κοκκιοκύτταρα, (48).

Στην συνέχεια μειώνεται ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα) και ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Η μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων είναι ένας βιολογικός δείκτης της ποσότητας της ακτινοβολίας στην οποία έχει εκτεθεί το αιμοποιητικό σύστημα. Ο φυσιολογικός μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων στον άνθρωπο είναι περίπου $2100/\text{mm}^3$.

Τα λεμφοκύτταρα, μετά από ακτινοβόληση εξαφανίζονται γρήγορα, επειδή έχουν χρόνο ημιζωής περίπου 2 ημέρες, ενώ τα ερυθροκύτταρα έχουν χρόνο ημιζωής περίπου 120 ημέρες. Επομένως τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας δεν είναι σύντομα εμφανή. Μπορεί να επέλθει ο θάνατος χωρίς

να υπάρχει μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μετά από ακτινοβολήση, μείωση των λεμφοκυττάρων στα επίπεδα της τάξης των 100-200/mm³ μέσα σε 12 -24 ώρες, σημαίνει ότι η δόση ακτινοβολίας που ακτινοβολήθηκε το άτομο είναι πιθανά θανατηφόρα. Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στα επίπεδα των 500/mm³ στις πρώτες 24-48 ώρες, είναι ένδειξη για κακή πρόγνωση. Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων παραμείνει μετά την ακτινοβολήση στο επίπεδο των 1000/mm³ η πρόγνωση είναι καλή. Εάν βεβαίως ο αριθμός τους αυξηθεί μετά την πρώτη εβδομάδα, αυτό είναι πολύ σημαντική ένδειξη ότι θα επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Η αιμορραγία σχετίζεται άμεσα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την επίδραση της ακτινοβολίας στα τριχοειδή αγγεία, δεδομένου ότι η ακτινοβολία προκαλεί και μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Αιμορραγία παρατηρείται όταν τα επίπεδα των αιμοπεταλίων είναι τάξης των 20.000 αιμοπετάλια /mm³. (Ο αριθμός των αιμοπεταλίων φυσιολογικά είναι στα επίπεδα 240.000 αιμοπετάλια /mm³). Το πλάσμα αίματος είναι ακτινοάντοχο και δεν παρατηρούνται μεταβολές στα συστατικά του μετά από ακτινοβολήση. Για ολοσωματική ακτινοβολήση της τάξης αρκετών χιλιάδων cGy δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην πίεση του αίματος και το κλάσμα εξώθησης.

Κυκλοφορικά προβλήματα μπορούν να επέλθουν με μικρότερες ποσότητες ακτινοβολίας λόγω καταστροφής ιστών στο αγγειακό σύστημα και από την ευθραυστότητα των αγγειακών τοιχωμάτων καθώς και από απόφραξη αγγείων. Η απόφραξη αγγείων είναι η αιτία της γάγγραινας στα άκρα των ακτινοβολημένων ατόμων. Μετά την ακτινοβολήση υπάρχει ένας μηχανισμός που αποφράσσει τον αυλό των αγγείων με κύτταρα του ενδοθηλίου. Άλλος μηχανισμός που δρα μετά την ακτινοβολήση είναι ότι η ακτινοβολία καταστρέφει κύτταρα του ενδοθηλίου που δημιουργούν προοδευτικά ίζημα, το οποίο μεταφέρεται στον αυλό του αγγείου και το οποίο στην συνέχεια απομακρύνεται από το ήπαρ και τον σπλήνα. Πριν από τον σχηματισμό του ιζήματος, η παρουσία των κατεστραμμένων κυττάρων διεγείρει τα υγιή κύτταρα του ενδοθηλίου να πολλαπλασιαστούν. Πολλές φορές παράγονται περισσότερα κύτταρα από όσα καταστρέφονται, που έχει αποτέλεσμα την υπερβολική συσσώρευση κυττάρων ενδοθηλίου, προκαλώντας απόφραξη. Ο μηχανισμός ονομάζεται υπεραντισταθμιστική υπερπλασία.

Άλλοι μηχανισμοί απόφραξης των τριχοειδών αγγείων που δρουν οφείλονται σε τοπικές φλεγμονές, σε διεργασίες θρόμβωσης και στον σχηματισμό ινών στα σημεία των κατεστραμμένων κυττάρων. Η συνισταμένη όλων των μηχανισμών έχει αποτέλεσμα την πτωχή αιματική ροή στο τριχοειδές αγγείο ή το αρτηρίδιο. Τα κύτταρα της ακτινοβοληθείσας περιοχής πεθαίνουν λόγω έλλειψης οξυγόνου και λόγω κακής αιμάτωσης. Συχνά η μόνη θεραπεία είναι ο ακρωτηριασμός.

Αναπαραγωγικό σύστημα. Οι γενετικοί αδένες (οι ωοθήκες στις γυναίκες και αντίστοιχα οι όρχεις στους άνδρες) είναι ιστοί πολύ ακτινοευαίσθητοι. Μετά από ακτινοβολήση των αδένων, συμβαίνουν μεταλλάξεις και διαφοροποιήσεις στα χρωμοσώματα είτε του ωαρίου είτε του σπέρματος. Αποτέλεσμα της ακτινοβολήσης μπορεί να είναι η στειρότητα. Η στειρότητα μπορεί να είναι μόνιμη ή παροδική. Και οι δύο βαθμοί στειρότητας συμβαίνουν σε μικρότερες δόσεις στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Παροδική στειρότητα συμβαίνει σε θηλυκά θηλαστικά μετά από έκθεση της τάξης των 200 cGy. Μόνιμη στειρότητα μπορεί να επέλθει από εκθέσεις σε δόσεις της

τάξης των 300 cGy. Στην περίπτωση άρρενος θηλαστικού έχουμε παροδική στειρότητα όταν οι όρχεις εκτεθούν σε δόσεις μεγαλύτερες των 300 cGy. Μόνιμη στειρότητα επέρχεται μετά από έκθεση της τάξης των 1000 cGy.

Τα πιο ακτινοευαίσθητα στοιχεία σε θηλυκά θηλαστικά είναι το ωάριο και τα πρόδρομα θυλακιώδη κύτταρα. Στα άρρενα θηλαστικά η σπερματογονία είναι η πιο ακτινοευαίσθητη φάση της ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων. Στα άρρενα θηλαστικά, μετά την έκθεση, δεν υπάρχει σημαντική απώλεια της κινητικότητας του σπέρματος και αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης σπερματικών ανωμαλιών. Ξεχωριστό χαρακτηριστικό στα άρρενα θηλαστικά είναι η δυνατότητα για πλήρη ορχική αναγέννηση μετά την ακτινοβόληση καθώς και η δυνατότητα σχηματισμού λειτουργικών σπερματοζωαρίων. Σε τομείς όπου γίνεται χρήση ιοντίζουσών ακτινοβολιών, οι επαγγελματίες εργαζόμενοι με ιοντίζουσες ακτινοβολίες καθώς και οι ακτινοθεραπευτικοί ασθενείς ανησυχούν συνήθως για την πιθανότητα πρόκλησης στειρότητας ή σεξουαλικής ανικανότητας λόγω έκθεσης τους σε ακτινοβολία.

Με τον όρο στειρότητα ονομάζουμε τη μη ηθελημένη ολική ανικανότητα για αναπαραγωγή. Σεξουαλικότητα ορίζεται η ικανότητα για τον άρρενα να επιτελέσει τη σεξουαλική πράξη. Η ανθρώπινη σεξουαλική ικανότητα πάντως δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την ακτινοβόληση, εκτός αν πρόκειται για θανατηφόρες δόσεις. Η σεξουαλική ικανότητα μπορεί να επηρεαστεί από αίσθημα κακουχίας σε συνεργασία με ακτινική ασθένεια καθώς και από ψυχολογικούς παράγοντες που ενέχονται σχεδόν πάντα σε εκθέσεις ακτινοβολίας οποιουδήποτε βαθμού. Πάντως η ακτινοβολία από μόνη της δεν προκαλεί ανικανότητα, διότι η ακτινοβόληση των όρχεων περιορίζει μεν την σπερματογένεση, αλλά δεν επηρεάζει τις ορμονικές εκκρίσεις, επομένως η σεξουαλική ικανότητα διατηρείται.

Λεμφικό σύστημα. Ο σπλήνας, οι λεμφαδένες και ο θύμος αδένας είναι όργανα του λεμφικού συστήματος και παρουσιάζουν υψηλή ακτινοευαισθησία. Ο θύμος αδένας παρουσιάζει υψηλή ακτινοευαισθησία, αντίδραση που προκαλείται από την υψηλή συγκέντρωση των λεμφοκυττάρων. Ο σπλήνας, σε χρόνο μικρότερο της μιας ώρας από την ακτινοβόληση του, έστω και σε χαμηλές δόσεις, παρουσιάζει αναστολή μιτώσεων. Στην συνέχεια ακολουθεί σύντομα σοβαρή βλάβη στα λεμφοκύτταρα. Άλλο αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης του σπλήνα είναι η απώλεια του σπληνικού βάρους. Η απώλεια αυτή αποτελεί ένα ευαίσθητο δείκτη για την εκτίμηση της δόσης ακτινοβολίας στην οποία έχει εκτεθεί το όργανο. Η ακτινοβόληση του σπληνός σχετίζεται άμεσα με την παύση παραγωγής ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων. Τα πρόδρομα κύτταρα είναι τελείως ατροφικά. Οι λεμφαδένες και οι λεμφικοί ιστοί, σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας παρουσιάζουν υψηλή ακτινοευαισθησία, ανάλογα με την ποσότητα ακτινοβολίας που έχουν δεχτεί ή αναδομούνται αυτόματα ώστε να αποκτήσουν πάλι την λειτουργία τους ή διογκώνονται και γίνονται οίδηματικοί ή και αιμορραγικοί.

Βλεννογόνος του γαστρεντερικού. Ο βλεννογόνος του στόματος, του ορθού και του αναπνευστικού συστήματος έχει σχετικά μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στην ακτινοβολία. Στην στοματική κοιλότητα οι διάφορες περιοχές παρουσιάζουν διαφορετική ανθεκτικότητα. Η ράχη της

γλώσσας, η βάση της γλώσσας και οι παρειές έχουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα σε σχέση με την μαλακή υπερώα και το έδαφος του στόματος. Η πρώτη διαταραχή στην ακτινοβολία του στοματικού επιθηλίου είναι η διαταραχή της γεύσης. Στην ακτινοβολία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος παρατηρείται απώλεια της λειτουργικότητας του ακτινωτού μυός. Στην ακτινοθεραπεία οι διαταραχές αυτές εμφανίζονται μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες. Συνοδά φαινόμενα είναι η υπεραιμία, η απώλεια της φυσιολογικής ολισθηρότητας του βλεννογόνου και η βραχνάδα στην φωνή.

Δευτέρου βαθμού βλάβη που προκαλείται από την ακτινοβολία είναι η βλεννογονίτιδα συνοδευόμενη από σχηματισμό λεπτής άσπρης ταινίας που ονομάζεται ψευδομεμβράνη. Οι βλάβες του βαθμού αυτού παρουσιάζονται σπάνια και μόνο αν η ακτινοβολία χορηγηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μετά την ακτινοβολία, το πρώτο φαινόμενο που συμβαίνει είναι η παύση της μίτωσης, οίδημα, εκφυλιστικές αλλοιώσεις και νέκρωση των κυττάρων του επιθηλίου του βλεννογόνου. Τα πρώιμα αυτά φαινόμενα είναι υπεύθυνα για το γαστρεντερικό σύνδρομο της ακτινικής ασθένειας.

Η συμπτωματολογία του γαστρεντερικού συνδρόμου είναι η ανορεξία, η ναυτία, οι έμετοι και η διάρροια. Συνυπάρχουν λειτουργικές μεταβολές που περιλαμβάνουν μείωση της έκκρισης πεψίνης, αύξηση της παραγωγής βλέννας από το λεπτό έντερο. Αύξηση της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος καθώς και κακή εντερική απορρόφηση. Σε περίπτωση μεγαλύτερης έκθεσης σε ακτινοβολία, το έντερο παρουσιάζει εκτεταμένες φλεγμονές και παράγονται βλεννώδη κύτταρα. Η διάρροια που οφείλεται στο γαστρεντερικό σύνδρομο εμφανίζεται λεπτή και βλεννώδης. Είναι δυνατόν να παρουσιαστεί μέλαινα. Η διάρροια συνήθως ελέγχεται με συμπτωματική θεραπεία. Ο έμετος ως σύμπτωμα είναι αναμενόμενος μετά από μικρές δόσεις ακτινοβολίας και είναι σημαντικής διαγνωστικής σημασίας. Η πρώιμη εμφάνιση των εμέτων είναι συνήθως ένδειξη σχετικά μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας και προάγγελος κακής πρόγνωσης και έκβασης. Το σύμπτωμα του εμέτου έχει διαγνωστική σημασία για να αποκλειστούν ψυχοσωματικές αιτίες.

Φακός του οφθαλμού. Το περισσότερο ακτινοευαίσθητο τμήμα του οφθαλμού είναι ο φακός. Η επίδραση της ακτινοβολίας στον φακό του οφθαλμού είναι η ανάπτυξη καταρράκτη. Ο καταρράκτης σχηματίζεται με την ανάπτυξη και εγκατάσταση βαθμού αδιαφάνειας στον φακό που οδηγεί σε σημαντική υποβάθμιση της όρασης. Η ανάπτυξη του καταρράκτη μπορεί να εντοπίζεται σε ορισμένη περιοχή ή σε σημεία επάνω στον φακό. Σε περίπτωση πλήρους αδιαφάνειας δεν εισέρχεται φως και επέρχεται σταδιακά τύφλωση.

Ο φακός του οφθαλμού δεν αιματώνεται. Συνίσταται από ινώδη κύτταρα και καλύπτεται μπροστά από επιθήλιο. Εάν τα κύτταρα του φακού καταστραφούν από την ακτινοβολία, δεν υπάρχει μηχανισμός για να τα αφαιρέσει και να τα απομακρύνει. Συσσωρεύονται κατεστραμμένα κύτταρα, τα οποία σχηματίζουν αδιαφανείς ίνες και βαθμιαία εγκαθίσταται ο καταρράκτης.

Ήδη από τους επιζήσαντες στην Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι, υπήρχε η εκτίμηση ότι για την ανάπτυξη του καταρράκτη δεν απαιτούνται μεγάλες δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Για την ανάπτυξη καταρράκτη υπάρχει κατώφλιο δόσης επάνω από το οποίο αναπτύσσεται ο

καταρράκτης. Σήμερα το ετήσιο όριο ακτινοβολήσης του οφθαλμού για τους επαγγελματικά εργαζόμενους μειώθηκε από 150 mSv/y σε 20 mSv/y .

Καρδιά. Το μυοκάρδιο είναι ακτινοάντοχος ιστός. Η ακτινοβολήση της καρδιάς προκαλεί ίνωση και παραγωγή περικάρδιου υγρού. Επηρεάζονται περισσότερο οι στεφανιαίες αρτηρίες, λόγω σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας. Η δόση στην καρδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4000-5000 cGy.

Ήπαρ. Η ακτινοβολήση του ήπατος είναι δυνατόν να προκαλέσει θρόμβωση της κεντρικής φλέβας. Είναι δυνατόν να προκληθεί βλάβη στα ηπατοκύτταρα και να προκληθεί αιμορραγία. Η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3000-3500 cGy.

Πνεύμονες. Η ακτινοβολήση των πνευμόνων προκαλεί την ακτινική πνευμονίτιδα που έχει αποτέλεσμα την πρόκληση αλλοιώσεων στα τοιχώματα που βρίσκονται οι πνευμονικές κυψελίδες και την συσσώρευση φυσαλίδων? στα αεροθηλάκια. Η ακτινική πνευμονίτιδα εκδηλώνεται με μορφή πνευμονικού οιδήματος και προκαλεί αναπνευστικά προβλήματα και πυρετό. Συγγενές σύνδρομο της ακτινικής πνευμονίτιδος είναι η πνευμονική ίνωση. Η σοβαρότητα της πνευμονικής ίνωσης εξαρτάται από την ποσότητα της έκθεσης στην ακτινοβολία. Η ακτινική πνευμονίτις, ανάλογα με την έκθεση των πνευμόνων χωρίζεται σε τρεις φάσεις:

1. Στην φάση των αλλοιώσεων, όπου παρατηρείται υπεραιμία και αυξημένο δίδρωμα, συνοδευόμενο από εκφύλιση των λεμφοθυλακίων. Συνοδό φαινόμενο είναι ο βήχας με φλέγμα και συμβαίνει στις πρώτες ημέρες της ακτινοθεραπείας και ιδιαίτερα εάν οι αρχικές δόσεις είναι υψηλές. Για τον λόγο αυτό η εφάπαξ δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 700 cGy, ενώ η κλασματοποιημένη δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4000-4500 cGy.
2. Εκφυλιστικό στάδιο, όπου οι πνευμονικές κυψελίδες διογκώνονται και οιδηματοποιούνται.
3. Αναγεννητικό στάδιο, όπου η αύξηση του συνδετικού ιστού στο πνευμονικό παρέγχυμα προκαλεί ινώδεις αλλοιώσεις. Στις εκτεταμένες βλάβες των πνευμόνων είναι πιθανό να εγκατασταθεί μόνιμη εκτεταμένη ίνωση.

Νεφροί. Η επίδραση της ακτινοβολίας στα νεφρά προκαλεί αλλοιώσεις που ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: στις οξείες και τις χρόνιες. Για ακτινοβολήση νεφρών με δόσεις αρκετά υψηλότερες των 400 cGy μπορεί να παρουσιαστεί υπέρταση, οξεία σπειραματονεφρίτιδα, πρωτεϊνουρία ή ακόμα και νεφρική ανεπάρκεια.

Οι χρόνιες αλλοιώσεις μπορεί να είναι αποτέλεσμα προηγηθείσας οξείας μετακτινικής νεφρίτιδας. Στα εργαστηριακά ευρήματα συγκαταλέγονται η πρωτεϊνουρία, η αυξημένη ουρία αίματος, η παρουσία κυλίνδρων στην γενική ούρων. Στα κλινικά ευρήματα συγκαταλέγονται η υπέρταση και η αναιμία, ενώ στα ιστολογικά ευρήματα εικόνα αγγειακής βλάβης και υαλινοποίησης των σπειραμάτων.

Κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα αποτελέσματα της ακτινοβόλησης του κεντρικού νευρικού συστήματος προκαλούνται συνήθως από εντοπισμένη ακτινοβόληση. Για εντοπισμένα πεδία, η ακτινοβολία προκαλεί μόνιμη βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης. Για τον εγκέφαλο η βλάβη είναι η ισχαιμία. Ο εγκέφαλος είναι περισσότερο ακτινοευαίσθητος σε σχέση με την σπονδυλική στήλη.

Εντοπισμένη έκθεση του κεντρικού νευρικού συστήματος με μερικές δεκάδες Gy καταστρέφει τους νευρώνες προκαλώντας δυσλειτουργία των ζωτικών νευρικών κέντρων, οπότε επέρχεται και ο θάνατος.

Η αντίδραση του νευρικού ιστού στην ακτινοβολία σε θεραπευτικές δόσεις εξαρτάται από παράγοντες όπως είναι η ακτινοβολούμενη περιοχή, η δόση, το μέγεθος του πεδίου, από την ωρίμανση του ακτινοβολούμενου ιστού, από το είδος του κυττάρου και από προ-υπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις.

Έμβρυο. Το έμβρυο είναι πολύ ακτινοευαίσθητο διότι έχει όλα τα χαρακτηριστικά του νόμου των Bergonie και Tribondau. Τα κύτταρα του εμβρύου είναι αδιαφοροποίητα στο αρχικό στάδιο της ανάπτυξης και υφίστανται μίτωση με εξαιρετικά υψηλό ρυθμό. Τα εμβρυϊκά κύτταρα επέχουν θέση γεννητόρων για εκατομμύρια άλλα κύτταρα, οπότε οποιαδήποτε βλάβη σε αυτά θα πολλαπλασιαστεί. Η πιθανότητα πρόκλησης βλαβών εξαρτάται από την ηλικία της ενδομήτριου ζωής του εμβρύου, (49).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4- ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

4.1 ΓΕΝΙΚΑ

Η βλάβη που παρουσιάζεται στο δέρμα του ασθενή που υποβάλλεται σε ΑΘ, είναι διμερής. Είναι κύρια (πρωτεύουσα) και δευτερογενής, η οποία (δευτερογενής) ταξινομείται σε τοπική, γενική, οξεία και απώτερη. Η κύρια βλάβη αφορά την καταστροφή των κυττάρων του όγκου και εξαρτάται από το ρυθμό αναπαραγωγής αυτών, δηλαδή τη μιτωτική ικανότητα του οργανισμού, την αιμάτωση και την οξυγόνωση, (47) και (50).

Η δευτερογενής βλάβη αφορά στους παρακείμενους ιστούς. Διακρίνεται σε τοπική και γενική. Τοπική βλάβη είναι εκείνη η οποία οφείλεται στη διαταραχή λειτουργίας υγιούς ιστού και οργάνου, όπως φλεγμονή στο στόμα (στοματίτιδα) λόγω ακτινοβόλησης σιελογόνων αδένων σε καρκίνο της τραχηλο-προσωπικής χώρας.

Γενική βλάβη είναι αυτή που προέρχεται από τον συνδυασμό που θα ακολουθηθεί, όσον αφορά το πρωτόκολλο θεραπείας (μυελοκαταστολή, ανοσοκαταστολή, διαταραχές γαστρεντερικού, κα). Η οξεία ακτινική βλάβη αφορά σε επιπλοκές οι οποίες εμφανίζονται πολύ σύντομα από την ΑΘ, συνήθως κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας ή από τις πρώτες εβδομάδες και μετά. Αφορούν στα υγιή κύτταρα, τα οποία αναπαράγονται συνεχώς. Η βλάβη αυτή εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της ακτινοβόλησης όπως το πεδίο εφαρμογής, η ημερήσια δόση που εφαρμόζεται αλλά και εάν έχει προηγηθεί ή ταυτόχρονα γίνεται χρήση χημειοθεραπείας. Οι οξείες βλάβες παρουσιάζουν παροδικότητα και υποχωρούν γρήγορα, με την κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση, συνήθως σε κάποιες ημέρες ή εβδομάδες εφόσον έχει διακοπεί η ΑΘ, (46).

Υποξείες (μετ)-ακτινικές βλάβες, αφορούν τα κύτταρα και τον ιστό που αναπαράγονται με αργό ρυθμό όπως είναι οι πνεύμονες σε περίπτωση πνευμονίτιδας. Μπορεί να εμφανιστούν σε μερικές εβδομάδες αλλά μπορεί ακόμη και σε έξι μήνες ή και έτος. Περιορίζονται εύκολα και αποφεύγονται ολοκληρωτικά όταν γίνεται σωστός σχεδιασμός πρωτοκόλλου της ακτινοθεραπείας. Εφόσον η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας είναι σταθερή, άλλοι παράγοντες που επιδρούν στην ακτινοευαισθησία των κυττάρων, όπως: η ποιότητα της ακτινοβολίας, ο ρυθμός με τον οποίο χορηγείται η δόση, η τάση του οξυγόνου, η φάση την οποία βρίσκεται ο κυτταρικός κύκλος, οι ουσίες οι οποίες είναι ακτινοευαισθητοποιείς - για παράδειγμα το αντικαρκινικό φάρμακο σισπλατίνη και τέλος εφόσον η ακτινοθεραπεία διαιρεθεί σε χρονικά διαστήματα μέσα στην ίδια ημέρα., πχ εφαρμογή ΑΘ 2-3 φορές την ημέρα με διαστήματα 6~8 ωρών αντίστοιχα.

4.2 ΔΕΡΜΑ

Το δέρμα γενικά είναι ανθεκτικό όργανο στην εφαρμογή της ΑΘ και η όποια επίδραση της ακτινοβολίας εξαρτάται από την περιοχή, που θα ακτινοβοληθεί, την αιμάτωση του σημείου, το μέγεθος της περιοχής ακτινοβόλησης, το χρώμα της ακτινοβλούμενης περιοχής και την ύπαρξη συστηματικού νοσήματος, (47).

4.2.1 Ακτινική Δερματίτιδα

Η ακτινική δερματίτιδα (ΑΔ) σταδιακά εκδηλώνεται με ερύθημα, στη συνέχεια με ξηρή απολέπιση και τελικά με υγρή απολέπιση (αφορά δόσεις των 55~60 Gy). Σε μεγαλύτερες δόσεις που αφορούν όμως σε επιφανειακή ΑΘ, θα εκδηλωθούν βλάβες όπως νέκρωση, τηλεαγγειεκτασίες και ίνωση του υποδόριου ιστού. Από δόση ισχύος 20 Gy και ανώτερη παρατηρείται εμφάνιση αλωπεκίας (απόπτωση τριχών).

Στην οξεία κατάσταση, μπορεί να εμφανισθεί ερύθημα, απολέπιση, έλκος και πόνος. Στη χρόνια ακτινοδερματίτιδα, μπορεί να παρατηρηθεί ατροφία μαλακών μορίων, αλωπεκία και δυσκαμψία. Η Α/Δ μπορεί να καθυστερήσει τα πρωτόκολλα ογκολογικής θεραπείας και να μειώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής. Οι παράπλευρες βλάβες της ΑΘ στους υγιείς ιστούς στο πεδίο ακτινοβολίας, που περιβάλλει την περιοχή της κακοήθειας αποτελούν σημαντικό πρόβλημα. Ποσοστό άνω του 95% των ασθενών που λαμβάνουν ΑΘ αναπτύσσουν μέτριες, έως σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Στην οξεία φάση μετά την έκθεση στην ακτινοβολία, το δέρμα γίνεται τοπικά ερυθματώδες και μπορεί να εξελκωθεί και να αποκολληθεί.

Η υπερέκκριση κυτοκινών και οι ινοφλεγμονώδεις οδοί, που αυτο-ρυθμίζονται αυξητικά, λόγω της ακτινοβολίας, μπορεί να προκαλέσουν ίνωση, το χαρακτηριστικό γνώρισμα μίας χρόνιας βλάβης της ΑΘ. Η δερματική ίνωση μεταβάλλει τη μορφή, τη λειτουργία και την αισθητική εμφάνιση του δέρματος. Η αρχική ΑΔ διαμορφώνεται μετά από καιρό σε Μετακτινική Δερματίτιδα (ΜΔ). Τα κριτήρια σταδιοποίησης της ΑΔ σύμφωνα με την Ομάδα Ραδιοθεραπευτικής Ογκολογίας είναι τα εξής, (53):

- 0)- Καμία οπτική αντίδραση
- 1)- Ερύθημα
- 2)- Ξηρή απολέπιση
- 3)- Υγρή αλλά εντοπισμένη απολέπιση
- 4)- Υγρή και γενικευμένη απολέπιση
- 5)- Νέκρωση του δέρματος

Τα κριτήρια σταδιοποίησης της ΑΔ σύμφωνα με το Διεθνές Ινστιτούτο Καρκίνου (N.C.I.) Η.Π.Α ταξινομούνται ανάλογα με τις προκαλούμενες βλάβες ως εξής, (103, (104) .

- 1)- Ήπια, ασυμπτωματικά ή με ήπια συμπτώματα, απαιτείται μόνο κλινική ή διαγνωστική διάγνωση, δεν χρειάζεται ιατρική παρέμβαση.
- 2)- Μέτρια βλάβη, ελάχιστη, τοπική ή μη επεμβατική παρέμβαση χρειάζεται, ενδεχομένως να περιορίζεται η ποιότητα ζωής λόγω απαγόρευσης δραστηριοτήτων του ασθενούς.
- 3)- Έντονη ή ιατρικώς σημαντική βλάβη που δεν θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, όμως ενδείκνυται η εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση νοσηλείας και η απαγόρευση δραστηριοτήτων στον ασθενή.
- 4)- Βλάβες που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς και απαιτείται επείγουσα παρέμβαση και τελικά,
- 5)- Θάνατος

4.2.2 Μετακτινική δερματίτιδα

Η εμφάνιση της ΜΔ, σχετίζεται με προδιαθεσικούς παράγοντες, οι οποίοι συνδέονται με βλάβη στο σύστημα των κυτοκινών (προφλεγμονώδεις και προϋνωτικές). Οι παράγοντες αυτοί, είναι τόσο γενετικοί όσο και επίκτητοι, σε συνδυασμό με αρτηριακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια οστεομυελίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, όγκους στο δέρμα και φλεβικό έλκος. Οι εσωτερικοί παράγοντες μπορεί να είναι: η ηλικία, η εθνότητα, το φύλο, η κακή διατροφή, η τοποθεσία, το στάδιο του καρκίνου και οι απορρέουσες ασθένειες, όπως η συστηματική φλεγμονή. Οι εξωτερικοί παράγοντες είναι το είδος και η συνολική δόση ΑΘ, η έκταση της περιοχής προς ακτινοβολήση και η τεχνική της ΑΘ που θα εφαρμοσθεί. Τα ανατομικά και φυσιοπαθολογικά χαρακτηριστικά του δέρματος είναι επίσης καθοριστικά για την αντίδρασή του σε εξωτερικούς παράγοντες όπως η ΑΘ. Το ανθρώπινο δέρμα επηρεάζεται από το περιβάλλον και είναι μέρος που δισεκατομμύρια μικροβιολογικές κοινότητες μαζί συνιστούν ένα μοναδικό οικοσύστημα το οποίο σε μόνιμη βάση επηρεάζει την ανοσία του οργανισμού.

Η χρόνια ΜΔ μπορεί να εμφανιστεί από μήνες έως αρκετά χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συχνές κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπο- ή υπερμελάγχρωση, ατροφία δέρματος, ίνωση, συστολή μαστού (αν πρόκειται για ΑΘ μαστού) και τηλεαγγειεκτασίες. Τηλαγγειεκτασίες του μαστού που προκύπτουν από ακτινοθεραπεία (RIBT, radio induced breast telangiectasias) προκύπτουν δευτεροπαθώς από μειωμένη ή ανεπαρκώς υποστηριζόμενη αγγείωση στον ακτινοβολημένο μαστό, δέρμα και ιστό, και έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται στο 7,8–31,4% των ακτινοβολούντων ασθενών με καρκίνο του μαστού, (55), (57) και (58). Οι απομονωμένες ή διάχυτες τηλεαγγειεκτασίες που εμφανίζονται κατά μήκος του μαστού μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής (HR-QOL health related quality of life) μέσω της φυσικής δυσφορίας, αντιληπτής παραμόρφωσης και της αισθητικής δυσαρέσκειας.

Η δερματική ίνωση μεταβάλλει τη μορφή, τη λειτουργία και την αισθητική εμφάνιση του δέρματος. Οι μετακτινικές βλάβες, διαχωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες, ανάλογα με τη χρονική σχέση, που έχουν με την ΑΘ:

- α)-** Οξείες διαταραχές: τους πρώτους 1,5-6 μήνες μετά την ΑΘ, στην οποία περιλαμβάνεται η περίοδος, κατά την οποία ο ασθενής λαμβάνει ΑΘ,
- β)-** Υποξείες διαταραχές: 6 – 12 μήνες μετά την ΑΘ και
- γ)-** Καθυστερημένες διαταραχές: Αυτές ακολουθούν την προηγούμενη περίοδο.

Οι μετακτινικές διαταραχές εμφανίζονται μεν με καθυστέρηση, αλλά εξελίσσονται για μεγάλο χρονικό διάστημα, μετά το τέλος της ΑΘ. Η περιοχή που ακτινοβολείται, παρουσιάζει τη μεγαλύτερη βλάβη στο αγγειακό της δίκτυο. Έτσι τα φυσιολογικά - κατά τα άλλα - κύτταρα χάνουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα, ενώ στην περιοχή δυσλειτουργούν οι μηχανισμοί άμυνας και επούλωσης. Έχει αποδειχθεί πως οι ακτινοβοληθέντες έμβιοι ιστοί διατρέχουν για πάντα κίνδυνο εμφάνισης μετακτινικών βλαβών, (50). Ισχύει γενικά πως επηρεάζονται όλοι οι ιστοί που βρίσκονται στο σημείο ακτινοβολήσης.

Αν και έχει περιγραφεί ένας αριθμός θεραπευτικών επιλογών, καμία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πρόληψη ή στην αναστροφή της μετακτινικής ίνωσης του δέρματος, που

μπορεί να προκληθεί από την ΑΘ. Πρόσφατες κλινικές και προκλινικές μελέτες έχουν καταδείξει τα οφέλη του αυτόλογου μοσχεύματος λίπους (AFG, autologous fat grafting) στη θεραπεία του RIF (Radio Induced Fibrosis - ίνωση λόγω ΑΘ). Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για αναπλαστικούς σκοπούς και όλο και περισσότερο το λίπος αναγνωρίζεται, ότι ασκεί αναγεννητικές επιδράσεις στον ιστό, μέσα στον οποίο μεταμοσχεύεται.

Πίνακας 4.1. Η συμπτωματολογία της μετακτινικής δερματίτιδος, σε τάξεις

Βαθμός	Κλινική Εμφάνιση
ΤΑΞΗ 0 ΒΑΘΜΟΣ grade	Κανονικό δέρμα. Καμμία ορατή μεταβολή στο δέρμα
ΤΑΞΗ 1 ΒΑΘΜΟΣ grade	Θυλακιώδες, αχνό ή θαμπό ερύθημα. αποτρίχωση; ξηρή απολέπιση, μειωμένη εφίδρωση. Μπορεί να εμφανιστεί ήπιο τράβηγμα του δέρματος και κνησμός. Σε πιο σκουρόχρωμους τύπους δέρματος, η πληγείσα περιοχή μπορεί να φαίνεται ελαφρώς πιο σκούρα
ΤΑΞΗ 2a Grade ΒΑΘΜΟΣ	Τρυφερό ή έντονο κόκκινο ερύθημα και ξηρή απολέπιση. Το δέρμα μπορεί να δίνει την αίσθηση τραβήγματος, πόνου και φαγούρας. Σε πιο σκούρες επιδερμίδες, η περιοχή θα φαίνεται πιο σκούρα.
ΤΑΞΗ 2b	Αποσπασματική, υγρή απολέπιση. Κίτρινα, ωχρά ή πράσινα εξιδρώματα μπορεί να είναι ορατά στην επιφάνεια. Υπάρχει και πόνος και οίδημα.
ΤΑΞΗ 3	Κατά συρροή υγρή απολέπιση, πέραν των πτυχών του δέρματος. Κίτρινα, ωχρά ή πράσινα εξιδρώματα γίνονται ορατά στην επιφάνεια. Οίδημα με λακκούβες. Πιθανή εμφάνιση αιμορραγίας.
ΤΑΞΗ 4	Εξέλκωση και νέκρωση (Ulceration and necrosis)

Σε ακτινοβολημένο δέρμα, τα μοσχεύματα λίπους μπορούν να αμβλύνουν την οξεία φλεγμονή και να επιβραδύνουν/αναστρέφουν την εξέλιξη της χρόνιας Μετακτινικής Δερματίτιδας. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το λίπος αναγεννά το υπερκείμενο δέρμα και τον μαλακό ιστό δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, αλλά θεωρείται ότι καθοδηγούνται από τα λιπώδη στρωματικά κύτταρα (ASCs, Adipose Stromal Cells) του στρωματικού αγγειακού κλάσματος (SVF, Stromal Vascular Fraction) του λιπώδους ιστού. Τα ASCs έχουν ισχυρή παρακρινική σηματοδοτική δράση και είναι επίσης πολυδύναμα και ικανά να διαφοροποιούνται, σε έναν αριθμό μεσεγχυματικών κυτταρικών σειρών, (51) και (52).

4.2.3. Επίδραση της ΑΘ στο μικροβίωμα του δέρματος

Το ανθρώπινο δέρμα επηρεάζεται από το περιβάλλον και είναι η τοποθεσία όπου δισεκατομμύρια μικροβιακές κοινότητες αποτελούν συλλογικά ένα μοναδικό οικοσύστημα, το οποίο συνεχώς ρυθμίζει και διαμορφώνει την ανοσία και το μεταβολισμό του ξενιστή. Οι φυσιολογικές

λειτουργίες του ανθρώπινου δέρματος βασικά απαιτούν ολοκληρωμένες συνεργασίες μεταξύ των επιδερμικών φραγμών, της ανοσίας του δέρματος και των μικροβιακών κατοίκων. Τόσο η σύνθεση όσο και η δομή των μικροβιακών οικοσυστημάτων που σχετίζονται με το ανθρώπινο δέρμα επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες που περιλαμβάνουν τους σχετιζόμενους με τον ξενιστή, όπως η ηλικία και το φύλο, καθώς και εξωτερικά ερεθίσματα όπως ο καιρός, ο τρόπος ζωής και η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Πίνακας 4.2. Δερμότυποι Μικροβιώματος

ΔΕΡΜΟΤΥΠΟΣ Α	ΔΕΡΜΟΤΥΠΟΣ Β	ΔΕΡΜΟΤΥΠΟΣ C
Klebsiella	Staphylococcus	Pseudomonas
Bacillus	Cutibacterium	Staphylococcus
Cutibacterium	Klebsiella	Stenotrophomonas
Corynebacterium	Streptococcus	Cutibacterium
Acinetobacter	Pseudomonas	Paracoccus
Aloprevotella	Acinetobacter	Bacillus
Pseudomonas	Gemella	Klebsiella
Finegoldia	Massilia	Acinetobacter

Κατά τη ΜΔ παρατηρείται αλλαγή του μικροβιώματος του δέρματος στις περιοχές αυτές. Σε μελέτη που έγινε, έλαβαν μέρος 78 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΑΘ και 20 υγιείς άνθρωποι ως ομάδα αναφοράς. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση σε διάφορες περιοχές του δέρματος των ασθενών με την ακολουθία του 16S rRNA γονιδιώματος. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΑΘ, παρατηρήθηκε σε σημαντικό βαθμό αλλοίωση στην ποικιλία βακτηρίων που ανήκουν στο μικροβίωμα, σε σχέση με την ομάδα αναφοράς. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση του μικροβιώματος σε δερμότυπους Α,Β,С, οι οποίοι αναλύονται στον παραπάνω Πίνακα 4.2, με τη βοήθεια της διαστρωμάτωσης. Ο δερμότυπος C, παρουσίασε υψηλή συγκέντρωση της ψευδομονάδας, του σταφυλόκοκκου και της στρεπτοτροφομονάδας και αποδείχθηκε η συμβολή του, στην αργή ανάκαμψη τοπικά από την ΑΘ. Κατά τον ίδιο τρόπο, η εφαρμογή ΑΘ παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, οδήγησε σε υψηλή συγκέντρωση κλεμπσιέλας, ψευδομονάδας και σταφυλόκοκκου.

Αξίζει να σημειωθεί πως, σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από δερματολογικές ασθένειες όπως ατοπική δερματίτιδα και ψωρίαση, η ποικιλομορφία του μικροβιώματος σε σχέση με εκείνους που πάσχουν από ΜΔ, παρουσίασε ομοιότητες. Επιπλέον κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρήθηκε μείωση στο μικροβίωμα το σάλιου τους. Συμπερασματικά:

- Γενικά, τα Klebsiella, Cutibacterium, Corynebacterium, Bacillus και Paracoccus ήταν τα κυρίαρχα γένη σε υγιή άτομα.
- Από την άλλη πλευρά, τα μικροβιώματα του ακτινοβολημένου δέρματος καταλαμβάνονται εν γένει από Klebsiella, Staphylococcus ή Pseudomonas.
- Η παθοφυσιολογία της ΑΔ περιλαμβάνει επιδερμικές αντιδράσεις, οξείες βλάβες, μειωμένη ροή του αίματος, δυσλειτουργία στην αναγέννηση των κυττάρων και

γενικευμένη οξεία βλάβη στην ανοσοποίηση του οργανισμού, προβλήματα που επεξηγούνται από τη μειωμένη βιοποικιλότητα του μικροβιώματος εξαιτίας της ΑΔ και ειδικότερα ως αποτέλεσμα της αύξησης παθογόνων μικροοργανισμών σε σχέση με τους υγιείς, οι οποίοι επιδρούν στη σύνθεση φυσικών αντιμικροβιακών πεπτιδίων και οξείας ανοσοπροστασίας.

- Η αυξημένη αναλογία Proteobacteria/Firmicutes συνδέθηκε σημαντικά με την καθυστερημένη ανάκτηση ή την τάση προς τη μονιμότητα της ΑΔ (Kruskal Wallis: $P=2,66 \times 10^{-4}$).
 - Είναι ενδιαφέρον ότι τα μικροβιώματα της ΑΔ, που μετατράπηκαν σε χρόνια έλκη έδειξαν σημαντική υπερεκπροσώπηση από Klebsiella, Pseudomonas, Cutibacterium και Stenotrophomonas.
 - Ο δερματότυπος C περιελάμβανε υπερεκπροσώπηση των Pseudomonas, Staphylococcus και Stenotrophomonas και συσχετίστηκε σημαντικά με την καθυστερημένη επούλωση του ΑΔ.
 - Η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και ΑΔ συσχετίστηκε αξιοσημείωτα με την σημαντική υπερεκπροσώπηση των Klebsiella ή Pseudomonas και Staphylococcus. Οι μεταβολικές ικανότητες του δερματικού μικροβιώματος θα μπορούσαν να υποστηρίζουν τους πιθανούς ρόλους τους στην παθογένεση του ΑΔ.
 - Το προφίλ του δερματικού μικροβιώματος στα αρχικά στάδια της ΑΔ θα μπορούσε να είναι ενδεικτικό των μελλοντικών κλινικών αποτελεσμάτων και ίσως ένας χρήσιμος οδηγός για εξατομικευμένη θεραπεία.
-
- Αρκετοί παράγοντες κινδύνου θεωρείται ότι προκαλούν ή επηρεάζουν άμεσα τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της ΑΔ. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι εγγενείς, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της εθνικότητας, του φύλου, του υποσιτισμού, της θέσης και του σταδίου του όγκου και συνοδών ασθενειών, όπως η συστηματική φλεγμονή και ο σακχαρώδης διαβήτης. Ενώ οι εξωγενείς παράγοντες περιλαμβάνουν το είδος και τη συνολική δόση της θεραπείας, τον όγκο της θεραπευόμενης περιοχής και την τεχνική ακτινοθεραπείας (59), πέραν των βακτηριακών λοιμώξεων, (104).
 - Η τάση προς την ανάπτυξη χρόνιων ελκών που προκαλούνται από ακτινοθεραπεία συνδέθηκε σημαντικά με τον Δερμότυπο C.
 - Ο δερματότυπος C (Dermotype C) χαρακτηρίστηκε από την επικράτηση των Pseudomonas, Staphylococcus και Stenotrophomonas έναντι της Klebsiella.

- Αξίζει να σημειωθεί, αν και ο δερμότυπος A σε υγιή άτομα αποτελούνταν από ελαφρώς κυρίαρχη *Klebsiella* εκτός από *Bacillus*, *Cutibacterium* και *Staphylococcus*, χαρακτηρίστηκε από υπερ-εκπροσώπηση της *Klebsiella* στο ΑΔ.
- Επιπλέον, τόσο ο δερμότυπος A στην ΑΔ, όσο και ο δερμότυπος C συνδέθηκαν σημαντικά με την καθυστερημένη ανάρρωση και τον σχηματισμό χρόνιου έλκους, σε ασθενείς με ΑΔ (Πίνακας 4.2).
- Η επικράτηση της *Klebsiella pneumoniae* ή η συνύπαρξη *Pseudomonas aeruginosa* και *Staphylococcus aureus* συνδέθηκε σημαντικά με την ΜΔ.
- Παρά το γεγονός ότι τα μικροβιώματα του δέρματος έχουν διερευνηθεί εντατικά τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά την εμπλοκή τους σε αρκετές δερματολογικές διαταραχές, ο ρόλος τους στην παθογένεση και την πρόγνωση της ΜΔ απαιτούν ολοκληρωμένες έρευνες, (44) και (63).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5- ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Όπως και στις άλλες περιοχές του δέρματος, έτσι και στον καρκίνο του μαστού, εφαρμόζεται με μεγάλη αποτελεσματικότητα πλέον η ΑΘ. Όμως και εδώ, οι ασθενείς υποφέρουν από οξεία ΜΔ σε ποσοστό μετακτινικής θεραπείας ~90%. Τα συμπτώματα παρουσιάζονται 1 με 4 εβδομάδες μετά την ακτινοβολήση, αλλά και σε αργότερες περιόδους καθώς εμφανίζονται βλάβες όπως τηλαγγειεκτασία και ίνωση. Ειδικότερα η τελευταία, μπορεί να επιδεινώνεται μέχρι και 2 έτη μετά το τέλος της θεραπείας και να σταθεροποιηθεί, (55).

5.1 ΑΘ του μαστού

Οι τυπικές συμβουλές που δίνονται στους ασθενείς ενθαρρύνουν την καθημερινή εφαρμογή αλοιφών όπως υδατικές κρέμες για την ενυδάτωση του δέρματος και την καθυστέρηση της εμφάνιση ερυθήματος. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς ενθαρρύνονται να πλένουν το δέρμα τους χρησιμοποιώντας χλιαρό νερό και ήπιο σαπούνι, ξεπλένοντας καλά και στεγνώνοντας την περιοχή με μια μαλακή καθαρή πετσέτα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί προϊόν που φέρει κολλητική ταινία ή διάφορα αρωματικά προϊόντα στην περιοχή θεραπείας κατά τη διάρκεια ή και μετά την ακτινοθεραπεία. Κρέμα με υδροκορτιζόνη 1%, μπορεί να εφαρμοστεί με προσοχή σε κνησμώνες περιοχές.

Οι κατευθυντήριες γραμμές SCoR συνιστούν τη χρήση υδατικής κρέμας κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ενυδάτωση του δέρματος και καθυστερούν την εμφάνιση του ερυθήματος. Ωστόσο, άλλες έρευνες που έγιναν προτείνουν ότι η χρήση αυτής μπορεί να φέρει αντίθετα αποτελέσματα για πολλούς ασθενείς, (56). Βρέθηκε ότι το 56% των επεισοδίων έκθεσης σε ενυδατική κρέμα συσχετίστηκε με άμεση δερματική αντίδραση σε παιδιά που χρησιμοποιούν την κρέμα για διαχείριση του ατοπικού εκζέματος. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτό σημειώθηκε σε ένα μόνο μέρος της Μ.Βρετανίας και όχι αλλού. Δικαιολογείται, εφόσον στην εν λόγω περιοχή, οι συγκεκριμένες ενυδατικές κρέμες μπορεί να χρησιμοποιούν συγκεκριμένα συντηρητικά. Η υδατική κρέμα ήταν αρχικά προϊόν πλύσης και όχι «leave on». Συστατικά όπως αντισηπτικά και επιφανειοδραστικά είναι σημαντικά και ασφαλή συστατικά των προϊόντων πλύσης λόγω της παροδικής επαφής τους με το δέρμα, αρκεί να είναι ήπια.

Στη βιβλιογραφία αναφέρθηκε περίπτωση ανεπιθύμητης αντίδρασης στο δέρμα από την υδατική κρέμα, ενώ παρατηρήθηκαν επίσης αντιδράσεις με άλλα προϊόντα. Περιγράφονται επτά περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών σε μαλακτικές κρέμες που συνταγογραφούνται, ενώ σε τρία περιστατικά παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κρέμες κορτικοστεροειδών, (57).

Όταν συστήνονται στους ασθενείς μαλακτικές κρέμες, θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς για τους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών και τον τρόπο αναγνώρισης τους. Από τις 10 αλοιφές περιποίησης δέρματος που ερευνήθηκαν στα 10 ερευνητικά άρθρα, κανένα προϊόν δεν φάνηκε να έχει κάποια συνολική υπεροχή, έναντι κάποιου άλλου. Αν και οι ασθενείς που χρησιμοποιούν κρέμες με κορτικοστεροειδή είχαν ελαφρώς αυξημένο όφελος όσον αφορά το ερύθημα, η χρήση τους δεν ενθαρρύνεται τακτικά λόγω ΑΕ, (58).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6- ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΘ

Οι σύγχρονες παρεμβάσεις της Αισθητικής και της Κοσμητολογίας αποσκοπούν στην:

α)- Καθυστέρηση εμφάνισης των συμπτωμάτων,

β)- Μείωση της έντασης των συμπτωμάτων και

γ)- Επούλωση και αποκατάσταση του δέρματος, στην φυσιολογική του μορφή, στο βαθμό που είναι εφικτό.

Στο θέμα της πρόληψης της εμφάνισης συμπτωμάτων ΑΔ, δεν μπορεί να υπάρχει ρεαλιστική προσέγγιση, καθώς η μορφολογία και τα χαρακτηριστικά του όγκου είναι εκείνα τα οποία συνιστούν την ανάγκη ακτινοβολήσης με μηχανήματα ακτινοθεραπείας, οπότε και οι δυσμενείς επιπτώσεις και βλάβες επί του δέρματος είναι σχεδόν απρόβλεπτες, στην κάθε περίπτωση.

6.1 ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ

Ορισμένες βασικές πρακτικές υγιεινής έχουν αποδειχθεί ευεργετικές για την αντιμετώπιση της επιβλαβούς επίδρασης της ΑΘ στο δέρμα. Από δυο μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές προκύπτει ότι το πλύσιμο με ήπιο καθαριστικό και νερό, σε σύγκριση με το μη πλύσιμο, οδηγεί σε σημαντικά λιγότερο κνησμό και μειωμένης έντασης δερματίτιδα σύμφωνα με τα κριτήρια RTOG. Το ήπιο σαπούνισμα με νερό, η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών και επιδέσμων αργύρου συνιστάται από τους κλινικούς ιατρούς για τη διαχείριση της οξείας δερματίτιδας από ακτινοβολία, (53).

Επτά μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2000 και 2014 εξέτασαν την επίδραση της χρήσης αποσμητικού και του πλυσίματος κατά τη διάρκεια της ΑΘ στην ΑΔ.

Το διάμεσο μέγεθος δείγματος των παραπάνω μελετών ήταν 99 (εύρος 36-285) και η διάμεση δόση ΑΘ ήταν 45,6 Gy (εύρος 42,56-50) σε 20 κλάσματα (εύρος 16-28), (54).

Η μια μελέτη ανέφερε σημαντικά μεγαλύτερο κνησμό του μαστού σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν αποσμητικό από εκείνους που δεν χρησιμοποιούσαν ($p=0,02$) 101. Σύμφωνα με τις άλλες τέσσερις μελέτες δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έκαναν και δεν χρησιμοποίησαν αποσμητικό κατά τη διάρκεια της ΑΘ.

Σύμφωνα με την έκτη μελέτη παρατηρήθηκε δερματική επιδείνωση σε ασθενείς που τους είχε δοθεί οδηγία να μην πλένεται η ακτινοθεραπευόμενη περιοχή ($p<0,05$) 104, ενώ σε στην έβδομη μελέτη δεν αποδείχθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έπλεναν ή δεν έπλεναν τη ακτινοθεραπευόμενη περιοχή, (73), (74) και (82).

Στις παραπάνω μελέτες αναφέρθηκε η ψυχολογική ανακούφιση- ικανοποίηση των ασθενών, οι οποίοι προτιμούσαν να πλένουν την ακτινοθεραπευόμενη περιοχή με περαιτέρω προτίμηση στη χρήση αποσμητικού.

6.2 ΧΡΗΣΗ ΤΟΠΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Για την αντιμετώπιση των δερματικών επιπλοκών της ΑΘ έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια για την ανεύρεση επουλωτικών και ενυδατικών ουσιών και την ενσωμάτωσή τους σε καλλυντικά ή ιατροτεχνολογικά προϊόντα. Θα ήταν χρήσιμο, αν γίνεται, να αποφεύγονται τα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΑΔ, τα οποία επιβαρύνουν τον ήδη επιβαρυσμένο οργανισμό του ακτινοθεραπευόμενου ή και ακτινο-χημειοθεραπευόμενου. Μια τελευταία τάση εκτός της ανάπτυξης επουλωτικών και ενυδατικών καλλυντικών-ιατροτεχνολογικών είναι η ενσωμάτωση αντιοξειδωτικών ουσιών στα καλλυντικά σκευάσματα που προτείνονται για την ΑΔ. Μια εξήγηση της βλάβης που προκαλείται στο δέρμα από την ΑΘ, είναι η δημιουργία ελευθέρων ριζών, οι οποίες σχετίζονται και με τη δημιουργία φλεγμονής. Έτσι ενδεχομένως η ενσωμάτωση αντιοξειδωτικών ουσιών να έχει επίδραση στις ανεπιθύμητες δερματικές επιδράσεις της ΑΘ. Παρατίθενται μελέτες που αναφέρονται στην χρήση ουσιών που συχνά ενσωματώνονται ή προτείνεται να ενσωματώνονται σε τέτοια προϊόντα, (59).

6.2.1 ΦΥΤΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Centella asiatica

Είναι πολυετές φυτό, το οποίο ευδοκμεί σε βαλτώδεις τροπικές και υποτροπικές περιοχές της Ινδίας, της Νοτιοανατολικής Ασίας και Μαλαισίας, αλλά και σε κάποιες περιοχές της Κίνας, της Κορέας, της Ιαπωνίας και της Ταϊβάν. Χρησιμοποιείται σε πληθώρα εφαρμογών, τόσο τοπικά όσο και συστηματικά. Τοπικά για την αντιμετώπιση διαφόρων βλαβών του δέρματος, αλλά και επούλωση σε έλκη και πληγές του δέρματος, (60), (61) και (62).

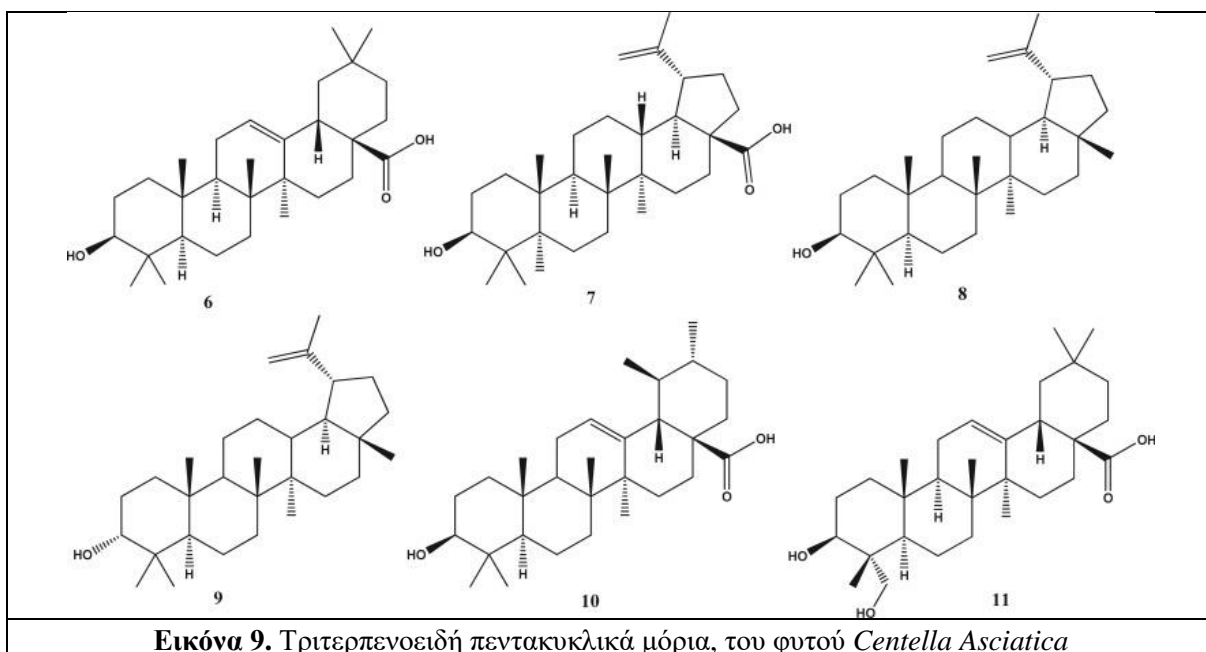


Εικόνα 8. Centella Asiatica, το φυτό (αριστερά) και το άνθος του (δεξιά), (62).

Δευτεροταγείς μεταβολίτες, οι οποίοι βρίσκονται στα άνθη του φυτού είναι πεντακυκλικά σεσκιτερπένια, φυτικές στερόλες και σαπωνίνες. Το στέλεχος του φυτού είναι πλούσιο σε πεντακυκλικά τριτερπενοειδή (C30), δηλαδή τα βιοδραστικά συστατικά, όπως ασιατικοσίδη, μανδεκασσοσίδη, ασιατικό οξύ και μανδεκασσικό οξύ. Τα βασικά έλαια από το φυτό περιέχουν

υψηλές συγκεντρώσεις σεσκιτερπενίων (C15) και μονο-τερπενίων (C10). Άλλα τμήματα του φυτού, περιέχουν γλωρογενικά οξέα, εστέρες του καφεϊκού οξέος και φαινολικά παράγωγα όπως κατεχίνη, επικατεχίνη, καμπερόλη και κουερσετίνη. Σε *in vivo* και *in vitro* μελέτες φαίνεται ότι προϊόντα του φυτού παρέχουν εξαιρετική αντιμετώπιση σε δερματολογικές βλάβες όπως η ακμή, τα εγκαύματα, η ατοπική δερματίτιδα και πληγές.

Τα εγκαύματα εκδηλώνονται με τη μορφή αυξημένων επιπέδων έκκρισης κυτοκινών, χημοκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσεως. Αμέσως μετά το στάδιο αυτό, ενεργοποιούνται κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες από διάφορες κυτοκίνες και παράγοντες αναγέννησης, βοηθούν στην αποκατάσταση αγγειακών βλαβών και κατ'επέκταση στην επούλωση των πληγών. Η επόμενη φάση ίασης, περιλαμβάνει ανασχηματισμό της πληγής, στην οποία το κολλαγόνο και η ελαστίνη εναποτίθενται και συνεχόμενα μετατρέπουν ινοβλάστες και μυο-(ινο)-βλάστες (myofibroblasts).

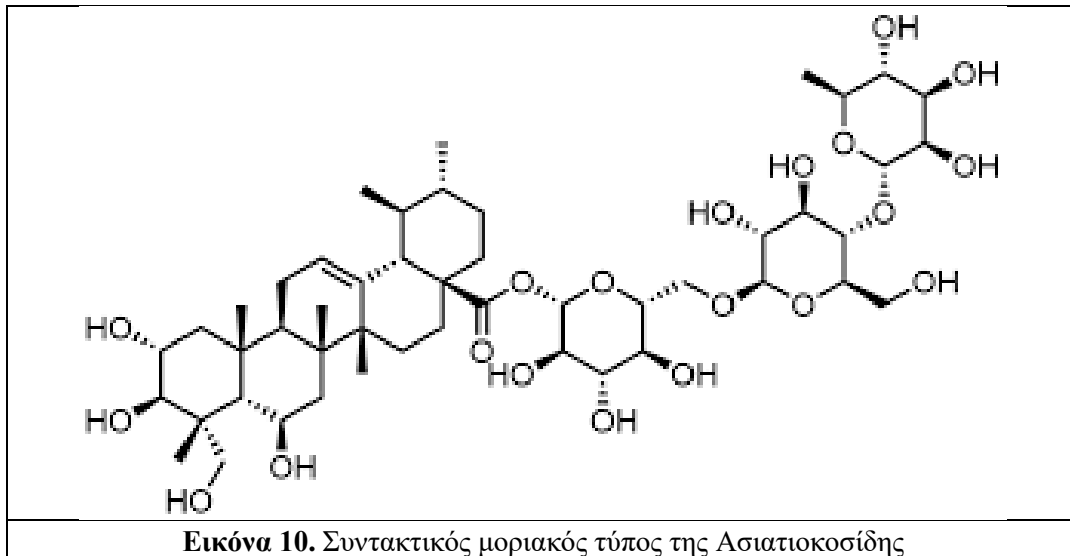


Σταδιακά μία σημαντική ισορροπία διαμορφώνεται μεταξύ μυοβλαστών και επανεπιθηλιοποίησης, η οποία καθορίζει το μέγεθος της ουλής που θα δημιουργηθεί. Σε μελέτες παρουσιάζονται οι επούλωτικές ιδιότητες σε εγκαύματα τόσο του ασιατικοσίδη όσο και του μανδεκασσοσίδη. Τοπική εφαρμογή και των δυο συστατικών, βοήθησε στην κολλαγονογένεση, στην αναπαραγωγή των κυττάρων αλλά διέγειρε και επούλωση εγκαύματος σε χοιρίδια Wistar. Τοπική εφαρμογή κρέμας O/W που περιείχε εκχύλισμα του φυτού με δραστικά συστατικά ασιατικό οξύ, μανδεκασσικό οξύ και ασιατικοσίδη σε χοιρίδια οδήγησε σε επούλωση των πληγών αυτών μέσω της σύνθεσης του κολλαγόνου.

Σε άλλη μελέτη, τοπική εφαρμογή του σκευάσματος, που εμπεριέχει αιθανολικό εκχύλισμα *Centella asiatica*, βελτίωσε τόσο τα αντικειμενικά κριτήρια που τέθηκαν, όπως ευλυγισία αγγείων, χρωμάτωση, ύψος και οπτική παραδοχή της επούλωσης όσο και υποκειμενικά κριτήρια ξηρότητα, κνησμός και ερεθισμός), σε ασθενείς με εγκαύματα δευτέρου βαθμού στα άκρα τους. Επιπλέον, η

επανεπιθηλιοποίηση και η ολική επούλωση ήταν ορατές στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν τοπικά το σκεύασμα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Επίθεμα πολυεστέρα εμβαπτισμένο με 5% εκχύλισμα *Centella asiatica* και 2,5% εκχύλισμα *Aloe vera*, το οποίο εφαρμόστηκε τοπικά σε έγκαυμα, μείωσε το μέγεθος της πληγής και εμφάνισε υψηλότερο ποσοστό επανεπιθηλιοποίησης, ενώ μείωσε το ποσοστό του πόνου στους ασθενείς.



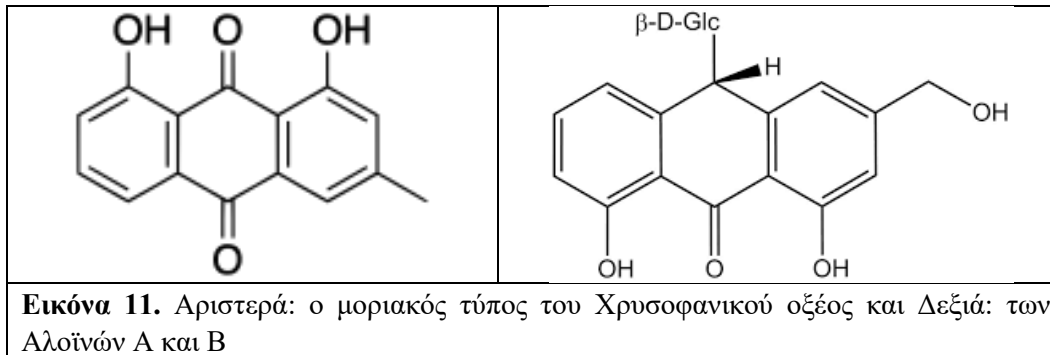
Σε μελέτη που έλαβαν μέρος 60 ασθενείς με εγκαύματα δευτέρου βαθμού, εφαρμόστηκε αλοιφή με αιθανολικό εκχύλισμα *Centella asiatica*. Μετά από 25 ημέρες εφαρμογής, τα αποτελέσματα τόσο τα υποκειμενικά (ξηρότητα, κνησμός και οίδημα) όσο και τα αντικειμενικά (ελαστικότητα, χρωμάτωση, ύψος βλάβης και οπτική αξιολόγηση), απέδειξαν την αύξηση του ρυθμού επανεπιθηλιοποίησης της πληγής, καθώς και συντόμευση του χρόνου ίασης αυτής.

Σε άλλη μελέτη εφαρμόστηκε τοπικά πολυεστερικό επίθεμα με εκχυλίσματα *Centella asiatica* 5% και *Aloe vera* 2,5% για διάστημα 21 ημερών, σε 35 ασθενείς με έγκαυμα επίσης δευτέρου βαθμού, Τα αποτελέσματα επίσης κατέδειξαν πως συντόμευσε ο χρόνος ίασης της πληγής, το μέγεθος της βλάβης μειώθηκε σημαντικά, ενώ μειώθηκαν δραστικά τόσο ο χρόνος επιθηλιοποίησης όσο και το αίσθημα του πόνου. Τα επίθεμα αυτά, άλλαζ αν κάθε τρεις ημέρες. Τόσο στο ένα όσο και στο άλλο πείραμα, οι παράμετροι αφορούσαν τυχαία ελεγχόμενη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή,

Aloe vera

Είναι πολυετές φυτό που ανήκει στην οικογένεια των *Liliaceae*. Το τζελ *Aloe vera* διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση και έχει αναφερθεί ότι παρέχει προστασία έναντι της δερματικής βλάβης, που προκαλείται από τις ακτινοβολίες. Είναι πλούσιο σε βιταμίνες, ένζυμα, μέταλλα, σάκχαρα, λιγνίνη, σαπωνίνες και αμινοξέα, (64). Περιέχει κυρίως την χρυσοφανόλη και τις αλοΐνες Α και Β. Το χρυσοφανικό οξύ είναι τριυδροξυ-ανθρακινόνη. Η τοπική χρήση σκευάσματος με *Aloe vera*, βοήθησε σημαντικά στην πρόληψη ελκών του δέρματος, στα εγκαύματα, στις μετεγχειρητικές βλάβες, στον έρπητα γεννητικών οργάνων και στην ψωρίαση. Το φυτό χρησιμοποιείται από το

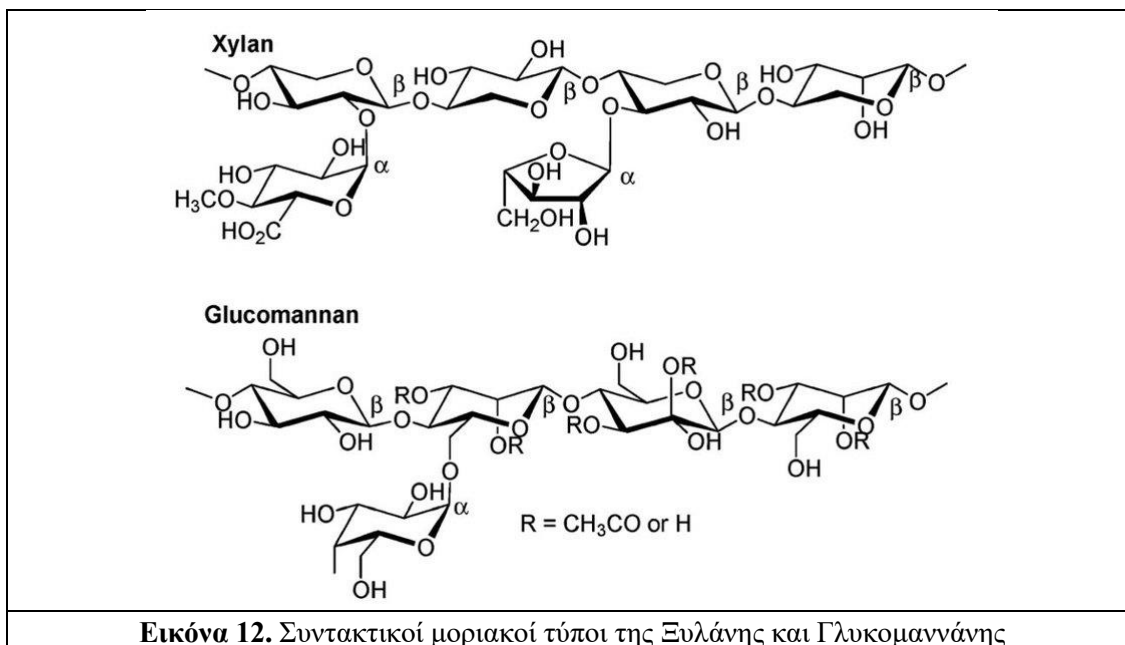
1500 π.Χ., σε χώρες όπως η Ελλάδα, η Κίνα και το Μεξικό για ιατρικό σκοπό. Σε μελέτες *in vitro*, αποδείχθηκε πως το *Aloe vera* ενεργοποιεί τη θρομβοξάνη, η οποία είναι παράγοντας επούλωσης πληγών. Το γαλακτικό μαγνήσιο, το οποίο εμπεριέχεται στο *Aloe vera* τζελ, μπορεί να ανατρέψει την παραγωγή της ισταμίνης η οποία προκαλεί κνησμό και ερεθισμό στο δέρμα. Επιπλέον, συμβάλλει στη σύνθεση των παραγόντων ανάπτυξης.



Η *Aloe vera*, είναι πολύ δραστική στην αναστολή φλεγμονωδών δερματικών αντιδράσεων μέσω της μείωσης των IL-6 και IL-8, τη μείωση της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και την αύξηση επιπέδων της IL-10, με ταυτόχρονη μείωση του α-TNF. Οι αναγεννητικές ιδιότητες της *Aloe vera* αποδίδονται στη ουσία γλυκομαννάνη, πολυμερές της μαννόζης, Η γλυκομαννάνη συμβάλλει στην παραγωγή κολλαγόνου. Η *Aloe vera* τζελ, αυξάνει τη ποσότητα του κολλαγόνου στις πληγές, αλλά αλλάζει τη σύσταση του ίδιου του κολλαγόνου, αυξάνει την συνένωση των ινών κολλαγόνου και ως αποτέλεσμα ενισχύει στην επούλωση των πληγών.

Σε μελέτη επί εθελοντών αποδείχθηκε ότι η *Aloe vera* τζελ αυξάνει την ελαστικότητα και μειώνει την ευαισθησία/ευθραυστότητα του ιστού, καθώς αποτελείται σε ποσοστό 99% από νερό. Επιπλέον οι βλεννο-πολυσακχαρίτες με τα αμινοξέα και τον ψευδάργυρο, συνεισφέρουν στην ακεραιότητα του δέρματος, στην κατακράτηση της υγρασίας, στη μείωση του ερυθήματος και βοηθούν στην μείωση ελκών του δέρματος, (92).

Χρησιμοποιείται σε πληγές όπως ψωρίαση, στοματικές βλάβες, έλκη, διαβήτης, έρπητας και εγκαύματα. Είναι γνωστή ως ουσία για τις αντιφλεγμονώδεις, αντιβακτηριακές, και επουλωτικές ιδιότητες της. Η χρήση σκευασμάτων με *Aloe vera* ενδείκνυται για την αντιμετώπιση εγκαυμάτων πρώτου και δευτέρου βαθμού. Σε πέντε μελέτες, αποδείχθηκε πως είναι πιο δραστική από τα επιθέματα αλοιφής 1% σε σύμπλοκο αργύρου-σουλφδιαζίνης (silver sulfadiazine, SSD) και κρέμας φραμκετίνης, (77). Επιπρόσθετα, μείωσε το χρόνο επούλωσης, απέτρεψε τη μόλυνση στη περιοχή της πληγής καθώς και την εμφάνιση ερυθήματος και κνησμού. Χρησιμοποιήθηκε σε μετεγχειρητικές περιπτώσεις ασθενών όπως περινεοκτομή, καισαρική, βιοψία δέρματος, αιμορροϊδοεκτομή, λαπαροτομή και σε εναπόθεση μοσχεύματος. Μειώθηκε ο πόνος, με χρήση πηκτώματος και κρέμας *Aloe vera*, σε σχέση με άλλες τεχνικές.



Σε μελέτη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ΑΘ, ενώ κάποιοι από αυτούς ελάμβαναν και ΧΜΘ αποδείχθηκε ότι τις εβδομάδες 4 έως 6 της ΑΘ και τις εβδομάδες 2 και 4 μετά την ΑΘ η μέση τιμή της ΑΔ με και χωρίς τη χρήση λοσιόν *Aloe vera* ήταν 0,81 και 1,10 ($p < 0.001$), 0.96 and 1.28 ($p < 0.001$), 1.00 and 1.57 ($p = 0.006$), 0.59 and 0.79 ($p = 0.003$), and 0.05 and 0.21 ($p = 0.002$), αντίστοιχα, (64).

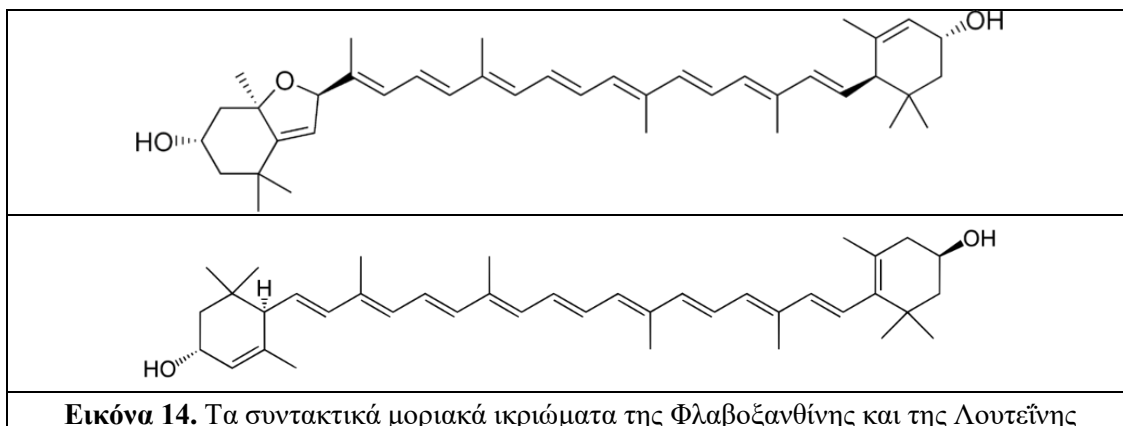
Calendula officinalis

Διαθέτει επουλωτικές αντιφλεγμονώδεις, αντιβακτηριακές, αντιμυκητιασικές, αντιοξειδωτικές και αγγειογενετικές ιδιότητες.



Τα εκχυλίσματα των πετάλων και της γύρης της *Calendula officinalis* περιέχουν τριτερπενοειδείς εστέρες και τα αντιοξειδωτικά καροτενοειδή όπως φλαβοξανθίνη και auroxanthin, στα οποία οφείλεται ο κίτρινο-πορτοκαλλόχρωμος χρωματισμός. Τα φύλλα και τα στελέχη περιέχουν και άλλα καροτενοειδή, κυρίως λουτεΐνη (80%), ζεαξανθίνη (5%), και βήτα-καροτένιο. Φυτικά εκχυλίσματα χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά. Τα άνθη του φυτού περιέχουν γλυκοσίδες φλαβονόλης, τριτερπενικούς ολιγογλυκοσίδες, και σαπωνίνες. Σε μελέτη που

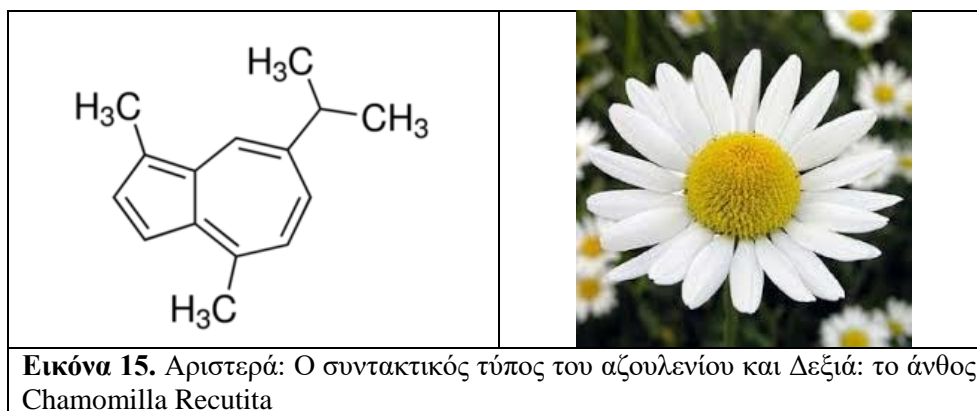
πραγματοποιήθηκε, 254 ασθενείς οι οποίοι είχαν χειρουργηθεί για καρκίνο του μαστού και υποβάλλονταν σε μετεγχειρητική ΑΘ διαχωρίστηκαν σε δυο ομάδες. 128 ελάμβαναν τρολαμίνη και 126 λιποδιαλυτό (βαζελίνη) εκχύλισμα *Calendula officinalis*, μετά από κάθε συνεδρία.



Η τρολαμίνη είναι διάλυμα τριαθανολαμίνης που χρησιμοποιείται ως επουλωτικό και ενσωματώνεται σε δερματολογικά παρασκευάσματα. Κανείς από τους ασθενείς δεν υποβαλλόταν σε ταυτόχρονη ΧΜΘ. Παρατηρήθηκε εμφάνιση ΑΔ βαθμού 2 (κριτήρια RTOG) σε ποσοστό 41% στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν το παράγωγο της *Calendula officinalis*. Το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 63 % ($p < 0.001$) στους ασθενείς που ελάμβαναν τρολαμίνη. Επίσης οι ασθενείς που ελάμβαναν *Calendula officinalis* διαμαρτύρονταν λιγότερο συχνά για πόνο από την ΑΔ. Μειονέκτημα ήταν η πιο δύσκολη εφαρμογή του προϊόντος που περιείχε *Calendula officinalis*, (65) και (78).

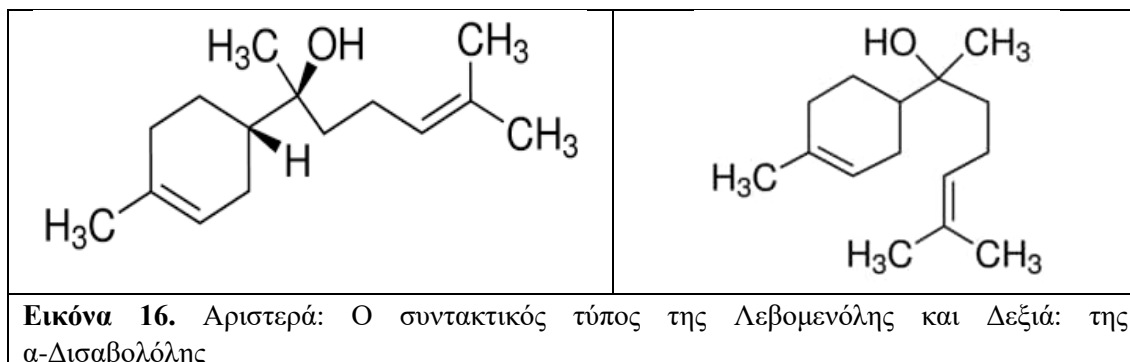
Chamomilla recutita ή *Matricaria chamomilla*

Περιέχει λεβομενόλη, δισαβολοειδή, χαμαζουλένιο και φλαβονοειδή, τα οποία προσδίδουν αντιφλεγμονώδη, αντιβακτηριδιακή και σπασμολυτική του δράση.



Παρά αυτά τα πολλά υποσχόμενα χαρακτηριστικά, οι μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν το όφελος του χαμομηλιού, στη διαχείριση της ΑΔ. Σε μελέτη που διεξήχθη από τους Ferreira et al, ομάδα 48 ασθενών που υποβάλλονταν σε ΑΘ για καρκίνους τραχήλου και κεφαλής διαχωρίστηκαν σε δυο ομάδες: Η ομάδα I χρησιμοποιούσε κρέμα με την ενυδατική ουσία ουρία και η ομάδα II τζελ

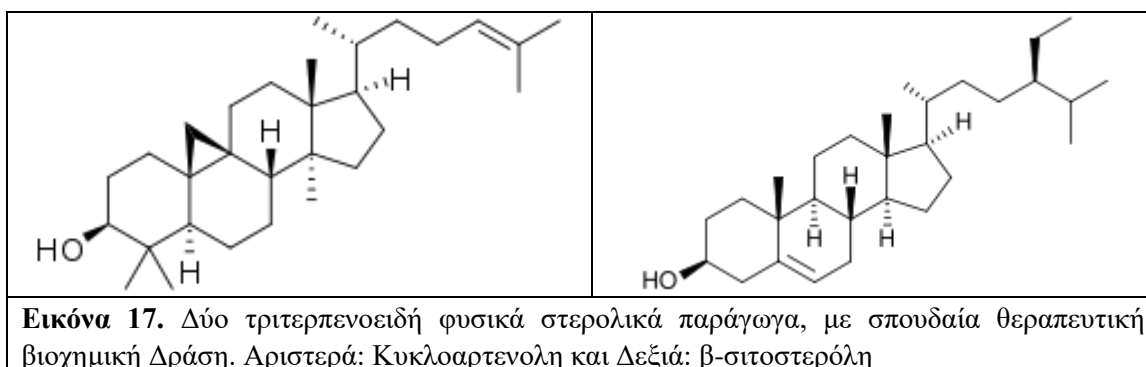
Chamomilla recutita Χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια RTOG. Οι συμμετέχοντες παρακολουθούνται εβδομαδιαία, για την αξιολόγηση της ανάπτυξης ΑΔ, (66).



Σε εννέα άτομα, κάθε ομάδα, διαπιστώθηκε ότι ο μέσος αριθμός ημερών, για την ανάπτυξη δερματίτιδας, από ακτινοβολία στην ομάδα I ήταν 5,4 ημέρες, (SD= 2-7, διάμεσος =5, ελάχιστος =3 και μέγιστο= 1). Στην ομάδα II ο μέσος όρος χρόνου ήταν 11,9 ημέρες (SD=5-7, διάμεσος=12, ελάχιστος=5 και μέγιστος=20, ενώ δύο άτομα δεν εμφάνισαν δερματίτιδα από ακτινοβολία μέχρι την ημέρα 20). Η μελέτη κατέδειξε καθυστέρηση στην εμφάνιση των συμπτωμάτων ΑΔ στην ομάδα II σε σύγκριση με την ομάδα I.

β-Σιτοστερόλη

Η β-σιτοστερόλη είναι μία φυτοστερόλη, ευρέως διαδεδομένη στο φυτικό βασίλειο και βρίσκεται στα φυτικά έλαια, στους ξηρούς καρπούς, στο αβοκάντο και στα παρασκευασμένα τρόφιμα, όπως οι σάλτσες για σαλάτες. Ως στεροειδές, η β-σιτοστερόλη είναι πρόδρομος του στεροειδούς μολντενόνη .



Η ενδεκυλενική μολντενόνη χρησιμοποιείται συνήθως στην κτηνιατρική για να προκαλέσει ανάπτυξη στα βοοειδή, αλλά είναι επίσης ένα από τα αναβολικά στεροειδή. Η β-σιτοστερόλη, ένα δραστικό συστατικό του κεριού μέλισσας και του σησαμέλαιου και διατίθεται στο εμπόριο, ως συστατικό αλοιφής εγκαυμάτων με αντιβακτηριακή, αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση. Η χρήση προϊόντος με β-σιτοστερόλη 25 %, σε σύγκριση με την τρολαμίνη, δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ΑΔ δερματίτιδα βαθμού 2 ή 3. Ωστόσο, τα περιστατικά

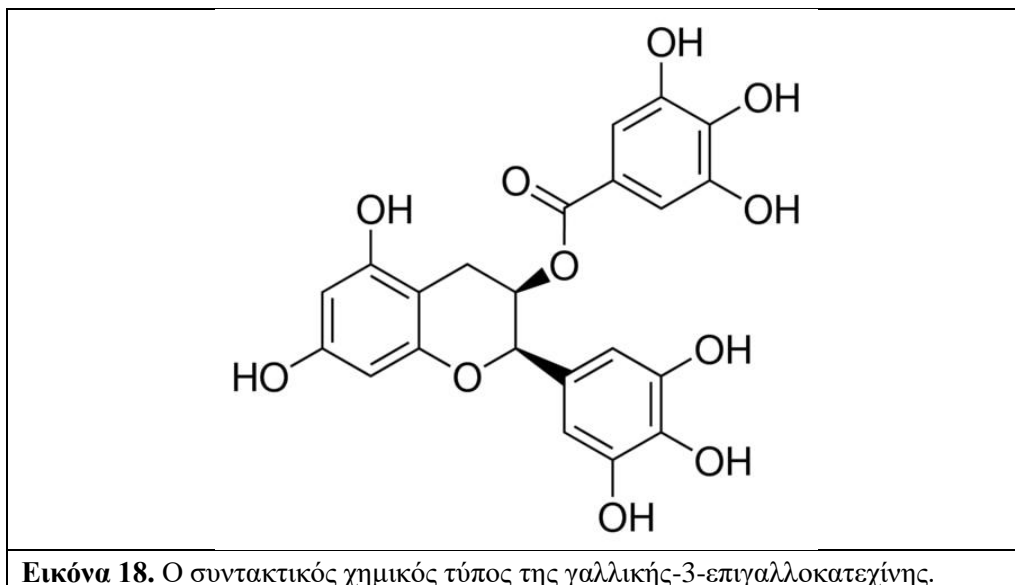
έντονου κνησμού και τοπικού δερματικού πόνου μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα ($p = 0,016$ για κνησμό και $p=0,02$ για δερματικό πόνο).

3-Γαλλική-Επιγαλλοκατεχίνη (Epigallocatechin-3-Gallate, EGCG).

Οι κατεχίνες είναι φαινολικές ενώσεις, που βρίσκονται στο κακάο, το τσάι και τα μούρα. Χρησιμοποιείται για την παραλαβή τους το φυτό *Camelia sinensis*. Έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, Έχει αποδειχθεί ότι η τοπική εφαρμογή μειώνει το ερύθημα που προκαλείται από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Η 3-γαλλική-επιγαλλοκατεχίνη (EGCG) είναι η κύρια κατεχίνη, που βρίσκεται στο πράσινο τσάι και αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την ικανότητά της να αναστέλλει τη βλάβη, που προκαλείται από την ακτινοβολία, σε κύτταρα δέρματος, τόσο ανθρώπων, όσο και ποντικών.

Το EGCG προστατεύει τα κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες, μέσω της ικανότητάς του να αδρανοποιεί τις ρίζες υδροξυλίου, το υπεροξειδίο του υδρογόνου και τα ανιόντα υπεροξειδίου.

Επιπλέον, οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν τη δραστηριότητα σύνδεσης του γονιδίου του πυρηνικού παράγοντα-κ, μέσω της οδού της πρωτεϊνικής κινάσης, που ενεργοποιείται από το μιτογόνο p38 και την άμεση αναστολή των ανασταλτικών κινασών κ-, βήτα- και άλφα-. Το EGCG μπορεί να εμποδίσει τη βλάβη του DNA από ακτινοβολία, δεσμεύοντας τις ελεύθερες ρίζες ή/και επιδιορθώνοντας τη βλάβη που οφείλεται στις ελεύθερες ρίζες. Αναστολή του πρωτεασώματος, ενός βασικού ρυθμιστή της φλεγμονής, από το EGCG έχει επίσης αναφερθεί.



Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού μειώνουν τις δραστηριότητες διάσπασης του πρωτεασώματος *in vitro* και προκαλούν σημαντική μείωση στην απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνη-1β, ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-8, παράγοντα νέκρωσης όγκου-α και προσταγλανδίνη E *in vivo*. Η τοπική εφαρμογή της EGCG έχει αποδειχθεί

πολύ αποτελεσματική στη μείωση των παραπόνων, που αναφέρθηκαν από ασθενείς, που σχετίζονται με την ΑΔ. Σε κλινική δοκιμή φάσης I και κατόπιν φάσης II φάνηκε ότι η εφαρμογή τοπικού EGCG είναι ασφαλής. Αποτρέπει την εμφάνιση ΑΔ βαθμού 3 ή υψηλότερου και να μειώνει σημαντικά τον κνησμό, την ευαισθησία, τον πόνο και το κάψιμο.

Η μελέτη περιλαμβάνει 24 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΑΘ μετά από μαστεκτομή. Χρησιμοποιήθηκε διάλυμα EGCG (συγκέντρωσης 40-660 μΜ. L-1 ανά ομάδα τριών ως έξι ασθενών) από τη χρονική στιγμή που εμφανίστηκε ΑΔ βαθμού 1 (κριτήρια NCI v 3.0) μέχρι και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της ΑΘ. Παρουσιάστηκε οξύ ερύθημα σε έναν ασθενή που αποδόθηκε στη θεραπεία με EGCG. Παρατηρήθηκε βαθμού 2 ΑΔ σε οκτώ ασθενείς αλλά μειώθηκε με τη χρήση EGCG σε βαθμό 1, (67).

Κουρκουμίνη

Οι αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της κουρκουμίνης έχεουν μελετηθεί εκτενώς (*Curcuma longa*). Σε μελέτη που συμμετείχαν 171 ασθενείς με καρκίνο του μαστού δοκιμάστηκαν: στην Ομάδα I τοπικό σκεύασμα με κουρκουμίνη και στην Ομάδα II σκεύασμα με συστατικά μαλακτικά και επουλωτικά και με την παρακάτω σύνθεση, κατά τη Διεθνή Ονοματολογία των συστατικών καλλυντικών προϊόντων (INCI): Water, Glycerin, Ethylhexyl Palmitate, Cetearyl Alcohol, Propylene Glycol, Dicetyl Phosphate, Theobroma Grandiflorum Seed Butter, Petrolatum, Dimethicone, Steareth-10, Cetareth-10 Phosphate, Hydroxypropyl-Bis-palmitamide, MEA (Ceramide), Tocopheryl Acetate, Methylparaben, Disodium EDTA, Propylparaben, Sodium Hyaluronate, Sodium Hydroxide. Ομάδα III: εικονικό (placebo) σκεύασμα αναφοράς.

Η εφαρμογή και στις τρεις ομάδες ξεκίνησε την πρώτη ημέρα της ΑΘ και συνεχίστηκε και για μια εβδομάδα μετά τη λήξη της ΑΘ. Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση και την ένταση της ΑΔ μεταξύ των τριών ομάδων, (68). Αξίζει να σημειωθεί ότι η λήψη κουρκουμίνης per os μείωσε τα συμπτώματα της ΑΔ, όταν η μελέτη έγινε σε μικρό αριθμό ασθενών, ενώ η per os λήψη (500 mg x 3, ημερησίως) δεν οδήγησε στα ίδια ενθαρρυντικά αποτελέσματα όταν επαναλήφθηκε σε μεγάλο αριθμό ασθενών, (69).

Τοματοχυμός *Solanum lycopersicum*

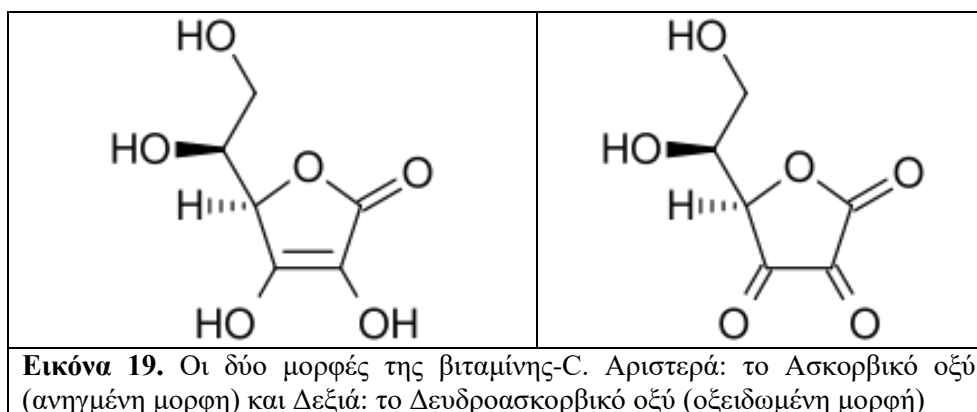
Εξετάστηκε η κατανάλωση *Solanum lycopersicum* (τοματοχυμού) στην κατάσταση του δέρματος μετά την χρήση ΑΘ. Το *Solanum lycopersicum* είναι πλούσιο σε αντιοξειδωτικά λυκοπένια.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 23 γυναίκες με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονταν σε μετεγχειρητική ΑΘ (ενώ είχε διατηρηθεί ο μαστός) και κατανάλωναν 160 g τοματοχυμού/ημέρα για 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Τα 160 g τοματοχυμού αντιστοιχούσαν σε 16 mg λυκοπενίων. Χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια CTCAE. ΑΔ βαθμού 1 παρατηρήθηκε σε 22 από τις 23 ασθενείς στο τέλος της θεραπείας. Σε ένα μήνα μετά το τέλος της ΑΘ και την ταυτόχρονη κατανάλωση τοματοχυμού η ΑΔ διαγνώσθηκε να είναι βαθμού 0.

6.3 ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

DL-Ασκορβικό οξύ

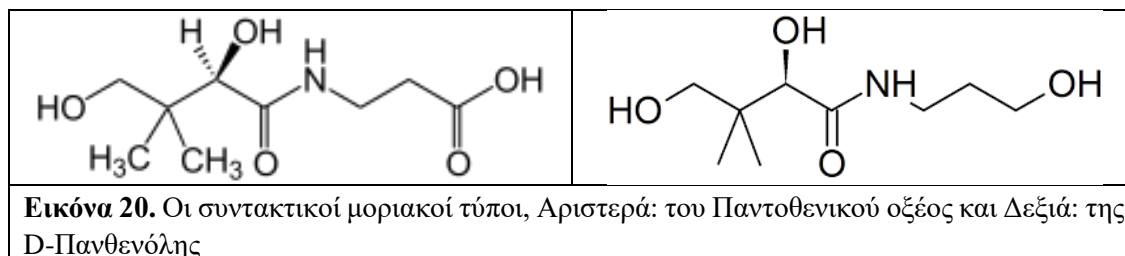
Γνωστό και ως «βιταμίνη C» είναι υδατοδιαλυτή βιταμίνη, που βρίσκεται στο κίτρο, στα εσπεριδοειδή και σε πολλά άλλα φρούτα. Χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία του σκορβούτου (αντισκορβουτική βιταμίνη). Διαθέτει ισχυρές αντιοξειδωτικές και αναγωγικές ιδιότητες, καθώς και ιδιότητες αντιμετώπισης των επικινδύνων ελεύθερων ριζών.



Η βιταμίνη C είναι ένα απαραίτητο συστατικό για την άμυνα του ανθρώπου, που λαμβάνει μέρος στην ανάπλαση των ιστών, στο σχηματισμό κολλαγόνου και στην ενζυματική παραγωγή κάποιων νευροδιαβιβαστών του οργανισμού. Η παρουσία του απαιτείται για την ορθή λειτουργία πολλών ενζύμων και είναι σημαντικό για τη λειτουργία και προστασία ολόκληρου του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα χαρακτηριστικά οδήγησαν τους Halperin E.C. et al, να μελετήσουν τον πιθανό προστατευτικό ρόλο του ασκορβικού οξέος στην ΑΔ, (70). Η μελέτη απέτυχε να καταδείξει οποιοδήποτε όφελος του τοπικού ασκορβικού οξέος για τη διαχείριση της ΑΔ.

Παντοθενικό οξύ (Pantothenic acid, βιταμίνη B5).

Το παντοθενικό οξύ είναι υγροσκοπικό και υδατοδιαλυτό. Όλα τα ζώα χρειάζονται το παντοθενικό οξύ, για να συνθέσουν το CoA - απαραίτητο για τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων - καθώς και για να συνθέσουν και να μεταβολίσουν γενικά πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπη. Το οξύ αυτό είναι συστατικό του συνενζύμου-A, παίζει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό και είναι σημαντικό για τη φυσιολογική ακεραιότητα του δέρματος.



Η ανεπάρκεια του μπορεί να οδηγήσει σε δερματίτιδα. Προάγει την αναγέννηση και τον σχηματισμό του επιθηλίου. Η D-πανθενόλη είναι το αλκοολικό πρόδρομο μόριο του παντοθενικού οξέος και ονομάζεται και προβιταμίνη της B5. Στους οργανισμούς, οξειδώνεται γρήγορα σε

παντοθενικό οξύ. Είναι ένα παχύρρευστο διαφανές υγρό σε θερμοκρασία δωματίου και διεισδύει εύκολα στο δέρμα και τους βλεννογόνους, συμπεριλαμβανομένου του εντερικού βλεννογόνου, όπου οξειδώνεται γρήγορα σε παντοθενικό οξύ. Παρόλο που η D- πανθενόλη σε φαρμακευτικά και καλλυντικά προϊόντα χρησιμοποιείται ως ενυδατική ουσία και ως επουλωτικό, η τοπική κρέμα D-πανθενόλης απέτυχε να δείξει ενισχυμένη προστατευτική δράση έναντι της ΑΔ σε σύγκριση με τη μη θεραπεία, (73),

Υαλουρονικό οξύ

Είναι ένα υδατανθρακικό πολυμερές, που βρίσκεται σέ όλους τους συνδετικούς ιστούς και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, στην δερματικό εξωκυτταρικό περιβάλλον (extracellular matrix, ECM). Είναι πολυμερές δισακχαριτών, οι οποίοι αποτελούνται από D-γλυκουρονικό οξύ και N-ακετυλο-D-γλυκοζαμίνη, συνδεδεμένων μέσω εναλλασσόμενων β -(1→4) και β -(1→3) γλυκοσιδικών δεσμών, (71). Σε *in vitro* μελέτη αποδείχθηκε ότι το υαλουρονικό οξύ (HA) έχει προστατευτική δράση έναντι των βλαβών που προκαλούνται από το υπεροξειδίο του υδρογόνου, το παραγόμενο από την ακτινοβολία. Οι *in vivo* μελέτες σε ανθρώπους δεν επιβεβαίωσαν απόλυτα την προστατευτική δράση του HA έναντι της ΑΘ.

Σε μία μελέτη, το HA μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης υψηλού βαθμού ΑΔ. Αντίθετα, σε άλλη δημοσίευση, διαπιστώθηκε ότι οι περιοχές, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με HA εμφάνισαν σοβαρότερη δερματίτιδα από εκείνες, που αντιμετωπίστηκαν με παράγωγα βαζελίνης, (72).

Ανασυνδυσσασμένος Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (rEpidermal Growth factor, rEGF)

Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού των ανθρώπινων επιδερμικών βλαστοκυττάρων, των ινοβλαστών και των κερατινο-κυττάρων. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο EGF, ο οποίος απελευθερώνεται από: αιμοπετάλια, μακροφάγα και ινοβλάστες, είναι αυξημένος στα οξεία τραύματα και βοηθά στην επούλωση, μέσω της προώθησης της επανεπιθηλιοποίησης.

Ο υποδοχέας του EGF ή αλλιώς EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία ενεργοποιείται με τη δέσμευση των ειδικών προσδεμάτων της, συμπεριλαμβανομένου και του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού α (Transforming Growth Factor-α, TGF-α).

Ο EGF τοπικά έχει αποδειχθεί ότι προάγει την επούλωση των ελκών του διαβητικού ποδιού και της γενικής δερματίτιδας.

Η ομάδα του καθηγητή Kang Hyun-Cheol κατέδειξε ότι τοπικά ο EGF οδηγεί σε μειωμένη συχνότητα τοξικότητας βαθμού 2, ή υψηλότερης μεταξύ των ασθενών με ΑΔ (σε σύγκριση με παρελθόντα δεδομένα), (75).

Στη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε κρέμα που περιείχε 0,005 % ανασυνδυσσασμένο EGF, υαλουρονικό οξύ, κηραμίδια, *Portulaca oleracea extract* (εκχύλισμα με αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες) σε 1138 ασθενείς με κακοήθειες μαστού, τραχήλου και κεφαλής. Η κρέμα

εφαρμόστηκε από την πρώτη ημέρα της ΑΘ μέχρι την τελευταία ημέρα. Η δόση ακτινοβολήσης ήταν περίπου 50-75 Gy και οι ασθενείς εξετάζονταν για την ΑΔ μια εβδομάδα πριν την ακτινοβολήση και μια εβδομάδα μετά. Χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια RTOG. Παρατηρήθηκε ΑΔ βαθμού 0 και 1, σε ποσοστό ασθενών 19 % και 58 % με δόση 50 Gy, αντίστοιχα και το ποσοστό έγινε 29 % και 47 % στο τέλος της ΑΘ στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αντίστοιχα. Ένα ποσοστό 4% από το σύνολο των ασθενών παρουσίασε ως ανεπιθύμητες ενέργειες στον παράγοντα EGF ήπιο ερύθημα.

Γενικά η κρέμα ήταν ανεκτή και φαίνεται ότι με τη χρήση της αντιμετωπίζεται η ΑΔ. Σε μελέτες ωστόσο έχει αναφερθεί ότι η τοπική εφαρμογή EGF μπορεί να προαγάγει την καρκινογένεση, σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από αυτές που προτείνονται στην εν λόγω μελέτη.

6.4 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Οκτώ μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ των ετών 1967 και 2016 αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα διαφόρων συμπληρωμάτων στην πρόληψη της ΑΔ.

Το διάμεσο μέγεθος δείγματος ήταν 50,5 ασθενείς (εύρος 18-184). Η διάμεση δόση ΑΘ ήταν 50 Gy (εύρος 40-50,4) σε 27,5 κλάσματα (εύρος 10-35).

Οι ασθενείς παρουσίασαν ηπιότερες δερματικές αντιδράσεις όταν έλαβαν θεραπείες:

α)- με εκχύλισμα πίτουρου βρώμης (oat flour) ($p=0,006$),

β)-με κουρκουμίνη ($p=0,008$), ($p=0,05$) και

γ)-με γλουταμίνη ($p<0,001$), σε σύγκριση με συμβατικό φάρμακο αναφοράς, . Οι ασθενείς που έλαβαν συμπλήρωμα που περιείχε ρεσβερατρόλη, λυκοπένιο, ασκορβικό αξύ και ανθοκυανίνες είχαν λιγότερα συμπτώματα δερματίτιδας από τους ασθενείς που έλαβαν τοπικές κρέμες ΗΑ ή στεροειδείς κρέμες (απόλυτη μείωση κινδύνου=7%, σχετικός κίνδυνος=0,22, αναλογία πιθανοτήτων=0,17).

Από την άλλη πλευρά, τρεις από τις παραπάνω μελέτες 92,94,96 αξιολόγησαν την ικανοποίηση των ασθενών με τη θεραπεία και καμία δεν βρήκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, (45), (57), (63) και (79).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7- ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

7.1 Βιολογικοί παράγοντες

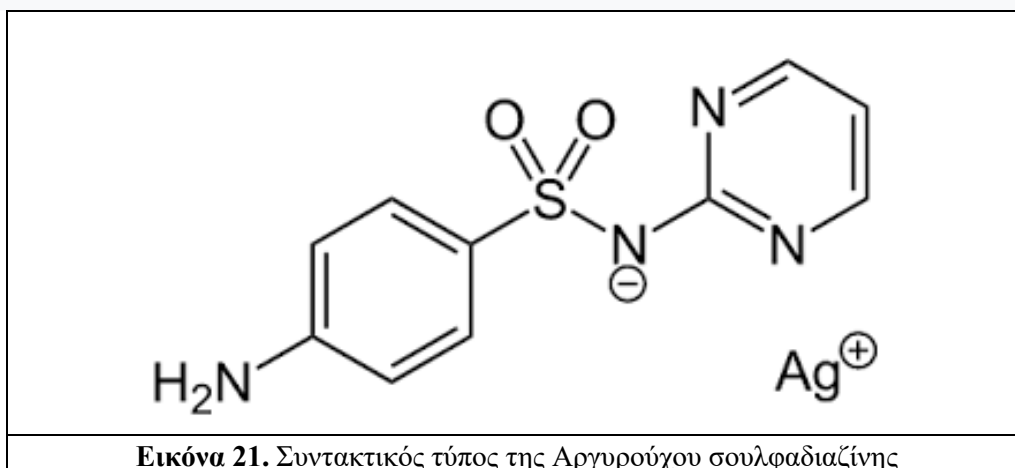
Παράγοντας διέγερσης των αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor)

Είναι κυτοκίνη που προάγει τη χημειοταξία των μονοκυττάρων μέσα στους ιστούς, διεγείροντας έτσι την ωρίμανση των μακροφάγων. Παρουσία του GM-CSF, τα μακροφάγα εκκρίνουν έναν παράγοντα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και έτσι παρουσιάζουν αυξημένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, για τα βακτήρια και τον ζυμομύκητα, καθώς και τις κακοήθεις κυτταρικές σειρές. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν τοπικά στεροειδή μόνον, οι ασθενείς που έλαβαν τοπικά στεροειδή, με γάζα εμποτισμένη με GM-CSF έδειξαν μειωμένες βαθμολογίες ΑΔ, καθώς και μειωμένο πόνο, (76).

7.2 ΆΛΛΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Αργυρούχος σουλφαδιαζίνη (SSD).

Είναι τοπικό αντιβακτηριακό σουλφα-παράγωγο, που χρησιμοποιείται κυρίως για εγκαύματα δεύτερου και τρίτου βαθμού. Η αργυρούχος σουλφαδιαζίνη (silver sulfadiazine) έχει σημαντική βακτηριοκτόνο και βακτηριοστατική δράση έναντι τόσο των θετικών όσο και των αρνητικών κατά Gram μικροοργανισμών και ιδιαίτερα έναντι των *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes* και *Klebsiella pneumoniae*.



Έχει επίσης αποδειχθεί ότι το SSD έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και ενισχύει το δερματικό φραγμό, προστατεύοντας έτσι το δέρμα από μολυσματικούς παράγοντες.

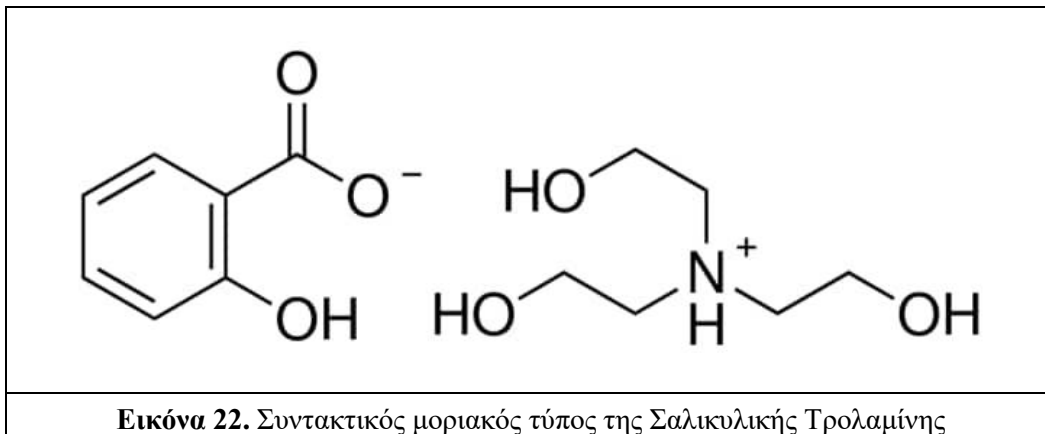
Όταν χρησιμοποιήθηκε για τη διαχείριση της ΑΔ, η SSD εμφάνισε χαμηλότερο βαθμό ολικής δερματίτιδας σύμφωνα με τα κριτήρια RTOG, σε σύγκριση με την ομάδα που δεν ελάμβανε SSD (P < 0.001). Δεν ενδείκνυται η χρήση της σε περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στην ουσία, σε

βλάβες του ήπατος, σε νεφρικές βλάβες και στην πάθηση που οφείλεται στην απουσία του ενζύμου "γλυκόζη-6-φωσφοαφυδρογονάση", (77), (88).

Τρολαμίνη

Το ενεργό συστατικό αυτού του φαρμακευτικού σκευάσματος είναι η ουσία η σαλικυλική τριαθανολαμίνη. Ενσωματώνεται σε γαλακτωματοποιημένες λοσιόν ή κρέμες, του τύπου O/W. Θεωρείται, ότι έχει αντιφλεγμονώδη δράση, μέσω της πρόσληψης μακροφάγων και της διέγερσης του κοκκιώδους ιστού. Είναι ένα τοπικό αναλγητικό που χρησιμοποιείται για την προσωρινή ανακούφιση μικρού πόνου που σχετίζεται με αρθρίτιδα, απλό πόνο στην πλάτη, μυϊκές καταπονήσεις, διαστρέμματα και μώλωπες, (78).

Σε αντίθεση με άλλα τοπικά αναλγητικά, η σαλικυλική τρολαμίνη δεν έχει διακριτή ευχάριστη οσμή, που να προδιαθέτει την αποδοχή του ασθενούς. Παρουσιάζει επίσης χαμηλή συστηματική απορρόφηση, κατά τη δερματική χορήγηση και μικρή ερεθιστική δράση στο δέρμα. Όπως και με άλλα σαλικυλικά, η σαλικυλική τρολαμίνη είναι ένας αναστολέας των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης (COX), χωρίς καμία αναφερόμενη επιλεκτικότητα προς μια συγκεκριμένη ενζυμική ισομορφή. Η σαλικυλική τρολαμίνη χρησιμεύει ως ενεργό συστατικό σε τοπικά προϊόντα, τα οποία χορηγούνται χωρίς να είναι υποχρεωτική η ιατρική συνταγή για την προσωρινή αντιμετώπιση ήπιων έως μέτριων μυϊκών πόνων και πόνων των αρθρώσεων.

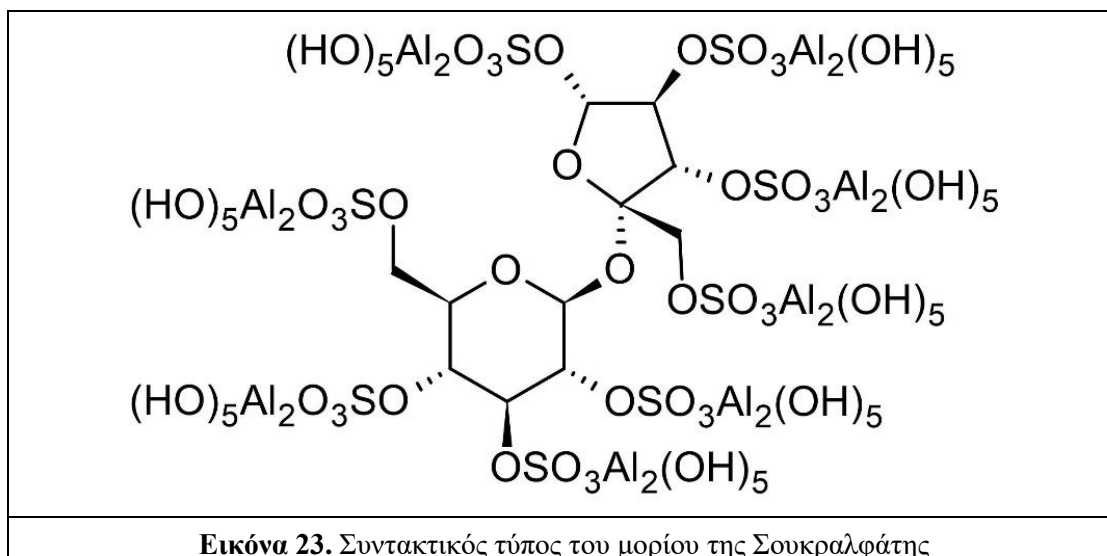


Η σαλικυλική τρολαμίνη αναστέλλει τα ένζυμα της κυκλοοξυγενάσης (COX) που είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η πρόκληση πόνου και φλεγμονής. Θεωρείται ότι μεσολαβεί στην αναλγητική του δράση μέσω της αναστολής του ενζύμου COX-2, το οποίο είναι ένα επαγόμενο ένζυμο υπεύθυνο για τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και τον πόνο σε διαταραχές των μυών και των αρθρώσεων. Αναστέλλοντας το ένζυμο COX λιπαρού οξέος, η σαλικυλική τρολαμίνη αναστέλλει την παραγωγή προσταγλανδινών και θρομβοξανών σε φλεγμονώδη κύτταρα, που εμπλέκονται στη δημιουργία πόνου και φλεγμονής. Λειτουργεί έτσι για να μειώσει προσωρινά τον ήπιο έως μέτριο πόνο. Σε άτομα με μυϊκό πόνο από την άσκηση, η χορήγηση τοπικής σαλικυλικής τρολαμίνης συσχετίστηκε με μειωμένη διάρκεια και σοβαρότητα του μυϊκού πόνου σε σύγκριση με το εικονικό σκεύασμα. Σε άτομα με οστεοαρθρίτιδα στα χέρια,

η κρέμα σαλικυλικής τρολαμίνης αποδείχθηκε αποτελεσματική στην επίτευξη προσωρινής ανακούφισης, από μικρούς πόνους και από την δυσκαμψία. Η τρολαμίνη (τραιθανολαμίνη) έχει ενυδατική δράση. Πολλές κλινικές μελέτες, που διεξήχθησαν μεταξύ των ετών 2000 και 2010 δεν κατέληξαν σε σημαντικό πλεονέκτημα της τρολαμίνης, σε σχέση με τη βασική υποστηρικτική φροντίδα, όπως με την αλόη βέρα, με την βαζελίνη, με την κρέμα τα λιπιδικής βάσεως ή με εικονικό φάρμακο (placebo), στη θεραπεία της ΑΔ. Ωστόσο, σε μια μελέτη [Abbas H., et al, 2012], φαίνεται η υπεροχή του γαλακτώματος τρολαμίνης, έναντι της συνήθους υποστηρικτικής φροντίδας, σε μια μικρή δοκιμή, υποδεικνύοντας μειωμένη συχνότητα ΑΔ, βαθμού RTOG 3, μεταξύ ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα της κεφαλής και του τραχήλου. Συγκριτικά με τη β-σιτοστερόλη, η τρολαμίνη ήταν λιγότερο αποτελεσματική, στη διαχείριση συμπτωμάτων ΑΔ, σύμφωνα με τη μαρτυρία των ασθενών (79).

Σουκραλφάτη

Η σουκραλφάτη, ένα αλάτι του αργιλίου με την οκταθευική σακχαρόζη, και χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των ενοχλήσεων του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, όταν χορηγείται από το στόμα. Σχηματίζει ένα παχύ, κολλητικό υμένιο πάνω στην προσβεβλημένη περιοχή. Σε τοπικά σκευάσματα, η σουκραλφάτη παρουσιάζει ισχυρή ικανότητα διατήρησης του φραγμού, αντιβακτηριακή δράσης, αντιφλεγμονώδη δράση και δυνατότητα προαγωγής της αγγειογένεσης. Έχουν διεξαχθεί τρεις μελέτες που αξιολογούν την κλινική αποτελεσματικότητα της σουκραλφάτης στη θεραπεία της ΑΔ, με ποικίλα αποτελέσματα. Στη μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες, η σουκραλφάτη δεν ήταν ιδιαίτερα ευεργετική, για τη μείωση της σοβαρότητας της ΑΔ ή την ανακούφιση των συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν από τον ασθενή.



Σε μία δημοσίευση μιας μικρής και μη τυχαιοποιημένης μελέτης διεπιστώθηκαν ευεργετικές επιδράσεις της σουκραλφάτης, (80). Η ερευνητική ομάδα του Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ" παρουσίασε τα αποτελέσματα της διετούς μελέτης, για την εφαρμογή ενός σκευάσματος

σουκραλφάτης σε μορφή τζελ και σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις, (81). Οι τραυματισμοί και οι ελκώσεις στο δέρμα του προσώπου και της κεφαλής απαιτούν όσο το δυνατόν πιο γρήγορη και ευνοϊκή επούλωση, τόσο για αισθητικούς όσο και ψυχολογικούς λόγους. Η σουκραλφάτη φαίνεται ότι επιταχύνει την επούλωση αυξάνοντας στην περιοχή τη βιοδιαθεσιμότητα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών, οι οποίοι παίζουν κρίσιμο ρόλο στη αγγειογένεση και τη ρύθμιση της παράγωγης του νέου κολλαγόνου και της ελαστίνης.

Η επαγωγή της παραγωγής των προσταγλανδινών, καθώς και η προστασία της κυτταρικής απόπτωσης από τη σουκραλφάτη ευνοούν περαιτέρω την επανεπι-θηλιοποίηση. Επιπλέον, η σουκραλφάτη έχει αντιβακτηριακή και αντιφλεγμονώδη δράση. Η δράση της σουκραλφάτης στηρίζεται βιβλιογραφικά με πολλές μελέτες, όπου φαίνεται ότι έχει επουλωτική/αναπλαστική δράση σε αιμορραγούντα ή όχι τραύματα, σε εγκαύματα, σε έλκη, σε αιμορροειδεκτομές, στην ακτινοδερματίτιδα, σε χηλοειδή και ραγάδες. Η τοπική εφαρμογή σουκραλφάτης σε υδατικό πήκτωμα (περιεκτικότητα 25%) στο πρόσωπο και στην κεφαλή έγινε στις εξής περιπτώσεις:

α)- Φλεγμαίνοντα τραύματα, ελκώσεις, διασπάσεις τραυμάτων μετά από την εκτομή βασικοκυτταρικών ή ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων,

β)- Μετεγχειρητικά τραύματα σε ασθενείς με μειωμένο αμυντικό μηχανισμό π.χ. σακχαροδιαβητικοί,

γ)- Μετά τη συρραφή δυνητικά ρυπαρών τραυμάτων ή τραυμάτων με απώλεια ιστών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας η σουκραλφάτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα για ενίσχυση της επούλωσης των τραυμάτων στο πρόσωπο. Σημειώνεται βέβαια ότι: **ι)-** η χρήση οποιουδήποτε σκευάσματος δεν αντικαθιστά τη σωστή χειρουργική τεχνική και τη σωστή αρχική αντιμετώπιση του τραύματος, απλά τροποποιεί ευνοϊκά την ήδη υπάρχουσα βιολογική δραστηριότητα και **ii)-** απαιτούνται συστηματικές μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της δράσης της τοπικής σουκραλφάτης στην επούλωση τραυμάτων στο πρόσωπο και την κεφαλή.

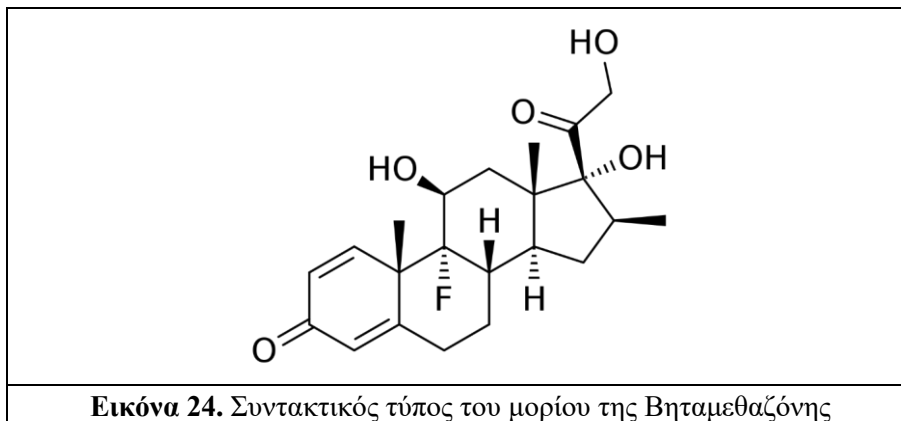
Κορτικοστεροειδή

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή έχουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και συχνά συνταγογραφούνται για την ΑΔ, λόγω της ικανότητάς τους να αναστέλλουν την συσσώρευση των επαγόμενων από την ακτινοβολία κυτοκινών. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή καταστέλλουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις όπως το οίδημα, η διαστολή των τριχοειδών, η μετανάστευση των λευκοκυττάρων, ο πολλαπλασιασμός των τριχοειδών, η εναπόθεση κολλαγόνου, ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και ο σχηματισμός ουλών.

Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση του ρόλου των τοπικών κορτικοστεροειδών, που αφορούν τη πρόληψη αλλά και τη θεραπεία της ΑΔ.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του έτους 2017, επιβεβαίωσε τον ευεργετικό ρόλο των κορτικοστεροειδών στην πρόληψη της ΑΔ. Έχει αναφερθεί η διαπίστωση ότι τα τοπικά κορτικοστεροειδή από τα πιο ήπια έως τα πιο ισχυρά έως ισχυρά, απέτρεψαν τη συχνότητα της υγρής απολέπισης και μείωσαν τη μέση βαθμολογία ΑΔ, (82).

Σε πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα των ήπιων τοπικών κορτικοστεροειδών, στη μείωση της υγρής απολέπισης ($p = 0,012$), στη μείωση της επίπτωσης σοβαρών δερματικών τοξικοτήτων ($p = 0,036$) και στην καθυστέρηση του χρόνου για την ανάπτυξη δερματίτιδας βαθμού 3, ($P = 0,001$), [Ho A.Y., et al, 2018].



Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, επιτελείο συνεργατών συνέκρινε τοπικά κορτικοστεροειδή, σε σχέση με εικονικό φάρμακο και σε μια συνεχιζόμενη, πολυκεντρική δοκιμή, (83) και (84).

Στατίνες

Οι στατίνες ή αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλικού-συνενζύμου-Α, χρησιμοποιούνται στη διαχείριση της υπερχοληστερολαιμίας και την πρόληψη της καρδιακής νόσου. Οι στατίνες παρουσιάζουν επίσης αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, ανοσοτροποποιητικές και αντιβακτηριακές. Έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν τις δερματικές ασθένειες-διαταραχές, όπως η ψωρίαση, η δερματίτιδα, ο ουραιμικός κνησμός, η λεύκη και η υπερτρίχωση και ότι προάγουν την επούλωση πληγών στα διαβητικά έλκη.

Κατά τη μελέτη της επίδρασης των τοπικών στατινών στην ΑΔ, οι ερευνητές [Ghasemi A., et al, 2019] συνέκριναν την τοπική χρήση της ατορβαστατίνης με το εικονικό φάρμακο και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ατορβαστατίνη μετριάζει σημαντικά το επαγόμενο από την ακτινοβολία οίδημα, τον κνησμό και τον πόνο, που προκαλείται από την ακτινοβολία, (85).

7.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΡΙΚΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Πενήντα μελέτες, που δημοσιεύθηκαν μεταξύ των ετών 1979 και 2017, συνέκριναν την αποτελεσματικότητα διαφόρων τοπικών προϊόντων, για την πρόληψη και τη θεραπεία της ΑΔ, (82). Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν:

α)-μη στεροειδείς κρέμες και αλοιφές

β)-κρέμες με βάση στεροειδή

γ)-προϊόντα που ενίσχυαν τον δερματικό φραγμό

δ)-υαλουρονικό οξύ (ΗΑ) κρέμα,

ε)-τζελ *Aloe vera*,

στ)-σκόνη σουλφαδιαζίνης- αργύρου

ζ)-κρέμα σουλφαδιαζίνης- αργύρου.

Η διάμεση δόση της ακτινοβολίας ήταν 50 Gy (εύρος 20-70 Gy), σε 25 διαφορετικά κλάσματα (εύρος 15-31), στις 44 μελέτες εκ των πενήντα.

Μεταξύ των μη στεροειδών κρέμων, η χρήση των γαλακτωμάτων λάδι-σε-νερό ($p=0,039$), των υδατικών κρεμών ($p<0,05$) και της ηπαρινοειδούς κρέμας ($p<0,01$) αποδείχτηκε σημαντικά καλύτερη, από την απλή θεραπεία στην πρόληψη της εμφάνισης ΑΔ, (49,50,58). Η κρέμα ανασυνδρασμένου ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (reEGF) ($p=0,035$), το τζελ βόρακα ($p=0,024$) και η κρέμα με σουκραλαφάτη ($p=0,01$) αποδείχτηκαν ανώτερες, από τις κρέμες του εμπορίου.

Το σκεύασμα κατεργασμένων ριζωμάτων *Coptidis deltoidea* ($p<0,05$) και η κρέμα καλέντουλας ($p<0,0001$) συσχετίστηκαν με ηπιότερες δερματικές αντιδράσεις, συγκριτικά με τις θεραπευτικές ουσίες norfloxacin και την trolamine, αν και μια μελέτη δεν βρήκε σημαντική διαφορά μεταξύ καλέντουλας και υδατικές κρέμες, (92).

Οι τοπικές θεραπείες με στεροειδή αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικές από τη μη θεραπεία ($p=0,0369$ και $p<0,05$) 62,70, μαλακτικά ($p=0,046$, $p=0,024$, $p=0,0033$, $p=0,05$, $p<0,001$) 61, 63, 67–69, υδατικές κρέμες 64 και βαζελίνη 71 στην πρόληψη της ΣΔ, αλλά μία μελέτη δεν ανέφερε σημαντική διαφορά στην τοξικότητα του δέρματος, μεταξύ της καλέντουλας, της φουροϊκής μομεταζόνης και του μαλακτικού RadiaPlex®, (83).

Η κρέμα υδροκορτιζόνης είχε καλύτερη απόδοση από την κρέμα βουτυρικής κλοβεταζόνης ($p<0,01$) 65, ενώ η αλοιφή Άλφα (φυσική χέννα και ακόρεστα λιπαρά οξέα) ήταν πιο αποτελεσματική από την κρέμα υδροκορτιζόνης ($p=0,001$) 72. Η κρέμα με βάση τη μελατονίνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη της ΣΔ ($p=0,038$).

Αρκετά προϊόντα φραγμού έδειξαν αποτελεσματικότητα στην πρόληψη και τη θεραπεία της ΑΔ. Κρέμα φραγμού ($p=0,047$), 3M™ No Sting Barrier Film ($p=0,049$), φιλμ Mepitel® (αυτοκόλλητη μαλακή σλικόνη) ($p<0,0001$), αφροί σιλκονών Mepilex® Lite ($p<0,0001$ και $p<0,001$) και επιδέσμους φύλλων ασημιού ($p=0,019$) ήταν πιο αποτελεσματικές από τις υδατικές κρέμες, αλλά το 3M™ No Sting Barrier Film (πολυμερή σιλοξανίων) ήταν λιγότερο αποτελεσματικό από την κρέμα φουροϊκής μομεταζόνης ($p=0,002$) στην πρόληψη της RD.

Η υδρογέλη Hydrosorb® (Υψηλού ιξώδους πήκτωμα με ηλεκτρολύτες, για την αποκατάσταση του υγρού περιβάλλοντος γύρω από έλκος) δεν ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικό από ένα εικονικό φάρμακο (ψεκασμό με βάση το νερό) στη θεραπεία της οξείας ΑΔ.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ΗΑ είχαν σημαντικά λιγότερη τοξικότητα στο δέρμα από εκείνους που χρησιμοποιούσαν εικονικό φάρμακο, αλλά όχι ένα απλό μαλακτικό.

Οι ασθενείς που έλαβαν ΗΑ είχαν σημαντικά χειρότερη ΑΔ από τους ασθενείς, που χρησιμοποιούσαν γέλη με βάση τη βαζελίνη ($p=0,03$) 84. Σε μια μελέτη, το τζελ αλόης συσχετίστηκε με χειρότερη τοξικότητα δέρματος από την υδατική κρέμα ($p=0,03$), αλλά ένας άλλος δεν ανέφερε σημαντική διαφορά μεταξύ των πήκτωμάτων αλόης βέρα και εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν Biafine® (σύνθεση με τρολαμίνη και αλγινικό νάτριο) είχαν σημαντικά ($p=0,026$) λιγότερες πιθανότητες να έχουν ΑΔ από τους ασθενείς του τζελ αλόης ή κρέμα ευσερίνης.

Οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν μη μεταλλική σκόνη (θεραπευτική σκόνη που δεν εμπεριέχει μεταλλικό στοιχείο) είχαν πιο ήπια ΑΔ από εκείνους που χρησιμοποιούσαν τζελ αλόης ή υδατική κρέμα ($p=0,02$). Η τοξικότητα του δέρματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη ($p<0,001$) σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν κρέμα SSD από εκείνους που είχαν οδηγίες να πλύνουν μόνον την περιοχή. Είκοσι τέσσερις μελέτες που αξιολογούν τοπικές θεραπείες για τη διαχείριση της ΑΔ ανέφεραν την προτίμηση του ασθενούς. Η κρέμα με ανασυνδυασμένο EGF δεν έφερε σημαντικά αποτελέσματα σύμφωνα με την εκτίμηση των ασθενών σε σύγκριση με την απουσία κρέμας 51 και στο 7% των ασθενών δεν εμείναν ικανοποιημένοι.

Οι ασθενείς προτιμούσαν την κρέμα με βάση τα στεροειδή από το μαλακτικό 68 ή την κρέμα εικονικού φαρμάκου και την καλέντουλα από την τρολαμίνη (78), την κρέμα υδροκορτιζόνης από τη βουτυρική κλοβεταζόνη ή τον έλεγχο και το ΗΑ από τη μη θεραπεία.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ικανοποίηση των ασθενών μεταξύ της υδρογέλης Hydrosorb® και του ψεκασμού με βάση το νερό.

Μια μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς προτιμούσαν το Biafine® από το σπρέι με βάση το νερό, το Aquaphor® ή το Radiacare™ (*Crambe Abyssinica* seed oil, beta-carotene, vitamin E, sunflower seed oil, and rosemary leaf extract.), (105).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8- ΔΙΑΦΟΡΑ ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Επίδεσμος αργύρου

Χρησιμοποιείται παραδοσιακά στην κλινική πράξη ως επίδεσμος πληγών εγκαυμάτων. Πιο πρόσφατα, ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι ο επίδεσμος αυτός βοηθά αποτελεσματικά στην διαχείριση ΑΔ. Οι επίδεσμοι με άργυρο π.χ. αλγινικό άργυρο, είναι ανώτεροι στη μείωση του μέσου βαθμού ΑΔ, σε σύγκριση με το SSD και υπερτερούν στη μείωση του κνησμού, του πόνου και του καύσου, σε σύγκριση με πρωτόκολλο που περιλάμβανε; στεροειδή, ενυδατικούς παράγοντες και SSD, (92).

Ο άργυρος στους επιδέσμους βρίσκεται σε συνήθως ως: α) ανόργανη ένωση όπως οξειδίο του αργύρου, φωσφορικός άργυρος, μικτό άλας αργύρου-ασβεστίου-φωσφορικού νατρίου, SSD β) οργανικό σύμπλοκο, αλγινικός άργυρος, και η καρβοξυ-μεθυλοκυτταρίνη αργύρου, (87).

Ο άργυρος έχει αντιμικροβιακή δράση *in vitro*, έναντι ενός ευρέος φάσματος μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών μορφών όπως σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) μυκήτων και αναερόβιων μικροοργανισμών.

Οι άμεσες συγκρίσεις πολλών διαφορετικών επιδέσμων έχουν αποκαλύψει διαφορές στην περιεκτικότητα σε άργυρο, στη διαθεσιμότητα σε άργυρο, στο εύρος και στον βαθμό αντιβακτηριδιακής αποτελεσματικότητας, (88).

Η απελευθέρωση του αργύρου από έναν επίδεσμο δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της αντιμικροβιακής του δραστηριότητας σε *in vitro* δοκιμασίες και δεν συσχετίζεται με την περιεκτικότητα σε άργυρο, (89).

Αν και η περιεκτικότητα σε άργυρο είναι σημαντική, πολλοί άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του επίδεσμου να αντιμετωπίζει τους μικροοργανισμούς, όπως η επιφάνεια του τραύματος, η συμβατότητα του επίδεσμου, η ικανότητα του επίδεσμου να απορροφά υγρό και γενικά η φυσικοχημική κατασκευή του επίδεσμου, (90).

Οι επίδεσμοι αργύρου ενδείκνυνται ως στρώμα αντιμικροβιακού φραγμού, σε πληγές μερικού και πλήρους πάχους, όπως έλκη πίεσης, έλκη ποδιών, έλκη διαβητικού ποδιού, εγκαύματα, θέσεις μοσχεύματος λήπτη και τραύματα κοιλότητας. Διαθέτουν αντιμικροβιακή δράση ευρέος φάσματος και αποτελεσματικό φραγμό, σε περισσότερα από 150 παθογόνα, που περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα θετικών και αρνητικών κατά *Gram* βακτηρίων και παθογόνων μυκητιακών πληγών, (86).

Οι επίδεσμοι αυτοί λόγω της παρουσίας του νανοσωματιδίων αργύρου (nanocrystalline silver) εξασφαλίζουν στο τραύμα ισχυρό αντιμικροβιακό φραγμό, για την προστασία της θέσης του τραύματος, από διεισδυτικά παθογόνα.

Διαθέτουν μία σειρά πλεονεκτημάτων, όπως:

α)- Η παρατεταμένη απελευθέρωση αργύρου για τρεις ημέρες διασφαλίζει ότι αυτός ο επίδεσμος παραμένει ενεργός και έτσι συμβάλλει στην ταχύτερη επούλωση των τραυμάτων,

β)- Τα επιθέματα αυτά είναι εύκολα στη χρήση και λιγότερο επώδυνα στην αφαίρεση. Έτσι η συνεργασία ασθενούς και φροντιστή είναι ήρεμη και αρμονική,

γ)- προλαμβάνουν και μειώνουν τη μόλυνση.

δ)- είναι επίσης αποτελεσματικοί στη μείωση του βακτηριακού φορτίου μέσα στα τραύματα

ε)- διατίθενται σε μεγάλη ποικιλία μεγεθών και μπορεί να κοπούν στο κατάλληλο σχήμα, σε τρόπο ώστε το επιλεγμένο μέγεθος να προσαρμόζεται στην επιφάνεια του τραύματος και

στ)- έχουν χαμηλή πρόσφυση: Οι αλλαγές στο ντύσιμο είναι λιγότερο τραυματικές από τις παραδοσιακές μεθόδους, τόσο για τον ασθενή, όσο και για τον φροντιστή. Εννοείται ότι θα πρέπει να απομακρύνονται πριν την ΑΘ, (87), (88), (89) και (90).

Επιθέματα σιλικόνης και πολουρεθάνης

Τα επιθέματα αυτά, αποτελούνται από διάφανη πολουρεθάνη και φέρουν μαλακή επίστρωση σιλικόνης. Διατίθενται σε αποστειρωμένη ατομική συσκευασία και φέρουν ένδειξη CE.

Σε 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΑΘ, τόσο στους μαστούς όσο και στο στέρνο, καταγράφηκαν τα εξής ευρήματα:

Δύο ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τη χρήση επιθέματος (6,7%), πριν να ολοκληρώσουν τη ΑΘ. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε ΑΔ βαθμού 3. Επιπλέον 5 ασθενείς σε ποσοστό 17,9% ανέπτυξαν ΑΔ βαθμού 2, ενώ 3 ασθενείς (10,7%) παρουσίασαν υγρή απολέπιση, καθώς και άλλοι 2 ασθενείς σε (7,1%), παρουσίασαν ήπιο ερύθημα, χωρίς υγρή απολέπιση.

Συμπερασματικά, τα επιθέματα προσέφεραν ολοκληρωτική πρόληψη βαθμού 3 ΑΔ. Οι δείκτες υγρής απολέπισης και βαθμού 2 ΑΔ ήταν χαμηλότεροι με τη χρήση αυτών σε σχέση με απλές υδατικές κρέμες, παρόλα αυτά, δεν αποδείχτηκε πλήρης αποφυγή υγρής απολέπισης, (91) και (92).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9- ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

9.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΟ ΟΞΥΓΟΝΟ

Το Υπερβαρικό Οξυγόνο (ΥΒΟ) από την άλλη πλευρά, αποτελεί μια λύση για την αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών. Οι επιδράσεις της ακτινοβολίας στους φυσιολογικούς ιστούς οδηγούν σε υποξία και χαμηλή αγγείωση καθιστώντας ελαττωματική την επουλωτική ικανότητα και την αντίσταση σε λοιμώξεις.

Η θετική επίδραση του ΥΒΟ συνοψίζεται ως εξής: α) Στην αύξηση των επιπέδων οξυγόνου στους (υποξικούς) ιστούς β) στην διέγερση αγγειογένεσης, παραγωγής κολλαγόνου και πολλαπλασιασμού ινοβλαστών και οστεοβλαστών γ) στην αυξημένη αντίσταση στις λοιμώξεις και δ) στην παραγωγή αυξητικών παραγόντων, (93).



Εικόνα 25. Ένας υπερβαρικός θάλαμος επιτρέπει σε έναν ή περισσότερους ασθενείς να εισαχθούν σε ατμόσφαιρα, όπου η πίεση είναι υψηλότερη από την ατμοσφαιρική, (106).

Συγκριτικά με άλλες θεραπείες που χρησιμοποιούνται στις μετακτινικές δερματικές διαταραχές, το ΥΒΟ τροποποιεί σε ιστολογικό επίπεδο τις βλάβες της ΑΘ. Προσφέρει τη δυνατότητα για μακροχρόνια έως και οριστική επίλυση των μετακτινικών διαταραχών. Χρησιμοποιείται ιδιαίτερα σε:

α)- δερματικές μετακτινικές βλάβες που δεν επουλώνονται, όπως σε ακτινοβολία στα κάτω άκρα ή σε ακτινοθεραπεία για όγκους μαστού, ειδικά σε περιπτώσεις όταν πρόκειται να ακολουθήσει πλαστική αποκατάσταση με πρόθεμα καθώς και σε περιπτώσεις που έχει ήδη τοποθετηθεί αυτό και απειλείται το τελικό αποτέλεσμα

β)- το λεμφοίδημα, συνήθως άνω άκρου σε γυναίκες με όγκο μαστού, από συνδυασμό χειρουργικής αφαίρεσης όγκου, λεμφαδενικό καθαρισμό και ακτινοθεραπεία. Η θεραπεία με ΥΒΟ

οδηγεί σε αυξημένη λειτουργικότητα του άκρου και προστασία – επούλωση δερματικών βλαβών, στο πλαίσιο μιας συνολικότερης αντιμετώπισης

Η θεραπεία με YBO ενδείκνυται και για μετακτινικές διαταραχές σε άλλους ιστούς, όπως:

α)- η οστεοραδιονέκρωση, ως θεραπεία κύρια, ή μαζί με χειρουργικές παρεμβάσεις, σε περιπτώσεις εκτεταμένων βλαβών

β)- η πρόληψη της οστεοραδιονέκρωσης γνάθου, πριν και μετά από αφαίρεση δοντιού, ή τοποθέτηση εμφυτευμάτων και άλλες χειρουργικές επεμβάσεις,

γ)- η μετακτινική αιμορραγική κυστίτιδα, όπου οδηγεί σε διακοπή της αιμορραγίας από την κύστη σε μεγάλο ποσοστό -από 60% έως 95% των περιπτώσεων και αποκατάσταση του τρόπου και ποιότητας ζωής

δ)- η μετακτινική πρωκτίτις – εντερίτις,

ε)- οι μετακτινικές διαταραχές, που αφορούν το νευρικό ιστό (εγκέφαλος ή νωτιαίος μυελός ή περιφερικά νεύρα)

στ)- η επανακτινοβόληση (της ίδιας περιοχής) λόγω υποτροπής όγκου, όπου προετοιμάζει την περιοχή προλαμβάνοντας την εμφάνιση βλαβών από την επίδραση 2ου κύκλου ακτινοθεραπείας και

ζ)- η προετοιμασία ακτινοβολημένων ιστών, για χειρουργική επέμβαση στην ακτινοβοληθείσα περιοχή, εφόσον κάτι τέτοιο απαιτηθεί, (94) και (95).

9.2 Dye Laser

Το laser βαφής αποτελεί καινοτόμα τεχνολογία στην καταπολέμηση πανάδων και δυσχρωμιών στο δέρμα με τη χρήση ακτινών laser. Οι συσκευές αυτές χρησιμοποιούν ως ενεργό μέσο κάποια οργανική βαφή/πιγμέντο όπως πχ η φλουορεσκεΐνη, καθώς δίνεται η δυνατότητα ακτινοβόλησης σε μεγάλο εύρος μήκους κύματος, καθιστώντας τα κατάλληλα για σχεδόν όλους τους τύπους και αποχρώσεις δέρματος. Χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο στην Δερματολογία, ενώ δεν επιδρούν με παρακείμενους ιστούς, (96).

Επιπλέον, χρησιμοποιούνται στη καταπολέμηση ευρυαγγειών, των ουλών αλλά και στην αφαίρεση των δερμογραφημάτων (τατουάζ). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του παλμικού λέιζερ βαφής (PDL), στην θεραπεία της τηλαγγειεκτασίας από την ΑΘ έχει αναφερθεί. Ενώ η βελτιωμένη ψυχοκοινωνική υγεία, μετά από μια τέτοια θεραπεία έχει επεξηγηθεί διεξοδικά, η ποιότητα ζωής δεν αξιολογήθηκε με επικυρωμένη έκβαση, που αναφέρθηκε από τον ασθενή, (97).

Αυτή η μελέτη είχε στόχο να ποσοτικοποιήσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς, πριν και μετά την αγγειακή θεραπεία με λέιζερ, προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της τηλαγγειεκτασίας από την ΑΘ και η αντιμετώπισή της, όσον αφορά τη φυσιολογία αλλά και την ψυχοκοινωνική υγεία των ασθενών, (98).

9.3 Φωτοβιοτροποποίηση

Από την δεκαετία του 1960 οι συσκευές λέιζερ έλαβαν ευρύτατες εφαρμογές στην φωτοβιοτροποποίηση (PBM, Photo-Bio-Modulation). Η μέθοδος PBM είναι μια μη επεμβατική θεραπεία, με λέιζερ χαμηλής ενέργειας (LLLT, Low-Level-Laser Treatment), που χρησιμοποιείται ως προληπτική και θεραπευτική αντιμετώπιση, στην διαχείριση πολλών παρενεργειών της ακτινοθεραπείας. Ιστορικά, το PBM αναπτύχθηκε από τη NASA, με μεμονωμένες ακτίνες λέιζερ χαμηλής έντασης, για να επιταχύνει την αναγέννηση των μυϊκών κυττάρων των αστροναυτών.

Τα πλεονεκτήματα των ακτίνων λέιζερ είναι ότι: **α)**- δίνουν μονοχρωματικές δέσμες ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων

β)- υψηλής συγκέντρωσης και

γ)- ευθυγράμμισης,

δ)- έχουν περιορισμένο εύρος συχνοτήτων,

ε)- μεγάλο μήκος συνοχής και επίσης έχουν

στ)- δυνατότητα πυκνοτήτων υψηλής ισχύος.

Η αρχή λειτουργίας της PBM στηρίζεται στον μηχανισμό, κατά τον οποίον μη ιονίζουσα οπτική ακτινοβολία, της ορατής ή εγγύς υπέρυθρης φασματικής περιοχής απορροφάται από τα ενδογενή χρωμοφόρα, για να πυροδοτήσει φωτοφυσικά και φωτοχημικά συμβάντα, χωρίς να προκαλέσει θερμικές βλάβες, με αποτέλεσμα φυσιολογικές αλλαγές και θεραπευτικά οφέλη. Τα μήκη κύματος της PBM κυμαίνονται από το ερυθρό (600–700 nm), έως το υπέρυθρο φως (700–1000 nm) και ως θεραπευτική δόση ορίζεται η ενεργειακή πυκνότητα, σε joules (J/cm^2).

Τα τελευταία χρόνια σημειώθηκε ραγδαία ανάπτυξη συσκευών, που χρησιμοποιούν μη συνεκτικές πηγές φωτός, όπως: α) δίοδοι εκπομπής φωτός (LED) και β) οι λαμπτήρες ευρυζωνικής σύνδεσης.

Οι διατάξεις LED έχουν σταδιακά γίνει πολύ σημαντικές στην επιστημονική κοινότητα και ευρύτατης πρακτικής στην συνήθη κλινική πράξη, διότι εμφανίζουν πολλά πλεονεκτήματα. Οι συσκευές LED διαθέτουν: α) δυνατότητα εύκολης μεταφοράς της συσκευής, β) δυνατότητα ταυτόχρονης επεξεργασίας μιας μεγάλης περιοχής, γ) ασφάλεια και δ) πολύ χαμηλό κόστος ανά mW, σε σύγκριση με την τεχνική με laser.

Η βιολογική βάση για τη χρήση του PBM είναι η μεταφορά ενέργειας προσπίπτοντος φωτονίου σε έναν ενδοκυτταρικό στόχο, που στη συνέχεια επηρεάζει τον κυτταρικό μεταβολισμό. Ο κύριος στόχος του PBM είναι τα μιτοχόνδρια. Η απορρόφηση των οπτικών κυμάτων, στην περιοχή ερυθρού- υπέρυθρου φως, από τα μιτοχόνδρια διεγείρει την δράση τους, στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων του αναπνευστικού κύκλου.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την άμεση ενεργοποίηση του κυτοχρώματος-C, με άμεση αύξηση: α)- της παραγωγής ATP,

β) του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και

γ) της έκφρασης στην μεταγραφή γονιδίων, που εμπλέκονται στις σηματοδοτικές οδούς, αντιγραφής των κυττάρων.

Το NO είναι αγγειοδιασταλτικό, αυξάνει την αιμάτωση των ιστών με οξυγονωμένο αίμα, αλλά και των λεμφικών αγγείων, που διαστέλλονται και γίνονται λιγότερο πορώδη. Επιπλέον, το PBM

προκαλεί αυξημένη παραγωγή προ-κολλαγόνου και αυξητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων και των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών. Πρόσφατα επεκτάθηκε η χρήση του PBM και στην διαχείριση των τοξικοτήτων, που προκαλούνται κατά την θεραπεία του καρκίνου. Σε μελέτη αναπτύσσονται οι τρέχουσες και πιθανές ενδείξεις, στην κλινική πρακτική της PBM, ως υποστηρικτικής φροντίδας για ασθενείς, που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπείες ή και χημειο-ακτινοθεραπείες, με βάση την κλινική εμπειρία, τις διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες και την δημοσιευμένη βιβλιογραφία, (99).

Το PBM στο κόκκινο ή στο υπέρυθρο φάσμα έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ότι είναι αποτελεσματικό στη διαχείριση ορισμένων επιπλοκών που σχετίζονται με την ακτινοθεραπεία, ιδιαίτερα της οξείας βλεννογονίτιδας, της επιθηλίτιδας και του λεμφοιδήματος των άνω άκρων. Αυτές οι μελέτες πιθανώς υποτίμησαν ακόμη και το μέγεθος του οφέλους του PBM λόγω της ελλιπούς εκτίμησης του κόστους αυτών των επιπλοκών.

Πολύ πρόσφατα, μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχαν στοιχεία υπέρ του PBM όσον αφορά τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για την πρόληψη και τη διαχείριση τοξικοτήτων που σχετίζονται με τη θεραπεία του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της οξείας στοματικής βλεννογονίτιδας και του λεμφοιδήματος των άνω άκρων.

Η WALT (World Association for PhotoBioModulation Therapy) και άλλοι οργανισμοί για τη χρήση laser πρέπει να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στον ποιοτικό έλεγχο των εμπορικών συσκευών. Οι ιατροί πρέπει να είναι υπεύθυνοι για τη συνταγογράφηση θεραπειών PBM, αλλά μπορούν να αναθέσουν την πραγματοποίηση της καθημερινής χορήγησης PBM σε άλλο επιστήμονα υγείας. Η συνταγογράφηση απαιτεί αυστηρή γνώση του στόχου και της παθολογίας, που οδηγεί στη σωστή επιλογή της συσκευής PBM και των παραμέτρων της PBM. Το πρώτο πανεπιστημιακό δίπλωμα, που επικυρώνει μονοετή εκπαίδευση στο "PBM in Cancer Supportive Care", χορηγήθηκε με μεγάλη επιτυχία στη Γαλλία το 2020, στο Ινστιτούτο Gustave Roussy, του Πανεπιστημίου Paris-Saclay.

Όσον αφορά τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του PBM σε σύγκριση με άλλες θεραπείες υποστηρικτικής φροντίδας, υπάρχουν λίγα συγκριτικά δεδομένα που περιλαμβάνουν τη χρήση σύγχρονου υλικού PBM και νέα κριτήρια ποιοτικού ελέγχου των συσκευών. Υπάρχουν επίσης σταθερά στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση του PBM για την πρόληψη και τη διαχείριση των επιπλοκών και της χημειοθεραπείας. Έχουν δημοσιευθεί στοιχεία που περιλαμβάνουν τυχαιοποιημένες δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για χημειοεπαγόμενη περιφερική νευροπάθεια, υπάρχουν πειστικά δεδομένα για το σύνδρομο χεριού-ποδιού ή την χημειοεπαγόμενη αλωπεκία. Σημαντική πρόκληση είναι τώρα η τυποποίηση των πρακτικών μέσω της δημοσίευσης κατευθυντήριων γραμμών. Τα λεπτομερή πρωτόκολλα θεραπείας με PBM είναι υποχρεωτικά προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητά της και να εξασφαλιστεί η αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων της.

Το PBM εξελίσσεται σε μια αναγνωρισμένη θεραπεία, σε πολλές κλινικές καταστάσεις, όπου αναμένονται:

- α)- αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα,
- β)- αναλγητικά αποτελέσματα και
- γ)- αποτελέσματα αναγέννησης ιστών.

Η WALT, σε στενή συνεργασία με τα MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) και ISOO, καθορίζει τις βέλτιστες τεχνικές και δοσιμετρικές παραμέτρους σε όλες τις ενδείξεις, με συνεργατικές οδηγίες και συστάσεις (ειδικά για PBM που χρησιμοποιούν σύγχρονες συσκευές LED). Όσον αφορά τους διαφορετικούς τύπους εφαρμογών PBM για ασθενείς με καρκίνο, έχουμε την επιλογή εμπορικά διαθέσιμων εξωστοματικών και ενδοστοματικών συσκευών, που στοχεύουν σε δομές, όπως οι επιφάνειες του δέρματος και του στοματικού βλεννογόνου, αντίστοιχα, (101).

Επίσης, σημειώνεται ότι ενώ μπορεί να χρησιμοποιείται μια εξωστοματική συσκευή για την εφαρμογή PBM, σε κάποιο βαθμό (με μήκη κύματος περίπου 830 nm, όχι με 630–660 nm), μπορεί η επίδραση να φτάσει έμμεσα σε ενδοστοματικές επιφάνειες όπως (για την περιοχή της κεφαλής και του λαιμού) ο στοματικός βλεννογόνος, ο προθάλαμος και οι εσωτερικές επιθηλιακές επιφάνειες των χειλιών σε ένα οδοντωτό θέμα. Αυτό αποδεικνύει ότι ένας συνδυασμός των δύο παραπάνω συσκευών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την ΑΘ κεφαλής και τραχήλου, αλλά δεν είναι απαραίτητος στις ενδοστοματικές επιδράσεις που προκαλούνται από χημειοθεραπεία. Τέλος, οι παρακάτω παράμετροι θα πρέπει να γίνουν υποχρεωτικές λαμβάνοντας υπόψη το PBM, σε όλες τις παραλλαγές του. Οι παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι: α)-το μήκος κύματος (nm), β)- η ισχύς (mW), J/cm² ανά σημείο (ή «δόση»), γ)-η ενεργειακή πυκνότητα, δ)-το μέγεθος κηλίδας, ε)-η πυκνότητα ισχύος (mW/cm²) και στ)-η βαθμονόμηση της συσκευής laser και ζ)-η συντήρηση των μηχανημάτων, με τακτικούς ελέγχους, (100).

Τα βήματα της θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνουν:

- α)-τον συνολικό αριθμό J/cm² σε κάθε μεμονωμένη συνεδρία λείζερ,
- β)-τον συνολικό αριθμό συνεδριών,
- γ)-τη συχνότητα των συνεδριών,
- δ)-την διάρκεια θεραπείας,
- ε)-τα σημεία της θεραπείας,
- στ)- κάποια ακρίβεια σχετικά με τη χορήγηση laser (θεραπεία πίεσης επαφής, εφαρμογή σε μεμονωμένη περιοχή ταυτόχρονα από την κίνηση σάρωσης, προετοιμασία της βλεννογόνου ή της δερματικής επιφάνειας) και
- ζ)-κυρίως ένας καλά εκπαιδευμένος θεραπευτής ζ, που θα μπορεί να αξιολογήσει την περιοχή ενδιαφέροντος, τις βλάβες προς θεραπεία και να τις βαθμολογήσει ανάλογα.

Όσον αφορά τον εξοπλισμό που απαιτείται για μια βέλτιστη θεραπεία PBM, πρέπει να επιλέγονται εταιρείες που μπορούν να πιστοποιήσουν τη χορήγηση δόσης PBM και να ελέγξουν αυτή τη δόση στη συνήθη πρακτική. Οι εξωτερικές συσκευές LED είναι φθηνότερες από τις διόδους laser, με την ίδια απόδοση όταν χρησιμοποιούνται LED υψηλής ποιότητας (με δέσμη μονής κατεύθυνσης, μονόχρωμη ή πολυχρωμική συσκευή, με ένα ή ένα εύρος διαθέσιμων μηκών κύματος).

Γενικότερα, οι εξωτερικές συσκευές είναι πιο ευέλικτες από τις ενδοστοματικές (ή ενδοκοιλιακές) συσκευές και είναι πλέον πλήρως επικυρωμένες όσον αφορά τη βαθμονόμηση και την κλινική αποτελεσματικότητα. Η επιθηλίτιδα ή η οξεία δερματίτιδα από ακτινοβολία είναι η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία. Η πρόληψη και η διαχείριση της οξείας ΑΔ που προτείνει το MASCC συνίσταται σε καθημερινά μέτρα υγιεινής και την εφαρμογή τοπικών κορτικοστεροειδών.

Μελέτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του PBM στη μείωση των ποσοστών σοβαρής επιθηλίτιδας, κατά τη διάρκεια της επικουρικής ΑΘ στον καρκίνο του μαστού. Η πρώτη διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή τυχαιοποίησε 33 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με επικουρική ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού είτε με LED PBM (590 nm, 0,15 J/cm², 100 παλμούς, 250 ms/παλμό, 2 εκατοστά από το δέρμα του μαστού) είτε σε εικονική laser αμέσως πριν και μετά από κάθε συνεδρία ακτινοθεραπείας, (107).

Η δοκιμή ήταν αρνητική και δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Πιο πρόσφατα, η πιλοτική μελέτη DERMIS συνέκρινε προοπτικά δύο διαδοχικές ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με επικουρική ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού. Η πρώτη ομάδα λάμβανε PBM laser δύο φορές την εβδομάδα (808–905 nm, 0,168 W/cm², 4 J/cm², περιοχή κηλίδας 19,635 cm², 2,5 cm από το δέρμα του μαστού).

Η δεύτερη ομάδα είχε υποστηρικτική φροντίδα ρουτίνας χωρίς πραγματικό ή ψευδές PBM. Στο τέλος της ακτινοθεραπείας, το ποσοστό της επιθηλίτιδας βαθμού ≥ 2 μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα PBM υποδηλώνοντας την αποτελεσματικότητα της PBM σε αυτό το πλαίσιο.

Μετά από αυτή τη δημοσίευση, η τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III TRANSDERMIS περιελάμβανε 120 ασθενείς που έλαβαν ΑΘ για καρκίνο του μαστού για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα του PBM ακολουθώντας το ίδιο πρωτόκολλο με μια πιο ισχυρή μεθοδολογία. Στο τέλος της ΑΘ, το ποσοστό επιθηλίτιδας βαθμού ≥ 2 καθώς και οι βαθμολογίες ποιότητας ζωής βελτιώθηκαν σημαντικά στην ομάδα PBM. Η δοκιμή TRANSDERMIS ήταν θετική και έτσι επιβεβαίωσε το PBM ως αποτελεσματική υποστηρικτική φροντίδα για την πρόληψη της οξείας ΑΔ στο πλαίσιο της επικουρικής ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του μαστού.

Όσον αφορά τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, η προοπτική τυχαιοποιημένης δοκιμής DERMISHEAD αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του PBM, στην πρόληψη της οξείας επιθηλίτιδας, σε αυτή την ένδειξη. Οι 46 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιήθηκαν, είτε σε PBM λέιζερ (808–905 nm, 1,1–25 W, 4 J/cm², περιοχή κηλίδας 3,14 cm², 300–600 s, 2 cm από το δέρμα), είτε σε εικονικό laser από την πρώτη ημέρα ακτινοθεραπείας, δύο φορές την εβδομάδα. Η χρήση PBM μείωσε σημαντικά το ποσοστό επιθηλίτιδας βαθμού ≥ 2 στο τέλος της ΑΘ. Η δοκιμή DERMISHEAD υποστήριξε την εφαρμογή της PBM στην πρακτική ρουτίνας για την πρόληψη της οξείας επιθηλίτιδας για τον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου.

Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα δεδομένα τείνουν να δείχνουν ότι το PBM μειώνει το ρυθμό και τη σοβαρότητα της οξείας επιθηλίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΘ. Αναμένονται περαιτέρω τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τον καθορισμό των καλύτερων πρωτοκόλλων PBM που μπορούν να εφαρμοστούν στην κλινική ρουτίνα, (99).

Τέσσερις μελέτες, που δημοσιεύθηκαν μεταξύ των ετών 2007 και 2017, εξέτασαν διαφορετικές τεχνικές α) φωτοβιοτροποποίηση β) μάλαξη και γ) θεραπεία με laser για την πρόληψη και τη θεραπεία της ΑΔ. Το διάμεσο μέγεθος δείγματος ήταν 26,5 (εύρος 11-70). Η δόση ακτινοβολήσης αναφέρθηκε σε 2 μελέτες 107.109 και η διάμεση δόση ήταν 50,4 Gy (εύρος 45-50,4) σε 28 κλάσματα (εύρος 25-28).

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία φωτοβιοτροποποίησης είχαν σημαντικά μικρότερου βαθμού ΑΔ από την ομάδα που δεν έλαβε τη θεραπεία της φωτοβιοτροποποίησης ($p=0,02$), ενώ σε άλλες μελέτες δεν παρουσιάζεται σημαντική διαφορά μεταξύ φωτοβιοτροποποίησης και εικονικής θεραπείας.

Η στοχευμένη μάλαξη ήταν στατιστικά σημαντική για τη μείωση της δερματικής ίνωσης ($p=0,0062$) και η θεραπεία με λέιζερ βαφής με μεγάλο παλμό ήταν ανώτερη συγκριτικά θεραπεία με έντονο παλμικό φως για τη μείωση της τηλεαγγειεκτασίας ($p=0,01$). Μία από τις παραπάνω μελέτες ανέφερε την προτίμηση των ασθενών: οι ασθενείς προτιμούσαν τη θεραπεία με laser βαφής με μεγάλο παλμό από τη θεραπεία με έντονο παλμικό φως, (107).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10- ΑΝΤΙ ΕΠΙΛΟΓΟΥ - ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΚΟΠΙΑ ΤΟΥ ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΟΥ

Τα σκευάσματα που εφαρμόζονται για την πρόληψη ή τη μείωση της επιδείνωσης της ΑΔ καλό είναι να μην περιέχουν ιδιαίτερα λιπαρές ουσίες, να είναι Ο/W γαλακτώματα ή ακόμη καλύτερα υδατικά τζελ-πηκτώματα, ώστε να απορροφώνται ή να εκπλένονται εύκολα και να μην υπάρχει πιθανότητα να παραμείνουν το δέρμα και να δημιουργήσουν παρεμπόδιση της ακτινοβολήσης.

Η υγιεινή διαχείριση της περιοχής είναι σημαντική. Το ήπιο πλύσιμο με ήπιο καθαριστικό και νερό και αποφυγή σαπουνιών με υψηλό pH δρουν βοηθητικά. Όταν συστήνονται στους ασθενείς μαλακτικές κρέμες, θα πρέπει οι ασθενείς να ενημερώνονται για τους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών και τον τρόπο αναγνώρισης τους. Θα πρέπει να συνιστάται η αποφυγή αρωματικών γαλακτωμάτων στην ακτινοθεραπευόμενη περιοχή.

Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να επικεντρωθεί στα συντηρητικά που περιέχονται στην υδατική κρέμα και αν αυτά ευθύνονται για δερματικές αντιδράσεις.

Τα καλλυντικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στην περιοχή δεν πρέπει να περιέχουν άρωμα και θα πρέπει να δίνεται προσοχή να μην περιέχονται αλλεργιογόνες ουσίες ούτε ως πρόσμιξη στο επιτρεπόμενο όριο (π.χ Linalool).

Στην εργασία αναφέρθηκαν συγκριτικές μελέτες της βιβλιογραφίας σχετικά με την αποτελεσματικότητα αντιοξειδωτικών, επούλωτικών-ενυδατικών μιγμάτων και ουσιών όπως *Aloe vera*, *Chamomila recutita*, *Centella asiatica*, παντοθενικό οξύ και *Calendula officinalis* και παράγωγα υαλουρονικού οξέος.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν και τα πρόσφατα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας σχετικά με τη συσχέτιση της μεταβολής του δερματικού μικροβιώματος και της εμφάνισης ΑΔ καθώς και της εμφάνισης μετακινικών διαταραχών ή και τη μετατροπή τους σε χρόνιες.

Επειδή πολλές από τις επιδράσεις της ΑΘ στο δέρμα συσχετίζονται με την δημιουργία ελευθέρων ριζών, η έρευνα της Δερματοκοσμητολογίας στο πεδίο της ανάπτυξης καλλυντικών προϊόντων που απευθύνονται σε ακτινοθεραπευόμενους ασθενείς έχει στραφεί στην ενσωμάτωση αντιοξειδωτικών ουσιών σε καλλυντικές ή και ιατροτεχνολογικές συνθέσεις.

Παρουσιάστηκαν μελέτες με κάποιες φορές αντικρουόμενα αποτελέσματα με ουσίες γνωστές για τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες όπως κουρκουμίνη, κατεχίνες, ασκορβικό οξύ καθώς και λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων διατροφής ή και φυσικών αντιοξειδωτικών όπως χυμός *Solanum lycopersicum*. Από την κατηγορία των φαρμάκων μελετήθηκε η χρήση του ανασυνδρασμένου EGF, του GM-CSF, των στατινών και του παραδοσιακού SSD.

Η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών είναι αποτελεσματική, αλλά οδηγεί σε λέπτυνση του ιστού. Σε αυτήν την βιβλιογραφική ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι η τρολαμίνη και η σουκραλφάτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ικανοποιητικά στην αντιμετώπιση της ΑΔ.

Ιατροτεχνολογικά προϊόντα όπως επίδεσμοι αργύρου και επιθέματα πολυουρεθάνης -σιλικόνης έχουν επίσης αποδειχθεί χρήσιμα.

Η μελλοντική έρευνα στο δερματοκοσμητολογικό πεδίο πρέπει να ενισχυθεί με ανάπτυξη καθολικών μεθόδων αξιολόγησης του δέρματος και διασφαλίζοντας ότι, όπου είναι δυνατόν, οι συμμετέχοντες και οι αξιολογητές χρησιμοποιούν το μοντέλο της διπλής τυφλής μελέτης.

- Η συνεργασία Αισθητικού και Κοσμητολόγου και της ομάδας των Ιατρών που καθοδηγούν την ΑΘ καθώς και η περαιτέρω ανάπτυξη της Δερματοκοσμητολογίας στην εύρεση και αξιοποίηση ουσιών και ιατροτεχνολογικών προϊόντων που μπορεί να μειώνουν την ένταση ή να καθυστερήσουν την εμφάνιση των συμπτωμάτων αποτελεί στόχους της υποστηρικτικής φροντίδας των ογκολογικών ασθενών (Supportive Care in Cancer).

Στόχοι για την ανάπτυξη εξειδικευμένων τοπικών προϊόντων με τέτοιες ιδιότητες για τους ογκολογικούς ασθενείς που υπόκεινται σε ΑΘ είναι :

- Οι αντιοξειδωτικές ουσίες
- Οι ουσίες που να επιδρούν στο μικροβίωμα του δέρματος
- Οι επουλωτικές ουσίες
- Οι ενυδατικές ουσίες
- Η αποφυγή ενσωμάτωσης συντηρητικών στα καλλυντικά προϊόντα-Preservative free cosmetics
- Η αποφυγή αρωματικών ουσιών στην ανάπτυξη τέτοιων εξειδικευμένων καλλυντικών προϊόντων
- Η ανάπτυξη εξειδικευμένων ιατροτεχνολογικών προϊόντων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Πλατανιώτης Γ.Α., "Κλινική Ραδιοβιολογία. Η βιολογική βάση της ακτινοθεραπείας των κακοήθων νεοπλασμάτων", Εκδόσεις University Studio Press. Θεσσαλονίκη, 2000.
- 2) Perez Carlos A., Brady Luther W., Halperin Edward C., Schmidt-Ullrich Rupert K., Editors, "Principles and Practice of Radiation Oncology", 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2004. ISBN: 0-7817-3525-4
- 3) Κούβαρης Ιωάννης Ρ., Καθηγητής Ακτινοθεραπείας, "Συνοπτική Ακτινοθεραπευτική Ογκολογία", Αθήνα, Φεβρουάριος 2010.
- 4) Αγγελόπουλος Α. και Σακελλίου Λ., "Σημειώσεις Υγειοφυσικής -Ιονίζουσες Ακτινοβολίες", Τομέας Πυρηνικής Φυσικής και Στοιχειωδών Σωματιδίων, ΕΚΠΑ, Αθήνα, 1994.
- 5) Sparks Richard B., Crowe Eric A., Wong Franklin C., Toohey Richard E., and Siegel Jeffrey A., "Radiation dose distributions in normal tissue adjacent to tumors containing (131)-I or (90)-Y: the potential for toxicity", *Journal of Nuclear Medicine*, 2002, Volume 43, Issue 8, pp 1110-1114.
- 6) Schae Dörthe and McBride William H., "Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer", *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2015, Volume 12, Issue 9, pp 527–540.
- 7) Silberstein Edward B., Alavi Abass, Balon Helena R., Clarke Susan E.M., Divgi Chaitanya, Gelfand Michael J., Goldsmith Stanley J., Jadvar Hossein, Marcus Carol S., Martin William H., Parker J. Anthony, Royal Henry D., Sarkar Salil D., Stabin Michael, and Waxman Alan D., "The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with 131-I", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 53, No. 10, pp 1633-1651, 2012.
- 8) Kallini Joseph Ralph, Gabr Ahmed, Salem Riad, and Lewandowski Robert J., "Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma", *Advances in Therapy*, 2016, Volume 33, Issue 5, pp 699–714.
- 9) Τεζάρη Αναστασία, Φυσικός, "Μελέτη δόσεων ακτινοβολίας από φαινόμενα κοσμικής ακτινοβολίας σε αεροπορικές πτήσεις", Διπλωματική Εργασία, ΕΚΠΑ, Αθήνα, 2017.
- 10) WHO, World Health Organization, "Ionizing radiation, health effects and protective measures", 29 April 2016.
- 11) Little J.B., "Delayed initiation of DNA synthesis in irradiated human diploid cells", *Nature*, 1968, Volume 218, pp 1064–65.
- 12) Little JB, Nagasawa H, Pfenning T., Vetrovs H., "Radiation-induced genomic instability: delayed mutagenic and cytogenetic effects of X rays and alpha particles", *Radiation Research*, 1997, Volume 148, pp 299–307.

- 13) Little J.B., "Radiation carcinogenesis", *Carcinogenesis*, 2000, Volume 21, Issue 3, pp 397-404.
- 14) UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Sources and Effects of Atomic Radiation, Report to the General Assembly, United Nations, 2000.
- 15) Kamran Sophia C., Berrington de Gonzalez Amy, Ng Andrea, Haas-Kogan Daphne, Viswanathan Akila N., "Therapeutic radiation and the potential risk of second malignancies", Review Article, 2016, Volume 122, Issue 12, pp 1809 – 1821,
- 16) NRCC, National Research Council Committee, Commission on Life Sciences, Board on the Effects of Ionizing Radiation, "Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation", BEIR V, The National Academies Press, Washington, DC., 1990.
- 17) NRCC, National Research Council Committee, Commission on Life Sciences, Board on Radiation Effects Research; Committee on Health, "Risks of Exposure to Radon", BEIR VI, The National Academies Press, Washington, D.C., 1999.
- 18) Sankaranarayanan K., "Estimation of the hereditary risks of exposure to ionizing radiation: history, current status, and emerging perspectives", *Health Physics*, Volume 80, pp 363–9, 2001.
- 19) Kano Y., Little J.B., "Persistence of x-ray-induced chromosomal rearrangements in long-term cultures of human diploid fibroblasts", *Cancer Research*, 1984, Volume 44, pp 3706–11.
- 20) Kano Y., Little J.B., "Mechanisms of human cell neoplastic transformation: x-ray-induced abnormal clone formation in long-term cultures of human diploid fibroblasts", *Cancer Research*, 1985, Volume 45, pp 2550–55.
- 21) Livingood J.J. and Seaborg G.T., "Radioactive Isotopes of Cobalt", *American Physical Society, Physical Review*, Volume 60, Issue 12, p 913, 1941.
- 22) Dyk J. Van (Author), "The modern technology of radiation oncology: a compendium for medical physicists and radiation oncologists", 3 Illustrated Volumes, Publisher: Medical Physics Pub., Madison, Wisconsin, USA, 2020.
- 23) Hutton Eric, "The Atom Bomb That Saves Lives", <https://archive.macleans.ca/article/1952/2/15/the-atom-bomb-that-saves-lives> (Accessed 2020-04-14), The Complete Mac Lean's Archive, Mac Lean's Magazine, February 15, 1952.
- 24) Leksell Lars, "Stereotactic Radiosurgery", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1983, Volume 46, Issue 9, pp 797–803.
- 25) Bernier Jacques, 2004, "Radiation oncology: a century of achievements", *Nature Reviews Cancer*, Volume 4, Issue 9, pp 737–747.
- 26) Zhang F., Wang Y., Xu W., Jiang H., Liu Q., Gao J., Yao B., Hou J., and He H., "Dosimetric Evaluation of Different Intensity-Modulated Radiotherapy Techniques for Breast Cancer After Conservative Surgery", *Technology in Cancer Research and Treatment*, 2015, Volume 14, Issue 5, pp 515-23.

- 27) [https://www.youtube.com/watch?v=Tbt73zJbzWQ&ab_channel=yr82011]
- 28) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239677/> By Vm1207 - Own work, CC BY-SA 4.0,
- 29) <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=92282002>
- 30) Hoppe Richard T., Phillips Theodore Locke and Roach Mack (Authors), "Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology", Third Edition, pp 1601-1641, 2010, Copyright © 2010 Elsevier Inc. ISBN: 978-1-4160-5897-7.
- 31) [youtube, channel=yr82011], Cobalt 60 Radiation Therapy Instrument | Nuclear Medicine Equipment's | Biomedical Engineers TV
- 32) <https://www.hygeia.gr/ypiresies/aktinotherapeia-2/egkatastaseis-exoplismos/>
- 33) Jones Bleddyn, "Clinical Radiobiology of Fast Neutron Therapy: What Was Learnt?", *Frontiers in Oncology*, 2 September 2020, Volume 10, Article 1537.
- 34) Jones Bleddyn, Underwood T.C., Carabe-Fernandez A., and Dale R.G., "Further analysis of fast neutron relative biological effects and implications for charged particle therapy", *British Journal of Radiology*, 2011, Volume, 84, Special Issue 1, S011–S018.
- 35) Sainz Rosa M., Lombo Felipe, and Mayo Juan C., "Radical Decisions in Cancer: Redox Control of Cell Growth and Death", *Cancers (Basel)*, 2012, Volume 4, Issue 2, pp 442–473.
- 36) Dreher D., Junod A.F., "Role of oxygen free radicals in cancer development", *European Journal of Cancer*, Volume 32, Issue 1, 1996, pp 30-38.
- 37) Halliwell Barry and Gutteridge John M.C., "Free Radicals in Biology and Medicine", 5th Edition, Published: 1 August 2015, Publisher: Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford, United Kingdom. Print ISBN: 9780198717478.
- 38) Sen Saikat, Chakraborty Raja, Sridhar C., Reddy Y.S.R., and De Biplab, "Free Radicals, Antioxidants, Diseases and Phytomedicines: Current Status and Future Prospect", *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Volume 3, Issue 1, Article 021, 2010.
- 39) Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N., "Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health", *Pharmacognosy Reviews*, 2010, Volume 4, Issue 8, pp 118-126.
- 40) [https://en.wikipedia.org/wiki/Neutron_radiation]
- 41) [Healthy Living PC IKE, 2022]
- 42) Schae Dörthe and McBride William H., "Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer", *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2015, Volume 12, Issue 9, pp 527–540.
- 43) International Atomic Energy Agency (IAEA), "Relative Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy", Technical Reports Series No. 461, Vienna, Austria, 2008

- 44) Wang Kyle, and Tepper Joel E., "Radiation Therapy- Associated Toxicity: Etiology, Management, and Prevention", CA: A Cancer Journal for Clinicians, Volume 71, Issue 5, pp 437–454, 2021.
- 45) Glover Deborah, Author, Independent Medical Nurse Consultant, Editor, "A novel treatment to delay the onset of radiotherapy-induced skin reaction", Wounds International Ltd., 108 Cannon Street, London, EC4N 6EU, England, September 2017.
- 46) Hopewell J.W., "The Skin: Its Structure and Response to Ionizing Radiation", International Journal of Radiation Biology, 1990, Volume 57, Issue 4, pp 751-773.
- 47) Martin Michèle T., Vulin Adeline, and Hendry Jolyon H., "Human epidermal stem cells: Role in adverse skin reactions and carcinogenesis from radiation", Mutation Research, 2016, Volume 770, pp 349–368.
- 48) Sparks Richard B., Crowe Eric A., Wong Franklin C., Toohey Richard E., and Siegel Jeffrey A., "Radiation dose distributions in normal tissue adjacent to tumors containing (131)-I or (90)-Y: the potential for toxicity", Journal of Nuclear Medicine, 2002, Volume 43, Issue 8, pp 1110-1114.
- 49) Sen Saikat, Chakraborty Raja, Sridhar C., Reddy Y.S.R., De Biplab, "Free radicals, antioxidants, Diseases and phytomedicines: Current status and Future prospect", International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, Article 021, 2010, Volume 3, Issue 1, pp 91-100.
- 50) Borrelli Mimi R., Abra H., Shen, S.B., Gordon K. Lee, Arash Momeni, Longaker Michael T., and Wan Derrick C., "Radiation-induced skin fibrosis: pathogenesis, current treatment options, and emerging therapeutics", Annals of Plastic Surgery, 2019, Volume 83, Issue 4, pp S59–S64.
- 51) Karagergou E., Dionyssopoulos A., Karayannopoulou M., Psalla D., Theodoridis A., Demiri E., Koliakos G., "Adipose-derived stromal vascular fraction aids epithelialisation and angiogenesis in an animal model", Journal of Wound Care, 2018, Volume 27, Issue 10, pp 637-644.
- 52) Didangelos T., Koliakos G., Kouzi K., Arsos G., Kotzampassi K., Tziomalos K., Karamanos D., Hatzitolios AI., "Accelerated healing of a diabetic foot ulcer using autologous stromal vascular fraction suspended in platelet-rich plasma", Regenerative Medicine, 2018, Volume 13, Issue 3, pp 277-281.
- 53) Radiation Therapy Oncology Group, RTOG, "Improving outcomes for cancer patients", December 2022, RTOG Headquarters, 50 South 16th Street, Suite 2800, Philadelphia, PA 19102, USA.
- 54) National Cancer Institute, National Institutes of Health (NIH), Division of Cancer Treatment and Diagnosis, "Cancer Therapy Evaluation Program", 2022, U.S. Department of Health and Human Services, USA.gov. Protocol development and Electronic Applications.

- 55) Videtic Gregory M.M., Vassil Andrew D., Woody Neil M, "Handbook of Treatment Planning in Radiation Oncology", Publisher: Demos Medical, Springer Publishing Company, Third Edition, New York, USA, 2020. ISBN: 9780826168429.
- 56) Cork M.J., and Danby S., "Aqueous cream damages the skin barrier", *British Journal of Dermatology*, 2011, Volume 164, Issue 6, pp 1179–80.
- 57) Fenton-Kerimian M., Cartwright F., Peat E., Florentino R., Maisonet O., Budin W., Rolnitzky L., and Formenti S., "Optimal topical agent for radiation dermatitis during breast radiotherapy: A pilot study", *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2015, Volume 19, pp 451–455.
- 58) Butcher K., Williamson K., "Management of erythema and skin preservation; advice for patients receiving radical radiotherapy to the breast: a systematic literature review", *Journal of Radiotherapy in Practice*, Cambridge University Press, 2012, Volume 11, Issue 1, pp 44-54,
- 59) Kiprian Dorota, Szykut-Badaczewska Agata, Gradzińska Agnieszka, Czuwara Joanna and Rudnicka Lidia, "How to manage radiation-induced dermatitis?", *Nowotwory Journal of Oncology* 2022, Volume 72, Number 2, pp 86–95.
- 60) Sun B., Wu L., Wu Y., Zhang C., Qin L., Hayashi M., Kudo M., Gao M., Liu T., "Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review", *Frontiers in Pharmacology*, 2020, Volume 11, pp 1-24, Article 568032.
- 61) Moghaddam SS, Jaafar H, Ibrahim R, Rahmat A, Aziz MA, Philip E., "Effects of acute gamma irradiation on physiological traits and flavonoid accumulation of *Centella asiatica*", *Molecules* 2011, Volume 16m, Issue 6, pp 4994-5007.
- 62) Idrus Ruszymah Bt Hj, Chowdhury Shiplu Roy, Manan Nur Azeanty Bt Abdul, Fong Ooi Sew, Adenan Mohd Ilham, Saim Aminuddin Bin, "Aqueous extract of *Centella asiatica* promotes corneal epithelium wound healing in vitro", *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, Volume 140, Issue 2, pp 333-338
- 63) Rosenthal Amanda, Israilevich Rachel, Moy Ronald, "Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm", *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019, Volume 81, Issue 2, pp 558-567.
- 64) Haddad P., Amouzgar-Hashemi F., Samsami S., Chinichian S., Oghabian M.A., "Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial", *Current Oncology*, 2013, Volume 20, Issue 4, pp 345-8.
- 65) Pommier P., Gomez F., Sunyach M.P., D'Hombres A., Carrie C., Montbarbon X., "Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer", *Journal of Clinical Oncology*, 2004, Volume 22, Issue 8, pp 1447-53.
- 66) Ferreira E.B., Ciol M.A., Vasques C.I., Bontempo P. de Souza M., Vieira N.N.P., Silva L.F.O.E., Avelino S.R., Dos Santos M.A., Dos Reis P.E.D., "Gel of chamomile vs. urea

cream to prevent acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer: a randomized controlled trial", *Journal of Advanced Nursing*, 2016, Vol 72, Issue 8, pp 926-34.

67) Hanxi Zhao, Wanqi Zhu, Li Jia, Xiaorong Sun, Guanxuan Chen, Xianguang Zhao, Xiaolin Li, Xiangjiao Meng, Lingling Kong, Ligang Xing, Jinming Yu, "Phase I study of topical epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy", *British Journal of Radiology*, 2016, Volume 89, Issue 1058, 20150665.

68) Ryan J.L, Heckler C.E., Ling M., Katz A., Williams J.P., Pentland A.P., Morrow G.R., Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients", 2013, *Radiation Research*, Volume 180, pp 34–43. [PubMed: 23745991] 32.

69) Wolf J.R., Heckler C.E., Guido J.J., Peoples A.R., Gewandter J.S., Ling M., Vinciguerra V.P., Anderson T., Evans L., Wade J., Pentland A.P., Morrow G.R., "Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients", *Support Care Cancer*, 2018 Volume 26, pp 1543– 1552. [PubMed: 29192329]

70) Halperin E.C., Gaspar L., George S., Darr D., Pinnell S., "A double-blind, randomized, prospective trial to evaluate topical vitamin C solution for the prevention of radiation dermatitis", *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*, Volume 26, Issue 3, pp 413-416, 1993.

71) Liguori V., Guillemin C., Pesce G.F., et al., "Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy", *Radiotherapy and Oncology*, 1997, Volume 42, Issue 2, pp 155–161.

72) Pinnix Chelsea, Perkins G.H., Strom E.A., Tereffe W., Woodward W., Oh Julia L., Arriaga L., Munsell M.F., Kelly P., Hoffman K.E., Smith B.D., Buchholz T.A., Yu T. Kuan, "Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial", *Int J Radiat Oncol Biol Phys, Clinical Trial*, 2012, Volume 83, Issue 4, pp 1089-94.

73) Xiaojing Yang, Hanru Ren, Xiaomao Guo, Chaosu Hu, Jie Fu, "Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management", *Review Article, Aging*, 2020, Volume 12, No. 22, pp 23379-23393.

74) Τσιρίβας Ε., Βαρβαρέσου Α., Παπαγεωργίου Σ. Εφαρμοσμένη Κοσμητολογία-Δερμοκαλλυντικά. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου 978-960-583-151-6, 2017.

75) Kang Hyun-Cheol, Ahn Seung-Do, Choi Doo-Ho, Kang Min Kyu, Chung Woong-Ki, and Wu Hong-Gyun, "The safety and efficacy of EGF-based cream for the prevention of radiotherapy-induced skin injury: results from a multicenter observational study", *Radiation Oncology Journal*, 2014, Volume 32, Issue 3, pp 156–162.

76) Kouvaris R. , Kouloulias V.E. , Plataniotis G.A. , Kokakis J.D. , Vlahos L.J. , "Topical granulocyte- macrophage colony-stimulating factor for radiation dermatitis of the vulva", *British Journal of Dermatology*, 2001, Volume 144, pp 646-647.

- 77) Hemati Simin, Asnaashari Omid, Sarvizadeh Mostafa, Motlagh Behnam Nasiri, Akbari Mojtaba, Tajvidi Mina, Gookizadeh Abbas, "Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer", *Supportive Care in Cancer*, 2012, Volume 20, Issue 8, pp 1613–1618.
- 78) Abbas H., and Bensadoun R.J., "Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck", *Support Care Cancer*, 2012, Volume 20, Issue 1, pp 185-90.
- 79) Hamilton Andrew, "Rub on skin creams for injuries", in *Endurance health and lifestyle, Medicine and Science in Sports and Exercise*, Volume 20, Issue 2, Supplement 141, 1988.
- 80) Kouloulis V., Asimakopoulos C., Tolia M., Filippou G., Platoni K., Dilvoi M., Beli I., Georgakopoulos J., Patatoukas G., Kelekis N., "Sucralfate gel as a radioprotector against radiation induced dermatitis in 86 a hypofractionated schedule: a non-randomized study", *Original Article, Hippokratia*, 2013, Volume 17, Issue 2, pp 126-129.
- 81) Παπακόστα Β., Λεφαντζής Ν., Βασιλείου Σ., Μπαλάκας Αθ., Διαμαντοπούλου Σ., Ζωγράφος Ο., Βαϊρακτάρης Ε., "Η Χρήση της Σουκραλφάτης στην Επούλωση των Τραυμάτων του Δέρματος του Προσώπου και της Κεφαλής: Παρουσίαση Περιπτώσεων", 28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, HAOMS 2014.
- 82) Haruna Fatimah, Lipsett Andrea and Marignol Laure, "Topical Management of Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Anticancer Research*, 2017, Volume 37, Issue 10, pp 5343-5353.
- 83) Ho A.Y., Olm-shipman M., Zhang Z., Siu C.T., Wilgucki M., Phung A., Arnold B.B., Porinchak M., Lacouture M., McCormick B., Powell S.N., Gelblum D.Y., "A Randomized Trial of Mometasone Furoate 0.1% to Reduce High-Grade Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Receiving Postmastectomy Radiation", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2018, Volume 101, pp 325-33.
- 84) Zenda Sadamoto, Yamaguchi T., Yokota T., Miyaji T., Mashiko T., Tanaka M., Yonemura M., Takeno M., Okano T., Kawasaki T., Nakamori Y., Ishii S., Shimada S., Miyuki K., and Uchitomi Y., "Topical steroid versus placebo for the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy: the study protocol of J-Support 1602 (Topics study), a randomized double-blinded phase 3 trial", *BMC Cancer*, Volume 18, Article number: 873, 2018.
- 85) Ghasemi Arash, Ghashghai Z., Akbari J., Yazdani-Charati J., Salehifar E., Hosseinimehr Seyed J., "Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, Volume 75, Issue 2, pp 171-178.
- 86) Sheker K.M., Black H.J., Lach J.L., "Silver allantoinate for the topical treatment of burns", *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1972, Volume 29, pp 852-855.

- 87) Thomas S., and McCubbin P., "An in vitro analysis of the antimicrobial properties of 10 silver-containing dressings", *Journal of Wound Care*, 2003, Volume 12, Issue 8, pp 305-8.
- 88) Aziz Z., Abu S.F., and Chong N.J., "A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds", *Review, Burns*, Volume 38, Issue 3, 2012, pp 307-318.
- 89) Lo Shu-Fen, Chang Chee-Jen, Hu Wen-Yu, Hayter Mark, and Chang Yu-Ting, "The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis", *Journal of Clinical Nursing*, 2009, Volume 18, Issue 5, pp 716-28.
- 90) Day Kathy, "Appropriate Use of Silver Dressings in Wounds", Editor: Lisa Mac Gregor, Publisher: Wounds International Enterprise House, 2012, 1–2 Hatfields London SE1 9PG, UK. Available from: www.woundsinternational.com
- 91) Yee Caitlin, Lam E., Gallant F., Karam I., Czarnota G., Soliman H., Wong G., Drost L., Vesprini D., Rakovitch E., Wronski M., Leung E., Szumacher E., Carothers K., Pon Kucy, Gonzales G., Easton L., Lewis D., Zhang L., Chow E., "A Feasibility Study of Mepitel Film for the Prevention of Breast Radiation Dermatitis in a Canadian Center", *Basic Original Report, Practical Radiation Oncology*, Volume 11, Issue 1, pp e36-e45, 2021.
- 92) Rosenthal Amanda, Israilevich Rachel, and Moy Ronald, "Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm", *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019, Volume 81, Issue 2, pp 558-567.
- 93) Smolle Christian, Lindenmann Joerg, Kamolz Lars, and Smolle-Juettner Freyja-Maria, "The History and Development of Hyperbaric Oxygenation (HBO) in Thermal Burn Injury", *Review Paper, Medicina*, 2021, Volume 57, Issue 1, (49), pp 1-25.
- 94) Ketchum S.A., Thomas A.N., and Hall A.D., "Effect of hyperbaric oxygen on small first, second, and third degree burns", *Surgical Forum*, 1967, Volume 18, pp 65-67.
- 95) Valis Eleftherios and Dousis Evangelos, "Treatment and Care of Post Radiation Therapy Skin Lesions with Hyperbaric Oxygen", *Review Article, Perioperative Nursing (2020)*, Volume 9, Issue 3, pp 142-149.
- 96) Costela A., García-Moreno I., and Gómez C., "Medical Applications of Organic Dye Lasers", in "Tunable Laser Applications", Duarte F.J. (Ed.), 2nd Edition, Chapter 8, CRC, New York, USA, 2009.
- 97) Drexhage K. H., "Fluorescence Efficiency of Laser Dyes", *Journal of Research of the National Bureau of Standards, A: Physics and Chemistry*, Volume 80A, No 3, pp 421-428, May-June 1976.
- 98) Romanos Georgios E., "Advanced Laser Surgery in Dentistry", First Edition, John Wiley and Sons Inc., Published 2021, NY, USA.
- 99) Klausner Guillaume, Troussier Idriss, Canova Charles-Henry, and Bensadoun René-Jean, "Clinical use of photobiomodulation as a supportive care during radiation therapy", *Supportive Care in Cancer*, Volume 30, pp 13–19, 2022.

- 100) Ao Jack, Wood John P., Chidlow Glyn, Gillies Mark C., Casson Robert, "Retinal pigment epithelium in the pathogenesis of age-related macular degeneration and photo-biomodulation as a potential therapy", *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2018, Volume 46, pp 670–686.
- 101) Anders Juanita J., Arany Praveen R., Baxter G. David, and Lanzafame Raymond J., "Light-Emitting Diode Therapy and Low-Level Light Therapy Are Photobiomodulation Therapy", *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, Volume 37, Issue 2, pp 63-65, 2019.
- 102) Marples Brian, PhD, "Radiobiology of Particulate Irradiation", OUWB, Beaumont Health Systems, Oakland University, School of Medicine, Astro Annual Refresher Course, 2015).
- 103) National Cancer Institute, (NCI), National Clinical Trials Network (NCTN) Program, Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)", Version 6.0 and "Guidelines Division of Cancer Treatment and Diagnosis", Version 1.1, pp 1-241, Rockville MD, USA, December 15, 2022.
- 104) van Dijk B., Lemans J.V.C., Hoogendoorn R.M., Dadachova E., de Klerk J.M.H., Vogely H.C., Weinans H., Lam M.G.E.H. and van der Wal B.C.H., "Treating infections with ionizing radiation: a historical perspective and emerging techniques", *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2020, Volume 9, Article Number 121, pp 1-11.
- 105) Wickline Mihkaila Maurine, "Prevention and Treatment of Acute Radiation Dermatitis: A Literature Review", *Oncology Nursing Forum*, 2004, Vol 31, No 2, 237-244.
- 106) OXYHELP Industry SRL, Hyperbaric Oxygen Chambers, "Oxylife I: Perry Model: Premium Monoplace Hyperbaric Oxygen Therapy Chamber", and "Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT)", *The-history of hyperbaric medicine*, 2023.
- 107) Robijns Jolien, et al, (Cancer Supportive Care, WALT Working Group), "Photobiomodulation Therapy in Management of Cancer Therapy-induced Side Effects", *Systematic Review, WALT position paper, Frontiers in Oncology*, August 2022, DOI 10.3389/fonc.2022.927685.