SUGÁRTERÁPIA INDUKÁLTA MÁSODLAGOS DAGANATOK

Radiotherapy induced secondary malignancies

Furka Andrea[1, 2], Valikovics Anikó[1], Fekete Gábor[1], Szabó Imre[1], Bolobás Gábor[1], Sebők Gábriel[1], Révész János[1, 2]

[1]Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Centrum Onkológiai Osztály, Miskolc
[2]Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Gyakorlati Módszertani és Diagnosztikai Intézet, Klinikai Radiológiai Intézeti Tanszék

ÖSSZEFOGLALÓ – Az onkológiai kezelések szerves részét képezi a sugárterápia, amiben a betegek közel fele részesül. A modern onkológiai kezeléseknek köszönhetően a túlélés egyre hosszabb, így a betegek körülbelül egyötöde megéli azt is, hogy egy második tumor kialakuljon. Több tanulmány szerint maga az onkológiai kezelés is összefüggésbe hozható a másodlagos primer tumor kialakulásával, ami egyes becslések szerint az esetek 5-8%-ában lehet a sugárterápia következménye.
Nagy kihívást jelent, hogy megértsük a sugárterápia okozta hatásokat az esetlegesen túlélő daganatsejtekben, a daganatot körülölelő egészséges szövetekben, az alacsony dózisban részesült területekben, illetve az egyáltalán nem irradiált szövetekben, ahol abszkopális hatások érvényesülhetnek. Ezek együttes hatása tehető felelőssé az úgynevezett radiokarcinogenezis kialakulásáért.
Manapság számos tanulmány foglalkozik a sugárterápia daganatindukáló hatásaival. Ez az összefoglaló arra hivatott, hogy áttekintse a témával kapcsolatos ismereteinket a patogenezis, radiogenomikai, sugárfizikai és sugárbiológiai szempontok alapján, továbbá tárgyalja a megelőzés és a szűrés lehetőségeit.
A sugárterápia kétélű fegyver, amely egyrészt nagyon jól alkalmazható a daganatos betegségek kuratív kezelésében, másrészt azonban potencionálisan másodlagos daganatot indukálhat, amely évekkel később jelentkezik. Emiatt a jövőben a maximálisan optimalizált, személyre szabott sugárterápiának lehet csak létjogosultsága.

Kulcsszavak: *radiokarcinogenezis, radiogén másodlagos tumorok, személyre szabott sugárterápia*

SUMMARY – Radiation therapy is an integral part of oncology treatments, and almost half of the patients receive radiation as a curative or palliative treatment. Thanks to modern oncology strategies survival period is getting longer, how-ever, approx. one-fifth of patients also experiences the development of second tumor. According to recent studies, oncological treatment itself may be associated with the development of a secondary tumor. It is estimated that 5-8% of such cases may be due to radiotherapy.
It is a major challenge to understand the effects of radiotherapy on accidentally surviving tumor cells, healthy tissues surrounding the tumor, low-dose areas, and non-irradiated tissues, where abscopic effects may occur and may be collectively responsible for the so-called radio carcinogenesis. Recently, a number of studies address the tumor-inducing effects of radiation therapy.
This review is intended to summarize our knowledge of the subject in terms of pathogenesis, radiogenomics, and radiophysical and radiobiological aspects, as well as prevention and screening options.
Radiation therapy represents a double-edged sword: on the one hand it can be effectively used in the curative treatment of cancer, on the other hand, however, it can potentially induce a secondary tumor that occurs years later. Based on the above considerations only maximally optimized and personalized radiation therapy can be justified in the future.

Key words: *radio carcinogenesis, radiogenic secondary tumors, personalized radiotherapy*

Levelező szerző:
Dr. Furka Andrea,
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Centrum Onkológiai Osztály;
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.
E-mail: furka@bazmkorhaz.hu

Történelmi áttekintés

A radiológia és sugárterápia történetében nagyon hamar, már 1902-ben felismerték, hogy a sugárzás akár daganatot is képes indukálni *(1)*. *Marie Curie* és lánya, *Irene* is sugárzás okozta malignus betegségben hunytak el (myeloblastos aplasia és krónikus lymphoid leukaemia).

Hamburgban emlékszobrot állítottak azoknak az egészségügyi dolgozóknak, akik a sugárzás miatt hunytak el, bár valószínűleg kevesebb név szerepel rajta a ténylegesnél. Magyar orvos neve is szerepel köztük: *Thurzóbányai Elischer Gyula*, debreceni radiológusprofesszor.

Szintén ismert tény, hogy a második világháborúban a nagaszaki és hirosimai atombomba-támadást követően gyakrabban fordult elő számos hematológiai betegség és rosszindulatú pajzsmirigydaganat. Az ezzel kapcsolatos Life Span Study körülbelül 17%-os relatív daganatos rizikóemelkedést becsült az expozíciót követően évtizedenként. Ugyanez volt megfigyelhető a csernobili katasztrófát követően is. Azóta ezt számos dozimetriai modellszámítással is megerősítették *(1, 2)*.

A sugárterápia indukálta másodlagos daganatképződésre az 1960-1970-es években kezdtek ismét felfigyelni, elsősorban a Hodgkin-kór miatt „mantle" vagy fordított Y séma szerint kezelt betegeknél *(1)*.

Definíció, epidemiológia

Azokat a de novo képződő iatrogén tumorokat nevezzük sugárterápia indukálta rosszindulatú daganatoknak (radiation induced second malignancy – RISM), amelyek a besugárzási mezőben alakulnak ki és nem az elsődleges malignus daganat recidívái. A sugárzás indukálta daganatképződést radiokarcinogenezisnek nevezzük. Azzal is számolni kell, hogy a másodlagos daganat kialakulásában a genetikai prediszpozíció és az életmód/életkörülmény is szerepet játszik. Így a ténylegesen a sugárterápiához köthető másodlagos rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát nehéz megbecsülni *(1, 2)*. Suit tanulmány szerint 1,08 (95%-os CI: 1,00–1,17) a relatív rizikó a sugárterápiában részesülő és nem részesülő daganatot túlélőkben megjelent másodlagos daganat előfordulási gyakoriságának összevetésekor. *Berrington de Gonzales* 647 672 daganatos beteg adatait elemezve az amerikai SEER (Survaillence, Epidemiology and End Results) adatbázisban azt találta, hogy a második daganatok mintegy 8%-a hozható összefüggésbe korábbi irradiációval, azaz döntő többségben egyéb rizikófaktor (például genetika, dohányzás, alkiláló ágens, kemoterápia stb.) tehető felelőssé a kialakulásért. Az időben jóval később jelentkező másodlagos rosszindulatú daganatok kialakulásánál epigenetikai tényezők is szerepet játszanak *(1–3)*.

Patogenezis

Sugárzás indukálta mikrokörnyezeti változások szerepe

A sugárterápia során képződő szabad gyököknek központi szerepe van mind a tumorsejtelhalás, mind a radiokarciogenezis szempontjából *(4)*. A sugárterápia a daganatos mikrokörnyezetre is hatással van, például sugárzás indukálta gyulladás károsítja a daganatos erek endotheljét, ezáltal a CD8+ T-lymphocyták képtelenek a daganatba infiltrálódni, így immunszuppresszív folyamatok aktiválódhatnak. Radiorezisztens szuppresszor sejtek akkumulálódnak a helyszínen, mint például M2 fenotípusú tumorasszociált macrophagok (TAM), myeloid eredetű szuppresszor sejtek (MDSC) és regulátor T-sejtek. Ezentúl a hypoxia is fokozódik, azaz az oxigénfüggő várt sugárbiológiai hatások gyengülnek. Továbbá az immunogén sejtek elhalása egy speciális hatáshoz, az úgynevezett „in situ" vakcinációhoz vezethet *(5)*.

A sugárterápia hatására akut proinflammatorikus citokinek is felszabadulnak, amelyek a sugárzás okozta oxidatív stressz hatására DNS-sérülést okoznak, így genetikai instabilitás alakul ki. Egy gyulladásos átkapcsolás alakul ki a genetikailag instabil sejtek és a tumoros mikrokörnyezet között az NF-κB, HIF és STAT transzkripciós faktorok központi irányítása által *(6)*.

Daganatőssejt-teória

A besugarazott régióban megbújhatnak és túlélhetnek daganatos őssejtek, amelyekben a hosszan tartó szisztémás reparációs mechanizmusoknak köszönhetően számos növekedési faktor indukálódik, amelyek csak kései trigger hatására aktiválódhatnak *(7)*.

Immunmodulációs teória

Az irradiáció immunmoduláló hatása során a daganatos sejtekben aktiválódik a citoszol DNS-károsodást érzékelő szenzora, például az interferon gén ciklikus

Legfontosabb megállapítások

- A modern onkoterápia személyre szabott kezelési stratégiája sok daganat vonatkozásában hosszú túlélést biztosít, így a kezelés indukálta karcinogenezis kialakulásának veszélye nem elhanyagolható.
- Az onkoterápia megválasztása során figyelembe kell venni azokat a klinikai és genetikai prediktív faktorokat, amelyek a másodlagos daganatképzés kockázatát előre jelzik.
- A sugárterápiás arzenálból azok a kezelési módok vagy terápiás kombinációk választása engedhető meg, amelyek az előnyök-hátrányok mérlegelése kapcsán, hosszú távon is előnyt biztosítanak a betegek számára.
- Jogi szempontból mindenképp fel kell tüntetni a beleegyező nyilatkozatokban a sugárterápia indukálta másodlagos daganatok kialakulásának az esélyét, erről a beteget fel kell világosítani.
- Szemléletváltás szükséges a sugárterápia tervezése során is: ne a maximálisan tolerálható dózis, hanem a minimálisan hatásos dózis leadása legyen a cél.

GMP-AMP szintetázt stimuláló gén (STING). Ez pedig a mikrokörnyezet remodellációja során számos immunmechanizmust indít el, amely kapcsán nemcsak elpusztulhatnak a daganatos sejtek, hanem neoantigén-képződést is beindíthat az úgynevezett „immunosurveillance" miatt. Ezt a jelenséget kihasználva lehet a sugárterápia és az immunterápia egy hatásos onkoterápiás kombináció, mivel az esetlegesen megbújó, túlélő radiorezisztens klónokat is felismerhetővé lehet tenni az immunrendszer számára. Ilyen ígéretes kombináció lehet a DNA damage response (DDR) inhibitorok, például PARP-gátlók alkalmazása a sugárterápiával parallel *(8)*.

Sejtszintű változások

Radioterápiát követően genetikai instabilitás jöhet létre, amely onkogén mutációk, fúziós gének keletkezéséhez vezet, majd klonális szelekció révén ezek a sejtvonalak rezisztensekké válhatnak és egy herediter prediszpozíció alakulhat ki, amely miatt később különböző triggerek, epigenetikai hatások miatt másodlagos daganat jöhet létre *(9)*.

Radiobiológiai modell

LNT- (linear-no-threshold) modell. Ez a hirosimai és nagaszaki „gold standard modell", amiben lineáris összefüggés van a daganatkeletkezés esélye és az egyre nagyobb sugárdózisok között *(1, 2, 10)*. Ugyanakkor az igen alacsony dózisok (kevesebb mint 0,5 Gy) is okozhatnak genetikai elváltozásokat, itt a bystander hatások is jelentősen érvényesülnek.

Sugárkvalitás szerepe a másodlagos daganatok kialakulásában

A lineáris energiatranszfer (LET-) értéktől, a relatív biológiai hatásosságtól (RBE) is függhet a másodlagos daganatok kialakulása, azonban a sugárkvalitás ezt felülírja *(11, 12)*. A különböző sugárzások, mint például proton és nehézion vonatkozásában, vizsgálták a LET-dependens változásokat. Érdekes módon azt találták, hogy szénion-besugárzásnál nagyobb volt a rizikó, mint neonionnál ugyanazon LET esetében. Hasonló megfigyeléseket közöltek a protonterápia vizsgálata során, amit alacsony dózisú alfa-sugárzással hasonlítottak össze, ahol a proton bizonyult veszélyesebbnek *(11, 13)*.

Rizikótényezők

Életkor a sugárterápia idején

Az életkor a sugárterápia idején jelentősen befolyásolja a másodlagos daganatok kialakulását. Gyerekek körülbelül három-hatszorosan érzékenyebbek a karcinogén hatásokra, így mintegy 12% az esélye, hogy 25 éven belül egy másodlagos daganat alakuljon ki *(1, 3, 14, 15)*. A Childhood Cancer Survivor Study több mint 14 000 gyermekkori daganat túlélőinek adatait dolgozta fel. A másodlagos daganatok legmagasabb kumulatív incidenciáját 30 évvel a primer diagnózist követően figyelték meg: emelkedő sorrendben a Hodgkin-lymphoma, Ewing-szarkóma és az egyéb lágyrész-tumorok túlélői között, összevetve az adatokat a sugárterápiában részesültekkel (10%) és az azt nem kapókkal (5%). A Late Effects Study Group 1380 gyermekkori Hodgkin-kóros beteg adatait dolgozta fel. A leggyakoribb halálok a primer tumor relapsusa miatt következett be, majd ezt követte a másodlagos rosszindulatú daganatok kialakulása, amely között az emlőrák volt a leggyakoribb (Stanford cohort). Emiatt fontos felhívni a figyelmet ennek a betegcsoportnak a szisztémás szűrési programjára, hasonlóan a BRCA-mutáns egyedekhez.

Az irradiáció okozta másodlagos daganatok kialakulása szempontjából a gyermekek életkora is fontos prediktív tényező. Kiemelhető, hogy elsősorban a tinédzserkori irradiáció, de mindenképp a húsz év alatti besugárzás emeli jelentősen a másodlagos daganat kialakulásának kockázatát. Megfogalmazhatjuk ezt úgy is, hogy például a fejlődő emlő sokkal sugárérzékenyebb, így a radiokarcinogén hatások erőteljesebben érvényesülhetnek. Nem specifikus, hanem általános hatásról van szó, amely minden fejlődésben lévő szövetre és szervre igaz.

A kemoterápia miatt a menopauza hamarabb bekövetkezhet a Hodgkin-kóros betegeknél, általában már a 41. év előtt, emiatt csökken a sugárzás indukálta emlőrák kockázata. Amennyiben több mint 20 év intakt ovarialis funkciójuk volt, akkor viszont 5,3-szeres volt az emlőrák kialakulásának kockázata *(16)*.

Nem

A nők körében gyakrabban alakul ki másodlagos rosszindulatú daganat, ezt az atombomba-vizsgálatok adatai is alátámasztják, amelyek alapján azt becsülik, hogy minden egyes Gray a férfiaknál 35%-kal, a nőknél viszont 58%-kal emeli a szolid tumorok kialakulásának kockázatát *(16)*.

Szervspecifikus sugárérzékenység

QUANTEC-adatok alapján ismert tény, hogy mely szervek rendkívül sugárérzékenyek. Gyermekek esetében más a szervek, szövetek érzékenysége, emiatt PENTEC-adatok használata szükséges *(15)*. A 2013/59 Euratom-irányelvek szerves része a sugárhatás minimalizálása radiológiai képalkotás során, amely megújítására 2019-ben került sor *(3)*. Az emlőszövet és a pajzsmirigy rendkívül érzékeny, ráadásul kemoterápiával együtt szinergista hatások érvényesülnek experimentális körülmények között, így nem véletlen, hogy itt nincsenek radiokemoterápiás protokollok *(15–17)*.

Genetikai prediszpozíció, radiogenomika

A radiogenomika foglalkozik az intrinszik genetikai radioszenzitív egyedek kimutatásával párhuzamba vonva a klinikai és epidemiológiai vizsgálatokkal *(18)*. A fokozott radioszenzitivitás miatt ezekben az esetekben lehetőség szerint kerülni kell a sugárterápiát, vagy legalábbis minimalizálni, ugyanis nemcsak a fokozott mellékhatások, hanem másodlagos daganatok kialakulása is gyakoribb ezeknél a betegeknél.

Közel 40 évvel ezelőtt, citogenetikai módszerekkel mutagén érzékenységi vizsgálatokat végeztek: a beteg lymphocytáit in vitro kezelték bleomicinnel és vizsgálták a kromatid töréseket. A bleomicin is DNS-kettősszálkötést tud okozni, hasonlóan, mint a sugárterápia, ezért próbáltak párhuzamot vonni, illetve ebből próbáltak következtetni a radioszenzitivitásra. Jelenleg nem elterjedt vizsgálómódszer *(19)*.

Manapság már konkrét génhibák feltárása a cél, az alábbiakban bemutatunk párat. Legújabb magyar tanulmányok, *Várszegi* és munkatársai az rs4946728 és rs1040411 nem kódoló egyetlen nukleotidpolimorfizmust (single nucleotide polymorphism) azonosítottak a 6-os kromoszómán (6q21) a GWAS (Genom-Wide Association Study) keretein belül. Ezt az eltérést tették felelőssé mint rizikótényezőt a Hodgkin-kóros betegek sugárterápia indukálta másodlagos daganat kialakulásáért magyar és roma populációban *(16, 20)*.

Szintén a GWAS Women's Environment, Cancer And Radiation Epimediology (WECARE) kohorsztanulmány keretein belül több mint 52 000 emlőrákos beteget követtek. Összefüggést találtak az ataxia-teleangiectasia (ATM) és a BRCA1/BRCA2 mutáció társult jelenléte, valamint a sugárzással összefüggésben kialakult kontralaterális emlőrák kialakulása között. (Szigorú definíció szerint ez nem tartozik a sugárzás indukálta másodlagos daganatok közé, mivel nem a besugárzási mezőben alakult ki a másodlagos/második daganat. Ugyanakkor az abszkopális és prediszponáló genetikai instabilitás miatt ezt is ide kell sorolnunk.)

További GWAS-vizsgálatok a p53, CHEK2, PALPB2, TNFSF10 és PTEN szerepét is hangsúlyozni kívánják, mint lehetséges genetikai prediszponáló tényezőket *(16, 18, 20)*. Ugyanakkor jelenlegi tudásunk szerint a BRCA1/2, PALPB2, CHEK2 és RAD50/51 mutációk csírasejtes hordozása nem befolyásolhatják a sugárterápiás indikációkat és dózisokat.

Radioszenzitivitással társult ritka genetikai szindrómák

Az egyik ilyen legismertebb génmutáció az ATM, amely ataxia-teleangiectasiát okoz. Ehhez hasonló, ataxia-teleangiectasiaszerű képet okoz a MRE11 mutációja, amely celluláris radioszenzitivást okoz, esetükben a sugárterápia a szokásos módon megadható, azonban nagyon szoros utánkövetésre van szükség.

Cornelia de Lange-szindróma (gyermekkori arcnövekedési zavar, arcaránytalanság) a SMCL1A gén mutációjával társul, ami a G2 sejtciklust akasztja meg, illetve kromoszómainstabilitáshoz vezet, esetükben a sugárterápia kontraindikált.

A Cowden-szindrómához a K322 heterozigóta nonszensz a 10q23 kromoszómán levő PTEN tumorszuppresszor génmutáció társul. A Cowden-kór egy autoszomális dominánsan öröklődő betegség, amely alapvetően jóindulatú hamartomák formájában jelentkezik, azonban malignus daganatok is kialakulhatnak, például emlőrák, follicularis pajzsmirigyrák, endometriumrák, colorectalis rák, vesedaganat és melanoma.

A Fanconi-anaemiánál több gént is találtak, amelyek másodlagos daganatképződésre hajlamosíthatnak, ezek elsősorban myelodysplasiás szindróma, akut myeloid leukaemia, fej-nyaki tumorok lehetnek. Esetükben a sugárterápia kellő óvatossággal megadható.

A Gorlin nevoid basalsejtes carcinoma szindrómáért a PATCH1 gén mutációja felel.

A Li–Fraumeni-szindrómánál a TP53 defektje alakul ki, amely a másodlagos daganatképződésre való hajlamot fokozza.

A Nijmegen-szindrómánál (Nijmegen breakage syndrome – NBS) RAD50 génmutáció van. A betegek felénél hematológiai betegségek, például Hodgkin-kór alakul ki 15 éves kor előtt. Az NBS gén a nibrin fehérjét kódolja, ami a DNS repair mechanizmusokban vesz részt. Likvid biopsziával a keringő fehérvérsejtekben kimutatható a genetikai eltérés, esetükben a sugárterápia kontraindikált.

A radioszenzitív súlyos kombinált immundeficientia szindróma (radiosensitive SCID, severe combined immundeficiency) esetén a DCLRE1C DNS repair gén defektje okozza a radioszenzitivitást, esetükben a sugárterápia kontraindikált.

Familiáris retinoblastománál az RB1 gén mérsékelt radioszenzitivitást jelez a G2 fázisban, valamint a másodlagos/második daganatra való hajlamot prediktálja.

RIDDLE-szindróma (*r*adiosensitivity, *i*mmuno*d*eficiency, *d*ysmorphic features and *le*arning difficulties) autoszomális recesszív módon öröklődik, az RNF168 és p53 gén mutációja miatt okoz celluláris radioszenzitivitást. Conjunctivalis teleangiectasia, gyakori sinusitis, arcdeformitás, microcephalus, károsodott spermaképződés, magas AFP-szint jelezheti a genetikai szűrés létjogosultságát. Az RNF168 génmutáció miatt thymoma, thymuslymphoma, B-sejtes lymphoma, hemangiosarcoma és szarkóma alakulhat ki. Tüdőfibrosisra való hajlam miatt tüdőrák is előfordulhat. Riddle-szindróma esetében a sugárterápia kontraindikált *(18, 21)*.

Rizikóbecslés

Számos munkacsoport tűzte ki célul, hogy megbecsülje a sugárterápiát követő másodlagos daganatok kialakulásának a kockázatát, különös tekintettel a modern besu-

gárzási módszerekre: ICRU (International Commission of Radiation Units and Measurements) 83 report *(22)*, EURADOS (European Radiation Dosimetry Group), AAPM (American Association of Physicists in Medicine) *(20)*.

Abszolút és relatív rizikót lehet megállapítani. Potenciális genetikai radioszenzitív szindrómák esetén, ha kétség van a sugárterápia biztonságosságának tekintetében, akkor mindenképp klinikai genetikussal vagy molekuláris biológussal javasolt konzultálni. Jelenleg a REQUITE study (radiogenomikai konzorcium emlő-, tüdő- és prosztatarák esettanulmányozására) dolgozza fel az eddig rendelkezésre álló adatokat, a poligénes rizikóbecslést, amely prospektív klinikai tanulmányokkal lesz validálva mielőtt a klinikai gyakorlatba bevezetik. Ugyanez a vizsgálat egy reprodukálható pontrendszert tervez kidolgozni, amely a jövőben a sugárterápia elbírálásánál hasznos eszköz lehet *(21)*. Meghatározható lesz az a csoport is, ahol az egyéni sugárérzékenység miatt akár alacsonyabb dózisokkal is elérhető a kívánt hatás, ezáltal a környező ép szövetek terhelése is csökkenthető.

Szintén ugyanezen tanulmány a radiorezisztens daganatok genetikai hátterét is vizsgálta, amely szerint a KRAS-mutációval rendelkező nem kissejtes tüdőrák stereotaxiás besugárzást követően hamarabb kiújul, a KRAS-mutáns rectumdaganatok a neoadjuváns kemoradiációra kevésbé mutatnak patológiai komplett remissziót, valamint a KRAS-mutáns májmetasztázisok a stereotaxiás besugárzás után hamar recidiválnak. Ezek alapján a KRAS-mutáció radiorezisztenciát prediktál *(18)*.

Újabban RNS-alapú genetikai jellegzetességeket vizsgálnak, mRNS került a figyelem középpontjába a radioszenzitivitás előrejelzése szempontjából.

Előzetes klinikai tanulmányok alapján génexpressziós vizsgálatok prediktálják a tervezett terápia hatásosságát sugárterápiával vagy a nélkül *(18, 21)*. Szintén genomikai adatok alapján, sugárterápiás biomarkerekkel lehet majd a személyre szabott frakciódózist és dóziseloszlást is megállapítani.

Daganattípusok szerinti sugárterápiát követő másodlagos daganatok rizikója

Pajzsmirigydaganatok radiojódkezelését követő másodlagos rosszindulatú daganatok

Európai és észak-amerikai multicentrikus vizsgálatok alapján, a pajzsmirigydaganatok diagnosztizálását követő 30 év latenciaidővel végeztek felméréseket radiojódkezelésben részesült és nem részesült túlélők között. A relatív rizikó szignifikánsan magasabb volt: 1,19 (95%-os CI: 1,04, 1,36, p=0,010) a másodlagos daganat tekintetében, míg leukaemia esetében ez a rizikó 2,5 volt (95%-os CI: 1,13, 5,53, p=0,024). Ugyanakkor nem találtak összefüggést húgyhólyag-, emlő-, központi idegrendszeri, béldaganatok, gyomor-, hasnyálmirigy-, tüdő- és vesedaganatok, valamint melanoma tekintetében *(23)*.

Emlőrák besugárzása miatti másodlagos daganat

Egy 522 739 beteg adatait feldolgozó tanulmány szerint a diagnózist követő 10-15 éves csúccsal jelentkeztek másodlagos nem emlődaganatok. Standardizált incidenciarátát (SIR) számolva 1,91 volt a tüdőrák, 2,71 a nyelőcsőrák, 3,15 a papilláris pajzsmirigyrák és 6,54 a szarkóma tekintetében. Érdekességként megnézték ugyanebben a betegcsoportban a nem irradiáltak között is a másodlagos daganatok előfordulását, ott a tüdő- és nyelőcsőrák kockázata nem volt magasabb, míg a pajzsmirigyrák SIR-je 1,21 volt, a szarkómáé pedig 1,42 *(24)*. Hazai szerzők a tüdődaganatok kockázatát vizsgálták emlődaganatok adjuváns irradiációját követően, és bár nem teljesen elhanyagolható, de minimális rizikót találtak *(25)*.

Szintén vizsgálták, hogy a BRCA-mutációt hordozó emlőrákos betegeknél van-e nagyobb rizikója a besugárzásnak, figyelembe véve, hogy DNS-javítási defektusok miatt elvi esély lenne rá, azonban ezt az askenázi zsidók körében végzett vizsgálatok nem támasztották alá *(26)*.

Kismedencei daganatok besugárzását követő másodlagos rosszindulatú daganatok

Prosztatarákok teleterápiáját követően a rectum- és hólyagrákok kialakulásának esélye nőtt, míg brachytherapiát követően ilyen emelkedést nem tapasztaltak *(27, 28)*. Ugyanakkor rectumrákok irradiációját követően pedig csökkent a prosztatarák előfordulása a SEER adatbázis alapján *(29)*.

A PORTEC-1 és PORTEC-2, valamint a TME randomizált vizsgálatokban részt vevő betegeknél előfordult második daganatok elemzése során az endometrium- és colorectalis rákok miatt kismedencei irradiációban részesült betegek között nem volt nagyobb az egyéb kismedencei rosszindulatú daganatok előfordulása, összehasonlítva a csak műtétben részesült betegekkel, azaz nem irradiációindukált másodlagos daganatokat véleményeztek *(30)*.

Fej-nyak régiót ért besugárzást követően a radiogén gliomák körülbelül 15 év múlva alakulhatnak ki, ennél ritkább a szarkómák megjelenése a régióban *(31)*. A St. Jude Children's Research Hospital 1600 akut lymphoblastos leukaemiás gyermek profilaktikus agyi besugárzásának (PCI) hosszú távú hatásait vizsgálta. 20 év távlatában gyakori volt a meningeoma és a glioma. A hat év alatti korban kapott PCI gyakrabban vezetett agytumorok kialakulásához.

Prevenció

ICRP/ICRU (International Commission on Radiological Protection és International Commission on Radiation Units & Measurements) és az AAPM (American Asso-

ciation of Physicist in Medicine) különböző munkacsoportjai számos ajánlást tettek az irradiáció okozta másodlagos daganatok kialakulásának a megelőzésére. Cél a determinisztikus hatások csökkentése.

Besugárzási technikák

Az Európai Direktíva 2013/59 szerinti az ALARA-elv betartása változatlanul alapvető: „as low as reasonable achievable", azaz a lehető legkevesebb, de még hatásos dózis alkalmazása szükséges. A modern besugárzási technikák alkalmazásával lehetőség nyílik befolyásolni a másodlagos daganatok kialakulását. Azt remélnénk, hogy az IMRT-technikával kedvezőbb eredményeket érhetünk el, azonban sajnálatos módon majdnem megduplázódott a radiogén másodlagos rosszindulatú tumorok száma az eddigi adatok alapján *(10, 32)*. A csökkentett integrált dózis, azaz amit a teljes test elnyel a kevesebb MU (monitor unit) használatával érhető el. A célterület és besugárzott terület minimalizálását és racionalizálását, valamint a szofisztikált konformális besugárzási technikák, mint például IMRT, VMAT, IGRT alkalmazását biztonságosnak látják *(20)*. Flattening filter free (FFF) technika alkalmazásával a besugárzási mezőn kívül eső területek dózisát lehet csökkenteni, mind IMRT, mind stereotaxiás besugárzás során. A fotonenergia megfelelő megválasztásával a neutronszennyeződés csökkenthető, ugyanis a fotoneutronok keletkezésének küszöbenergiája körülbelül 10 MV, és 13-18 MV fotonok hatására éri el maximális intenzitását. Ezek a neutronok a lineáris gyorsító fejszerkezetében keletkeznek, és jelentősen hozzájárulhatnak a bőrfelszín közelében elnyelt dózishoz. A protonterápiánál az integráldózis alacsonyabb, mint például az IMRT-technikánál, dozimetriai előnye a kevesebb szórt neutronsugárzásból adódik.

A brachytherapia a legkedvezőbb besugárzási technika a másodlagos daganatok kialakulása szempontjából, mivel itt relatíve kisebb a besugárzási céltérfogat, valamint a környező szövetek sugárterhelése.

Céltérfogat-csökkentés

Minél kisebb a klinikai céltérfogat (CTV) és a tervezési céltérfogat (PTV), annál kisebb lesz a „nontarget" területek sugárterhelése is. A CTV csökkentésére számos lehetőség van. Hodgkin-kórnál nem teljes nyirokrégiókat, hanem „involved field" (IF) vagy „involved node" (IN) besugárzást lehet alkalmazni, így alacsonyabb toxicitás és kedvező túlélési paraméterek érhetők el *(16)*.

A korábban alkalmazott „profilaktikus nyirokrégió-besugárzás" elhagyható, például kedvező prognosztikájú nyirokcsomó-negatív emlőrák esetén.

Modern képfúziókon alapuló besugárzástervezéssel is biztonsággal csökkenthető a klinikai céltérfogat például PET/CT fúzió által jelzett, metabolikusan aktív biológiai céltérfogatra készül a terv.

Megfelelő betegpozicionálási technikákkal, beállítási pontossággal, amely rutinszerű CBCT-használattal fokozható, az adott sugárterápiás centrumokban csökkenthető a PTV biztonsági margója, azaz összességében jelentősen kisebb lesz a besugarazott térfogat.

Dózis

A dózis meghatározásánál figyelembe kell venni annak immunmoduláló hatását is, ezzel is minimalizálva az esetleges karcinogén hatásokat. A modern besugárzási technikák alkalmazása során az egészséges szövetekben is viszonylag nagy dózisgradiens lehetséges, emiatt az ICRU 83 riport megfogalmazza az RVR (remaining volume at risk) definícióját, ami a testkontúron belüli térfogatok és a célterületek különbsége, ami szintén sugárzásban részesül. Először erre a Hodgkin-kór miatti mediastinalis besugárzást követően kialakult emlő- és tüdődaganatoknál figyeltek fel. Az RVR dózisának minimalizálása szintén csökkentheti a másodlagos daganatok kialakulását *(33)*.

Malignus indukció valószínűsége (malignant induction probability – MIP)

Dozimetriai szempontokat figyelembe véve a dózismegkötéseknél a TCP (tumor controll probability) és az NTCP (normal tissue complication probability) -alapú terveket hasonlítják össze, hogy kiválasszák a legoptimálisabbnak tűnő tervet. Az utóbbi időkben kidolgozták a MIP alapjait is, amely kalkulál a szöveti heterogenitással. Természetesen meg kell becsülni a hibarizikót is, de a jövőben mindenképp a terápiás terv kiválasztásánál nélkülözhetetlen paraméter lesz. Alapjai a CERR-ből (computational enviromental for radiological research) származnak, amely a MATLAB szoftvert használja és voxelalapon kalkulálja az integrált második daganat rizikóját. Szenzitivitásának vizsgálata jelenleg kísérleti fázisban van *(34)*.

Dózisráta szerepe

Az alacsonyabb dózisráta alkalmazása kevesebb másodlagos daganat kialakulásához vezet *(14)*.

Preventív gyógyszerek

A háborúban az atombomba-támadás miatt radioprotektorként terjedt el az amifosztin. Később ennek hatásosságát vizsgálták sugárterápia alatt, elsősorban a korai mellékhatások csökkentése érdekében alkalmazták. Annak ellenére, hogy antioxidáns tulajdonsággal bír, nem csökkenti a sugárterápia effektivitását. Ugyanilyen radioprotektor a glutamin, a pentoxifillin, benzidamin, szulfaszalazin, amelyeket a klinikai gyakorlatban is alkalmazunk *(35)*. Feltehetően, ugyanúgy, ahogy a mel-

lékhatásokat csökkenti, a másodlagos daganatok kialakulásának esélyét is mérsékelheti.

A fentebb leírt folyamatokat számos hipotézis szerint blokkolni lehet. Az egyik ilyen potenciális célpont lehet a mátrixmetalloproteinázok csoportja (MMP), amely a tumoros mikrokörnyezetben az extracelluláris mátrix degradációjában vesz részt, ezáltal segítve a tumoros inváziót és metasztatizálást, ezenkívül részt vesz a tumor növekedésében és a neovascularizációban is. In vitro kísérletek bebizonyították, hogy az MMP aktiválódik irradiáció során, emiatt az MMP-célzott terápiák potenciálisan megakadályozhatják a másodlagos daganatok kialakulását *(36)*. Az MMP-k cinkdependens endopeptidázok, de léteznek szintetikus változatok is, például a Periostat, ami periodontitis kezelésében alkalmazott szer, lehetséges, hogy fej-nyaki daganatok kezelése során hasznos lehet az infield rekurrencia megelőzésére.

Mellkasi irradiációban részesült fiatal betegeknél szóba jöhet tamoxifen- vagy antiösztrogén-terápia, amelynek alkalmazása késleltetheti a menarche-t, ezáltal hipotetikusan protektív lehet második emlőrák kialakulása szempontjából. Szintén felvetődik a profilaktikus bilateralis mastectomia lehetősége is, amennyiben BRCA-mutáció-hordozó a beteg és a családban előfordult emlőrák.

Az életmódbeli változtatások közül a dohányzás elhagyása, alkoholfogyasztás minimalizálása, testsúlycsökkentés, rendszeres testmozgás forszírozása érthető módon csökkentheti a másodlagos daganatok kialakulását.

Szűrés

Szűrés a másodlagos rosszindulatú daganat korai kimutatása céljából

Személyre szabottan, konkrét rizikóbecslések alapján, a potenciálisan nagy rizikójú csoportban rendszeres szűrések indokoltak. Az alább felsorolt elérhető ajánlásoknál szem előtt kell tartanunk azt a fontos szempontot, hogy ezek konszenzuson alapuló ajánlások, és randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok hiányában evidenciaalapú ajánlások nincsenek.

Angliában és az Amerikai Egyesült Államokban már számos konkrét ajánlás van a gyermekkorban Hodgkin-kór miatt mellkasi sugárkezelésben részesült betegek szűrésére. Például az emlőrákszűrést fiatalabb korban, 25-30 évesen vagy a befejezett onkológiai kezelést követően nyolc éven belül évente kell elvégezni, ami magába foglalja az MRI-t, az ultrahangot és a mammográfiát egyedül vagy kombinációban. Ez alapján korábbi stádiumban fedezték fel a másodlagos emlődaganatot, ezáltal jobb volt a prognózis. Ugyanakkor a másodlagos tüdő- és nyelőcsőrákok vonatkozásában ez idáig nem tudtak konkrét screening ajánlásokat megfogalmazni, ami a prognózist befolyásolná ebben a betegcsoportban *(16)*.

Az egyéni radioszenzitivitás szűrése

A sugárterápia indukálta sztochasztikus hatások tekintetében interindividuális DNS-károsodás-variációk léteznek, amely magába foglalja a DNS-károsodás felismerését, a reparációs mechanizmusok eltérését, ezáltal az esetleges sejthalál útját is. Emiatt genetikai prediszpozíciós fenotípusok lehetőség szerint minimálisan invazív kimutatása irányába folynak intenzív kutatások. Amennyiben ezt még a sugárterápia megkezdése, indikálása előtt ki lehetne mutatni, úgy egyénileg lehet mérlegelni az így már determinisztikusnak is mondható radiokarcinogenetikus hatás melletti hasznot *(18)*. Jelenleg a radiogenomikai kutatásokat klinikai és epidemiológiai vizsgálatokkal kell ötvözni, hogy kiemelhessük az extrém radioszenzitív egyedeket.

Funkcionális prediktív perifériás lymphocyta vizsgálatokat lehet végezni a radiogén gamma-H2AX kinetikára vonatkozóan. Ez azon alapszik, hogy a DNS-károsodás során leghamarabb a H2AX hiszton fog gamma formává foszforilálódni, azaz ennek amplifikációja kifejezett radioszenzitivitást jelez.

Genetikai szűrés a másodlagos daganatokra való hajlamra

Az Amerikai Sugárterápiás Társaság (ASTRO) külön munkacsoportot hozott létre annak érdekében, hogy meghatározzák, milyen genetikai szűréseket lenne javasolt elvégezni a sugárterápia megkezdése előtt *(37)*. Az egyik ilyen az ataxia-teleangiectasia gén mutáció-szűrése új generációs DNS-szekvenálással (NGS), ami gyors és megbízható. Emlőbesugárzás után több mint 10 évvel jelentkező angiosarcoma megjelenéséért ez a hibás gén lehet felelős *(22)*.

Megbeszélés

Molekuláris biológiai és genomikai, valamint bioinformatikai és matematikai modellek segíthetnek megérteni és megbecsülni az irradiációt követően kialakuló malignus transzformáció, az úgynevezett radiokarcinogenezis esélyét irradiációt követően. Javasolt a minimális effektív dózis alkalmazása, sokkal inkább, mint a maximális tolerálható dózisok leadása, abban az esetben, amikor hosszú távú túlélés várható, azaz mindenképp egy szemléletmódbeli változás szükséges *(14)*.

A sugárterápia indikációját és létjogosultságát különös figyelemmel kell elbírálni, elsősorban fiatalabb életkorban. Lehetőség szerint törekedni kell a sugárterápiás dózisok minimalizálására, esetleg elhagyására, illetve az irradiáció szükségessége esetén a legmodernebb technikával, a feltétlenül indokolt területre, a legszofisztikáltabb képfúziók alapján meghatározott célterületre, a rizikószervek maximális védelmével kell megtervezni a sugárterápiát. Nem csak a dedikált ri-

zikószervek sugárterhelését kell megbecsülni, hanem az összes ép szövet esetleges sugárdózisával kell kalkulálni. A QUANTEC/PENTEC adatok folyamatos revideálása szükséges, sőt paradigmaváltás sem kizárt. A DVH-k (dose volume histogram) szigorú analízise mellett, valószínűleg az egyéni genetikai radioszenzitivás megbecsülése szükséges és konkrét laborvizsgálatok alapján kell a sugárterápiás terveket elbírálni. A jövőben sugárterápiás biomarkerek kerülnek majd bevezetésre, ezek alapján rizikóbecslések is segítik a döntési algoritmust.

Az életkort figyelembe véve, a gyermekeknél a lehető legkisebb dózist kell kiszolgálni, és amennyiben lehetőség van rá, a brachytherapiát, esetleg a protonterápiát kell előnyben részesíteni.

Jogi szempontból mindenképpen fel kell tüntetni a beleegyező nyilatkozatokban a sugárterápia indukálta másodlagos daganatok kialakulásának az esélyét, erről a beteget fel kell világosítani.

Klinikai tanulmányok szervezésének fontosságát kell hangsúlyozni, a sugárterápiát követő, azokkal esetleg összefüggésbe hozható másodlagos daganatok célzott szűrésére. Természetesen ezekhez a pontos patomechanizmust és a potenciális egyéb hajlamosító tényezőket is fel kellene tárni, amelyek szintén jövőbeli kutatások célpontjai lehetnek. Fontos, hogy ezek mindenképpen interdiszciplináris tanulmányok legyenek, mivel orvosi kutatásokon túl, radiobiológiai és orvosfizikai számítások, rizikóbecslések adhatják az alapját a szervezett, célzott szűréseknek.

A jövőben az evidenciaalapú, azonban maximálisan személyre szabott sugárkezeléseknek lehet csak létjogosultsága, amely további humán erőforrást igényel az egyre több onkológiai beteg ellátásához. Hazánkban jelenleg dozimetristaképzés nem elérhető, azonban a képalkotó analitikus szak leendő mesterképzésében ilyen irányú szakirány segítheti a jövő sugárterápiájának magasabb szintre emelését, kiegészítve az orvosok és orvosi fizikusok munkáját.

Irodalom

1. *Cosset JM, Hetnal M, Chargari C*. Second cancers after radiotherapy: update and recommandations. Radioprotection 2018;53(2):101-5.
2. *Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, et al*. Long-term effects of radiation exposure on health. Lancet 2015;386(9992):469-78.
3. *Dincer Y, Sezgin Z*. Medical radiation exposure and human carcinogenesis-genetic and epigenetic mechanisms. Biomed Environ Sci 2014;27(9):718-28.
4. *Martin OA, Yin X, Forrester HB, et al*. Potential strategies to ameliorate risk of radiotherapy-induced second malignant neoplasms. Semin Cancer Biol 2016;37-38:65-76.
5. *Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, et al*. Tumor microenvironment as A „game changer" in cancer radiotherapy. Int J Mol Sci 2019;20(13):3212.
6. *Gandhi S, Chandna S*. Radiation-induced inflammatory cascade and its reverberating crosstalks as potential cause of post-radiotherapy second malignancies. Cancer Metastasis Rev 2017;36(2):375-93.
7. *Nakamura N*. A hypothesis: radiation carcinogenesis may result from tissue injuries and subsequent recovery processes which can act as tumor promoters and lead to an earlier onset of cancer. Br J Radiol 2020;93(1115):20190843.
8. *McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, et al*. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy. Nat Rev Cancer 2020;20(4):203-17.
9. *Nenova I, Grudeva-Popova J*. Carcinogenic potential of antitumor therapies – is the risk predictable? J BUON 2017; 22(6):1378-84.
10. *Chargari C, Goodman KA, Diallo I, et al*. Risk of second cancers in the era of modern radiation therapy: does the risk/benefit analysis overcome theoretical models? Cancer Metastasis Rev 2016;35(2):277-88.
11. *Smith LE, Nagar S, Kim GJ, et al*. Radiation-induced genomic instability: radiation quality and dose response. Health Phys 2003;85(1):23-9.
12. *Manem VS, Kohandel M, Hodgson DC, et al*. The effect of radiation quality on the risks of second malignancies. Int J Radiat Biol 2015;91(3):209-17.
13. *Imaoka T, Nishimura M, Daino K, et al*. Risk of second cancer after ion beam radiotherapy: insights from animal carcinogenesis studies. Int J Radiat Biol 2019;95(10):1431-40.
14. *Tubiana M*. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. Radiother Oncol 2009;91(1):4-15; discussion 1-3.
15. *Constine LS, Ronckers CM, Hua CH, et al*. Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): An International Collaboration to Analyse Normal Tissue Radiation Dose-Volume Response Relationships for Paediatric Cancer Patients. Clin Oncol 2019;31(3):199-207.
16. *Dracham CB, Shankar A, Madan R*. Radiation induced secondary malignancies: a review article. Radiat Oncol J 2018;36(2):85-94.
17. *Manem VSK, Grassberger C, Paganetti H*. Predicting organ-specific risk interactions between radiation and chemotherapy in secondary cancer survivors. Cancers 2017;9(9):119.
18. *Habash M, Bohorquez LC, Kyriakou E, et al*. Clinical and functional assays of radiosensitivity and radiation-induced second cancer. Cancers 2017;9(11):147.
19. *Bukovszky B, Fodor J, Székely G, et al*. Mutagénérzékenység és második primer daganat kialakulása fiatal fej-nyaki laphámrákos betegeknél. Magyar Onkológia 2021;65:39-45.
20. *Bergom C, West CM, Higginson DS, et al*. The implications of genetic testing on radiation therapy decisions: A guide for radiation oncologists. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(4):698-712.
21. *Ng J, Shuryak I*. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives. Cancer Manag Res 2014;7:1-11.
22. The International Commission on Radiation Units and Measurements Prescribing. Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Radiation-Induced Secondary Cancers. Journal of the ICRU 2010;10(1).
23. *Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al*. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 2009; 19(5);451-7.
24. *Grantzau T, Overgaard J*. Risk of second non-breast cancer among patients treated with and without postoperative radiotherapy for primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including 522,739 patients. Radiother Oncol 2016;121(3):402-13.
25. *Nagykálnai T, Landherr L*. Az emlőrák sugárkezelése utáni másodlagos tüdőrák kockázata. Az előnyök lényegesen meghaladják a minimális rizikót. Magyar Onkológia 2020;65:46-52.
26. *Schlosser S, Rabinovitch R, Shatz Z, et al*. Radiation-associated secondary malignancies in BRCA mutation carriers treated for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;107(2):353-9.
27. *Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, et al*. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016;352:i851.

28. International Commission on Radiological Protection. Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources. A report of ICRP Publication 98. Ann ICRP 2005;35(3):iii-vi:3-50.
29. *Lee YC*, *Hsieh CC*, *Li CY*, *et al*. Secondary cancers after radiation therapy for primary prostate or rectal cancer. World J Surg 2016;40(4):895-905.
30. *Wiltink LM*, *Nout RA*, *Fiocco M*, *et al*. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. J Clin Oncol 2015;33(15):1640-6.
31. *Aherne NJ*, *Murphy BM*. Radiation-induced gliomas. Crit Rev Oncog 2018;23(1-2):113-8.
32. *Hall EJ*, *Wuu CS*. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(1):83-8.
33. *Journy N*, *Mansouri I*, *Allodji RS*, *et al*. Volume effects of radiotherapy on the risk of second primary cancers: A systematic review of clinical and epidemiological studies. Radiother Oncol 2019;131:150-59.
34. *Timlin C*, *Warren DR*, *Rowland B*, *et al*. 3D calculation of radiation-induced second cancer risk including dose and tissue response heterogeneities. Med Phys 2015;42(2):866-76.
35. *Hall S*, *Rudrawar S*, *Zunk M*, *et al*. Protection against radiotherapy-induced toxicity. Antioxidants 2016;5(3):22.
36. *Artacho-Cordón F*, *Ríos-Arrabal S*, *Lara PC*, *et al*. Matrix metalloproteinases: potential therapy to prevent the development of second malignancies after breast radiotherapy. Surg Oncol 2012;21(3):e143-51.
37. *Bergom C*, *West CM*, *Higginson DS*, *et al*. The implications of genetic testing on radiation therapy decisions: A guide for radiation oncologists. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 105(4):698-712.