

### Célkitűzés

Az egyéni sugárérzékenység jelenség szintű tanulmányozása, majd ezen adatok birtokában a fokozott sugárérzékenységre vezető gének meghatározása. Továbbá olyan új besugárzási módszerek kidolgozása, melyekkel a normális szövetek sugárterhelését, így a sugárkárosodás kockázatát – a tervezési céltér fogat megfelelő ellátása mellett – elfogadható szinten lehet tartani.

### Betegcsoportok

1. A sugárérzékenység jelenség szintű tanulmányozása a következő betegcsoportokat érintette: a) az első sugárterápia folyamatban van/rövid időn belül elkezdődik (16 fő); b) ugyanazon szöveti térfogat újbóli besugárzása indikált (6 fő); c) a korábbi sugárkezelések szövődményeként különféle késői, a Common Toxicity Criteria Version 3.0 alapján gradálható radiogén sérülés alakult ki (71 fő). d) Az egymillió fős dél-dunántúli régióból 6 olyan 0-IA stádiumú, az 1961-1986 közötti időszakban, a műtét mellett sugárkezelésben is részesített méhnyakrákos beteg, akiknél median 22 év után rectum, illetve canalis ani/anustumor (második daganat, grade IV. toxicitás) alakult ki (3 adenocarcinoma és 3, PCR-módszerrel igazolt, HPV-negatív laphámrák).
2. Az előbbi betegcsoportokból génexpressziós változások tanulmányozása a 2 Gy besugárzási dózist túlélő fibroblastok (Fb) százalékban kifejezett hányada (survival fraction at 2 Gy, SF2 %) alapján 7 normális (SF2 >30%), illetve 3 fokozottan sugárérzékeny (SF2 <15%) sejtvonalból vett mintában.
3. Új, multisegmentális besugárzási módszer kidolgozása, illetve bevezetése 436 emlőrákos beteg postoperatív sugárkezelése során a normális szövetek elfogadható terhelése mellett.

### Módszerek

Meghatároztuk a vizsgált személyek bőr-biopsiás mintáiból kialakított Fb-sejtkultúrákban az SF2-értékeket. Kontrollként egészséges személyek bőrmintáit használtuk fel.

A dél-dunántúli méhnyakrákos betegek radiogén második tumor kockázatának (relative risk, RR) becsléséhez a regionálisan kórismézett betegszámokat vettük alapul, feltételezve, hogy a vizsgált daganatok évenkénti száma az elmúlt évtizedekben nem változott.

A gén-expresszió tanulmányozásához a kontroll, illetve a besugárzott sejtekből az irradiációt követően 2 órával izolált RNS-preparátumok génexpressziós mintázatát a teljes emberi genomot lefedő (44000 gén) oligonucleotid-chip (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) segítségével hasonlítottuk össze.

Az emlőrákos betegek normális szöveteket kímélő besugárzástervezéséhez a PrecisePLAN 2.03 (Elekta, Crawley, UK) szoftvert használtuk és az intenzitás-modulált sugárkezelés dóziskorlátait tekintettük elérendő célnak.

### Eredmények

1. (a) Az akut dermatitis, illetve akut mucositis kifejezett jeleit mutató betegek közül 8/14 főnek (57%) volt fokozott vagy határértéken levő Fb-sugárérzékenysége (a teljes populációban ez az érték 15%). (b) Egy adott térfogat reirradiációja előtt álló betegek közül 1/6 mutatott fokozott Fb-sugárérzékenységet anélkül, hogy számottevő radiogén mellékhatás alakult volna ki a megelőző, konvencionális sugárkezelést követően. E beteg újabb sugárterápiája helyett kemoterápiát alkalmaztunk. A többi 5, normális sugárérzékenységet mutató betegnél elvégeztük az ismételt sugárterápiás beavatkozást, melyet követően a kórlefolyás során eddig nem alakult ki számottevő radiogén mellékhatás. (c) A késői idegrendszeri sugárkárosodás kifejezett jeleit mutató betegek közül 4/11 főnek (36%) volt

fokozott vagy határértéken levő Fb-sugárérzékenysége. A késői kötőszöveti/bőr toxicitást elszenvedett betegek közül csak 9/50 (18%) mutatott fokozott vagy határértéken levő Fb-sugárérzékenységet. (d) A 0-IA stádiumú, sugárkezelt méhnyakrákos betegek RR-je rectumrákra 9, míg canalis ani/anus-rákra 23.

2. A normális sugárérzékenységű Fb-kból származó RNS-ekben a besugárzás hatására 109 gén expressziója növekedett, és 115 gén működése csökkent. A fokozott sugárérzékenységű Fb-kból származó RNS-ekben 142 gén működése fokozódott, míg 56 gén expressziója csökkent. A normális és a fokozottan sugárérzékeny sejtekben sugárhatásra bekövetkező változásokat összehasonlítva megállapítottuk, hogy 26 gén működése egyaránt fokozódott, négyé pedig egyaránt csökkent. Ezek a gének alapvető szerepet játszhatnak a sugárhatásra bekövetkező sejtválaszban. Azon gének, amelyek működése vagy csak a normális, vagy csak a fokozottan sugárérzékeny sejtvonalakban változott meg, az egyéni sugárérzékenységet befolyásolhatják.

3. Hagyományos besugárzástervezéssel a tervezési céltérfogat 82,8%-a esett a kívánatos, 95-107%-os dózisértékek közé, míg ez az érték multiszegmentális tervezés esetén 90,9%-ra emelkedett. A jobb tervezési céltérfogat ellátás mellett a rizikószervek átlagos dózisterhelése nem különbözött lényegesen: azonos oldali tüdőfél 11,4 Gy vs. 10,6 Gy, ellenoldali tüdőfél 0,4 Gy vs. 0,4 Gy, ellenoldali emlő 0,8 Gy vs. 0,8 Gy, a szív (baloldali tumor esetén) 4,8 Gy vs. 4,8 Gy.

#### Következtetések

1. A konvencionális sugárterápiát követően nagyobb gyakorisággal alakulnak ki radiogén sérülések az olyan betegek körében, akik Fb-jének fokozott a sugárérzékenysége. A sugársérülések kialakulásában emellett szerepet játszik a rosszul megválasztott besugárzási technika is.

2. A sugárérzékenységre hajlamosító fibroblastok, gének sugárterápia kezdete előtti vizsgálatával megállapítható lehet a betegek egyéni sugárérzékenysége, amely elősegíthetné az egyénre szabott terápiás protokollok kialakítását (pl. minden olyan esetben célszerű a sugárterápia kerülése, amikor a beteg más módszerrel, - pl. egyedüli sebészi beavatkozással - meggyógyítható.)

3. Az intenzitás-modulált sugárterápiát közelítő multiszegmentális tervezés a hagyományos 3D tervezéshez képest javítja a tervezési céltérfogat dózisszállatottságát, s emellett nem növeli a normális szövetek dózisterhelését.

#### A kutatómunka anyagát a felsorolt disszertációkban, az alábbi %-okban használták fel:

Lengyel Erzsébet (PhD)	25%
Póti Zsuzsanna (PhD)	100%
Olajos Judit (PhD)	25%
Sáfrány Géza (MTA doktori)	25%
Gulybán Ákos (PhD-folyamatban)	100%