

Leksykon pojęć i definicji – radiobiologia kliniczna – cz. II

Anna Gasińska

Glossary of terms in applied radiobiology – part II

N

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular epithelial growth factor* – VEGF) – białko niezbędne do tworzenia nowych naczyń krwionośnych. W większości typów nowotworów produkcja tego białka jest podwyższona pod wpływem takich czynników jak: hipoksja (białka HIFs; *hypoxia inducible factors*), uwalnianie cytokin (IL-8, bFGF), stres mechaniczny czy nadekspresja onkogenów (*RAS*, *RAF*). VEGF indukuje angiogenezę, a także powoduje wzrost przepuszczalności ściany naczyń włosowatych i doprowadza do przerwania ich ciągłości. Wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych guza przyczynia się do wycieku białek plazmy krwi (np. fibrynogenu) z kapilar. Ostatecznie doprowadza to do tworzenia pro-angiogenego zrębu.

Nadciśnienie tlenowe (*hyperbaric oxygen* – HBO) – zastosowanie wysokiego ciśnienia tlenu (2-3 atmosfer) w radioterapii nowotworów złośliwych w celu dotlenowania hipoksycznych obszarów guza.

Nadwrażliwość komórek na małe dawki promieniowania jonizującego o niskim LPE (*hyper-radiosensitivity* – HRS) – zwiększona promieniowrażliwość komórek, szczególnie promienioopornych na małe dawki frakcyjne promieniowania jonizującego (0,2-0,6 Gy). Efekt ten nie jest zależny od cyklu życiowego i może być spowodowany brakiem uruchomienia systemu naprawy uszkodzeń DNA. W komórkach wykazujących zjawisko HRS po przekroczeniu progu dawki występuje wzrost promieniooporności (IRR – *induced radioresistance*), wywołany przez indukcję mechanizmu ochronnego (wzrost efektywności i szybkości naprawy), lub białek stresowych. Sugeruje się, że zastosowanie ultrafrakcjonacji (hiperfrakcjonacji z użyciem dawek <0,5 Gy) do leczenia promienioopornych nowotworów (np. glejaków) mogłoby przynieść korzyść terapeutyczną (badania w toku).

Naprawa DNA (*DNA repair*) – naprawa subletalnych i potencjalnie letalnych uszkodzeń DNA, powodująca wzrost przeżycia napromienianych komórek. Promieniowanie jonizujące powoduje uszkodzenie wszystkich składników komórki, jednak najbardziej promieniowrażliwą jej częścią jest DNA. Inne składniki komórki, takie jak: białka, lipidy czy kwasy rybonukleinowe, występują w wielu kopiach i mogą być zastąpione nowymi. Natomiast materiał genetyczny zakodowany jest tylko w dwóch kopiach, z których jedna pochodząca od ojca lub matki jest często nieczynna. Ponieważ uszkodzone DNA nie może być zastąpione przez jego kopię, dlatego musi zostać naprawione. DNA jest jedyną cząsteczką komórki, która ulega naprawie i nie jest wymieniana. Najpoważniejszym uszkodzeniem popromiennym DNA, trudnym do naprawy, jest podwójne pęknięcie nici DNA. To uszkodzenie może zostać naprawione za pośrednictwem dwóch głównych procesów naprawczych: rekombinacji homologicznej (*homologous recombination* – HR), odtwarzającej dokładnie informację genetyczną, lub niehomologicznego łączenia końców (*non-homologous end-joining* – NHEJ) mogącego prowadzić do błędów w naprawie. Pierwszy typ naprawy przeważa u prostych eukariontów (występuje w późnej fazie S i G2), natomiast drugi typ naprawy odgrywa główną rolę u ssaków (występuje głównie w fazie G1/G0 i wczesnej fazie S).

Naprawa typu Elkinda (*Elkind repair*) – naprawa uszkodzeń subletalnych występująca w kilkugodzinnych przerwach międzyfrakcyjnych powodująca zmniejszenie efektu popromiennego. Zjawisko to ilustruje odtworzenie ramienia na krzywej przeżycia, gdy dwie dawki frakcyjne oddzielone są od siebie kilkugodzinną przerwą. Naprawa typu Elkinda występuje we wszystkich komórkach i tkankach i nie zależy od tempa proliferacji. Efektywność naprawy uszkodzeń subletalnych można mierzyć przez porównanie poziomu przeżywalności komórek, lub porównanie wysokości dawek całkowitych promieniowania (jednorazowej i frakcjonowanej), wywołujących taki sam poziom przeżycia.

Następczy odczyn późny (*consequential late effect*) – występowanie w czasie 2-4 miesięcy po zakończeniu radioterapii głębokich ognisk martwiczych w tkankach

leżących pod błoną śluzową, które są następstwem opóźnionego gojenia lub braku gojenia wcześniej pojawiającego się po napromienianiu rozlanego odczynu zapalnego błony śluzowej. Mechanizm tej zmiany nie jest typowy dla późnego odczynu i wiąże się z długotrwałym zahamowaniem repopulacji i utratą funkcji uszkodzonej błony śluzowej.

Niestabilność genetyczna (*genomic instability*) – zjawisko występowania aberracji chromosomowych w wielu generacjach napromienianych komórek

Nikotynamid (*nicotinamide*) – pochodna witaminy B₃. Uwrażliwia niedotlenowane ludzkie i zwierzęce komórki nowotworowe na promieniowanie i eliminuje niedotlenowanie spowodowane słabym przepływem krwi przez wzrost wewnętrznego ciśnienia płynów. W dużych stężeniach nikotynamid może hamować naprawę przerw w niciach DNA indukowanych promieniowaniem przez zahamowanie enzymu jądrowego (poli-ADP-rybozy) polimerazy.

Nominalna dawka standardowa (*nominal standard dose* – NSD) we wzorze Ellisa (obecnie nie stosowana).

$$D_{tol} = NSD \times T^{0.11} \times N^{0.24}$$

D_{tol} oznacza dawkę tolerancyjną, T – całkowity czas leczenia w dniach, N – liczbę frakcji.

Normoksja (*normoxia*) – ciśnienie parcjalne tlenu (średnio 10-20 mm Hg) występujące w prawidłowych tkankach litych.

O

Odczyny popromienne (*tissue response*) – uszkodzenie komórek występujące w tkankach prawidłowych znajdujących się w obszarze napromienianego nowotworu. Ze względu na czas ujawnienia się uszkodzenia odczyny dzielimy na wczesne, występujące do 3-6 miesięcy i późne, ujawniające się od 6 miesiąca po napromienianiu.

Odpowiedź adaptacyjna (*adaptive response*) – popromienna odpowiedź komórki na małe dawki promieniowania jonizującego polegająca na znacznym obniżeniu efektu dużej dawki promieniowania w następstwie podania małej dawki. Warunkiem otrzymania takiego efektu jest podanie małej dawki stymulującej (5-20 cGy) około 3-30 godzin przed podaniem dawki wywołującej efekt cytotoksyczny (1,5-4 Gy). Adaptowane komórki wykazują mniej uszkodzeń materiału genetycznego (np. aberracji chromosomowych, mikrojąder) niż ich nie adaptowane odpowiedniki, a efekt może być spowodowany przez stymulację naprawy uszkodzeń DNA lub mechanizm polegający na stymulacji komórek do usuwania toksycznych rodników. Zjawisko to zostało po raz pierwszy opisane przez Olivieri i wsp. [1984] i nadal nie jest dobrze zbadane.

Okres utajenia (*latency interval*) – okres czasu występujący pomiędzy napromienianiem a ujawnieniem się uszkodzenia.

Onkogeny (*oncogenes*) – zmutowane protoonkogeny, których produkty białkowe odpowiedzialne są za transformację nowotworową komórki i niekontrolowaną proliferację. W genomie każdej komórki znajdują się geny strukturalne zwane protoonkogenami. Kodują one białka uczestniczące w regulacji namnażania, wzrostu, proliferacji i różnicowania komórek. W wyniku mutacji punktowych (*Ki-RAS*, *Ha-RAS*) wzajemnej translokacji (*c-MYC*), lub delecji (*c-FOS*) dochodzi do przekształcenia protoonkogenu w onkogen. Aktywacja pojedynczych onkogenów nie wystarcza do wystąpienia transformacji nowotworowej. Około 10-15% ludzkich nowotworów jest indukowanych przez onkogeny. Najczęściej są to białaczki i chłoniaki, mniej licznie lite guzy.

Przykłady: gen czynników transkrypcyjnych aktywujących geny pobudzające wzrost

C-MYC, bierze udział w powstawaniu białaczek i raka piersi, żołądka, płuca;

gen przekaźników cytoplazmatycznych na stymulujących szlakach sygnalizacyjnych:

C-Ki-RAS, bierze udział w powstawaniu raka płuca, jajnika, jelita grubego, trzustki.

Geny kodujące inne rodzaje cząsteczek:

BCL-2, koduje białko, które w warunkach prawidłowych zapobiega apoptozie komórek, bierze udział w powstawaniu chłoniaka typu B;

BCL-1, koduje cyklinę D1, która stymuluje cykl komórkowy, bierze udział w powstawaniu raka piersi oraz raka narządów głowy i szyi;

MDM2, koduje białko, które działa antagonistycznie wobec białka supresorowego P53, bierze udział w powstawaniu mięsaków oraz innych nowotworów.

Produktami onkogenów są: czynniki wzrostu, receptory hormonów i czynników wzrostu, lub kinazy białkowe biorące udział w przekazywaniu informacji wewnątrzkomórkowej.

Opóźnienie mitotyczne (*mitotic delay*) – opóźnienie przejścia komórek do fazy M spowodowane popromiennym zatrzymaniem ich w fazie G₂. Opóźnienie to wynosi około 1 godz./Gy.

Opóźnienie wzrostu (*growth delay*) – okres czasu wymagany do osiągnięcia takiej samej wielkości guza przez nowotwór napromieniany, jak nienapromieniany.

P

5 R radioterapii (*5 R's radiotherapy*) – 4 procesy odpowiedzialne za odpowiedź popromienną napromienianego nowotworu sprecyzowane przez Rodneya Withersa [1975]:

repair (naprawa uszkodzeń popromiennych) – wewnątrzkomórkowa naprawa letalnych i potencjalnie letalnych uszkodzeń popromiennych, *redistribution* (redystrybucja) – powrót do wyjściowej liczby komórek w poszczególnych

fazach cyklu, *reoxygenation* (reoksygenacja) – poprawa utleniania komórek przeżywających napromienianie, *repopulation* (repopulacja) – wzrost bezwzględnej liczby komórek z zachowaną zdolnością do podziału mitotycznego. Piąte R – *intrinsic radiosensitivity* (wewnątrzkomórkowa promieniowrażliwość) została wprowadzona przez Gordona Steela [1989] i oznacza wewnątrzkomórkową promieniowrażliwość komórki zależną od jej genomu i stanu biochemicznego.

Ploidia DNA (*DNA ploidy*) – ilość DNA w komórce. W prawidłowej komórce zawierającej jeden garnitur chromosomów znajduje się diploidalna ilość DNA. Zmniejszenie lub zwiększenie ilości chromosomów określa ploidia DNA. Ocenę przeprowadza się najczęściej w cytofluorymetrze na podstawie zawiesiny jąder świeżych lub utrwalonych komórek. Po odpowiednim przygotowaniu materiału analizuje się intensywność fluorescencji barwników wiążących się stechiometrycznie z jądrowym DNA. Wykorzystując tę metodę, można także określić ilość komórek w poszczególnych fazach cyklu życiowego. Standardową ilość DNA zawierają komórki prawidłowe (obecne w analizowanej próbce lub próbce dodanej przed pomiarem). Ploidalność DNA określa się na podstawie tzw. indeksu DNA, który określa stosunek ilości DNA w komórkach aneuploidalnych do diploidalnych w fazie G 1/0 cyklu życiowego. Wskaźnik ten jest możliwy do obliczenia również w mikroskopie świetlnym posiadającym możliwość przeniesienia obrazu za pomocą kamery do komputera i zastosowania programu komputerowego do analizy obrazu. Na podstawie indeksu DNA nie jest możliwe wykazanie zmian w ekspresji genów, a także zmian w poszczególnych genach. Możliwe jest wykazanie zmian ilościowych w genomie polegających na zwielokrotnieniu całego garnituru chromosomów, lub liczby chromosomów. Najczęściej stwierdzane zmiany w genomie przedstawiono w tabeli:

Indeks DNA	Określenie nowotworu
<0,8	Hipodiploidalny
0,8-1,2	Okołodiploidalny
1,0	Diploidalny
1,4-1,8	Hiperdiploidalny/Hipertriploidalny
2,0	Tetraploidalny
>2,0	Hipertetraploidalny
3,0	Heksaploidalny
4,0	Oktoploidalny

Opinia na temat prognostycznego znaczenia oceny ploidii DNA w nowotworach jest kontrowersyjna.

Początkowe nachylenie (*initial slope*) – określa kąt nachylenia (stromość) początkowego odcinka krzywej przeżycia komórek dobrze utlenowanych. Czasami określa go frakcja komórek przeżywających dawkę 2 Gy (SF2).

Podjednostki czynnościowe (*functional subunits* – FSU) – najmniejsza powierzchnia lub objętość tkanki, której uszkodzenie może być naprawione, jeśli przeżyje w niej co najmniej jedna komórka tarczowa. Tolerancja narządu (tkanki) i przywrócenie prawidłowej jej funkcji zależy od promieniowrażliwości, liczby, zdolności do proliferacji (także migracji), oraz strukturalnej organizacji komórek tarczowych w FSU. Podjednostki czynnościowe mogą być zdefiniowane (np. nefron, zrazik wątroby) lub nieokreślone (skóra, błona śluzowa), a sposób ich połączenia będzie miał wpływ na promieniowrażliwość tkanki. FSU mogą być połączone szeregowo, równoległe i reprezentować typ mieszany: szeregowo-równoległy. W szeregowym typie połączeń FSU funkcja jednej podjednostki zależy od funkcji jednostki poprzedniej, jak w przypadku pnia mózgu i rdzenia kręgowego. Jeśli FSU cechuje względna niezależność anatomiczna i fizjologiczna i funkcja jednej FSU nie zależy od innych jednostek, to wówczas mamy model równoległych połączeń (wątroba, nerki, płuca). Mieszany model (serce, mózg, jelito grube, skóra, nowotwory) zapewnia większą ilość komórek tarczowych w FSU, co wpływa na większą tolerancję tkanek (wyższe dawki D50).

Pośrednie działanie promieniowania jonizującego (*indirect action*) – przenoszenie energii promieniowania do cząsteczek biologicznych (np. DNA) przez wolne rodniki powstałe w wyniku oddziaływania promieniowania z cząsteczkami wody, czyli w sposób pośredni.

Potencjalny czas podwojenia (*potential doubling time* – Tpot) – określa najkrótszy czas, w którym populacja komórek (proliferujących i nie proliferujących) podwaja swą ilość, bez uwzględnienia utraty komórek. Warunkiem określenia tego parametru jest dożylne podanie chorem na nowotwory 200 mg bromodeoksyurydyny (BrUdR/IUdR) w 20 ml soli fizjologicznej i pobranie wycinka nowotworu 4-6 godzin od podania znacznika. W czasie między podaniem BrUdR a pobraniem wycinka komórki szybko proliferujące przemieszczają się w cyklu, z fazy S przechodzą do mitozy i po podziale, przemieszczają się do fazy G1. Na podstawie przesunięcia wybarwionych BrUdR komórek w cyklu w czasie od iniekcji BrUdR do pobrania wycinka nowotworu określa się tzw. *relative movement* (RM), tj. przesunięcie w cyklu wyznakowanych BrUdR komórek, które jest niezbędnym parametrem do pomiaru czasu trwania fazy S (Ts). Ts zaś jest nieodzowny do obliczenia Tpot. RM dla komórek znajdujących się w fazie S w momencie podania znacznika wynosi 0,5, ponieważ faza S znajduje się w połowie drogi między fazą G1 (RM = 0) i G2 (RM = 1). RM oblicza się na podstawie profilu DNA wyznakowanych komórek znajdujących się w cyklu według następującego wzoru:

$$RM = S_{DNA} - G_{1DNA}/G_2/M_{DNA} - G_{1DNA}$$

$$Ts = 0,5/RM - 0,5 \times t, \quad t = \text{czas od podania BrUdR do pobrania wycinka nowotworu}$$

Tpot = $\lambda Ts/IW$ [Steel G, 1977], gdzie λ – oznacza poprawkę na nierówny rozdział komórek w cyklu, za którą najczęściej przyjmuje się wartość 0,8. W wielu

nowotworach Tpot wynosi średnio 5 dni (zakres 2-20 dni) i te nowotwory uważane są za szybko proliferujące. W badaniach klinicznych wykazano słabą korelację pomiędzy oceną Tpot wykonaną przed leczeniem napromienianiem i wynikami leczenia przeciwnowotworowego i dlatego metoda ta nie jest zalecana w praktyce klinicznej.

Późny odczyn (*late response*) – uszkodzenie występujące w tkankach prawidłowych późno tj. po 3 miesiącach po napromienianiu, a spowodowane jest głównie uszkodzeniem komórek tkanki łącznej, mięśniowej lub kości. Uszkodzenie to charakteryzuje niska wartość współczynnika α/β (<5 Gy).

Promieniowrażliwiacze (*radiosensitizers*) – promieniouczulające związki chemiczne cechujące się dużym powinowactwem do elektronów. Charakteryzują się dużym potencjałem oksydoredukcyjnym i mogą być substytutem tlenu w komórkach hipoksycznych. Są to związki nitroheteroaromatyczne zawierające grupę nitrową $-NO_2$, tzw. nitroimidazole: metronidazol (flagyl), misonidazol (Ro-07-0582), pimonidazol (Ro 3-8799), etanidazol (SR-2508).

Proteom (*proteom*) – profil wszystkich białek występujących w organizmie. Proteom jest bardziej skomplikowany niż transkryptom (mRNA), ponieważ cząsteczki białek po syntezie ulegają różnorodnym modyfikacjom. Te zmiany zwane potranslacyjnymi polegają na dołączeniu różnych grup funkcyjnych (np. fosforanowej, acetylowej, metylowej), a także całych cząsteczek, np. różnych cukrów, lipidów itd. Jedno białko może być modyfikowane na wiele sposobów, co jest przyczyną tego, że liczba różnych rodzajów białek w organizmie wielokrotnie przewyższa liczbę genów zawartych w jego genomie. Profil białek można zbadać w czujnikach białkowych, w których analizuje się osocze krwi. Macierze białek wykonuje się podobnie jak czujniki DNA. Na cienkiej płytce umieszcza się miliony kopii setek lub tysięcy różnych białek, każde z nich znajduje się w odrębnym miejscu. Charakter połączeń między białkami z próbki i znajdującymi się na macierzy (plamce) pozwala na ocenę rodzaju i ilości poszczególnych białek w badanej krwi.

Przeciwciała monoklonalne (*monoclonal antibodies*) – zbiór przeciwciał o jednakowej swoistości względem danego antygeny, otrzymanych z jednego klonu limfocytu B. Przeciwciała monoklonalne uzyskuje się w wyniku fuzji komórki nieśmiertelnej (komórki szpiczaka) z limfocytym B odpowiedzialnym za wytwarzanie przeciwciała o odpowiedniej swoistości, pobranym od poddanego immunizacji zwierzęcia lub człowieka. W praktyce klinicznej wykorzystuje się głównie przeciwciała chimerowe i humanizowane, które zastąpiły przeciwciała obcogatunkowe (najczęściej mysie) powodujące liczne niepożądane działania. Jednym ze sposobów ich otrzymywania jest modyfikacja genetyczna, dzięki której na poziomie DNA dochodzi do zastąpienia regionu stałego łańcucha lek-

kiego i ciężkiego przeciwciała myszy analogicznymi fragmentami przeciwciała pochodzenia ludzkiego. W efekcie powstaje przeciwciało chimerowe, w którym tylko regiony zmienne są mysie. Inna metoda polega na pozostawieniu w cząsteczce przeciwciała obcogatunkowego wyłącznie regionów wiążących antygen (hiper-zmiennych). Tak powstałe przeciwciało jest w 95% pochodzenia ludzkiego. Nazewnictwo: dla wszystkich przeciwciał monoklonalnych używana jest wspólna końcówka „mab”. W przypadku przeciwciała mysiego dodaje się literę „o” (np. *adrecolomab*), chimerowego „xi” (np. *cetuximab*), humanizowanego „u” (np. *trastuzumab*, *bevacizumab*), szczura „a” (-amab), chomika „e” (emab). Przeciwciała monoklonalne stanowią nową klasę leków, których mechanizm działania oraz toksyczność są inne niż dla pozostałych metod leczenia. Przeciwciała wiążą się z wybranymi receptorami na powierzchni komórek guza, co prowadzi do zablokowania przekazywania sygnału do wnętrza komórki i utrudnia mnożenie się komórek nowotworowych.

Przejściowa hipoksja (*transient, acute hypoxia*) – niskie stężenie tlenu będące skutkiem szybkiego skurczu naczyń krwionośnych.

Przeżycie komórki (*cell survival*) – termin ten oznacza zachowanie zdolności do nieograniczonego rozplemu w przypadku komórek proliferujących (macierzystych i klonogennych) lub zachowanie swoistych czynności życiowych w przypadku komórek nie proliferujących (np. komórek nerwowych, mięśniowych).

Przyspieszona frakcjonacja (*accelerated fractionation*) – skrócenie całkowitego czasu leczenia bez znacznej zmiany wielkości dawki frakcyjnej czy dawki całkowitej. Schemat radioterapii, w którym dawka promieniowania podana w ciągu tygodnia jest wyższa niż w leczeniu konwencjonalnym, tj. 10 Gy/tydzień, dawka frakcyjna 2 Gy.

R

Radioliza wody (*water radiolysis*) – pod wpływem promieniowania jonizującego powstają w wodzie krótkożyjące związki reaktywne: elektron (e_{aq}^-), rodnik wodorowy H^* i rodnik hydroksylowy (OH^*). Rodnik hydroksylowy jest silnym utleniaczem jednoelektronowym i reaguje ze wszystkimi składnikami organicznymi komórki, znajdującymi się w bezpośrednim sąsiedztwie jego tworzenia. W obecności tlenu tworzy się anionrodnik ponadtlenkowy (O_2^{*-}), który podlega dysmutacji katalizowanej przez dysmutazę ponadtlenkową (SOD) lub nieenzymatycznej reakcji rekombinacji rodników tlenowych prowadzących do powstania nadtlenu wodoru, w której jedna cząsteczka rodnika ponadtlenkowego ulega redukcji do nadtlenu wodoru, a druga utlenieniu do tlenu cząsteczkowego. Wszystkie reakcje z udziałem reaktywnych form tlenu przebiegają natychmiast po zadziałaniu promieniowania i prowadzą do powstania uszkodzeń w DNA i innych ważnych dla życia komórki cząsteczkach.

Radioprotektory (*radioprotectors*) – należą do nich występujące naturalnie w komórce związki, głównie tlenu, obecne w komórce enzymy antyoksydacyjne (glutation, katalaza, dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza selenozależna), egzogenne przeciwutleniacze (witaminy: C, E, β -karoten), fenole roślinne, oraz czynniki chemiczne zmniejszające działanie promieniowania.

Rapamycyna (*rapamycin*) – lek immunosupresyjny i przeciwnowotworowy, chemicznie lakton makrolidowy, wyizolowana w 1975 roku z bakterii szczepu *Streptomyces hygroscopicus*, znalezionych po raz pierwszy w próbce ziemi na Wyspie Wielkanocnej (Rapa Nui). Rapamycyna hamuje aktywność kinazy białkowej mTOR w komórce, która jest odpowiedzialna za wzrost i proliferację poprzez kontrolę syntezy białka w komórce (regulację biogenezy rybosomów oraz translacji). Rozważana jest jako lek w terapii celowanej (głównie glejaków), jednak nasilone działanie terapeutyczne skojarzonego leczenia (promieniowania i rapamycyny) w złośliwych nowotworach mózgowia jest niedostatecznie udokumentowane.

Receptory HER (*human epidermal receptor*) – rodzina 4 receptorowych białek o charakterze kinaz tyrozynowych. Należą do nich następujące receptory: HER1 (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), HER2 (białko p185), HER3 i HER4. Białka te umieszczone są w błonach komórkowych komórek nabłonkowych, mezenchymalnych i nerwowych. W komórkach nabłonkowych organizmu dorosłego wszystkie 4 receptory wykazują niską ekspresję. Zaburzenia ekspresji receptorów HER występują często w chorobach nowotworowych, szczególnie pochodzenia nabłonkowego.

Reaktywne formy tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) – takie jak: rodnik nadtlenkowy (O_2^-), rodnik hydroksylowy/wodorotlenowy (OH \cdot), nadtlenek wodoru (H_2O_2) powstają w obecności tlenu w komórkach w czasie prawidłowych procesów metabolicznych. Niskie stężenia rodników mogą być tolerowane przez komórkę, ale wysokie stężenie powoduje stres oksydacyjny. Aktywne, wolne rodniki tlenowe mogą niszczyć poszczególne elementy komórki, zabijać zdrowe komórki, jak również powodować ich przyspieszone starzenie się. Zazwyczaj w organizmie zdrowego człowieka zarówno produkcja wolnych rodników tlenowych, jak też ich oddziaływanie, pozostają w stanie równowagi. Wskutek braku równowagi ustrojowej w wyniku niepoprawnego wydzielania enzymów (np. takich jak dysmutaza ponadtlenkowa), czynników wzrostu, cytokin czy napromieniania występuje zwiększone stężenie wolnych rodników tlenowych w organizmie, co doprowadza do powstania uszkodzeń w DNA i innych cząsteczkach.

Redystrybucja (*redistribution*) – powrót do wyjściowego rozmieszczenia komórek w cyklu jak przed napromienianiem (desynchronizacja). Redystrybucja znosi efekt synchronizacji (bloku w G2) będącego skutkiem napromieniania. Przebieg redystrybucji komórek w szybko

i powoli proliferujących tkankach jest różny. W szybko proliferujących tkankach, w których cykl jest krótki, komórki szybko opuszczają fazę promieniooporną, potem promieniowrażliwą i ulegają ponownie redystrybucji do fazy promieniowrażliwej i promienioopornej. Powoduje to samouczenie i wzrost promieniowrażliwości komórek. W tkankach cechujących się powolnym obrotem komórek, komórki przejdą powoli z jednej do drugiej fazy i w czasie powtarzających się frakcji będą „oszczędzane” w najbardziej opornych fazach cyklu. Sprawy to, że w wyniku działania kolejnych dawek frakcyjnych przeżywająca populacja komórek będzie coraz bardziej promieniooporna. W tkankach o powolnej proliferacji efekt redystrybucji nie występuje.

Rem (*roentgen equivalent men* – jednostka pochłoniętej dawki promieniowania (rem = rad x WSB) równoważna działaniu 1 Rtg. Jednostka przestarzała, obecnie zastępuje ją siwert (Sv).

Reoksygenacja (*reoxygenation*) – poprawa utlenowania występująca w hipoksycznych, klonogennych komórkach nowotworowych przeżywających napromienianie. Efekt ten występuje w wyniku sterylizacji promieniowaniem dobrze utlenowanych komórek znajdujących się blisko naczyń krwionośnych i zyskaniu dostępu do tlenu komórek hipoksycznych, pierwotnie oddalonych od naczyń krwionośnych.

Repopulacja (*repopulation*) – wzrost bezwzględnej liczby komórek zdolnych do podziału w czasie radioterapii, lub po jej zakończeniu spowodowany popromienną depopulacją komórek. Ubytek komórek inicjuje przyspieszoną repopulację, która występuje po różnym okresie utajenia i może polegać na rekrutacji komórek z fazy G0, skróceniu czasu trwania cyklu komórkowego, lub/i wzroście liczby dzielących się komórek macierzystych/klonogennych (symetryczny podział komórek zamiast asymetrycznego). Szybkość repopulacji zależy m.in. od tempa proliferacji napromienianej tkanki (guza) i liczby komórek macierzystych (klonogennych). W szybko proliferujących tkankach (np. w jelicie repopulacja rozpoczyna się 2-3 dni od napromieniania). W skórze lub błonie śluzowej jamy ustnej ujawnia się w czasie ok. 2 tygodni. W większości głębiej położonych tkanek i organów, w których uszkodzenie popromienne nie powoduje upośledzenia funkcji, proces repopulacji może się ujawnić po kilku lub kilkunastu miesiącach. W rakach płaskonabłonkowych repopulacja występuje około 4 tygodnie od napromieniania, a stosowane przerwy w leczeniu w tym czasie zmniejszają wyleczalność miejscową nowotworów od 4,8%/dzień [Składowski 1994] do 12%/dzień [Fowler i Lindstrom 1992]. W celu przeciwdziałania temu zjawisku stosuje się dawki repopulacyjne (redukujące efekt nadprodukcji komórek) w wysokości 0,6 (0,4-1) Gy na każdy dzień przedłużonego leczenia. Dotychczas uważano, że w szybko proliferujących rakach płaskonabłonkowych występuje przyspieszona repopulacja i ona jest powodem niepowodzenia radioterapii. Wniosek pocho-

dził z badań retrospektywnych, w których nie oceniano szybkości wzrostu przed leczeniem. Obecnie uważa się, że przyspieszona repopulacja może występować w powoli rosnących nowotworach, ponieważ istnieje w nich większa szansa na rekrutację większej liczby komórek z fazy G0 [Wilson 2003]. W innych typach nowotworów obecność przyspieszonej repopulacji nie jest dowiedziona. Dawka repopulacyjna dla tkanek reagujących późnym odczynem może wynosić 0,1-0,4 Gy/dzień, natomiast do tkanek reagujących wcześniej 0-2 Gy/dzień. Na podstawie oceny szybkości wzrostu nowotworu (IWBrdUrd, Tpot) przed leczeniem nie można przewidzieć efektu przyspieszonej repopulacji komórek nowotworowych.

S

Sferoid (*spheroid*) – sferyczna kolonia komórek, zwykle nowotworowych, rosnąca *in vitro*.

Siwert, Sv (*sievert*, Sv) – równoważnik dawki stosowany w ochronie radiologicznej. Jest to iloczyn dawki (D) wyrażonej w Gy, współczynnika jakości promieniowania (Q) i czynnika modyfikującego odpowiedź biologiczną (N).
równoważnik dawki $H = D \times Q \times N$
1 Sv = 100 rem

Śmierć komórki (*cell death*) – niezdolność komórki do podziału i sprawowania biologicznych i biochemicznych funkcji niezbędnych do życia. Zjawisko śmierci komórki dzielimy na 2 grupy na podstawie morfologii lub funkcji fizjologicznej. Na podstawie kryteriów morfologicznych wyróżnia się apoptozę i nekrozę, w których na podstawie wyglądu morfologicznego komórki można określić jakiej śmierci ulega. Podział fizjologiczny uwzględnia czynność fizjologiczną komórki związaną z cyklem komórkowym (śmierć mitotyczna i śmierć w interfazie) i nie można jej rozróżnić cytologicznie.

Śmierć mitotyczna (*mitotic death*) – utrata zdolności do prawidłowego przeprowadzenia mitozy i utworzenia dwóch siostrzanych komórek. Po działaniu wysokich dawek giną przy pierwszej próbie podziału, natomiast po napromienieniu niższymi dawkami śmierć może nastąpić w czasie drugiej, trzeciej lub kolejnej mitozy.

Śmierć nekrotyczna (*necrotic death*) – występuje po działaniu dużych dawek promieniowania, gdy komórki zostają poważnie uszkodzone. W odróżnieniu od apoptozy nekrozie towarzyszy utrata zdolności komórki do zachowania równowagi wodno-elektrolitowej. Woda i jony, których nadmiar zwykle usuwany jest na zewnątrz wnikają do wnętrza komórki, powodując jej pęcznienie i nieodwracalne uszkodzenie. Duża liczba komórek nekrotycznych wywołuje stan zapalny tkanki.

Śmierć w interfazie (*interphase death*) – śmierć komórki występująca w tym samym cyklu, przed podziałem (w interfazie). Może wystąpić w dowolnej części cyklu komórkowego w ciągu kilku lub kilkadziesiąt godzin

po napromienianiu. Śmierć interfazalna może nastąpić jako śmierć apoptotyczna lub nekrotyczna.

Średnia dawka letalna, Do (*mean lethal dose*) – parametr opisujący nachylenie prostoliniowego odcinka krzywej przeżycia w modelu dwukomponentowym. Dawka, która redukuje przeżywalność komórek do e^{-1} (tj. 0,37 lub 37%) wartości wyjściowej.

T

Terapeutyczny współczynnik zysku (TWZ) (*therapeutic gain factor* – TGF) – współczynnik pokazujący liczbowo korzyść terapeutyczną wynikającą z porównania dwóch metod terapeutycznych: standardowej i testowanej (np. z zastosowaniem neutronów, hipertermii czy uwrażliwaczy). Wykazana korzyść terapeutyczna musi być większa w guzie niż w tkance prawidłowej. TWZ jest ilorazem porównywanego parametru biologicznego dla guza i tkanki prawidłowej, a jego wartość powinna być > 1 . Przykłady obliczeń terapeutycznego współczynnika zysku:

$TWZ = WSB_{\text{guz}} / WSB_{\text{tkanka prawidłowa}}$

$TWZ = DEB_{\text{guz}} / DEB_{\text{tkanka reagująca późnym odczynem}}$

Terapia celowana (*targeting therapy*) – leczenie zakłócające funkcjonowanie molekularnych szlaków sygnalizacyjnych w komórce odpowiedzialnych za proces onkogenezy. Terapia ukierunkowana na hamowanie ekspresji receptorów dla czynników wzrostu (naskórkowego, EGFR i naczyniowo-śródbłonkowego, VEGF) poprzez stosowanie przeciwciał monoklonalnych blokujących aktywność receptora, lub substancji inaktywujących kinazę tyrozynową (wewnątrzkomórkową domenę receptora), co zapobiega przekazywaniu sygnału do jądra komórki. Najczęściej stosowane przeciwciała stosowane w praktyce klinicznej to blokery HER 2: herceptyna, trastuzumab, blokery EGFR: erbitux (cetuximab), inhibitory kinazy tyrozynowej: IMC – C225, Mab ICR 62, ZD 1838, AG 1478. W terapii ukierunkowanej stosuje się również inhibitory dla transferazy farnazylowej (R1157777, L-778,123, SCH66336) enzymu aktywującego białko onkogenu RAS. Do hamowania angiogenezy najczęściej wykorzystywana jest avastyna (bevacizumab) lub angiostatyna, endostatyna, squalamina. Do uszkodzania naczyń krwionośnych nowotworu można wykorzystać combretastatynę, która doprowadza do wydzielania hydroksytryptaminy przez płytki krwi, co powoduje hipoksję komórek śródbłonka i przerwanie ściany naczyń.

Terapia genowa (*gene therapy*) – leczenie polegające na wprowadzeniu w celach terapeutycznych kwasów nukleinowych (DNA lub RNA) do komórki. Do wnętrza komórek geny wprowadza się za pomocą wektorów, które mogą być wirusowe lub niewirusowe.

W terapii genowej nowotworów wyróżnia się cztery podstawowe sposoby postępowania:

- odwrócenie fenotypu nowotworowego przez kontrolę ekspresji onkogenów lub wstawienie genów supresorowych,
- poprawę przeciwnowotworowej odpowiedzi gospodarza przez uczynnienie komórek infiltrujących nowotwór lub spowodowanie większej immunogenności komórek (immunoterapia),
- zniszczenie komórek nowotworowych za pomocą wprowadzenia genów aktywujących leki zabijające te komórki (terapia polekowa genami samobójczymi),
- ochrona zdrowych tkanek potencjalnie narażonych na działanie czynników cytotoksycznych, chemioterapii lub radioterapii (poprzez wprowadzenie do komórek prawidłowych genów oporności wielolekowej, zwanych MDR (*multi drug resistance*), które zmniejszają stężenie dawki chemioterapeutyków w komórce).

Naprawę genetyczną w komórkach nowotworowych jest bardzo trudno w praktyce uzyskać, głównie ze względu na udział wielu genów w procesie nowotworzenia. Jednak terapia genu może się okazać w przyszłości skuteczną metodą nie tylko w leczeniu wrodzonych chorób genetycznych, ale i leczeniu chorób nabytych, jak choroby nowotworowe i AIDS.

Test kometowy (*comet assay*) – ocena ilości uszkodzeń DNA w indywidualnych komórkach, napromienianych *in vivo*, lub *ex vivo*. Najczęściej komórki napromienia się niskimi dawkami promieniowania, odpowiadającymi dawkom frakcyjnym stosowanym w klinice. Zawiesinę komórek miesza się z żelem agarozowym i po wykonaniu rozmazu poddaje elektroforezie. Pod wpływem pola elektrycznego uszkodzony DNA migruje w kierunku biegu na dodatniego, tworząc „kometę”, której długość ogona świadczy o uszkodzeniu (tj. pojedynczych i podwójnych pęknięciach DNA). Zaletą tego testu jest wymagana niewielka liczba (kilkaset) komórek do oceny i stosunkowo szybki czas wykonania analizy (2 dni). Czułość testu kometowego zależy od pH buforu litycznego. Stosowane są testy kometowe alkaliczne (pH 10-12,5) i neutralne (pH 8,3-9,5). W pierwszej metodzie wyróżniane są pojedyncze i podwójnoniciowe pęknięcia DNA, natomiast w drugiej tylko podwójnoniciowe przerwy w DNA. Brak standaryzacji testu kometowego i stosowanie różnych warunków oceny uszkodzeń uniemożliwia badania porównawcze między laboratoriami i ocenę prognostyczną tego testu. Jednak jest on rekomendowany do stosowania w praktyce klinicznej.

Test mikrojądrowy (*micronucleus assay*) – ocena liczby mikrojąder (acentrycznych fragmentów chromatyd lub chromosomów) w cytoplazmie komórek uprzednio napromienianych testową dawką promieniowania (odpowiadającą wysokością dawce frakcyjnej stosowanej w radioterapii). Spontaniczna ilość mikrojąder oceniana w nienapromienianych komórkach na rozmazach komórek pobranych z powierzchni nowotworu może również świadczyć o promieniowrażliwości nowotworu. Najczęściej jednak test ten stosuje się do komórek

pobranych przed leczeniem: z nowotworu, limfocytów izolowanych z krwi obwodowej, lub fibroblastów izolowanych ze skóry. Po sporządzeniu zawiesiny pojedynczych komórek komórki umieszcza się w pożywce hodowlanej z dodatkiem surowicy, antybiotyków i fitohemaglutyniny. Zawiesinę komórek napromienia się niskimi dawkami (1-4 Gy) promieniowania fotonowego, a następnie inkubuje przez 72 godz. w temp. 37° C. W celu uzyskania komórek dwujądrzastych w 44 godz. hodowli dodaje się cytochalazynę B, która zatrzymuje podział komórki na dwie potomne (cytokinezę). Po zakończeniu hodowli komórki utrwała się i barwi Giemzą. Promieniowrażliwość ocenia się na podstawie ilości mikrojąder (MN) w komórkach dwujądrzastych (MN/BC).

Test SF2 (*surviving fraction at 2 Gy*) – polega na ocenie przeżywalności komórek po testowej dawce 2 Gy. W tym celu izolowane komórki (prawidłowe lub nowotworowe) napromienia się niskimi dawkami i inkubuje przez kilka tygodni w 37° C. W tym czasie komórki przeżywające promieniowanie tworzą kolonie, tj. w wyniku 4-5 podziałów tworzą skupiska około 50 komórek, co jest miarą ich zdolności do proliferacji i przeżycia (ilustruje to zdolność komórki nowotworowej do popromiennej repopulacji guza *in vivo*). Wykazano przydatność tego testu w klinice do oceny promieniowrażliwości komórek nowotworowych, jednak ze względu na długi czas wykonania (5-6 tyg.) ten test nie ma szans na zastosowanie w rutynowej praktyce klinicznej. Mógłby powodować opóźnienie w rozpoczęciu leczenia. Dlatego szybkie testy dostarczające lekarzowi wynik w ciągu kilku dni mają większe szanse powodzenia.

Tkanki elastyczne (typ F tkanki) (*flexible tissues*) – dwu-przedziałowy typ tkanki składający się z większego niż w tkankach hierarchicznych (niewydzielonego) przedziału komórek macierzystych, oraz przedziału komórek dojrzałych cechujących się ograniczoną możliwością podziału. Do tej grupy należą populacje komórkowe: gleju, mięszone wątroby, nerki, płuca, fibroblasty. W tkankach typu – F depopulacja komórek i szybkość utraty ich funkcji jest zależna od wielkości dawki promieniowania. Występuje tym wcześniej, im wyższa jest dawka promieniowania. Tkanki te reagują na napromienianie późnym odczynem popromiennym.

Tkanki hierarchiczne, typ-H tkanki (*hierarchical tissues*) – trzy-przedziałowy typ tkanki składający się z puli komórek macierzystych (około 1%), przedziału komórek różnicujących się, zdolnych do ograniczonej liczby podziałów, oraz przedziału komórek dojrzałych, zróżnicowanych, niezdolnych do podziału. Do tych tkanek należą: tkanka krwiotwórcza (szpik i komórki krwi), nabłonek układu pokarmowego, moczowego, gonady, naskórek. W tym typie tkanek odsetek wysterylizowanych komórek macierzystych zależy od dawki promieniowania. Maksymalne uszkodzenie popromienne jest tym cięższe, im wyższa dawka, ale czas od napromieniania do wystąpienia odczynu nie zależy od dawki promieniowania, tylko od

normalnego natężenia procesu zastępowania komórek uszkodzonych przez nowo powstałe. Tkanki te reagują na napromienianie wczesnym odczynem.

Transkryptom (*transcript*) – profil transkrypcyjny komórki zawierający zestaw transkryptów, tj. różnych mRNA. Dzięki technologii mikromacierzy DNA możemy uzyskać obraz aktywności genów (czyli profil aktywności wszystkich genów znajdujących się w genomie) w dowolnym obszarze (tkance) i dowolnym stanie organizmu. Patrz – mikromacierze DNA.

U

Uszkodzenie potencjalnie letalne, UPL (*potentially lethal damage – PLD*) – uszkodzenie, które występuje po działaniu jednorazowych dawek promieniowania. Może być naprawione w przerwie między napromienianiem a mitozą, lecz jeśli nie ulegnie naprawie, jest letalne. Komórki nie proliferujące posiadają większą zdolność do naprawy UPL.

Uszkodzenia subletalne, US (*sublethal damage*) – popromienne uszkodzenia DNA, które mogą ulec naprawie w czasie przerwy międzyfrakcyjnej. Jednak przy wzroście dawki całkowitej promieniowania US mogą się kumulować, co powoduje, że stają się letalne. Akumulacja US redukuje zdolność komórek do naprawy i powoduje obniżenie przeżycia komórek.

W

Wczesny odczyn (*early response*) – wywołwane przez promieniowanie uszkodzenia tkanek prawidłowych występujące w czasie od 3 tygodni do 3 miesięcy od rozpoczęcia napromieniania. Zwykle powstają w wyniku uszkodzenia komórek miększu tkanki. Zmiany te charakteryzuje wysoki współczynnik α/β (średnio 10 Gy). Ostatnie badania wskazują, że współczynnik ten zmienia się z czasem trwania radioterapii [Hopewell i wsp. 2003]. Dla krótkiej radioterapii wynosi 4 Gy, dla 3-4 tygodniowego leczenia wzrasta do 11-13 Gy, a dla radioterapii wynoszącej 5-6 tygodni α/β może wynosić 35 Gy.

Wewnątrzkomórkowa promieniowrażliwość (*intrinsic radiosensitivity*) – wrażliwość komórek prawidłowych i nowotworowych na promieniowanie, zależna od genu i stanu biochemicznego komórki. Wrażliwość na promieniowanie może być mierzona stopniem upośledzenia ich zdolności do nieograniczonego rozplemu i oceniana testem SF2, w którym w warunkach *in vitro* ocenia się śmiertelność komórek po napromienianiu ich niskimi dawkami frakcyjnymi (odpowiadającymi dawkom stosowanym w klinice).

Wolne rodniki (*free radicals*) – atomy lub cząsteczki zawierające jeden lub więcej niesparowanych elektronów (patrz: reaktywne formy tlenu).

Wrażliwość na frakcjonację (*fractionation sensitivity*) – szybkość wzrostu dawki całkowitej dla izoeffektu

w przypadku zwiększania liczby frakcji (z równoczesnym zmniejszeniem dawki frakcyjnej). Wysoka wrażliwość = wysokie tempo wzrostu dawki całkowitej.

Wskaźnik α/β (*α/β ratio*) – współczynnik określający wrażliwość tkanki na frakcjonowane napromienianie i oznacza dawkę promieniowania (Gy), która powoduje taką samą śmiertelność komórek w wyniku działania współczynnika α i β . Wskaźnik ten określa wzajemne relacje współczynników α i β w równaniu opisującym kształt krzywe przeżycia, lub krzywej izoeffektu. Im wyższy jest ten wskaźnik, tym większe jest nachylenie krzywej przeżycia i tym mniejsze jest nachylenie krzywej izoeffektu, tj. niższa jest wrażliwość na frakcjonowanie dawki. Niski współczynnik α/β (2-5 Gy) charakteryzuje tkanki reagujące późnym odczynem popromiennym, wysoki (6-14 Gy) większość tkanek reagujących ostrym odczynem popromiennym i nowotwory (wyjątek stanowi rak prostaty, $\alpha/\beta = 1,5$ Gy). Bardzo wysoki współczynnik α/β (ok. 100 Gy) charakteryzuje odczyny wywołwane promieniowaniem o wysokiej gęstości jonizacji (np. neutrony).

Współczynnik niepełnej naprawy (*incomplete repair factor; hr*) – poprawka dodawana do dawki frakcyjnej d w przypadku występowania niekompletnej naprawy uszkodzeń popromiennych pomiędzy dziennymi frakcjami. Poprawka stosowana przy obliczaniu efektu działania promieniowania (E). Stosowanie krótkich przerw międzyfrakcyjnych, nie wystarczających do całkowitej naprawy (<6 godz), powoduje wzrost uszkodzenia.

$E = sr [(d + (d/2 (1 + hr))]$, gdzie r oznacza liczbę frakcji w ciągu dnia, a s liczbę dni.

Współczynnik utraty komórek (*cell loss factor, ϕ*) – proporcjonalna utrata komórek powstałych w wyniku podziału mitotycznego. Zwykle oblicza się go ze wzoru: $\phi = 1 - T_{pot}/T_d$, gdzie T_{pot} oznacza potencjalny czas podwojenia objętości nowotworu, a T_d oznacza czas podwojenia objętości [Steel G, 1977]. Kiedy wszystkie nowopowstałe komórki w wyniku podziałów giną, występuje stan równowagi, który określa $\phi = 1,0$ lub 100% (występujący w tkankach prawidłowych). Gdy tracona jest połowa nowopowstałych komórek, współczynnik $\phi = 0,5$. W nowotworach współczynnik utraty komórek może wynosić od 0 do więcej niż 90%. Dla mięsaków wynosi średnio 30%, natomiast dla raków więcej niż 70%.

Współczynnik wzmocnienia tlenowego (WWT) (*oxygen enhancement ratio – OER*) – stosunek dawek promieniowania podanych w warunkach anoksji i utleniania, wywołujących ten sam efekt biologiczny.

$WWT = \text{Dawka prom. w środowisku beztł.} / \text{Dawka prom. w środowisku tlenowym.}$

Współczynnik ten waha się od 2,5 do 3 dla różnych komórek ssaków i nowotworów eksponowanych na promieniowanie fotonowe; nie zależy od cyklu komórkowego. Dla komórek napromienianych w warunkach anoksji z definicji wynosi 1. WWT jest inny dla każdego typu

promieniowania. Wartość WWT zależy od LPE promieniowania.

Względna skuteczność biologiczna, WSB (*relative biological effectiveness – RBE*) – stosunek dawek promieniowania standardowego do promieniowania testowanego, wywołujących taki sam efekt biologiczny.

WSB = dawka prom. stand./dawka prom. badanego, wywołujących jednakowe następstwa biologiczne.

Współczynnik ten nie ma wartości stałej i zależy od rodzaju promieniowania (LPE), dawki promieniowania, liczby frakcji, mocy dawki, rodzaju napromienianej tkanki. Wraz z przyrostem wartości LPE wzrasta WSB do biologicznej granicznej jaką jest wartość 100 keV/μm. WSB dla promieniowania o niskiej gęstości jonizacji <10 keV/μm osiąga niskie wartości. Powyżej tej wartości występuje szybki wzrost WSB, który osiąga najwyższą wartość około 100 keV/μm, co świadczy o najwyższej skuteczności biologicznej w przeliczeniu na dawkę fizyczną (optymalna gęstość jonizacji powodująca skuteczny efekt biologiczny). Promieniowanie o dużej gęstości jonizacji (LPE >100 keV/μm) wywołuje więcej niż jedno zdarzenie letalne w pojedynczej komórce, co nie powoduje wzrostu śmiertelności komórek i wartość WSB spada.

Wykładnik dla całkowitego czasu leczenia (*exposure-time exponent*) – wykładnik dla czasu, stosowany przy obliczaniu dawki tolerancji dla tkanek prawidłowych przy wzrastającym czasie ekspozycji. Uwzględnił go Ellis we wzorze dla Nominalnej Dawki Standardowej, po opublikowaniu wyników badań eksperymentalnych nad odczynami popromiennymi, które wykazały wpływ liczby frakcji i całkowitego czasu leczenia na nasilenie odczynów popromiennych.

$$D = NSD \times N^{0,24} T^{0,11}$$

Wzrost wykładniczy (*exponential growth*) – wzrost guza w czasie (t) zgodny z równaniem: $V = V_0 \exp(kt)$, gdzie czas podwojenia objętości jest stały i wynosi $\log_2 2/k$. V_0 – początkowa objętość nowotworu, k – stała wzrostu.

Z

Zdolność do klonowania (*plating efficiency*) – odsetek komórek (0-100%) zdolnych do przeżycia i tworzenia kolonii *in vitro*, określana zwykle 10 – 2 tygodni od posiania na szalkę. Wydajność płytkowa zależy od rodzaju ocenianych komórek (linii komórkowej) i warunków hodowlanych.

Zespół mózgowo-naczyniowy (*cerebrovascular syndrome*) – zespół objawów, który występuje przy dawkach powyżej 20 Gy podanych jednorazowo na całe ciało i prowadzi do zgonu we wszystkich przypadkach w czasie 24-48 godzin od napromieniania.

Zespół szpikowy ostrej choroby popromiennej (*acute haematopoietic syndrome*) – pierwszą nieswoistą fazą ostrej choroby popromiennej (faza prodromalna) są

objawy takie jak: osłabienie, apatia, uczucie wyczerpania. Po około 2 godzinach od ekspozycji mogą wystąpić mdłości i wymioty, bóle głowy, utrata łaknienia i bezsenność. Pochłonięcie dawki 3 Gy na całe ciało powoduje zgon u około 50% osób eksponowanych, występujący u eksponowanych a nieleczonych osób w czasie 2-4 tygodni od ekspozycji. Popromienne uszkodzenie komórek układu krwiotwórczego objawia się limfopenią, leukopenią i zmniejszoną liczbą płytek krwi. Wyższe dawki promieniowania (4-7 Gy) powodują brak odporności na patogeny, objawy zespołu żołądkowo-jelitowego i zmniejszając zdolność krzepnięcia krwi. Osoby eksponowane na niższe dawki promieniowania (0,5-2 Gy) mają szansę na regenerację układu krwiotwórczego.

Zespół żołądkowo-jelitowy (*gastro-intestinal syndrome*) – pierwsze objawy ostrego popromiennego zespołu żołądkowo-jelitowego występują 48 godzin po ekspozycji i dominują w nich zaburzenia związane z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego, a ich rodzaj, nasilenie i czas występowania zależą od dawki pochłoniętej. W przypadku pochłonięcia przez całe ciało dawek w zakresie 5-10 Gy leczenie jest nieskuteczne u połowy narażonych. W przypadku braku leczenia chorzy z tym zespołem umierają w ciągu kilku lub kilkunastu dni wskutek poważnych zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego. Dawki powyżej 10 Gy uważane są za letalne.

Znormalizowana dawka całkowita (*normalized total dose*) – koncepcja wprowadzona przez Rodneya Withersa [1983] pozwala na normalizację skutku biologicznego dowolnego sposobu frakcjonowania dawki do efektu wywołanego konwencjonalnym napromienianiem z użyciem dawki frakcyjnej wielkości 2 Gy.

$$NTD = D_x \left(\frac{\alpha/\beta + d_x}{\alpha/\beta + 2,0} \right)$$

D_x – dawka całkowita, d_x – dawka frakcyjna, uśredniony współczynnik α/β dla nowotworów terenu głowy i szyi – 15 Gy.

Powyższy wzór może być stosowany w przypadku stosowania porównywalnych czasów leczenia i przerw międzyfrakcyjnych wynoszących co najmniej 6 godzin, umożliwiających pełną naprawę uszkodzeń subletalnych (wzór nie uwzględnia poprawki dla przyspieszonej repopulacji). Może być używany do obliczenia dawek biologicznie równoważnych dla całego leczenia lub jego części.

NTD z poprawką na repopulację

$$NTD = D_x \left(\frac{\alpha/\beta + d_x}{\alpha/\beta + 2,0} \right) - Dr \times Tr$$

D_x – całkowita dawka obliczona wzorem LQ

Dr – średnia dawka repopulacyjna, tj. dawka promieniowania, która równoważy dzienny efekt przyspieszonej repopulacji klonogennych komórek guza lub komórek tarczowych zdrowych tkanek typu H (dla tkanek typu F

czynnik czasu nie odgrywa roli, ponieważ komórki tych tkanek w czasie radioterapii nie proliferują). Repopulacja w tkankach typu H i guzach ulega przyspieszeniu po 14-28 dniach. Dla tkanek prawidłowych, szybko proliferujących D_r wynosi 0-0,3 Gy/dzień. Natomiast dla guzów od 0,3 do 0,6 Gy/dzień leczenia trwającego 4-6 tyg. Dla całkowitego czasu leczenia wynoszącego powyżej 6 tygodni $D_r = 1$ Gy/dzień. T_r – różnica pomiędzy planowanym i rzeczywistym czasem leczenia.

Związki bioredukcyjne (bioreductive drugs) – proleki, posiadające charakter wybiórczo cytotoksyczny w stosunku do komórek hipoksycznych. Ulegają one bioredukcji do związków toksycznych, głównie w komórkach niedotlenowanych i dlatego mogą być dodatkowym czynnikiem cytobójczym w terapii przeciwnowotworowej. Leki bioredukcyjne podane dożylnie chorem na nowotwory, leczonym napromienianiem lub chemicznie mogą znacznie zredukować liczbę komórek nowotworowych i zwiększyć skuteczność leczenia. Do tej grupy związków należą chinony, których efekt cytotoksyczny polega głównie na tworzeniu wiązań krzyżowych nici DNA z białkiem: mitomycyna C, porfiromycyna, E09, RSU-1069, oraz tlenki azotu (N-oxides). Przykładem drugiej grupy związków jest tirapazamina – pierwszy lek poddany testom klinicznym wywołujący bioredukcję komórek.

Związki promienioochraniające (radioprotectors) – związki osłabiające działanie promieniowania fotonowego i częściowo neutronów. Należą do nich: substancje wywołujące skurcz naczyń krwionośnych i na tej drodze hipoksję układową i pośrednio ochronę tkanek, (np. histamina, cyjamidy, tlenek węgla i niektóre związki znieczulające), związki zawierające grupę sulfhydrylową (jak cysteamina, cysteina, pochodne cysteaminy: WR-2721, WR-2823), oraz związki eliminujące wolne rodniki (H, OH, $e_{uwodniony}$) powstające podczas pochłaniania energii promieniowania przez żywą materię (butanol, glicerol, dwumetylosulfotlenek). Związki te w reakcjach oksydoredukcyjnych są źródłem wodoru, przeciwdziałając uszkodzeniom popromiennym, potęgowanym przez tlen. Najczęściej stosowanym protektorem jest amifostyna, szczególnie przy stosowaniu kilku dużych frakcji w paliatywnej radioterapii.

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.
- Skladowski 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. Growth Kinetics of Tumours. Oxford: Clarendon Press; 1977.
- 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.