
Popromienne ryzyko indukcji nowotworu związane z radioterapią (3D CRT i IMRT) nowotworów złośliwych głowy i szyi

Risk of postirradiation induction of cancer of the modern methods of radiotherapy (3D CRT and IMRT) head and neck cancer

¹Piotr Milecki, ²Krzysztof Szyfter, ³Janusz Skowronek

¹ Zakład Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu
Kierownik: dr med. G. Stryczyńska

² Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu
Dyrektor: prof. dr hab. J. Nowak

³ Zakład Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu
Kierownik: dr n. med. J. Skowronek

◆

Streszczenie

Promieniowanie jonizujące jest uniwersalnym karcinogenem występującym w przyrodzie (promieniowanie tła, promieniowanie sztuczne oraz źródła przemysłowe i medyczne). Jednak najwyższe dawki są aplikowane podczas kursu radioterapii, co powoduje, że coraz większą uwagę zwraca się na ten odległy aspekt oddziaływania związany z leczeniem napromienianiem. Promieniowanie jonizujące powoduje zarówno mutacje, jak i śmierć komórki. Ryzyko indukcji nowotworu w komórce, której zaaplikowano wysoką dawkę, równej terapeutycznej, wynoszącej około 2 Gy, jest niższe niż dla niskiej dawki. Wynika to z faktu, że to właśnie niskie dawki umożliwiają przeżycie komórce, w której nastąpiły uszkodzenia popromienne, mogące stanowić potencjalne zagrożenie dla rozwoju nowotworu. Badania epidemiologiczne oparte na obserwacjach osób narażonych po wybuchu bomb jądrowych na oddziaływanie promieniowania jonizującego dały podstawę do przyjęcia powszechnie akceptowanego modelu karcinogenezy liniowej bez dawki progowej. Ocena ryzyka związanego z ekspozycją podczas klasycznej radioterapii napotyka na szereg metodologicznych problemów wynikających ze znacznej rozpiętości aplikowanej dawki (0,01 Gy – 2 Gy), różnorodnością parametrów terapeutycznych (napromieniana objętość i okolica), niepełnymi danymi epidemiologicznymi, zbyt krótkimi obserwacjami oraz migracją pacjentów po zakończonym leczeniu. Jedną z istotnych przeszkód jest również brak informacji odnoszących się do genetycznych uwarunkowań karcinogenezy. Wprowadzane obecnie do praktyki klinicznej nowoczesne techniki radioterapii trójwymiarowej (3D CRT) i intensywnie modulowanej radioterapii (IMRT) prowadzą do znacznego wzrostu napromienianych objętości tkanek zdrowych niskimi dawkami. Z tego też względu oszacowanie ryzyka, jakie mogą nieść powyższe techniki radioterapii jest obecnie przedmiotem badań. Pomimo dotychczas wielu przeprowadzonych analiz, natura karcinogenezy popromiennej nie jest nadal w pełni poznana. Dodatkowo, rola niskich dawek w tym procesie w ostatnich latach jest przedmiotem szczególnego zainteresowania, a takie procesy jak *bystander effect*, nadwrażliwość na niskie dawki czy odpowiedź adaptacyjna mogą znacząco modyfikować ostateczny efekt karcinogeny.

Hasła indeksowe: karcinogeneza, radioterapia, rak głowy i szyi, 3D CRT, IMRT

Summary

Ionizing radiation is a known „universal carcinogen” for a wide variety of tumors in man. Human populations are exposed to radiation coming from natural and industrial environment, and from medical sources. However, these are radiotherapy patients who receive the highest doses. Radiation both mutates and sterilizes cells (lethal effect). The risk

of cancer induction from cells that have received very high doses of radiation (therapeutic dose about 2 Gy) is lower than from the cells with low doses, since the majority of them will have been sterilized. The epidemiological studies based on the population of atomic bomb survivors have indicated that the most acceptable model of carcinogenesis is the linear non-threshold model. The evaluation of clinical risk related to a wide range of radiation doses, which range from 0.01 Gy to 2 Gy, is connected with many methodological problems such as: differences in treatment factors (dose range, irradiated volume, anatomical site), unknown epidemiological data (smoking abuse, comorbidity), shortening of the follow-up (short lifespan, migration), evaluation of small groups of patients. The most important difficulty is lack of the sufficient knowledge of genetic background which is probably most significant in carcinogenesis process. The introduction into clinical practice of a new sophisticated method of irradiation such as the three-dimensional conformal radiotherapy (3D CRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT) leads to the increase of low irradiation dose for very large volume of normal tissue. Thus, the evaluation of these new methods in the context of carcinogenesis is a very important objective in the future. Today, we can only introduce the most important questions concerned with the risk of carcinogenesis induction which await answers: what is the risk of induction of cancer due to the implementation of these new methods of treatment, and how important is this risk for clinical practice, especially in the case of combined radiochemotherapy? Despite a large body of experimental and clinical studies, radiation carcinogenesis is not fully understood yet. Additional problems related to the impact of irradiation of low dose on carcinogenesis are not resolved. For example, the bystander effect, the low dose hypersensitivity and the adaptive response could modulate the total response after irradiation, but the impact on the carcinogenesis is unknown.

Key words: carcinogenesis, radiotherapy, head and neck cancer, 3D CRT, IMRT

WSTĘP

Radioterapia należy do klasycznych metod leczenia nowotworów złośliwych głowy i szyi. U jej biologicznych podstaw leży oddziaływanie promieniowania jonizującego z materią, co sprawia, że radioterapia jest jedną z nielicznych metod leczenia nowotworów, która może paradoksalnie prowadzić do indukcji nowego ogniska nowotworowego. W związku z tym, zarówno onkolog, jak i laryngolog, ale przede wszystkim leczony pacjent zadaje sobie pytanie, jak duże ryzyko wynika z przeprowadzonego leczenia radioterapią.

Leczenie napromienianiem jedną dawką frakcyjną (dzienną) stosowaną w praktyce klinicznej wywołuje, zarówno w komórce nowotworowej, jak i tkankach zdrowych będących w bliskim sąsiedztwie guza, około 105 jonizacji. Tylko niewielka liczba jonizacji prowadzi do śmierci komórki, ponieważ w przeważającej części uszkodzenia te zostają w pełni naprawione. Natomiast uszkodzenia, które przekraczają wydolność mechanizmów naprawczych doprowadzają do śmierci komórki (uszkodzenie letalne), a kliniczną ich reprezentacją jest obserwowany odczyn popromienny zdrowych tkanek, którego ostateczny obraz jest modulowany przez wiele czynników (cytokiny i czynniki wzrostu). Uszkodzenia o pośrednim nasileniu wywołują нефизjologiczne zmiany w genomie, czyli mutacje, które są przekazywane komórkom potomnym, a ich kumulacja może doprowadzić do powstania komórki nowotworowej.

W klasycznej radioterapii stosującej dawkę promieniowania około 2,0 Gy w napromienianej objętości dominującym efektem jest śmierć komórki, co uniemożliwia dalszy przebieg karcinogenezy. Z tego też względu przedmiotem największego zainteresowania badaczy są te objętości tkanek zdrowych, które otrzymują relatywnie mniejsze dawki, czyli będące na skraju oraz w odległości od kilku do kilkudziesięciu cm od brzoju napromienianego pola. Wprowadzanie do praktyki klinicznej najnowocześniejszych technik radioterapii, jakimi są radioterapia konformalna trójwymiarowa (3D CRT) oraz radioterapia wiązką intensywnie modulowaną (IMRT) powoduje, że deponowane dawki 2 Gy w obrębie guza są wynikiem zsumowania kilku mniejszych dawek pochodzących z różnych wiązek terapeutycznych. Liczba stosowanych napromienianych pól w tej ostatniej technice zależy od wielu czynników, ale zwykle jest to ponad 5 wiązek. Z tego też powodu duże objętości tkanek zdrowych otrzymują niskie dawki, co powoduje obniżenie ryzyka wystąpienia między innymi takich powikłań popromiennych jak xerostomia, popromienne uszkodzenie rdzenia kręgowego i nerwów czaszkowych. Niestety, z punktu widzenia niebezpieczeństwa rozwoju procesu karcinogenezy to właśnie niskie dawki stanowią największe zagrożenie dla pacjenta. Problem jest tym większy, że liczba chorych poddawanych radioterapii wzrasta, przekraczając 50% wszystkich leczonych chorych, a równocześnie ulega obniżaniu wiek leczonych chorych.

OCENA EFEKTU KANCEROGENNEGO: PUŁAPKI

Ocena tego efektu opiera się przede wszystkim na analizie epidemiologicznej porównującej liczbę i rodzaj zachorowań na nowotwory złośliwe w grupie leczonej radioterapią do zachorowań w grupie kontrolnej, którą najczęściej stanowią chorzy po leczeniu operacyjnym. W badaniach epidemiologicznych oceniających rolę radioterapii jako czynnika indukującego wtórne nowotwory napotyka się jednak szereg trudności metodologicznych. Fundamentalną z nich jest niemożność odróżnienia nowotworu indukowanego promieniowaniem jonizującym od powstałego spontanicznie, przez co musimy odnosić się do analizy porównawczej populacji nieleczonej napromienianiem. Dużym problemem jest także krótki czas przeżycia chorych. Ponadto, w zaawansowanym raku głowy i szyi coraz częściej znajduje miejsce skojarzone leczenie radioterapią z leczeniem cytostatykami, co może nasilać efekt karcinogeny. Obiektywną ocenę utrudnia również nieznaną podłoża genetycznego uosabiającego do wystąpienia procesu nowotworzenia.

Pacjenci z rakiem głowy i szyi prowadzą specyficzny dla tej grupy chorych styl życia charakteryzujący się znacznym narażeniem na oddziaływanie czynników karcinogennych (palenie tytoniu, spożycie alkoholu), co nie zawsze jest lub może być uwzględnione w analizie epidemiologicznej. Również istotnym problemem jest w sposób pełnych danych o losach leczonych pacjentów. Niedoszacowanie wyników terapii często wynika z migracji pacjentów po zakończonym leczeniu, niezgłaszaniem się na badania kontrolne. W badaniach epidemiologicznych jest to szczególnie istotne z tego względu, że czas obserwacji musi być odpowiednio długi, daleko przekraczający typowy okres dla choroby nowotworowej.

Należy ponadto podkreślić, że promieniowanie jonizujące jest tylko jednym z karcinogenów. Równie ważnymi wydają się produkty naszego metabolizmu (czynnik genetyczny), czynniki zawarte w pożywieniu (sposób odżywiania) i środowisko zewnętrzne (tytoń, promieniowanie słoneczne). W tym też upatruje się dużą trudność w stworzeniu jednego modelu matematycznego oddającego złożoność procesu karcinogenezy uwzględniającego wszystkie jego składowe.

BADANIA POPULACYJNE W ODNIESIENIU DO PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO

O możliwości wywołania nowotworu złośliwego w wyniku oddziaływania promieniowania jonizującego przekonano się już wkrótce po odkryciu promieniowania X przez Roentgena. Jednak badania nad karcinogennym oddziaływaniem promieniowania jonizującego na znaczącą skalę rozpoczęły się dopiero po zakończeniu II wojny światowej. Stało się to między innymi za sprawą jednego z największych w historii ludzkości „doświadczenia”, jakim stały się wybuchy bomb atomowych w 1945 roku w Hiroszynie i Nagasaki. Szeroko zakrojone badania nad popromienną indukcją nowotworów złośliwych objęły swoim zasięgiem populację 120 tysięcy osób, która składała się z 93 tysięcy osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej (jednorazowa zaaplikowana dawka w przedziale od 20 cGy do 250 cGy) oraz grupy kontrolnej obejmującej 27 tysięcy osób [12, 18]. Główne wnioski wynikające z tych obserwacji przedstawiały się następująco:

- wzrost zachorowań na białaczkę osiąga szczyt po upływie około 5 lat od narażenia z następowym spadkiem ryzyka zachorowania,
- ryzyko zachorowania jest wprost proporcjonalne do wielkości zaaplikowanej dawki,
- indukcja guzów litych następuje późno (około 10 lat), a ponadto stwierdzono stały wzrost ryzyka zachorowania w czasie obserwacji,
- młody oraz podeszły wiek należą do niezależnych czynników ryzyka zachorowania.

Podkreślić należy, że w badaniu nie odnotowano wzrostu liczby zachorowań na mięsaki, które są charakterystycznym nowotworem indukowanym po radioterapii. Drugim faktem budzącym kontrowersje jest to, że ryzyko wywołania nowotworu w przeliczeniu na dawkę 1 Gy wynosi aż 8%. Oznaczałoby to, że w grupie 100 pacjentów poddanych napromienieniu taką dawką aż u 8 może dojść do wyindukowania nowotworu. Należy jednak dodać, że obserwacje bazujące na ekspozycji związanej z wybuchem bomb atomowych są obarczone znacznym ryzykiem błędu związanego głównie z niedokładną dozymetrią.

Drugim, bardzo istotnym źródłem informacji o promieniowaniu jonizującym jako czynniku indukującym proces karcinogenezy są obserwacje pacjentów poddanych procedurom medycznym, w tym między innymi radioterapii. Badania przeprowadzone w latach 80. XX w. wskazują na to, że [3] nawet bardzo małe dawki promieniowania jonizującego mogą po-

wodować indukcję nowotworu, a szczególnie niebezpieczna jest ekspresja w młodym wieku (np. 10 lat). Dotychczasowe obserwacje wskazują, że ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy jest liniowo zależne do dawki około 2.5 SV (SV – jednostka dawki biologicznie równoważnej), w związku z czym przyjęto jak dotychczas obowiązującą teorię bezprogowej i liniowej zależności (*the linear non-threshold dose model*) pomiędzy dawką promieniowania jonizującego a efektem kancerogennym [2]. Teoria ta zakłada, że nie ma dawki, poniżej której nie jest ono szkodliwe (progowej), a efekt karcinogenny jest tym większy im większa dawka została zaaplikowana. Należy jednak zaznaczyć, że szacunkowe ryzyko indukcji nowotworu dla dawki mniejszej niż 20 cGy przyjęto ekstrapolując efekt z przedziału wyższych dawek. W świetle ostatnio zgromadzonych obserwacji teoria ta ma wiele nieścisłości. Między innymi, zebrane informacje o zachorowaniach na białaczkę u osób zatrudnionych przy likwidacji awarii w Czarnobylu sugerują, że ryzyko zachorowania może być niższe aniżeli wynikałoby z modelu liniowego. Zakłada się nawet, że bardzo niskie dawki są odpowiedzialne za bardziej efektywną eliminację skutków popromiennych [4]. W porządkowaniu rejonu katastrofy w Czarnobylu brało udział ponad 600 000 ludzi. Przyjmuje się, że około 200 000 osób, które przebywały bezpośrednio w rejonie katastrofy, otrzymały dawki przekraczającej 100 mSv. Dla takich dawek skutki stochastyczne promieniowania zajdą lub już zaszły po okresie czternastu lat od katastrofy. Jednak istotą zmian stochastycznych jest ich statystyczna natura, oparta wyłącznie na pewnym prawdopodobieństwie. Należy pamiętać, że w tak licznej populacji występuje zawsze określona liczba „naturalnych” zachorowań na nowotwory. Prowadzenie badań nad zachorowalnością na nowotwory wywołane katastrofą czarnobylską napotyka duże trudności wynikające między innymi z rozpadu struktury ZSRR, utrudnieniami i przekłamaniami w przepływie informacji, brakiem wiarygodnych ocen otrzymanych indywidualnie dawek itp. Jedynym nie budzącym wątpliwości skutkiem stochastycznym wspomnianej katastrofy jest wzrost zachorowalności na nowotwory tarczycy u dzieci, głównie na Białorusi.

UWARUNKOWANIA ZWIĄZANE Z LECZENIEM RADIOTERAPIĄ

Wydłużenie przeżyć chorych oraz wzrost zachorowań obserwowanych w młodszych grupach wie-

kowych zwiększają narażenie na wystąpienie wtórnych nowotworów [17]. Pewne światło na ten problem może rzucić obserwacja ponad 20 tysięcy chorych, którzy przebyli leczenie napromienianiem raka krtani dokonane przez Gao i wsp. [9]. Autorzy stwierdzili, że względne ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego w obrębie głowy i szyi w grupie leczonej napromienianiem w stosunku do grupy kontrolnej (leczonej operacyjnie) wynosi 1,26 (0,99–1,60). Natomiast dla pacjentów, którzy przeżyli ponad 5 lat od zakończonej radioterapii, ryzyko to wynosi już 1,68 (1,16–2,43). Również w grupie leczonej radioterapią odnotowano wzrost zachorowań na raka przełyku (RR=1,43 [0,93 – 2,19]) i płuc (RR=1,16 [0,97–1,37]). Nie stwierdzono natomiast wpływu radioterapii na ujawnienie się większej liczby zachorowań na nowotwory tarczycy. Wynika to zapewne z tego, że średni wiek analizowanych chorych wynosił 62 lata, a największe ryzyko indukowania raka tarczycy przez promieniowanie jonizujące ma miejsce w populacji osób młodych. Należy ponadto podkreślić, że gruczoł tarczowy znajdował się w obszarze wysokiej dawki, co powodowało mniejsze narażenie na przetrwanie zmian popromiennych w komórce. Niestety w opracowaniu tym brak informacji na temat takich czynników ryzyka jak leczenie cytostatykami czy palenie tytoniu. Ponadto nie uwzględniono takich zmiennych jak wysokość zaaplikowanej dawki, objętości napromienianych tkanek zdrowych.

Podczas radioterapii komórki zdrowe znajdujące się w objętości leczonej są napromieniane dawką w przedziale od 180 cGy do 250 cGy. W obszarze wysokiej dawki istnieje największe ryzyko wyindukowania mięsaka tkanek miękkich oraz kości, które są sporadycznie spotykanymi nowotworami [11]. Znaczny problem stanowią obszary brzegowe napromienianych pól, gdzie deponowane są mniejsze dawki (od 180 cGy do około 50 cGy), a jeszcze większe znaczenie mają objętości znajdujące się w dalszej odległości od brzegu napromienianych pól, gdzie dawki oscylują znacznie poniżej 50 cGy. Dostępne dane kliniczne wskazują, że wysokie dawki promieniowania w części centralnej napromienianego pola są z punktu widzenia nowotworzenia najmniej niebezpieczne, ponieważ komórki podane wysokiej dawce ulegają śmierci, co eliminuje je jako potencjalne źródło patologii. Najwięcej kontrowersji dotyczy wpływu dawek promieniowania jonizującego poniżej 100 cGy. Między innymi zauważono, że w obszarach, które otrzymały niskie dawki (obszary brzegowe napromienianych pól oraz poza geo-

metrycznymi granicami napromienianych pól, gdzie oddziałuje jedynie promieniowanie rozproszone) odnotowano większą liczbę wtórnych nowotworów, aniżeli w obszarze wysokiej dawki (centralny obszar napromienianego pola) [5, 7].

Dorr i wsp. [6] na podstawie długoletniej obserwacji 31 000 chorych leczonych radioterapią stwierdzili, że 30% nowotworów wtórnych powstało w odległości większej niż 20 cm od brzegu napromienianego pola, a aż 45% w odległości większej niż 10 cm. Natomiast w napromienianym polu, czyli w obszarze wysokiej dawki stwierdzono jedynie 8% nowotworów wtórnych. Co ciekawe, czas ujawnienia nowotworu nie zależał od dawki i wynosił średnio około 18 lat.

W praktyce ekspozycja na bardzo niskie dawki promieniowania jonizującego, tj. w zakresie od 0,1 cGy do 10 cGy według niektórych autorów może wręcz obniżyć ryzyko indukcji nowotworu wtórnego [1], co może wynikać ze zwiększonej zdolności do naprawy uszkodzenia popromiennego. Natomiast po przekroczeniu dawki 10 cGy nie odnotowano już powyższego efektu ochronnego. W praktyce klinicznej wyjątkowo jednak spotykamy się z objętościami, które otrzymują tak niskie dawki. Wprowadzenie najnowocześniejszych technik radioterapii (3D CRT i IMRT) zakłada napromienianie znacznej objętości tkanek zdrowych relatywnie niskimi dawkami. Dotychczas stosowana technika 2D radioterapii charakteryzowała się tym, że deponowana dawka w tkankach zdrowych zawierała się w przedziale od około 1 Gy do 2 Gy. Nowoczesne techniki leczenia konformalnego sprawiają, że dochodzi do rozkładu dawki całkowitej 2 Gy na kilka wiązek, co oznacza, że znaczne objętości tkanek zdrowych otrzymują niskie dawki promieniowania jonizującego. Ze względu na krótki okres obserwacji oraz niewielkie liczby dotychczas leczonych chorych brak reprezentatywnych wyników obserwacji klinicznych, które pozwoliłyby ocenić znaczenia tego faktu dla chorych. Uwzględniając przebieg karcinogenezy, na ostateczne potwierdzenie względnie wykluczenie zwiększonego ryzyka wystąpienia wtórnego nowotworu wynikającego ze stosowania tych technik należy poczekać zapewne wiele lat.

Ponadto w ostatnich latach pojawiły się dane wskazujące, że efekt biologiczny w komórce może być znacząco modyfikowany przez trzy główne mechanizmy: przenoszenia dawki (*bystander effect*), odpowiedź adaptacyjną (*adaptive response*) i nadwrażliwość na niskie dawki frakcyjne (*hypersensitive radiotherapy syndrome – HRS*) [20], a wszyst-

kie powyższe procesy odnoszą się do przedziału niskich dawek stosowanych w praktyce klinicznej.

ODPOWIEDŹ ADAPTACYJNA (ADAPTIVE RESPONSE)

Przedmiotem bardzo dużego zainteresowania jest odpowiedź komórki na ekspozycję promieniowania jonizującego w zakresie niskich dawek. Olivieri i wsp. [16] zauważyli, że limfocyty poddane w pierwszym etapie działaniu niskim dawkom promieniowania jonizującego wykazują mniej uszkodzeń aniżeli komórki poddane jedynie wyższym dawkom. Fakt ten można zinterpretować w ten sposób, że niska dawka promieniowania jonizującego zwiększyła wydolność mechanizmów naprawczych. Powoduje to, że napromienianie wyższymi dawkami jest lepiej tolerowane przez komórkę. Również Azzam i wsp. [1] wskazują, że niskie dawki (od kilku do około 10 cGy) mogą efektywniej indukować procesy chroniące komórkę przed wystąpieniem wtórnych nowotworów, aniżeli ma to miejsce przy wyższych dawkach. Zjawisko to zostało określone jako odpowiedź adaptacyjna (*adaptive response*) komórki na uszkadzające działanie promieniowania jonizującego. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za uruchomienie nadal niepoznanego mechanizmu ochronnego w komórce po zadziałaniu bardzo małych dawek promieniowania, co sprawia, że znacznie trudniej dochodzi do uszkodzenia chromosomów pod wpływem wyższych dawek [19, 21]. Okazuje się, że taki mechanizm ochronny może być utrzymany przez komórkę nawet do roku. Badania nad odpowiedzią adaptacyjną wskazują, że prawdopodobnie w przebiegu ewolucji komórki wykształciły mechanizm ochronny przed skutkami wyższych dawek promieniowania jonizującego mający miejsce podczas kataklizmów nawiedzających naszą planetę. Obecnie taki mechanizm może być uruchamiany w czasie sztucznego „narażenia”, np. w trakcie leczenia napromienianiem.

NADWRAŻLIWOŚĆ NA NISKIE DAWKI FRAKCYJNE (*LOW-DOSE HYPERSENSITIVITY – HRS*)

Po raz pierwszy w roku 1993 Marpel i Joiner [14] dokonali obserwacji, które wskazywały, że model liniowo-kwadratowy (LQ model) nie odzwierciedla w sposób wiarygodny zależności dawka-

efekt dla dawek poniżej 0,5 Gy. Mianowicie okazało się, że efekt letalny w przedziale dawek od 0,5 Gy do 0,1 Gy jest zdecydowanie większy aniżeli wynikałoby to z klasycznego modelu liniowo-kwadratowego. Zjawisko takiej zwiększonej odpowiedzi przyjęto nazywać fenomenem nadwrażliwości na niskie dawki (*low-dose hypersensitivity* – HRS). Znaczenie tego zjawiska dla procesu karcinogenezy jest dotychczas nieokreślone, ale można spekulować, że mechanizm ten paradoksalnie chroni komórkę przed utrwaleniem zmian patologicznych (mutacji) powstałych w komórce pod wpływem promieniowania jonizującego poprzez ich szybką eliminację.

EFEKT OBSERWATORA – PRZENOSZENIA DAWKI (BYSTANDER EFFECT)

Kolejnym zjawiskiem mogącym modulować ryzyko wystąpienia karcinogenezy jest tzw. przekazywanie efektu radiobiologicznego z komórek napromienianych do nienapromienianych. Uważa się, że proces ten może zachodzić w drodze przekazywania informacji poprzez *gap junction* z jednej komórki do drugiej i uruchomienie drogi sygnałowej dla białka p53 lub poprzez zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego tlenu. Innym mechanizmem jest przekazanie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej informacji poprzez cytokiny [8]. Zjawisko przekazywania efektu jest najprawdopodobniej uruchamiane bardzo przy niskich dawkach osiągając swoje maksimum już przy niewielkich dawkach. Znaczenie tego zjawiska wynika z faktu, że napromienianie zaledwie 1% komórek w hodowli wywołuje aż u 30% niepoddanych napromienianiu komórkach zmiany popromienne w obrębie chromosomów [15]. Z praktycznego punktu widzenia, zjawisko to może umożliwić wystąpienie efektu radiobiologicznego poza obszarem napromienianym.

PODSUMOWANIE

Powstanie nowotworu złośliwego jest wieloetapowym procesem, w trakcie którego dochodzi do kumulacji mutacji, co w końcowym etapie prowadzi do powstania komórki nowotworowej [10]. Jednym z wykładników zachodzących zmian jest niestabilność genetyczna, która po napromienianiu może przejawiać się jako opóźniona śmierć komórki, wzrost liczby mutacji punktowych czy wzrost re-

aranżacji chromosomów. Promieniowanie jonizujące powoduje niestabilność genetyczną, która zachodzi w wielu komórkach w danej populacji, a dodatkowo napromienianie może oddziaływać na każdym etapie karcinogenezy prowadząc do dodatkowej kumulacji negatywnych zdarzeń w komórce [13]. Wprowadzenie do kliniki nowych technik radioterapii (3D CRT i IMRT) powoduje, że napromieniana jest znaczna objętość tkanek zdrowych relatywnie niskimi dawkami, które są powszechnie traktowane jako bardziej niebezpieczne z punktu widzenia karcinogenezy. Pojawienie się ponadto danych zwracających uwagę na możliwość modulacji efektu karcinogenego w tym przedziale dawek, stwarza przed badaczami niezwykle trudne zadanie wiarygodnego oszacowania ryzyka zagrożenia wynikającego ze stosowania wspomnianych nowych technik radioterapii w kontekście indukcji nowotworu.

PIŚMIENNICTWO

1. Azzam I., de Toledo S.M., Raaphorst G.P., Mitchel R.E.: Low-dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below the spontaneous rate in C3H10T1/2cells. *Radiat. Res.* 1996, 146, 369.
2. Boice J.D.: Carcinogenesis - a synopsis of human experience with external exposure in medicine. *Health Phys.* 1988, 55, 621.
3. Boice J.D.: Cancer following medical irradiation. *Cancer* 1981, 47, 1081.
4. Boice J.D.: Leukaemia, Chernobyl and epidemiology. *J. Radiat. Prot.* 1997, 17, 129–133.
5. Cumberlin R.L., Dritechilo A., Mossman K.L.: Carcinogenesis effects of scattered dose associated with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989, 17, 623.
6. Dorr W., Herrmann T.: Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. *Strahlenther Onkol.* 2002, 178, 357.
7. Epstein R., Hanham R., Dale R.: Radiotherapy-induced second cancers: are we doing enough to protect young patients? *Eur. J. Cancer* 1997, 33, 526.
8. Fan S., El-Deiry W.S., Bae I., Freeman J. i wsp.: P 53 gene mutations are associated with decreased sensitivity of human lymphoma cells to DNA damaging agents. *Cancer Res.* 1994, 54, 5824–5830.
9. Gao X., Fisher S.G., Mohiddeen N., Emami B.: Second primary cancers in patients with laryngeal: a population-base study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 427.
10. Harris C.C.: Future directions in the use of DNA adducts as internal dosimeters for monitoring human exposure to monitoring human exposure to environmental mutagens and carcinogens. *Environ Health Perspect.* 1985, 62, 185–191.

11. Huvos A.G., H.Q. Woodard, W.G. Cahan, N.L. Higinbotham, F.W. Stewart, A. Butler i wsp.: Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985, 55, 1244–1255.
12. Kato H.: Radiation-induced cancer and its modifying factor among A-bomb survivors. *Princess Takamatsu Symp.* 1987, 18, 117.
13. Little J.B.: Genomic instability and radiation. *J. Radiol. Prot.* 2003, 23, 173.
14. Marples B., Joiner M.C.: The response of Chinese hamster V79 cells to low radiation doses: Evidence of enhanced sensitivity of the whole cell population. *Radiat. Res.* 1993, 133, 41–51.
15. Nagasawa H., Little J.B.: Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha particle's. *Cancer Res.* 1992, 52, 6394–6396.
16. Olivieri G., Bodycote J., Wolff S.: Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science* 1984, 223, 936–953.
17. Ron E.: Cancer risks from medical radiation. *Health Phys.* 2003, 85, 47–59.
18. Shimizu Y., Mabuchi K., Preston D.L., Shigematsu I.: Mortality study of atomic-bomb survivors: implications for assessment of radiation accidents. *World Health Stat. Q* 1996, 49, 35.
19. Sigurdson A.J., Jones I.M.: Second cancers after radiotherapy: any evidence for radiation-induced genomic instability? *Oncogene* 2003, 22, 7018.
20. Upton A.C.: The state of the art in the 1990's: NCRP Report No. 136 on the scientific bases for linearity in the dose-response relationship for ionizing radiation. *Health Phys.* 2003, 85, 15–22.
21. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Klovov D.I., Aptikaeva G.F., Akhmadieva A.K.H., Smirnova E.N.: Low doses of radiation decrease the level of spontaneous and gamma-induced chromosomal mutagenesis in bone marrow cells of mice in vivo. *Radiat. Biol. Radioecol.* 2003, 43, 153.

Adres autora:
Piotr Milecki
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
Email: piotr.milecki@wco.pl

Pracę nadesłano: 5.02.2004 r.