

Leksykon onkologii • Cancer lexicon

Leksykon pojęć i definicji – radiobiologia kliniczna – cz. I

Anna Gasińska

Glossary of terms in applied radiobiology – part I

A

Aberracje chromosomowe (*chromosome aberrations*) – nieodwracalne i trwałe zmiany struktury chromosomów, mające związek z podwójnoniciowymi pęknięciami nici DNA. Popromienne aberracje chromosomowe pojawiają się wkrótce po napromienianiu komórki i utrzymują przynajmniej do czasu pierwszej po napromienianiu mitozy. Można je podzielić na symetryczne i asymetryczne. W asymetrycznych aberracjach powstają fragmenty acentryczne (bez centromeru) i chromosom z dwoma centromerami (dwucentryczny) lub pierścieniowy. Do symetrycznych aberracji chromosomowych zaliczamy translokacje i inwersje. Zmiany strukturalne chromosomów widoczne są w metafazie, w której można wyróżnić aberracje dwojakiego rodzaju: chromatydowe i chromosomowe. Jeśli komórka napromieniana została we wczesnej interfazie (przed duplikacją materiału genetycznego, test G0), powstają mutacje chromosomowe, takie jak: chromosomy pierścieniowe, dwucentryczne (dicentryki), fragmenty acentryczne i translokacje. Jeśli komórki były ekspozowane na promieniowanie w późnej interfazie (po zduplikowaniu DNA, test G2) wyróżnia się aberracje chromatydowe, takie jak: acentryczny fragment jednej z chromatyd, pęknięcia chromatyd. Liczne badania wykazały przydatność pomiaru tych uszkodzeń dla oceny wewnątrzkomórkowej promieniowrażliwości chorych na nowotwory złośliwe.

Amifostyna (*amifostine*) – trójfosforan nieorganiczny (Ethyol lub WR-1065) jest lekiem chroniącym przed wczesnymi i późnymi uszkodzeniami tkanek prawidłowych spowodowanymi działaniem radioterapii lub chemioterapii. Działanie tego proleku polega na uzyskaniu aktywności po defosforylacji, do której dochodzi pod wpływem fosfatazy alkalicznej obecnej w błonie, cytoplazmie i jądrze komórkowym. W wyniku tej reakcji powstaje aktywny tiol, którego stężenie w komórkach prawidłowych jest większe niż w komórkach nowotworowych, stąd w tkan-

kach takich jak: szpik kostny, nerki, serce, gruczoły ślinowe po podaniu amifostyny przed napromienianiem ma dochodzić do pojawienia się „zmiataczy” wolnych rodników, chroniących przed uszkodzeniem DNA. Prowadzi to również do detoksyfikacji związków alkilujących, np. związków platyny. Z badań klinicznych wynika, że nie można wykluczyć ochraniającego wpływu amifostyny również na komórki nowotworowe.

Amplifikacja onkogenów (*gen amplification*) – mechanizm aktywacji protoonkogenów polegający na zwielokrotnieniu liczby kopii genów prowadzący do nadekspresji. Może powodować wzrost złośliwości nowotworu, wysokie ryzyko wznowy, agresywny przebieg kliniczny, krótsze przeżycie chorych, oporność na chemio-/radioterapię. Metoda oceny amplifikacji onkogenów to między innymi immunohistochemiczne oznaczanie produktów białkowych genów na skrawkach nowotworu.

Angiogeneza nowotworowa (*neoangiogenesis*) – tworzenie sieci nowych naczyń krwionośnych w nowotworze w następstwie pobudzenia do proliferacji i migracji komórek śródbłonna prawidłowych naczyń krwionośnych. Proces ten jest inicjowany przez niedotlenowanie komórek nowotworowych i wydzielane przez nie czynniki angiogenne, głównie naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu – VEGF (*vascular endothelial growth factor*).

Antyoksydanty (*antioxydant*) – enzymy antyoksydacyjne i nieenzymatyczne substancje niwelujące działanie rodników tlenowych w komórce. Do pierwszej grupy należą: katalaza, peroksydaza glutationowa i dysmutaza ponadtlenkowa. Do drugiej grupy: witaminy takie jak C, A i E, tiol i glutation.

Apoptoza (*apoptosis*) – rodzaj śmierci komórki różnianej morfologicznie, wyrażającej się przez zmniejszenie jej rozmiarów, kondensację i fragmentację chromatyny, powstawanie ciałek apoptotycznych i ich fagocytozę przez sąsiadujące komórki. Apoptozie nie towarzyszy stan zapalny. Apoptoza (programowana śmierć komórki) jest procesem kontrolowanym genetycznie i różnym od śmierci nekrotycznej. W nieleczonych nowotworach stwierdza

się niewielki (<1%; 0 – 3,5%) odsetek komórek apoptotycznych, który wzrasta po napromienianiu. Wczesna odpowiedź apoptotyczna komórek nowotworowych na napromienianie może być cechą nowotworów reagujących na radioterapię, a poziom apoptozy przed leczeniem może korelować z popromienną reakcją nowotworu. W literaturze spotyka się sprzeczne doniesienia na temat znaczenia prognostycznego apoptozy (ocenianej przed leczeniem), co sugeruje, że nie istnieje jeden genetyczny marker śmierci apoptotycznej dla nowotworów o różnej histologii. Apoptoza najczęściej oceniana jest morfologicznie na preparatach histologicznych wybarwionych hematoksyliną i eozyną lub immunohistochemicznie (metoda TUNEL), możliwa jest także ocena cytofluorymetryczna. Morfologiczna ocena apoptozy polega na ocenie ilości komórek apoptotycznych na 1000 komórek nowotworowych, ocenianych w 10 polach widzenia pod dużym powiększeniem mikroskopu.

B

Badania translacyjne (*translational research*) – zajmują się wdrażaniem osiągnięć naukowych z dziedziny badań podstawowych do praktyki klinicznej – onkologii. Badania w zakresie radiobiologii dotyczą m.in. oceny wpływu różnych czynników biologicznych nowotworów mających znaczenie predykcyjne (istotne przy indywidualizacji leczenia) i prognostyczne (przewidujące wynik leczenia) w terapii przeciwnowotworowej.

Bezpośrednie działanie promieniowania (*direct action*) – pochłonięcie energii promieniowania, jonizacja i uszkodzenie występujące bezpośrednio w obrębie tarczy biologicznej (np. DNA).

Bevacizumab (*bevacizumab*) – humanizowane przeciwciało blokujące działanie VEGF na komórki śródbłonka naczyń.

C

Całkowity czas leczenia, CCL (*overall treatment time – OTT*) – okres obejmujący całkowity czas leczenia przeciwnowotworowego, tj. czas od pierwszej do ostatniej dawki frakcyjnej w leczeniu napromienianiem obejmujący weekendy i wszystkie przerwy w leczeniu, czas od rozpoczęcia przedoperacyjnej radioterapii do operacji, albo w leczeniu skojarzonym okres obejmujący czas trwania radio- i chemioterapii. Liczne dane kliniczne wskazują, że CCL powinien być jak najkrótszy, bez przerw w leczeniu, również w leczeniu uzupełniającym. W nowotworach terenu głowy i szyi i gruczolakoraku odbytnicy leczonych uzupełniająco przed- i pooperacyjnie napromienianiem wykazano [Suwiński i Withers, 2003], że przyspieszona repopulacja w mikroprzerzutach i niewykrywalnych mikroogniskach nowotworu występuje w okresie pomiędzy radioterapią i leczeniem chirurgicznym bez okresu utajenia. Optymalny czas radioterapii dla nowotworów terenu głowy i szyi wynosi 4-5 tygodni [Fowler, 2006].

CHART (*continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy*) – najkrótszy stosowany dotychczas schemat telera-diaterapii radykalnej wprowadzony w Mount Vernon Hospital w Londynie, polega na podaniu dawki całkowitej 50-54 Gy w 36 frakcjach, 3 razy dziennie, co 8 godzin w ciągu 12 dni.

Chroniczna hipoksja (*chronic hypoxia*) – niskie stężenie tlenu (<14 μM , co odpowiada ciśnieniu parcjalnemu <10 mm Hg) utrzymujące się przez godziny lub dni w komórkach nowotworowych oddalonych o 100-150 μm od naczyń krwionośnych.

Cykliny (*cyclins*) – białka regulatorowe cyklu komórkowego występujące zawsze z enzymami zwanymi kinazami cyklu komórkowego (*cycle dependent kinases – CDK*) w kompleksie cyklina-CDK kinaza. Kompleks ten podlega skomplikowanej regulacji na wielu poziomach. Zdolność kinaz do aktywnej fosforylacji innych białek uzależniona jest od autofosforylacji kinazy, ta zaś jest uzależniona od tworzenia kompleksu z odpowiednią cyklina. Cykliny podlegają silnej cyklo-zależnej regulacji. W cyklu komórkowym najwcześniej – w fazie G1 ulegają ekspresji cykliny D (D1, D2, D3). Wykazanie obecności cykliny D3 (i brak aktywności kinazy) wskazuje na ostateczne zróżnicowanie komórki i fazę spoczynkową (G0). Rolą cyklin D jest odbieranie pod koniec fazy G1 pozytywnych i negatywnych sygnałów od czynników wzrostowych, na podstawie których komórka podejmuje syntezę DNA (przechodzi do fazy S), lub wycofuje się z cyklu (przechodzi do fazy G0). Pod koniec fazy G1 pojawia się cyklina E i osiąga największą aktywność na granicy faz G1/S, natomiast po wejściu w fazę S jest degradowana. Cyklina A jest markerem fazy S i jest jednym z elementów kompleksu replikacyjnego. Cyklina B jest regulatorem fazy mitotycznej. Cykliny najczęściej wyróżnia się immunohistochemicznie na preparatach histologicznych barwionych przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko tym białkom.

Cyklooksigenaza, COX (*cyclooxygenase*) – enzym biorący udział w przekształceniu kwasu arachidonowego do prostaglandyn i tromboksanów. Znane są dwie izoformy tego enzymu: COX1 i COX2. Pierwsza z nich ulega ekspresji w większości tkanek oraz bierze udział w syntezie prostaglandyny, która uczestniczy w procesach homeostazy błony śluzowej żołądka, regulacji przepływu krwi w nerkach oraz agregacji płytek krwi. COX2 ulega ekspresji w tkankach objętych odczynem zapalnym oraz nowotworach. Ekspresja COX2 jest indukowana bodźcami prozapalnymi i mitogennymi, takimi jak czynniki wzrostu: czynnik wzrostu naskórka (EGF), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) i cytokiny (czynnik martwicy nowotworów α ; TNF α), interleukiny 1 α i 1 β .

Cytokiny (*cytocin*) – białka, które wydzielane są do przestrzeni międzykomórkowych i działają auto-, para- i endokrynnie. Cytokiny wpływają na wzrost, proliferację i pobu-

dzenie komórek biorących udział w odpowiedzi odpornościowej oraz komórek hemopoetycznych. Do tej grupy należą: interleukiny, które umożliwiają komunikację leukocytów ze sobą, cytokiny hemopoetyczne, wpływające na procesy różnicowania komórek szlaku krwiotworzenia: czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), czynnik pobudzający tworzenie granulocytów w szpiku (G-CSF), czynnik pobudzający tworzenie makrofagów (M-CSF), czynnik wpływający na komórki macierzyste hemopoety (SCF). Interferony to grupa 5 cytokin zaangażowana w obronę przeciwwirusową, chemokiny, to białka biorące udział w pobudzaniu leukocytów i wyznaczaniu gradientu chemotaktycznego, kierującego leukocyty do miejsca zakażenia. Do cytokin należy również czynnik martwicy nowotworów (TNF) i transformujący czynnik wzrostu (TGF – β) uważany za najważniejszą cytokinę hamującą odpowiedź odpornościową. Cytokiny odgrywają dużą rolę w tworzeniu odczynów popromiennych.

Cytometria przepływowa (flow cytometry) – technika służąca do określania takich parametrów jak: liczba, wielkość i ziarnistość wybarwionych fluorochromami komórek umieszczonych w zawiesinie przy pomocy strumienia światła lasera. Technika ta wykorzystywana jest również do mierzenia poziomu markerów powierzchniowych i RNA komórek. W cytofluorymetrze można przeprowadzić analizę ploiddii DNA komórek i cyklu komórkowego przy użyciu programów komputerowych służących do tego celu.

Cykl życiowy komórki (cell cycle) – dzieli się na 4 fazy: G1, S, G2 i M. Cykl życiowy komórki obejmuje interfazę (G1, S i G2) i mitozę. W fazach G1 i G2 zachodzi synteza białka i RNA. W fazie S następuje replikacja DNA, natomiast w fazie M podział na dwie komórki siostrzane. Komórki krążące w cyklu znajdują się w przedziale proliferacyjnym (P) syntetyzują białka i DNA. Komórki znajdujące się poza cyklem, w przedziale spoczynkowym Q, to: komórki zróżnicowane, a także bez środków odżywczych i niedostatecznie utlenowane (faza G0), oraz komórki martwe.

Czas cyklu komórkowego (cell cycle time) – okres czasu występujący pomiędzy jedną a drugą mitozą.

Czas obrotu komórek (turnover time) – okres czasu wymagany do odtworzenia takiej samej liczby komórek w populacji (tkance) jak przed napromienianiem. Ujawnienie się uszkodzenia popromiennego będzie zależało od czasu obrotu komórek tarczowych w każdej tkance, tj. szybkości ich utraty z przedziałów zróżnicowania i produkcji nowych komórek równoważących ten efekt.

Czas podwojenia (volume-doubling time – Td) – czas wymagany do podwojenia populacji komórek lub objętości nowotworu.

Cząsteczki adhezyjne (adhesion molecules) – integralne białka błony komórkowej posiadające krótką domenę cy-

toplazmatyczną, która łączy się bezpośrednio lub pośrednio z elementami cytoszkieletu, pojedynczy, hydrofobowy fragment śród błonowy oraz rozbudowaną część zewnątrzkomórkową, zawierającą miejsca wiążące swoiście odpowiedni ligand lub ligandy. Cząsteczki adhezyjne dzieli się na 5 grup: kadheryny, integryny, receptory immunoglobulinowe, selektyny, receptory CD44. Wykazano dużą rolę tych molekuł w komórkach nowotworowych posiadających zdolność do tworzenia przerzutów.

Czynnik dawki (dosage factor) – wynik działania liczby frakcji i dawki frakcyjnej, czyli dawki całkowitej.

Czynnik modyfikujący dawkę (dose-modifying factor – DMF) – czynnik chemiczny lub inny, którego zastosowanie zmienia wysokość dawki koniecznej do wywołania takiego samego efektu biologicznego w jednakowym stopniu dla wszystkich poziomów efektu. DMF oznacza stosunek równoważnych biologicznie dawek bez zastosowania czynnika modyfikującego dawkę i po jego zastosowaniu. W podobny sposób obliczany jest czynnik redukcji dawki (dose-reduction factor) czy współczynnik uczulenia (sensitizer enhancement ratio).

D

Dawka efektywna biologicznie, DEB (biologically effective dose – BED) – dawka określająca taki sam efekt biologiczny, jak dawka całkowita zastosowana w schemacie frakcjonowanego napromieniania podana w postaci promieniowania o bardzo niskiej mocy dawki lub zastosowaniu skrajnie niskich dawek frakcyjnych (hiperfrakcjonacji). DEB to dawka wyrażona w Gy, uwzględniająca dawkę fizyczną (dawkę frakcyjną – d i liczbę frakcji – n) i względny efekt biologiczny wywołany działaniem dawki frakcyjnej – d, uwzględniający współczynnik α/β dla badanej tkanki. DEB to dawka całkowita promieniowania służąca do obliczania dawek równoważnych biologicznie w radioterapii, zastępująca stosowane dotychczas wzory jak NSD, TDF lub CRE. Wzór liniowo-kwadratowy (LQ) stał się podstawą do obliczania dawek równoważnych biologicznie.

$$E = n(\alpha d + \beta d^2)$$

E oznacza efekt (poziom uszkodzenia komórek), n – liczbę frakcji wielkości d, a α i β współczynniki określające śmierć komórek zabitych w wyniku przejścia jednego (α) i wielu (β) kwantów promieniowania. Przy uwzględnieniu dawki całkowitej wzór przyjmuje postać:

$$E = nd(\alpha + \beta d)$$

W 1982 roku Barendsen podzielił równanie wzoru LQ przez α i otrzymał następujący wzór:

$$\frac{E}{\alpha} = D\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right), \text{ gdzie } E/\alpha \text{ jest wyrażony w grejach i określa dawkę efektywności biologicznej.}$$

Barendsen nazwał ją dawką granicznej tolerancji: *extrapolated tolerance dose* – ETD.

Fowler [1989] zaproponował wprowadzenie indeksu dolnego do $Gy_{(3 \text{ lub } 10)}$ w celu odróżnienia dawek biologicznych od dawek fizycznych. Indeks dolny '3' oznacza, że DEB obliczono dla późnych odczynów, przyjmując za α/β 3 Gy, a '10' oznacza dawkę biologiczną dla wczesnego odczynu i $\alpha/\beta = 10$ Gy. Dawki o tym samym indeksie można dodawać, porównywać lub dzielić, natomiast nie można wykonywać tych działań dla Gy_3 i Gy_{10} łącznie (nie mieszać dolarów amerykańskich z kanadyjskimi – Fowler).

Całkowity efekt (E, poziom uszkodzenia) jest taki, jak wyznaczony przez ekstrapolowane początkowe nachylenie krzywej (DEB) i równy dawce fizycznej pomnożonej przez względną efektywność, tj. skutek działania dawek frakcyjnych i α/β tkanki. Linia poprowadzona wzdłuż początkowego nachylenia krzywej przeżycia w punkcie przecięcia z linią odciętych wyznacza DEB. Powinna powodować taką samą śmiertelność komórek, jak n d.

Przykład obliczania DEB dla standardowego schematu napromieniania:

$$30 F \times 2 Gy = 60 Gy$$

Późny odczyn – $\alpha/\beta = 3 Gy$

$$DEB = E/\alpha = 60 (1 + 2/3) = 60 \times 1.667 = 100 Gy_3$$

Wartość 100 Gy_3 mówi nam, że jest to dawka efektywna biologicznie dla zwłóknienia, owrzodzenia lub martwicy obliczona dla dawki fizycznej wysokości 60 Gy i podanej w dawkach frakcyjnych 2 Gy.

Wczesny odczyn (lub nowotwór) – $\alpha/\beta = 10 Gy$

$$DEB = E/\alpha = 60 (1 + 2/10) = 60 \times 1.20 = 72 Gy_{10}$$

Z powyższych obliczeń wynika, że gdyby w leczeniu zastosowano promieniowanie o bardzo niskiej mocy dawki, lub skrajną hiperfrakcjację późno reagujące na promieniowanie tkanki mogłyby tolerować wyższą dawkę niż wcześniej reagujące tkanki (i guz).

DEB dla schematu napromieniania: 35F x 2 Gy

Późny odczyn – $\alpha/\beta = 3 Gy$

$$DEB = E/\alpha = 70 (1 + 2/3) = 70 \times 1.667 = 117 Gy_3$$

Wczesny odczyn (lub nowotwór) – $\alpha/\beta = 10 Gy$

$$DEB = E/\alpha = 70 (1 + 2/10) = 70 \times 1.20 = 84 Gy_{10}$$

Górne limity dawek dla konwencjonalnych schematów frakcjacji stosowanych do leczenia nowotworów terenu głowy i szyi wynoszą więc: dla późnych odczynów 100-117 Gy_3 , dla wczesnych odczynów 72-84 Gy_{10}

Wartości DEB można dodawać porównując różne schematy leczenia, gdy obliczane są dla tych samych wartości α/β , tzn. Gy_3 można dodawać z Gy_3 i Gy_{10} z Gy_{10} .

Szybka metoda obliczania NTD z DEB polega na podzieleniu DEB przez WE ($WE = 1 + d/\alpha/\beta$, gdzie d jest dawką frakcyjną wielkości 2 Gy, a współczynnik α/β taki jak został użyty do obliczenia DEB) [Mehta 2001].

Wzory DEB uwzględniające repopulację

W celu przeciwdziałania repopulacji zaleca się stosowanie dodatkowych dawek promieniowania na każdy dzień przerwy w leczeniu napromienianiem. Dla raka płaskonabłonkowego wynosi ona 60 cGy. Ponieważ dokładnie nie znamy czasu rozpoczęcia repopulacji w każdym typie nowotworu, wprowadzamy jedną poprawkę na repopulację – γ . Całkowity efekt E przedstawia wzór:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) + \gamma T \quad E = nd(\alpha + \beta d) + \gamma T$$

γ – stała dla repopulacji określa wzrost liczby komórek powstałych każdego dnia pomiędzy wystąpieniem repopulacji T_k a końcem leczenia T. Jest on równy $\log_e 2/T_p$, gdzie T_p określa przeciętny czas podwojenia repopulującej populacji komórek nowotworowych (lub komórek odpowiedzialnych za regenerację tkanki w tkankach prawidłowych) (może to być T_{pot}).

Jeśli podzielimy powyższy wzór przez α otrzymamy DEB.

$$DEB = \frac{E}{\alpha} = nd\left(1 + \frac{1}{\alpha/\beta}\right) - \gamma \frac{T}{\alpha}$$

Ponieważ $\gamma = \log_e 2 / T_p$

T_p – średni czas podwojenia klonogennych komórek guza lub komórek tarczowych tkanek prawidłowych, T – całkowity czas leczenia, T_k – czas rozpoczęcia repopulacji

$$DEB = \frac{E}{\alpha} = nd\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) - \frac{\log_e 2(T - T_k)}{\alpha T_p}$$

$$DEB = \frac{E}{\alpha} = nd\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) - \frac{0,693}{\alpha} \times \frac{T - T_k}{T_p}$$

Dawka półletalna (LD 50/30) – dawka wywołująca śmiertelność 50% przypadków w ciągu 30 dni.

Dawka rzekomoprogowa, Dq (quasi-threshold dose) – dawka promieniowania wyznaczona przez punkt przecięcia ekstrapolowanego wykładniczego odcinka krzywej przeżycia (model dwukomponentowy) z równoległą do osi x wykreśloną na poziomie 100% przeżycia. (oś X = dawka promieniowania, oś Y = frakcja przeżyjących komórek). Dq określa wewnątrzkomórkową zdolność naprawy komórek.

$Dq = Do \ln n$, Do = średnia dawka letalna, n = liczba ekstrapolacji

Dawka tolerancji (tolerance dose) – najwyższa dawka dla wybranego narządu lub zdrowej tkanki, z podaniem której związane jest akceptowane ryzyko poważnego popromiennego uszkodzenia tej tkanki. Jest to dawka powodująca dopuszczalny – do 5% poziom uszkodzeń zdrowych tkanek w czasie 5 lat od napromieniania ($TD_{5/5}$). Wyjątek stanowi uszkodzenie popromienne (martwica) rdzenia kręgowego, którego częstość występowania nie powinna przekraczać 1%. Dawki tolerancji dla różnego typu tkanek zostały opracowane empirycznie przez lata stosowania radioterapii na podstawie częstości obserwowanych wcze-

snych i późnych odczynów u chorych, bez uwzględnienia jednak różnic w ich osobniczej tolerancji.

$$\text{Dawki } TD_{5/5} - TD_{50/5}$$

(frakcjonowane napromienianie obejmujące część lub cały organ), [Rubin i wsp. 1997]

- I grupa: limfocyty, jądra (spermatogonie), jajnik (oocyty) zmieniony chorobowo szpik kostny, zakres 2-10 Gy
- II grupa: soczewka, komórki macierzyste szpiku, zakres 10-20 Gy
- III grupa: nerka (kłębuszki nerkowe), płuco, zakres 20-30 Gy
- IV grupa: wątroba, żyły centralne, szpik kostny, zakres 30-40 Gy
- V grupa: serce (cały organ), szpik kostny, zakres 40-50 Gy
- VI grupa: przewód pokarmowy, serce (część organu), mózg, błony śluzowe, jelito grube, pęcherz, kości, zakres 50-70 Gy

Ponieważ przedstawione zakresy dawek tolerancji opracowane zostały empirycznie, w wyniku stosowania standardowej radioterapii z zastosowaniem jednej frakcji dziennie wysokości 2 Gy, wykorzystanie limitów tych dawek w przypadku stosowania nowych przyspieszonych schematów radioterapii może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia popromiennego zdrowych tkanek.

Dawka ugięcia Df (flexure dose) – dawka, przy której krzywa efektywna wygina się o ok. 10% i wynosi ok. $0.1 \alpha/\beta$. Dawka całkowita może być zwiększana w leczeniu bez powodowania nasilenia uszkodzeń tkanek prawidłowych przez stosowanie niższych dawek frakcyjnych. Dawka ugięcia jest to najniższa dawka frakcyjna, której zmniejszenie nie spowoduje istotnej zmiany w całkowitej dawce promieniowania wymaganej do osiągnięcia efektu na określonym poziomie. Df jest przydatna w klinice, ponieważ określa limit dla dawki frakcyjnej – stosowanie dawek frakcyjnych niższych od Df jest nieuzasadnione.

Dawki równoważne biologicznie (biologically equivalent total doses) – pozwalają na porównywanie skuteczności leczenia różnymi schematami frakcjonowanej radioterapii. Modyfikacja podstawowego wzoru LQ, dokonana przez Withers'a [1983] może służyć do obliczenia wysokości dawki frakcyjnej lub całkowitej w nowym schemacie leczenia albo współczynnika α/β .

Dla znanej dawki całkowitej stosujemy zwykle symbole D lub D_1 , natomiast dla nieznannej dawki całkowitej stosujemy oznaczenia D_2 lub D_x .

Jeśli obydwa schematy leczenia mają być jednakowo skuteczne i efektywność znanego leczenia np. E_1 taka sama jak efektywność nowego leczenia E_2 , tzn. $E_1 = E_2$ to:

$$\frac{D_2}{D_1} = \frac{[\alpha/\beta + d_1]}{[\alpha/\beta + d_2]}$$

po podzieleniu tego wzoru przez α/β otrzymamy

$$\frac{D_2}{D_1} = \frac{1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta}}$$

$$\alpha/\beta = \frac{n_x d_x^2 - n d^2}{n d - n_x d_x}$$

$$\alpha/\beta = \frac{D_x d - D d}{D - D_x}$$

Dysmutaza nadtlenu manganu (manganese superoxide dismutase – MnSOD) – enzym antyoksydacyjny zlokalizowany w mitochondriach, którego obecność wpływa na modyfikację reakcji popromiennej poprzez przekształcenie rodnika tlenowego O_2^- do H_2O_2 . Wolne rodniki powstają w nienapromienianej komórce jako produkt metabolizmu lub wskutek radiolizy wody zawartej w komórce podczas napromieniania. W obecności dysmutazy nadtlenkowej wolne rodniki zostają „wymiatane”, przez co zmniejszane są uszkodzenia DNA powstałe w czasie pośredniego działania promieniowania.

E

Efekt dawki kumulacyjnej (cumulative radiation effect – CRE) – kumulujący się efekt napromieniania. Na poziomie dawek tolerowanych przez zdrowe tkanki CRE = nominalnej dawce standardowej (NSD) we wzorze Ellisa. Obecnie zarzucony jako przestarzały.

Efekt niestochastyczny (nonstochastic effect) – efekt, w którym po przekroczeniu progu nasilenie reakcji wzrasta wraz ze wzrostem dawki (np. postępujące uszkodzenie tkanki ze wzrostem dawki promieniowania).

Efekt objętości (volume effect) – zależność uszkodzenia tkanek prawidłowych od wielkości napromienianego pola [Withers i wsp. 1988]. Polega na zmniejszeniu tolerancji tkanek prawidłowych w związku z leczeniem większej objętości. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań określa wzór: $P = 1 - (1 - p)^n$, gdzie p – określa prawdopodobieństwo utraty jednej FSU, a n – ilość napromienianych podjednostek funkcjonalnych (FSU).

W reakcji popromiennej istotne znaczenie będzie odgrywała wielkość FSU (także sposób ich połączenia), ponieważ będzie ona określać granicę objętości organu, w którym ten efekt może się ujawnić. Dlatego zależność prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań (P) od napromienianej objętości (V) dla rdzenia kręgowego (małe FSU) i jelita (prawdopodobnie duże FSU) różni się. W tkankach o równoległym sposobie połączenia FSU efekt popromienny jest niezależny od objętości napromienianej tkanki. Efekt wzrasta proporcjonalnie do dawki, tak samo w mniejszej jak i większej objętości. W przypadku dużych FSU (jelito) małe objętości tkanki mogą tolerować wyższą dawkę, ale ze wzrostem napromienianej objętości występuje wzrost prawdopodobieństwa powikłań. W tkankach o szeregowym sposobie połączenia FSU

efekt popromienny zależy od objętości napromienianej tkanki. Napromienianie niewielkiej objętości rdzenia kręgowego powoduje krytyczny wzrost P.

Efekt podścieliska (*tumour bed effect* – TBE) – zwolnienie szybkości wzrostu guza po implantowaniu go w uprzednio napromienione podścielisko (*bed*) nowotworu. Efekt ten jest spowodowany popromiennym uszkodzeniem unaczynienia zrębu nowotworu.

Efekt stochastyczny (*stochastic effect*) – zjawisko/efekt, którego częstość występowania (a nie nasilenie) wzrasta ze wzrostem dawki (np. prawdopodobieństwo wystąpienia choroby nowotworowej, powstawanie mutacji).

Efekt widza/świadka (*bystander effect*) – zjawisko występowania indukowanych promieniowaniem uszkodzeń (mutacji, aberracji chromosomowych czy zmienionej ekspresji pewnych białek) w komórkach nie leżących w polu napromieniania [Mothersill i Seymour 2001]. Jest wynikiem przesyłania sygnałów z komórek napromienianych do sąsiednich, nie znajdujących się w obszarze napromieniania. Sygnał przekazywany jest drogą połączeń szczelinowych pomiędzy komórkami (*gap junctions*), za pośrednictwem cytokin, lub innych czynników sygnałowych wydzielanych do otoczenia lub przez uwalnianie do podłoża reaktywnych form tlenu i azotu. Opisuje zjawisko przeczy do gmatowi obowiązującemu w radiobiologii, zakładającemu, że uszkodzenie genetyczne indukowane promieniowaniem jonizującym jest wynikiem bezpośredniej interakcji promieniowania z cząsteczką DNA lub wynikiem pośredniego działania krótko żyjących rodników. Efekt widza zależy od rodzaju komórek (występuje w komórkach tkanek hierarchicznych), mikrośrodowiska i dawki promieniowania (zakres 1-10 cGy).

Enzymy antyoksydacyjne (*antioxidant radioprotectors*) – należą do nich: glutation, katalaza, dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza selenozależna. Występują naturalnie w komórkach i mogą modyfikować efekt pośredniego działania promieniowania o niskim LPE poprzez wymianę wolnych rodników powstałych z radiolizy wody.

Epigenetyka nowotworów (*epigenetics in cancer*) – nauka zajmująca się modyfikacjami w ekspresji genu („wyciszeniu” i aktywności), w których nie dochodzi do zmian sekwencji nukleotydowych DNA. Za najważniejsze procesy epigenetyczne uważa się modyfikacje ekspresji genu poprzez metylację oraz przebudowę chromatyny, polegającą na zmianach w obrębie białek histonowych. Wiele nieaktywnych genów supresorowych transformacji nowotworowej posiada promotory o znacznym stopniu metylacji. Wskaźniki zaburzonej metylacji mogą być przydatne dla śledzenia początkowych faz rozwoju nowotworu. Mogą również służyć do leczenia inhibitorami metylacji DNA, co może w dziedziczący sposób przywracać aktywność uśpionych genów, oraz zwalniać tempo rozwoju chorób nowotworowych

Erbix (*erbitux*) – chimerowe przeciwciało monoklonalne produkowane przez linię komórek ssaków, łączące się z receptorem dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), przeciwdziała jego aktywacji i blokuje liczne drogi sygnalizacyjne prowadzące do wzrostu, przeżycia i przerzutowania komórek nowotworowych.

F

Faza S (*S-phase fraction*) – odsetek komórek w fazie S cyklu życiowego, obliczany najczęściej na podstawie cytofluorymetrycznej analizy DNA komórek. Duża frakcja komórek w fazie S może świadczyć o szybkim tempie wzrostu nowotworu. Jednak nie wszystkie komórki wykazywane w fazie S syntetyzują DNA, co zawyża odsetkowe wartości i dlatego parametr ten niezbyt dokładnie określa tempo wzrostu nowotworu. Najczęściej komórki znajdujące się w środkowej i końcowej fazie S syntetyzują DNA, co w przypadku długiej fazy S może zafałszować wyniki. Z powyższego powodu tylko w niewielu typach nowotworu wykazano korelację pomiędzy szybkością wzrostu nowotworu ocenianą przed leczeniem, a wynikami leczenia przeciwnowotworowego.

Faza wstępna (*prodromalna*) (*prodromal phase*) – zespół objawów występujący w pierwszych 48 godz. po napromienianiu.

FISH (*fluorescence in situ hybridization*) – modyfikacja metody ISH wykorzystująca barwniki fluorescencyjne do wizualizacji miejsc hybrydyzacji sondy (patrz – hybrydyzacja *in situ*).

Formuła TDF (*time, dose, fractionation*) – całkowity czas leczenia, dawka i liczba frakcji stosowane we wzorze Ellisa. Koncepcja obecnie zarzucona jako przestarzała.

Frakcja wzrostowa, FW (*growth fraction* – GF) odsetek komórek krążących w cyklu życiowym w danej populacji. W nowotworach wynosi ona od 10 do 90%. Frakcja wzrostowa może być wyróżniona immunohistochemicznie przez zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anty-K67, które łączy się z antygenem jądrowym Ki-67 obecnym na komórkach krążących w cyklu.

G

Geny supresorowe (*suppressor genes*) – antyonkogeny, takie jak: *P53* czy *RB* kodują białka, których działanie hamuje nadmierną proliferację komórek, a także nie dopuszcza do podziału komórek z uszkodzonym lub nie naprawionym po działaniu promieniowania DNA.

Grej, Gy, (*gray*) – jednostka zaabsorbowanej dawki promieniowania. 1 Gy = 1 dżul/kg = 100 cGy. Nazwa pochodzi od Hall’a Gray’a – fizyka i radiobiologa, który jako pierwszy zwrócił uwagę na znaczenie utleniania komórek w czasie radioterapii. Hall Gray był pierwszym dyrektorem Laboratorium Gray’a w Londynie.

H

Hipertermia (*hyperthermia*) – zastosowanie podwyższonej temperatury (42-45° C) do leczenia nowotworów. W temperaturze około 45° C białka komórek prawidłowych i nowotworowych ulegają denaturacji, co nasila cytobójczy efekt. Ze względu na upośledzone unaczynienie w guzach, występuje w nich duża frakcja komórek hipoksycznych (opornych na promieniowanie), jak również komórki mających niskie pH i pozbawionych środków odżywczych. Komórki te są bardziej wrażliwe na działanie podwyższonej temperatury. Również komórki znajdujące się w fazie S (promienioopornej) cyklu są bardziej termowrażliwe. Powyższe przesłanki doprowadziły do zastosowania hipertermii samodzielnie lub skojarzonej z radio- lub chemioterapią w leczeniu nowotworów złośliwych.

Hiperfrakcjonacja (*hyperfractionation*) – wzrost liczby frakcji i zmniejszenie dawki frakcyjnej (poniżej stosowanych konwencjonalnie 1,8-2,0 Gy).

Hipofrakcjonacja (*hypofractionation*) – zastosowanie mniejszej liczby wyższych dawek frakcyjnych (>2 Gy).

Hipoksja (*hypoxia*) – stan niedostatecznego utleniania ($pO_2 < 10$ mm Hg) występujący w komórkach guza oddalonych 90 do 150 μ m od włosowatych naczyń krwionośnych. Frakcja komórek hipoksycznych wynosi 5 do 40%. Odsetek komórek hipoksycznych zmniejsza się w czasie radioterapii, ponieważ większość guzów ulega reoksygenacji w trakcie leczenia.

Hormeza (*hormesis*) – „dobroczynne” działanie małych dawek promieniowania, przeczące obowiązującej liniowej zależności dawka – efekt w radiobiologii. Nazwa zjawiska pochodzi od greckiego słowa *hormao*, co znaczy pobudzam. Przypuszcza się, że małe dawki promieniowania mogą działać stymulująco (np. na limfocyty NK i makrofagi), co mogłoby prowadzić do cytobójczego działania wobec komórek uszkodzonych i nie powodować stanów chorobowych (np. nowotworzenia).

Hybrydyzacja *in situ* (*in situ hybridization* – ISH) – polega na przyłączaniu się (hybrydyzacji) odpowiednio skonstruowanego odcinka DNA lub RNA (sondy molekularnej) do komplementarnego regionu chromosomowego, a następnie wizualizacji efektu połączenia (powstałych hybryd) w mikroskopie fluorescencyjnym. Za pomocą tej metody można określić rodzaj i częstość występowania aberracji chromosomowych towarzyszących rozwojowi nowotworów, lub uszkodzeń DNA spowodowanych napromienianiem.

I

Indeks mitotyczny (*mitotic index*) – odsetek komórek w stadium mitozy. Parametr ten nie jest dobrym miernikiem tempa proliferacji komórek nowotworowych.

Indeks terapeutyczny, IT (*therapeutic ratio*) – stosunek odsetka miejscowo wyleczonych guzów po danej dawce do odsetka późnych powikłań popromiennych po tej samej dawce. W praktyce klinicznej zmierza się do poprawy wyleczalności nowotworów, dążąc do rozdzielenia i oddalenia od siebie krzywych wyleczalności i powikłań (zwiększenia „okna terapeutycznego”) w taki sposób, by dla danego poziomu prawdopodobieństwa lekkich powikłań uzyskać jak najwyższe prawdopodobieństwo wyleczenia. Dlatego IT można przedstawić inaczej jako iloraz dawki tolerancyjnej napromienianego narządu do średniej dawki letalnej guza.

$$IT = D_{tol}/D_o$$

Indeks wiązania bromodeoksyurydyny, IW (*bromodeoxyuridine labelling index* – BrdUrdLI) – odsetek komórek w fazie S cyklu komórkowego zdolnych do wbudowania bromodeoksyurydyny (BrdUrd) lub jodourydydny (IUrd). Wskaźnik ten uważany jest za najlepszy miernik oceny tempa proliferacji komórek nowotworowych. Ocena tego parametru wykonana przed leczeniem w wielu typach nowotworów wskazała na jego znaczenie prognostyczne dla przeżycia chorych. Dla jego określenia konieczna jest inkubacja świeżych fragmentów nowotworu (0,5-1 mm³) z BrdUrd w czasie 1 godziny w 37° C, wybarwienie utrwalonych w alkoholu komórek przeciwciałem monoklonalnym anty-BrdUrd i przeprowadzenie analizy cytofluorymetrycznej.

Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – *tyrosine kinase inhibitors*) – genfitynib i erlotynib – przykłady leków stosowanych w celowanej terapii przeciwnowotworowej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Inhibitory te odwracalnie i selektywnie wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną EGFR o aktywności kinazy tyrozynowej, zapobiegając fosforyzacji tyrozyny i aktywacji szlaku przekazywania sygnału do jądra komórki. Zahamowaniu ulega szlak wiodący przez kinazę serynowo-treoninową (AKT – *phosphorylated serine/threonine protein kinase*), aktywowanej mitogenem kinazy białkowej (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) i czynniki transkrypcyjne (STAT – *signal transducers and activators of transcription*), co prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1 i nasilenia apoptozy.

K

Karbogen (*carbogen*) – mieszanka tlenu (95% O₂) i dwutlenku węgla (5% CO₂) podawana łącznie z nikotynamidem do oddychania chorym przed radioterapią w celu zmniejszenia frakcji komórek hipoksycznych. Zastosowano ją w schemacie leczenia napromienianiem ARCON (*accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamid*). Metoda ta jest modyfikacją leczenia nowotworów o nazwie CHART. Celem stosowania schematu ARCON jest wyeliminowanie repopulacji (jak w schemacie CHART), pokonanie chronicznej hipoksji (zastosowanie karbogenu), a także ostrej hipoksji wywołanej sporadycznym za-

mykaniem naczyń krwionośnych (podanie nikotynamidu).

Kinazy tyrozynowe (*tyrosine kinases*) – rodzina kinaz tyrozynowych mająca receptory dla czynników wzrostu takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu czy płytkowy czynnik wzrostu. Receptory składają się z 3 jednostek: zewnątrz błonowej domeny wiążącej czynnik wzrostu, domeny przez błonowej i wewnątrzkomórkowej domeny posiadającej aktywność kinazy tyrozynowej, która generuje i przekazuje sygnały do wnętrza komórki. Po przyłączeniu się czynnika wzrostu do receptora kinaza tyrozynowa musi być zaktywowana, by sygnał mógł być przekazany do wnętrza komórki. Aktywacja biologiczna odbywa się przez przyłączenie grup fosforanowych z ATP do receptora (domeny kinazy tyrozynowej), co powoduje kaskadę chemicznych reakcji w komórce i przekazanie sygnału do jądra. Produkowane inhibitory kinazy tyrozynowej współzawodniczą z ATP w dostępie do wewnątrzkomórkowej domeny i blokują aktywność receptora, co przerywa kaskadę zdarzeń w komórce. Inhibitory kinazy tyrozynowej mogą powodować zahamowanie nadekspresji czynników wzrostu często występującej w zmutowanych komórkach nowotworowych, która pozwala na stymulację procesów biologicznych bez obecności czynników wzrostu.

Koksyby (*coxib*) – selektywne inhibitory COX2 hamujące wzrost nowotworu na drodze wielu mechanizmów, takich jak: hamowanie angiogenezy nowotworowej, nasilenie apoptozy, hamowanie ekspresji metaloproteaz, hamowaniem ekspresji aromatazy (zmniejszenie stężenia estrogenów).

Komórka klonogenna (*clonogen*) – komórka nowotworowa zdolna do odbycia nieograniczonej liczby podziałów, odpowiednik komórki macierzystej (termin zarezerwowany dla tkanek prawidłowych). Komórki te stanowią <1% populacji komórek. Komórka klonogenna *in vitro* zdolna jest do produkowania klonu składającego się przynajmniej z 50 genetycznie identycznych komórek.

Komórki macierzyste (*stem cells*) – komórki zdolne do nieograniczonej liczby podziałów, samoodnawiania się i produkowania w wyniku różnicowania różnych typów komórek. W tkankach hierarchicznych stanowią niewielki odsetek (<1%) komórek, zwykle w fazie G0. W wyniku cytotoksycznego ubytku komórek lub działania czynników fizjologicznych wchodzą w cykl komórkowy.

Komórki różnicujące się (*transit cells*) – komórki zdolne do ograniczonej liczby podziałów mitotycznych, które w wyniku dojrzewania powodują wzrost ilości komórek w hierarchicznym typie tkanek.

Komórka tarczowa (*target cell*) – w wielu tkankach hipotetyczna komórka, której śmierć powoduje upośledzenie funkcji tkanki.

Komórki tworzące kolonie (*colony forming cells*) – komórki zdolne do dzielenia się wielokrotnie i tworzenia kolonii zawierających zwykle więcej niż 50 komórek.

Krzywe izoelektywne (*isoeffect plots*) – rozkłady dawek całkowitych wywołujące jednakowy efekt biologiczny, np. ED50 wykreślane względem dawki frakcyjnej, lub mocy dawki.

Krzywa przeżycia (*survival curve*) – graficzne przedstawienie zależności pomiędzy pochłoniętą dawką promieniowania i wielkością frakcji komórek przeżywających. Pierwsza krzywa przeżycia dla komórek ssaków została przedstawiona w 1956 roku przez Pucka i Marcusa. Na osi rzędnych w skali liniowej przedstawia się dawki promieniowania, a na osi odciętych przeżycie komórek, w skali logarytmicznej (wykres w skali półlogarytmicznej). Krzywą przeżycia opisują:

Do – średnia dawka letalna, określająca nachylenie krzywej, Dq – dawka rzekomoprogowa, określająca wewnątrzkomórkową zdolność do naprawy uszkodzeń subletalnych, n – liczba ekstrapolacji (określająca wielkość ramienia krzywej). Do wykreślania krzywych przeżycia dostępnych jest 8 modeli matematycznych, z których dwukomponentowy i liniowo-kwadratowy (LQ) są najpowszechniej używane. Krzywe po zastosowaniu tych modeli różnią się kształtem; krzywa wykreślona po zastosowaniu modelu LQ nie ma ramienia, n i Do, ponieważ nachylenie jej rośnie wraz ze wzrostem dawki, co powodu stały wzrost wartości n.

Ksenograft, przeszczep ksenogeniczny (*xenograft*) – to przeszczep nowotworu ludzkiego rosnący przeważnie w bezgranicznych myszach (*nude mice*, genetycznie pozbawionych grasicy) lub napromienianych uprzednio supralethalną dawką na całe ciało (pozbawione zdolności obronnych ustroju). Myszy napromieniane przed wszczepieniem nowotworu utrzymywane są przy życiu dzięki transplantacji szpiku lub zastosowaniu w czasie napromieniania związków promienioochraniających arabinozyd cytozyny (Ara-C). Ksenografty utrzymują genotyp dawcy w kolejnych pasażach, choć biologia komórek nowotworowych ksenograftu może się różnić od biologii komórek guza. W ksenograftach czas obrotu komórek może być wolniejszy niż w guzach rosnących swobodnie, komórki chronicznie hipoksyczne żyją dłużej 4-10 dni (w porównaniu do 3-5 dni w sferoidach, 1-3 dni w większości komórek nowotworowych gryzoni).

L

Liczba z ekstrapolacji (*extrapolation number*) – liczba (od 1 do kilkuset) wyznaczona przez punkt przecięcia ekstrapolowanego wykładniczego odcinka krzywej przeżycia z osią y (oznaczana przez n). Jest ona parametrem w modelu dwukomponentowym opisującym wielkość ramienia na krzywej przeżycia. Termin wprowadzony przez Tikvah Alper.

Liniowe przenoszenie energii, LPE (*linear energy transfer* – LET) – ilość energii tracona przez cząstkę zjonizowaną na 1 μm odcinku drogi w danym środowisku. LPE jest proporcjonalne do kwadratu ładunku i odwrotnie proporcjonalne do prędkości cząsteczki jonizującej. Promieniowanie o różnej gęstości jonizacji wywołuje różne efekty biologiczne. Względna skuteczność biologiczna osiąga najwyższe wartości dla promieniowania o LPE około 100 keV/ μm , ponieważ przy takiej gęstości jonizacji występuje optymalna depozycja energii wywołująca śmierć komórki. Wraz z przyrostem LPE zmniejsza się wpływ tlenu na biologiczne skutki działania promieniowania. Współczynnik wzmocnienia tlenowego (WWT) dla promieniowania około 60 keV/ μm wynosi 2-3, po czym wartość tego współczynnika gwałtownie spada, by dla LPE w zakresie 200 keV/ μm osiągnąć wartość 1 (zjawisko efektu tlenowego nie występuje).

Logarytmiczna faza wzrostu komórek (*log-phase cultures*) – hodowle komórek powiększające się w równych odstępach czasu o tę samą objętość, tj. hodowle rosnące wykładniczo.

M

Metaloproteazy (*metalloproteinases*) – enzymy proteolityczne (kolagenazy, żelatynazy i stromelizyny) obecne w formie nieaktywnej w macierzy pozakomórkowej i błonie podstawnej naczyń krwionośnych, które ulegają aktywacji pod wpływem czynników, głównie wzrostowych wytwarzanych i uwalnianych z komórek nowotworowych. Uczestniczą w przebudowie substancji pozakomórkowej, angiogenezie, mają wpływ na zróżnicowanie i migrację komórek, przez co ułatwiają przerzutowanie nowotworu. Cząsteczki mogą odgrywać ważną rolę w terapii celowanej, ponieważ obecnie dostępne są inhibitory metaloproteaz, takie jak Batimastat, czy Marimastat.

Metody oceny promieniowrażliwości komórek (*radiosensitivity assays*) – można podzielić na 4 grupy:

1. testy oparte na przeżywalności komórek po napromienianiu, takie jak: ocena zdolności komórek do tworzenia kolonii (SF2 – *surviving fraction on 2 Gy*), ocena apoptozy, czy opóźnienia mitotycznego komórek (komórki wielojądrowe);
2. testy cytogenetyczne: ocena aberracji chromosomowych (w fazie G0 cyklu życiowego), chromatydowych (w fazie G2), ocena ilości mikrojąder (test mikrojądrowy (MN), wyróżnienie popromiennych uszkodzeń w DNA metodą hybrydyzacji *in situ* i przedwczesnej kondensacji chromosomów (*premature chromosome condensation* – PCC);
3. testy oceniające uszkodzenia DNA: elektroforeza w żelu poliakrylamidowym lub agarozowym (PEGE – *pulsed field gel – electrophoresis*, FIGE – *field inversion gel electrophoresis*), test kometowy;
4. testy genowe: wyróżnianie mutacji w genach odpowiedzialnych za promieniowrażliwość, immunohistochemiczna ocena ekspresji białek (P53, ATM, Ku 70/86, BRCA, XRCC).

Mikromacierz DNA (*DNA microarray*) – służy do wykrywania genów lub badania poziomu ich ekspresji na płytках DNA (czujnikach DNA). Są to płytki szklane lub nylonowe, na które nanosi się techniką fotolitograficzną w rzędach i szeregach setki i tysiące jednoniciowych fragmentów DNA (cDNA). W metodzie wykorzystuje się zjawisko komplementarności zasad DNA i RNA, czyli łączenia się w pary adeniny z tyminą i cytozyny z guaniną. Warunkiem przeprowadzenia analizy jest wyizolowanie mRNA z badanego materiału biologicznego i przepisanie (transkrypcji) w warunkach *in vitro* informacji zawartej w mRNA na cDNA za pomocą odwrotnej transkryptazy. Te transkrypty odpowiadają różnym genom otrzymanym z badanego fragmentu materiału biologicznego. Tak otrzymany cDNA jest łączony z barwnikiem fluorescencyjnym i nakładany na mikromacierz, gdzie następuje hybrydyzacja (połączenie) komplementarnych zasad na płycie z komplementarnymi zasadami w badanym materiale. Na mikromacierzach cDNA powstaje mozaika różnokolorowych punktów analizowana w czytniku laserowym. Jednemu genowi odpowiada tylko jedna „plamka” (*spot*) cDNA.

Mikrośrodowisko nowotworu (*tumour microenvironment*)

– komórki zrębu nowotworu i składowe macierzy pozakomórkowej komunikujące się wzajemnie i mające podstawowe znaczenie dla przebiegu procesu nowotworowego (wzrostu, inwazji, przerzutowania). Komórki nowotworowe aktywują otaczające fibroblasty i naczynia krwionośne przez wydzielanie PDGF, bFGF, TGF β , MMPs. Stymulowane fibroblasty (nazwane miofibroblastami, lub aktywowanymi fibroblastami) z kolei wydzielają czynniki promujące wzrost nowotworów (IGF, MMPs, EGF, proteoglikany), czynniki angiogenne i modulujące macierz pozakomórkową (PDGF, VEGF). Nieszczelna naczynia krwionośne wydzielają czynniki modulujące środowisko nowotworu (endotelinę, fibronektynę). Integralną część w wzajemnym komunikowaniu się stanowią komórki immunologiczne. Ostatnio wskazano na dużą rolę miofibroblastów w mikrośrodowisku nowotworu. Komórki te są w stanie modyfikować fenotyp komórek nabłonkowych; promować wzrost nowotworowy albo go odwrócić [Micke i Ostman, 2004]. Dlatego ostatnio uważa się, że te komórki mogą być tarczą dla celowanej terapii przeciwnowotworowej.

Model liniowo-kwadratowy (*Linear Quadratic model – LQ model*) – przedstawia zależność efektu (E, przeżycia komórek) od wielkości dawki frakcyjnej (d) i współczynników: α – określającego śmiertelność komórek w wyniku jednego trafienia kwantu promieniowania i współczynnika β – określającego śmiertelność komórek w wyniku działania wielu trafień. Model, w którym efekt E jest funkcją liniowo-kwadratową dawki d

$$E = \alpha d + \beta d^2$$

Model LQ stał się ostatnio popularny, ponieważ jego zaletą jest możliwość wyznaczenia wartości wsp. α/β (z eksperymentów wielofrakcyjnych nawet wtedy, gdy absolutne wartości α i β są nieznane, a także możliwe jest przewidy-

wanie reakcji tkanek na frakcjonowanie na podstawie znajomości współczynnika α/β .

Model wielu tarcz (*multi target model*) – zakłada istnienie wielu krytycznych tarcz w komórce, których uszkodzenie powoduje śmierć (upośledzenie funkcji) komórki. Przeżycie komórek określa wzór: $S = (1 - e^{-D/D_0})^n$, gdzie D określa dawkę, n jest liczbą ekstrapolacji, a D_0 jest dawką redukującą przeżywalność komórek do 37% (tj. e^{-1}).

Prof. dr hab. med. Anna Gasińska
Zakład Radiobiologii Klinicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
e-mail: z5gasins@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo cytowane i zalecane

- Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationship for normal tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1981-97.
- Fowler JF. The linear – quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy, a review. *Brit J Radiol* 1989; 62: 679-94.
- Fowler JF. Development of radiobiology for oncology – a personal view. *Phys Med Biol* 2006; 51: R263-R286.
- Gasińska A. *Biologiczne podstawy radioterapii*. Kraków: Ośrodek Edukacji Niestacjonarnej AGH, 2001.
- Hopewell JW, Nyman J, Turesson I. Time factor for acute reactions following fractionated irradiation: a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 513-24.
- Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B, Vhappell R, Fowler J. A new approach to dose escalation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 23-33.
- Micke P, Ostman A. Tumour-stroma interaction: cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy? *Lung Cancer Suppl.* 2004; 2: S163-S175.
- Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. A review. *Radiat Res* 2001; 155: 759-67.
- Olivieri G, Bodycote J, Wolff S. Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science* 1984; 223: 594-7.
- Rubin Ph, Constine LS, Williams JP. Late effects of cancer treatment: radiation and drug toxicity. W: Perez CA, Brady LW, (red) *Principles and Practice of radiation Oncology*. Wyd. 3. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, 1977
- Składowski K, Law MG, Maciejewski B, Steel GG. Planned and unplanned gaps in radiotherapy. The importance of gap position and gap duration. *Radiother Oncol* 1994; 30: 109-20.
- Sosińska-Mielcarek K, Jassem J. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu nowotworów litych. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2005; 1, 4: 225-31.
- Steel GG. Cell loss as a factor in the growth rate of human tumours. *Eur J Cancer* 1967; 3: 381-7.
- Steel GG (red). *Basic clinical radiobiology*. New York: Co-published in the United States of America by Oxford University Press, Inc., 2002.
- Suwiński R, Withers HR. Time factor and treatment strategies in subclinical disease. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 495-502.
- Wilson G. Proliferation models in tumours. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 525-30.
- Withers HR. The 4 R's of radiotherapy. *Adv Radiat Biol* 1975; 5: 241-71.
- Withers HR, Thames HD, Peters LJ. Differences in the fractionation response of acutely and late responding tissues. W: Karcher i wsp. (red) *Progress in Radio-Oncology*. New York: Raven Press, 287, 1982
- Withers HR, Thames HD, Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1983; 1, 187-91.
- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 751-9.
- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 31-146.

Otrzymano i przyjęto do druku: 28 sierpnia 2006 r.