



RADYASYONUN KANSEROJEN ETKİSİ

Dr. Deniz Yalman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı-İzmir



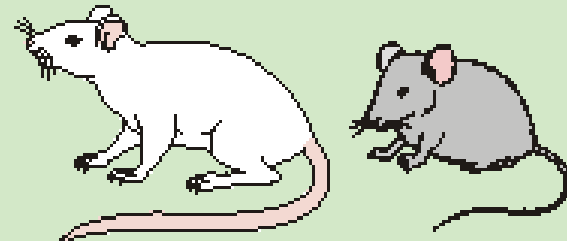




SOURCES OF KNOWLEDGE ON RADIATION EFFECTS



Irradiated Humans



Irradiated Laboratory
Animals

Knowledge about
Biological Effects
of Radiation



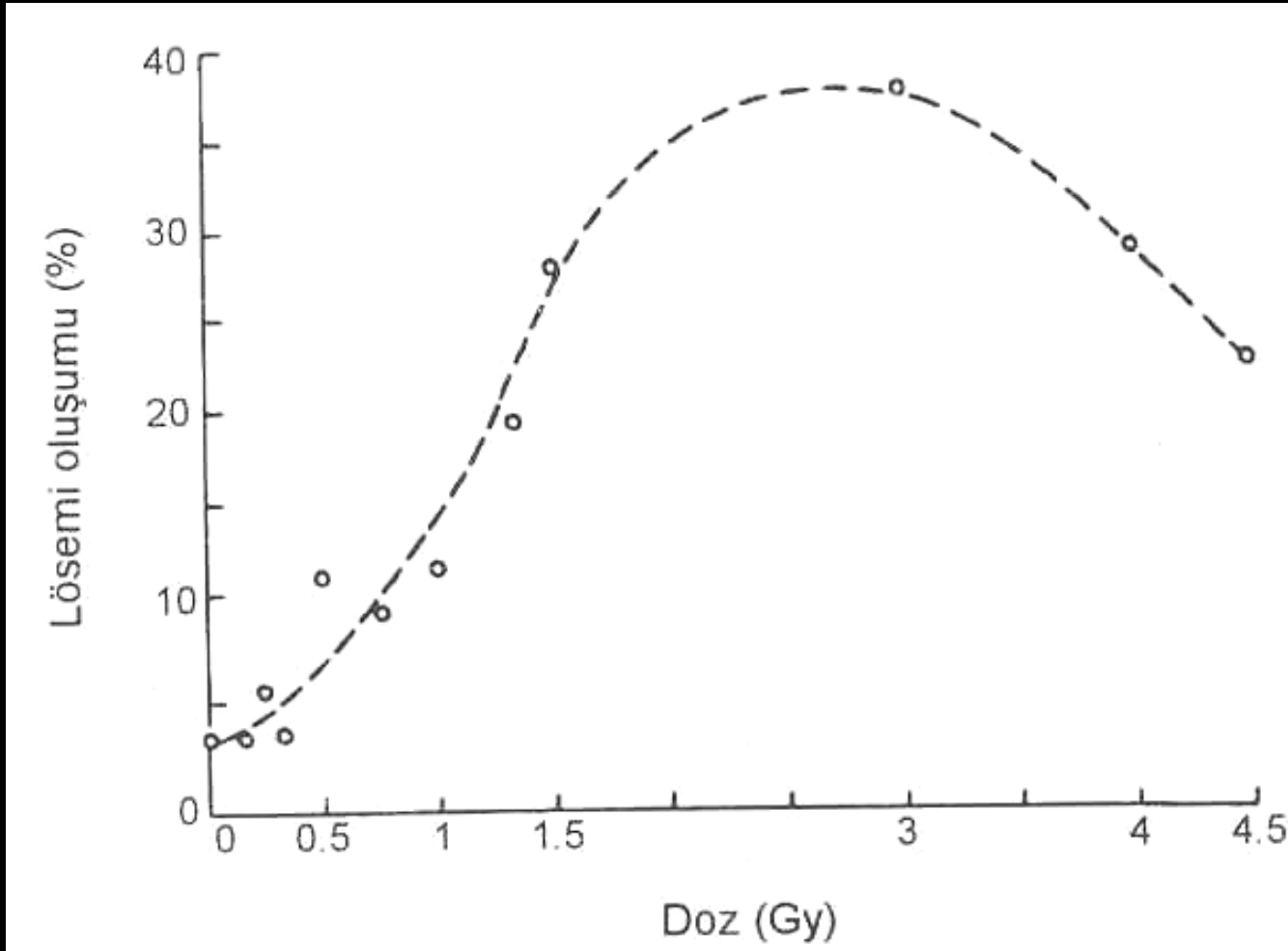
Irradiated Cells



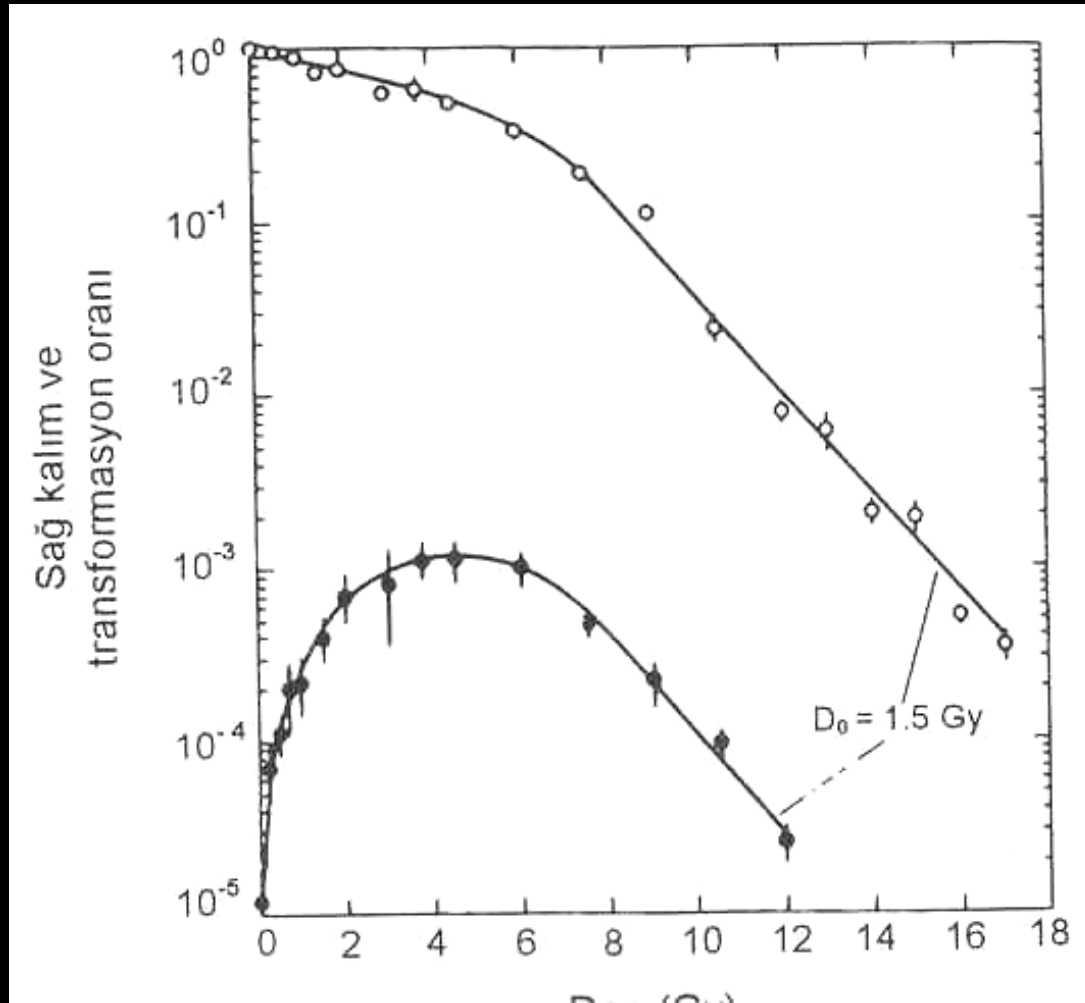
KANSER!!!!

- Radyasyon ile çeşitli histolojilerde kanser indüklenebilir.
- Radyasyon malign transformasyonların doğal oranında artışlara yol açmaktadır.
- Bu olasılığın artışı ile radyasyon dozu arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır.

- Karsinojen etki için bir eşik dozu yoktur
- Stokastik etki
- Radyasyon etkisi ile kanser oluşumu arasındaki ilişki her zaman dozun tam bir lineer fonksiyonu şeklinde değildir.



Farelerde x ışınları ile tüm vücut ışınlanması sonucunda myeloid lösemi oluşma oranı ile doz arasındaki ilişki (Upton 1961).

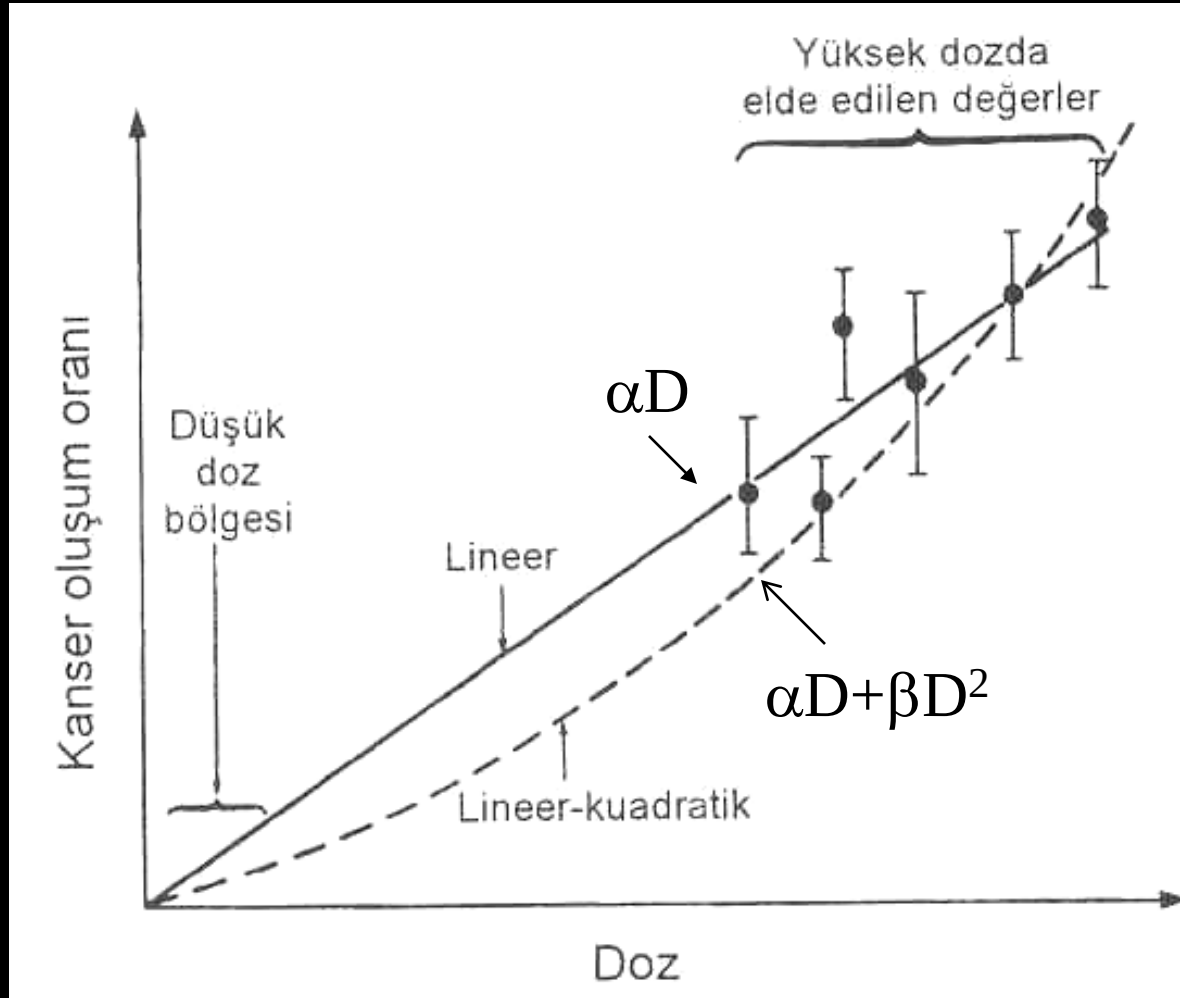


Gama ışınları uygulanmış fare embryo hücrelerinde sağkalım (○) ve malign transformasyon (●) oranları

- Doz ile karsinojen etki arasındaki ilişkilerde en önemli sorun özellikle düşük dozlarda bu ilişkinin ne şekilde olduğudur.

Radyasyona maruz kalan populasyon

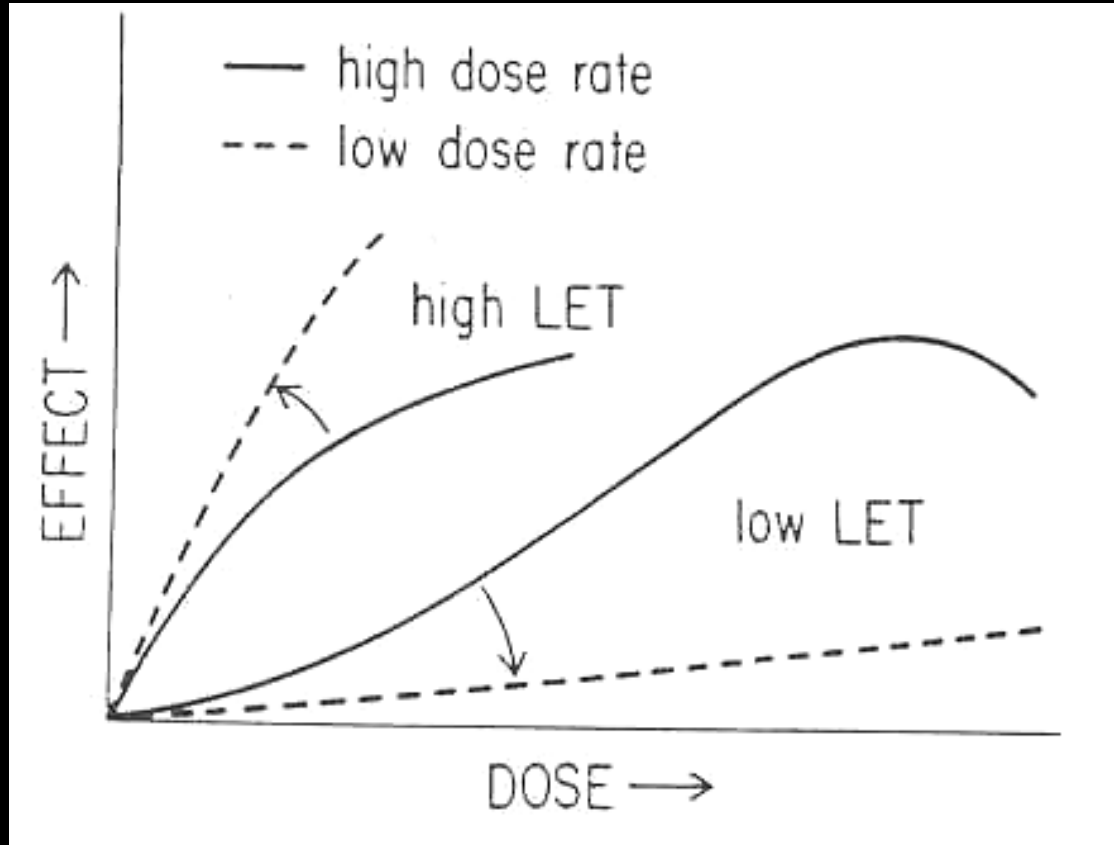
- Atom bombası
 - Hayatta kalan Japonlar
- Mesleki maruziyet
 - Radyologlar
 - Maden işçileri
 - Saat kadranı boyayanlar
 - Nükleer santral çalışanları
 - Röntgen teknisyenleri
- Tıbbi maruziyet
 - Ankilozan spondilitli hastalar
 - Tinea capitis
 - Timik hipertrofi
 - Benign meme hastalıkları
 - Benign jinekolojik hastalıklar
 - Tüberküloz nedeniyle floroskopi
 - Serviks kanseri
 - Hodgkin hastalığı
 - Meme kanseri
 - Çocukluk çağı kanserleri



Yüksek doz bölgesinde kanser oluşumuna yol açan çeşitli doz değerlerinden düşük doz bölgesine yapılan ekstrapolasyon modelleri (Hall 1988).

- Lineer kuadratik modele göre 2-3 Gy veya daha yüksek dozlar fraksiyone olarak veya düşük doz hızıyla verildiğinde karsinogenik etki dozun bir seferde verilmesinden 2-3 kez daha düşüktür.

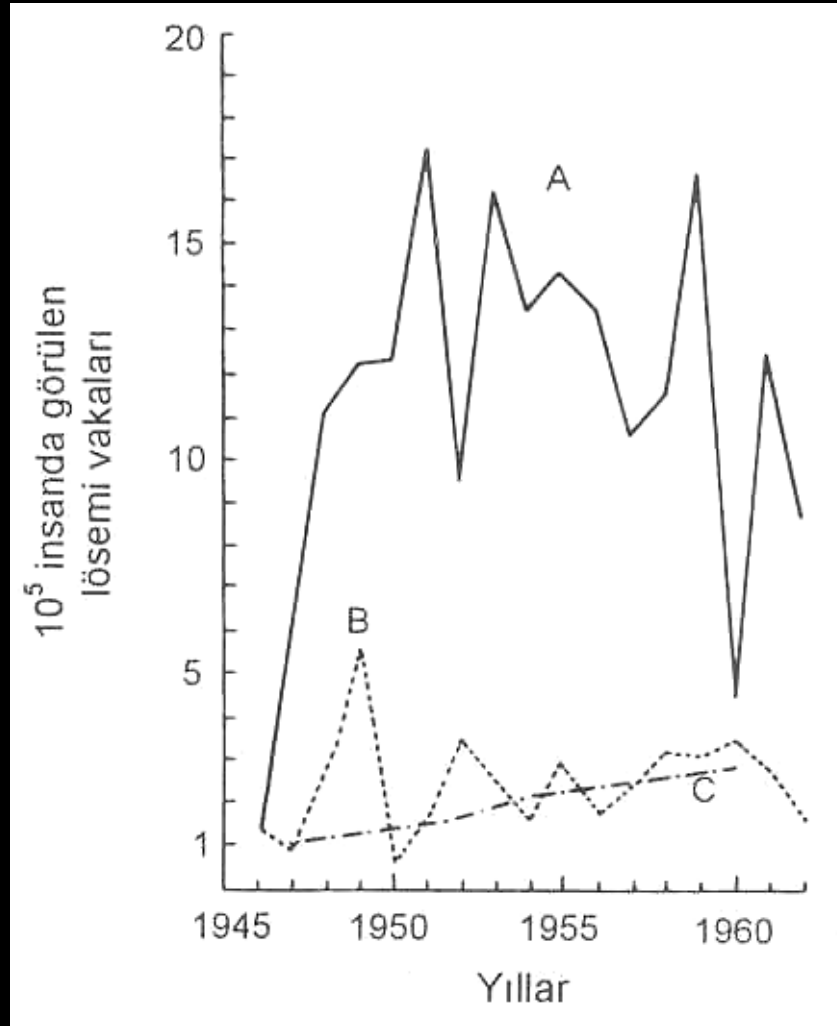
Kanser oluşumu açısından maruz kalınan radyasyon dozu tek başına önem taşımaz. LET değeri de önemlidir.



Yüksek ve düşük LET değerli radyasyonlarda doza ve doz hızına bağlı tümör insidensinin doz-yanıt eğrileri.

- Dokuların radyasyonun indüklediği malignitelere duyarlılığı aynı değildir.
- Tiroid bezi, kemik iliği ve meme dokusu düşük doz
- Lenfoid doku, akciğer ve karaciğer ılımlı doz
- Kemik yüksek radyasyon dozlarında kanser indüksiyonuna duyarlıdır.

- Radyasyona sekonder kanser gelişiminin latent dönemi vardır.
- Latent dönem tümör tipine göre değişmektedir.
- Solid tümörler için 5-20 yıl
- Latent dönemde karsinogenik uyarı almış olan dokuda hiçbir anormallik izlenmez.
- Maruz kalma sırasında kişinin yaşı, maruz kalınan doz, kişisel özellikler, malign transformasyonun derecesi, tümörün büyüme hızı gibi süreçler latent dönemi etkiler.



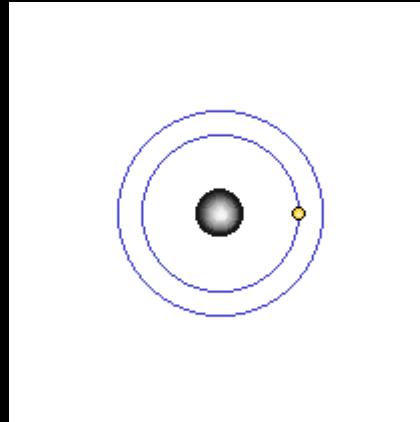
Üç Japon popülasyonunda 1945-1962 yılları arasında görülen lösemi oluşma oranları (A) Yüksek doz alanlar (B) Düşük doz alanlar (C) Tüm popülasyon (UNSCEAR, 1964)

- Karsinogenik etkiden radyasyon tek başına sorumlu değildir (KT, kalıtsal faktörler, çevre, vs).
- Radyasyona sekonder kanser riski çok düşük olduğundan risk artışını tespit edebilmek için çok fazla sayıda olgunun çok uzun süreler yakından izlenmesi gerekir.

- Yaş riski belirlemede çok önemli bir faktördür.
- Çocuklarda ve adolesanlarda risk daha yüksektir.
- Çocuklarda hızlı proliferen olan kemik ve tiroid gibi dokularda sekonder kanserlere daha sık rastlanmaktadır.

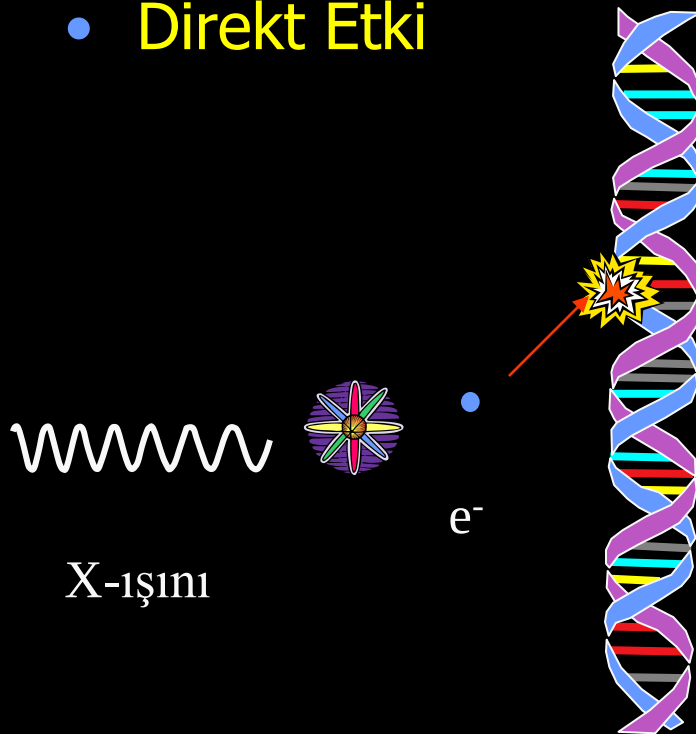
Radyasyon nasıl kanser oluşturur?

- İyonizan radyasyon

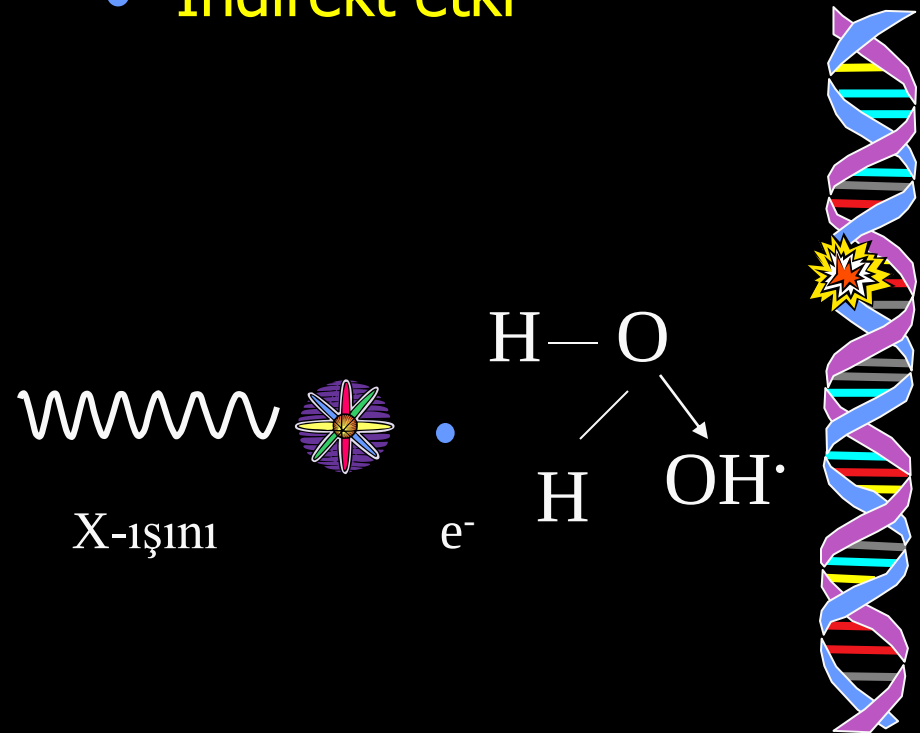


- Radyasyonun iyonizasyon kabiliyeti birim mesafede ortama transfer ettiği enerji ile (LET) ölçülür.
- İyonizasyon yoğunluğu biyolojik etkileri arttırır.
- RBE (belirli bir dozda x-ışını ile aynı etkiyi oluşturacak test radyasyon dozunun birbirine oranı)
- RBE LET'in bir fonksiyonu olarak artar.
- Yüksek LET değerli radyasyon hasarları daha zor onarılmaktadır.

- Direkt Etki



- İndirekt etki



- Eğer iyonizasyon genetik materyali taşıyan DNA molekülünde oluşmuşsa mutasyonları başlatır.
 - Nokta mutasyonları
 - Dimerizasyonlar
 - Direkt fiziksel değişiklikler

Nokta mutasyonları

- Tek bir nükleotidi etkileyen değişiklikler
- Nükleotid sıralamasını değiştirir, baz çiftlerinin oluşumunu engeller.
 - Substitisyon,
 - İnsersiyon
 - Delesyon
- Tüm bunların sonucunda genetik şifrenin transkripsiyonu ve translasyonu bozulur.

Dimerizasyon

- DNA zincirindeki komşu bazlar arasında meydana gelir ve şifrenin doğru kopyalanmasını engeller.

A C G G T A

T G C C A T

A C G = G T A

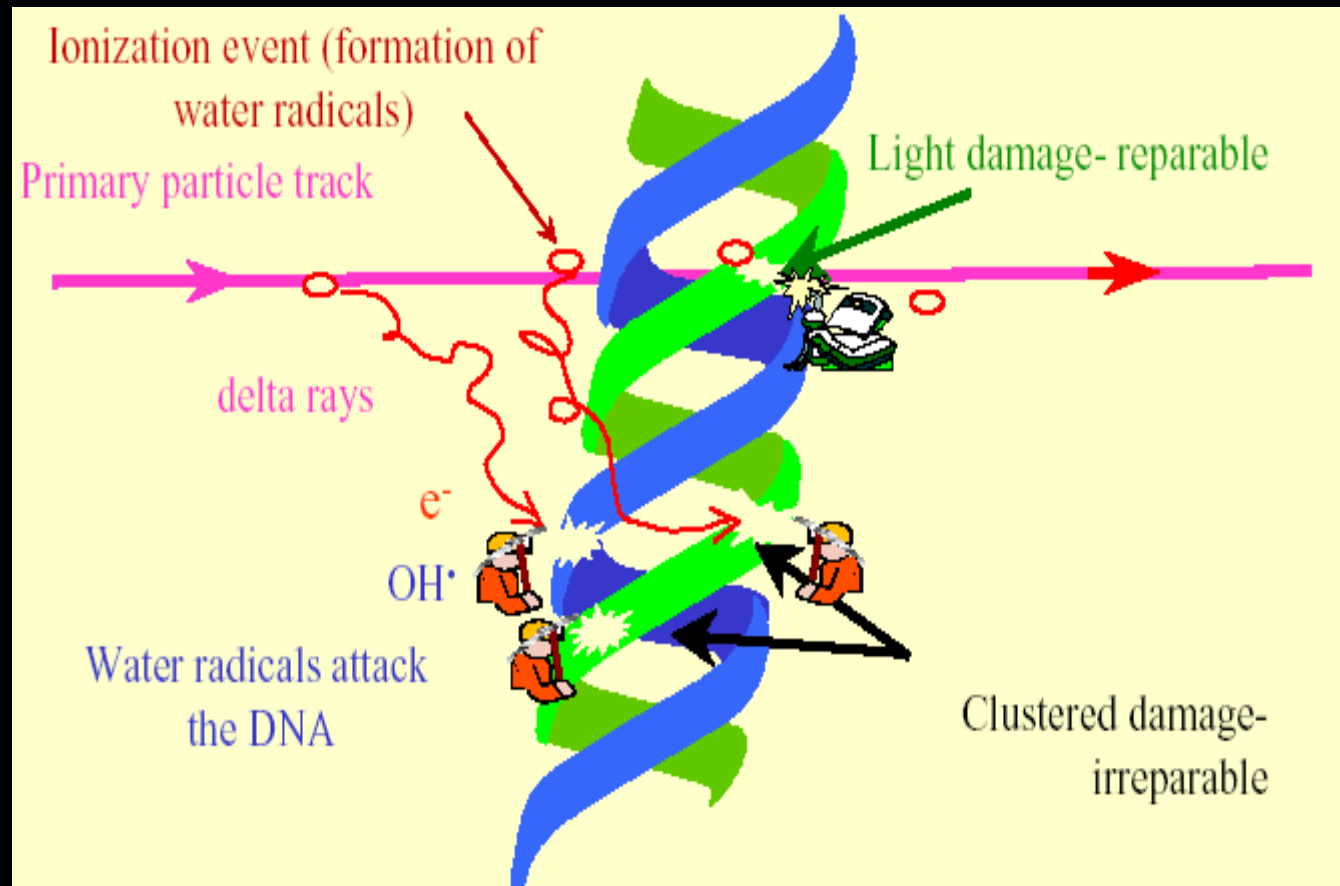
T G A T

C C

Fiziksel değişiklikler

- DNA zincirindeki kırıklar veya kayıplar
- Kromozomal düzeyde gerçekleşir.
- Çoęunlukla zincir kırıkları tekrar birleşip hasarsız durumlarına geri dönerler.
- Çok sayıda kromozom kırığı oluşmuşsa iki farklı kromozomun kırık uçları birleşip anormal bir kromozom oluşturabilir.
- Bazen kırık parça tamamıyla kaybolur kromozom 'asentrik fragman' diye adlandırılan eksik parçayla kalır.

DNA hasarı ve onarım



Karsinogenez kritik bölgeleri hasar gören çok az sayıda hücrede başlar

- Proto-onkogen/onkogen lokusları
- Tümör baskılayıcı genler
- Bir onkogenin aktivasyonu, baskılayıcı bir genin kaybı veya iki olayın birlikteliği=tümör

Radyoterapinin kanserojen etkisi

- 1930-1960 yılları arasında benign hastalıklarda RT kullanımı yaygın
 - Ankilozan spondilit,
 - Post-partum mastit,
 - Benign jinekolojik hastalıklar,
 - Lokomotor sistemin benign lezyonları,
 - Peptik ülser,
 - Cilt hemanjiomları,
 - Tinea capitis,
 - Timus hipertrofisi,
 - Tonsil hipertrofisi
 - Akne tedavisi

- Tiroid
- Mide
- Pankreas
- Meme
- Karaciğer
- Mesane
- Kemik
- Yumuşak doku
- Tükrük bezi
- Cilt
- SSS kanserlerinde artış

Tiroid kanseri

- Ron ve ark. (Radiat Res. 1995)
 - 7 epidomiyolojik çalışma
 - Radyasyona maruz kalan 58000 olguyla maruz kalmayan 61000 olgu
 - Özellikle 15 yaşından önce maruz kalanlarda ERR/Gy 7.7
 - Ayrıca riskin hayat boyu devam ettiği, maruz kalınan yaş yükseldikçe riskin azaldığı da gösterilmiştir.

Primer kanseri nedeniyle RT uygulanan olgular

- RT sonrası 2 tip ikincil kanser riski vardır:
 - Yüksek doz alan tedavi sahası içinde ve komşuluğunda gelişen sarkomlar
 - Tedavi sahasından uzaktaki doku ve organlarda gelişen karsinomlar.
- Bazı organ ve dokular yüksek doz alırken bazıları yalnızca saçılan radyasyona maruz kalmaktadır (hem yüksek hem de düşük doz etkileri).

RT'ye sekonder sarkomlar

- Cahan kriterleri
 - Radyasyonun indüklediği malignite ışınlanan alanda gelişmelidir.
 - RT ile sekonder malignite gelişimi arasında 4 yıldan uzun bir latent dönem geçmesi gereklidir.
 - Her iki tümörün de histolojik tanıları olmalı ve histolojiler birbirinden farklı olmalıdır.
 - Tümörün görüldüğü doku RT'den önce metabolik ve genetik olarak normal olmalıdır.

RT'ye sekonder karsinomlar

- İki büyük çalışma mevcut:
 - Serviks kanserleri
 - Prostat kanserleri

Serviks kanserleri çalışması

- **Boice JD ve ark.** (JNCI 1985. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer-an international collaboration among cancer registries.)
 - 8 ülke, 15 kanser kayıt merkezinden 182040 kadın.
 - 82,616 kadın-yüksek doz RT
 - 99,424 kadın- cerrahi
 - İkincil kanser riskinde dramatik bir artış gözlenmemiş.
 - 3324 ikincil kanserin 162'si (%5) RT'ye bağlanmış.
 - RT uygulananlarda servikse yakın komşulukta olan organlarda (mesane, rektum, korpus, over, ince barsak, kemik, bağ dokusu) kanser gelişme riski zaman içinde artmış (RR 1.1).
 - RT uygulananlarda ALL ve nonlenfositik lösemi daha sık gözlenmiş (RR 1.3). RT sahası dışında daha düşük doz alan kemik iliği hücrelerinin hasarına bağlı.
 - RT sırasında 30 yaşın altında ve 50 yaşın üstündeki kadınlarda risk daha fazla. (Özellikle 30 yaşın altında RR 3.9).

Prostat kanseri çalışması

- **Brenner DJ ve ark.** (Cancer 2000. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery).
- 122,123 olgu.
- 51,584'üne RT uygulanmış, 3549'unda ikincil kanser.
- 70,539'una cerrahi uygulanmış, 5055 ikincil kanser.
- RT alan grupta ikincil kanser riskinde %6'lık bir artış var.
- 5 yıldan fazla yaşayanlarda risk %15, 10 yıldan fazla yaşayanlarda %34.
- En çok tedavi sahası içinde sarkom, ayrıca mesane, rektum, akciğer kanserinde artış.

Diğer çalışmalar

- Meme kanseri
- Çocukluk çağı kanserleri
- Hodgkin lenfoma
- Testiküler kanserler

Meme kanseri çalışmaları

- Kontrateral meme kanseri gelişiminde RT'nin etkisini inceleyen 2 büyük olgu kontrollü çalışma var
- **Danimarka çalışması (1943-1978)**
 - 529 olgu
 - Karşı meme dozu 2.5 Gy
 - 45 yaşından sonra RT uygulananlarda risk artışı yok
- **Connecticut çalışması (1935-1982)**
 - 655 olgu
 - Karşı meme dozu 2.8 Gy
 - 45 yaşından sonra RT uygulananlarda risk artışı yok ama 45 yaşından önce RT uygulananlardan en az 10 yıl yaşayanlarda RR 1.9
 - 45 yaşından önce RT uygulanan kadınlarda görülen ikincil meme kanserlerinin %11'i RT'ye bağlanabilir.

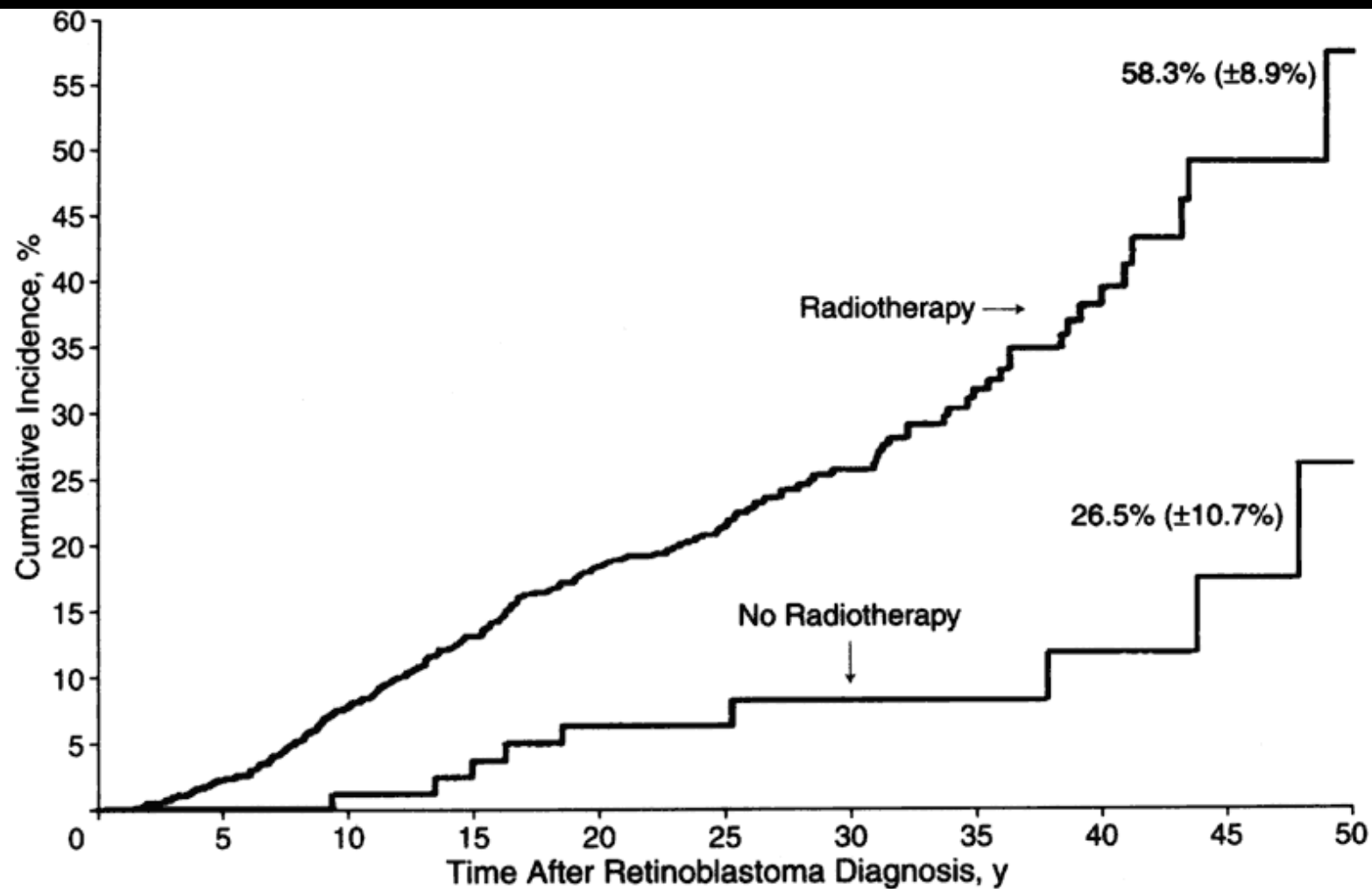
- **SEER verileri** (Zablotska LB, Neugut AI. Cancer 2003. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma.)
 - 194,981 mastektomili olguda 2230 **akciğer kanseri**,
 - Meme koruyucu cerrahi uygulanmış 65,560 olguda 475 akc. kanseri.
 - Postlumpektomi RT uygulananlarda uygulanmayanlarla karşılaştırıldığında risk artışı yok ama **mastektomi sonrası RT uygulananlarda tedaviden 10-20 yıl sonra ipsilateral akciğer kanseri riski artmış.**
 - AER yılda 10000 kadın başına 5 fazladan akciğer kanseri.
 - **Sigara içenler** daha fazla risk altında

Çocukluk çağı maligniteleri

- Çocuklarda ikincil kanserlerin çoğu germ hücrelerindeki mutasyonla bağlantılı
- Radyasyona maruz kalınmayla risk daha da yüksek
- KT ajanlarının yaygın olarak kullanılması
- En sık karşılaşılan ikincil kanserler kemik ve yumuşak doku kanserleri
- En fazla veri kaynağı retinoblastomlu çocuklardan gelmektedir.

Retinoblastom

- **Wong FL ve ark.** (*JAMA* 1997. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk)
 - 1914-1984 yılları arasında tanı almış 1604 olgu
 - Genel ikincil malignite riski normal popülasyondan 17 kat fazla.
 - Bu fazla risk herediter olan 961 olguda sınırlı.
 - Özellikle kemik (RR 446), yumuşak doku (RR 103), nazal kavite (RR >100), beyin tümörleri (RR 14), melanom (RR 51).
 - Nonherediter olan 643 olguda anlamlı artış yok.
 - İnsanlarda ilk kez sarkomlarla RT arasında doz-yanıt ilişkisi RB'da gösterilmiş.
 - 60 Gy ve üzeri dozlarda 10.7 kat risk artışı.
 - Radyasyon germ hücrelerinde RB1 mutasyonu taşıyanların somatik hücrelerinde mutasyonla sarkomlara yol açıyor.



Radiotherapy					
848	619	407	165	42	5
No Radiotherapy					
113	96	66	40	20	6
No. of Patients of Risk					

İkincil tiroid kanseri

- **Late Effects Study Group çalışması** (Tucker MA ve ark. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991.)
- 2 yıldan uzun yaşayan 9170 olgu.
- Genel popülasyona göre **53 kat risk artışı**.
- Tedavi sonrası süre uzadıkça risk artıyor ($p=0.03$)
- **%68'i RT sahası içinde.**
- Tiroide 200 cGy'den fazla doz riskte 13 kat artış
- **5 yaşından küçük olanlarda** en fazla risk.

Hodgkin lenfoma

- **Dores ve ark.** (JCO 2002. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population based evaluation of 32,591 patients over 25 years.)
- 1111'i 25 yıldan fazla takipli
- 2135 ikincil kanser olgusu, 1726'sı solid tümör
- **Tanıdan 25 yıl sonra solid tümör gelişme riski %21.9**
- En sık
 - **Akciğer kanseri** (377 olgu O/E=2.9)
 - **Sindirim istemi kanserleri** (376 olgu O/E=1.7)
 - **Meme kanseri** (234 olgu O/E=2.0)
- **Genç yaşlarda risk yüksek** (meme kanseri)

Table 54.7-3: Relative Risks of Various Second Malignancies, According to Age at Diagnosis of Hodgkin's Disease (HD): Dores et al.⁴⁵ (International, 2002)^a

	All Second Cancers		All Solid Cancers		Female Breast	Lung	Gastrointestinal Tract	AML
Age at HD Diagnosis	RR	AER	RR	AER	RR	RR	RR	RR
<21	7.7 ^b	30.0	7.0 ^b	23.8	14.2 ^b	5.5 ^b	10.0 ^b	39.2 ^b
21-30	4.3 ^b	34.9	3.6 ^b	25.3	3.7 ^b	5.4 ^b	3.9 ^b	31.7 ^b
31-40	2.7 ^b	42.0	2.1 ^b	25.4	1.2	4.0 ^b	2.1 ^b	35.7 ^b
41-50	2.5 ^b	80.5	2.1 ^b	58.7	1.7 ^b	3.5 ^b	2.3 ^b	28.6 ^b
51-60	2.0 ^b	107.5	1.8 ^b	79.2	1.0	3.4 ^b	1.6 ^b	21.2 ^b
≥61	1.3 ^b	51.7	1.2 ^b	27.0	1.1	1.5 ^b	1.0	5.9 ^b

Testiküler kanserler

- **Travis LB ve ark.** (*J Natl Cancer Inst* 1997. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer)
- 1935-1993 yılları arasında Kuzey Amerika ve Avrupadaki 16 nüfus tabanlı kanser kayıt merkezinden 28,843 olgu.
- 1406'sında kontrilateral testis malignitesi dışında ikincil kanser (O/E 1.43).
- **ALL, ANLL, melanom, NHL, mide, kolon, rektum, pankreas, prostat, böbrek, mesane, tiroid ve bağ dokusu kanserleri.**

- Seminomlar için ince barsak ve rektum kanserinde artış daha fazla (O/E 4.4, O/E 1.6).
- Mide, mesane ve pankreas kanserlerindeki risk artışı primer olarak RT'yle ilişkili (daha önceleri yüksek doz RT).
- İlk olarak mide kanserindeki risk artışının tanıdan sonra 20 yıl devam ettiği gösterilmiş.

