

РАДІОБІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

1. ВСТУП

Біологічна реакція пухлин і нормальних тканин на дію ІВ визначається безліччю факторів. Початковою подією є суто фізичний процес передавання енергії радіації живим тканинам шляхом іонізації їх атомів, в результаті чого ініціюється ланцюг хімічних реакцій, які призводять до ушкодження функціональних і структурних молекул клітин і врешті-решт спостережуваного клінічного ефекту. Розуміння механізмів, які можуть підсилити радіаційне ураження клітин, і, навпаки, механізмів, за допомогою яких клітини можуть уникати або, принаймні, послаблювати радіаційне ушкодження отримується, головним чином, із досліджень клітинної клоногенності і виживання їх після опромінення. Методи клітинної та молекулярної біології забезпечують розуміння радіаційної загибелі клітин та інших радіаційних ефектів, зокрема таких як канцерогенез. Нові варіанти клінічного фракціонування променевої терапії отримуються як емпірично, так і з наріжних радіобіологічних концепцій.

Розвиток методів культивування клітин викликав великий прогрес у вивченні ефектів радіації на клітини і тканини. Стало можливим брати злоякісні клітини з пухлини, вирощувати їх у живильному середовищі і проводити експерименти з вивчення змін швидкості росту клітин після зміни дози опромінення та інших умов.

2. Субклітинні події

Основні специфічні риси біологічних ефектів ІВ пов'язані з особливостями цього фізичного фактора:

- його, певною мірою, «всепроникністю»;
- зазвичай одночасною дією на всі тканинні структури в осередку опромінення;
- специфікою механізмів розвитку ефектів в організмі за принципом ланцюгової розгалуженої реакції з поступовим зростанням ступеня змін;

- здатністю локальних енергетичних порушень у біологічно значущих макромолекулах мігрувати за межі місця їх первинного виникнення.

Фізичні фактори. ІВ, електромагнітне чи корпускулярне, передає енергію структурам клітини, долаючи будь-який внутріклітинний бар'єр. Сумарна передана тканині енергія парадоксально мала порівняно з біологічними наслідками цього фізичного процесу. Наприклад, доза 1 Гр відповідає поглинутій енергії $<0,001$ Дж/г тканини. При цьому іонізується тільки 1 з 12500000 молекул.

Більшість актів іонізації є вторинними, що відбуваються вздовж шляхів електронів з високою енергією, отриманою ними від фотона чи частинки із первинного струменя випромінювання. Першим важливим фактором, що визначає ступінь радіаційних біологічних наслідків дії різних типів іонізуючої радіації, є густина іонізації уздовж траєкторії частинки. Цей фізичний параметр носить назву *лінійна передача енергії (ЛПЕ)* і являє собою величину внесеної енергії елементом випромінювання в тканину на одиницю довжини його доріжки (кеВ/мкм). Знання ЛПЕ не надто важлива в практиці звичайної ПТ, оскільки для більшості випромінень, використовуваних в ній (ортовольтне і мегавольтне ікс-випромінювання), ЛПЕ є низькою. Проте, для протонів і нейтронів характерна висока ЛПЕ (щільно іонізуючі випромінювання), отже вони є більш ефективними в ПТ.

Таблиця 1. Приблизні значення ЛПЕ і ВБЕ деяких ІВ

Тип ІВ	ЛПЕ (кеВ/μm)	ВБЕ
Прискорювач (6-15 MeV)	0,3	~ 0,8
β-частинки	0,3	0,9
Кобальт-60	0,3	0,8–0,9
Ікс-промені 250 kVp	2	1,0
Протони	> 100	~ 1,0
Ядра гелію	> 200	~ 1,0
Нейтрони (19 MeV)	0,5–15	1–2
α-частинки	30–100	5–10

Показником рангу ефективності даного випромінювання здійснювати певні біологічні ефекти є коефіцієнт *відносної біологічної ефективності (ВБЕ)*, який

для конкретного випромінення визначається як відношення дози, що викликає певний ефект, стандартного випромінення $D(STD)$ до дози D_r , що продукує аналогічний біологічний ефект, оцінюваного випромінення:

$$ВБЕ = D(STD)/D_r \quad (1)$$

За стандартне приймається ортовольтне ікс-випромінення, генероване при анодній напрузі 250 kVp.

Значення коефіцієнта ВБЕ пов'язане із величиною ВБЕ (таблиця 1). Для більшості гамма- та ікс-променів ВБЕ, зазвичай, має значення від 0,8 до 1,0. Мегавольтні струмені мають ВБЕ на 10-20% менше, ніж стандартні ікс-промені. І, навпаки, нейтрони, протони і важкі частинки (наприклад, альфа-частинки) мають високу ВБЕ.

Хімічні фактори. Радіаційне ушкодження критичних молекул може призвести до істотних змін біології клітини. Найбільш важливою критичною молекулою-мішенню є, вочевидь, ДНК. Ушкодження молекули-мішені може відбуватися шляхом її прямої іонізації або опосередкованого ефекту, при якому початкова іонізація відбувається в іншій молекулі, а потім енергія передається на молекулу-мішень. Перший варіант ефекту радіації носить назву **пряма біологічна дія**, а другий – **непряма біологічна дія** (рисунок 1).

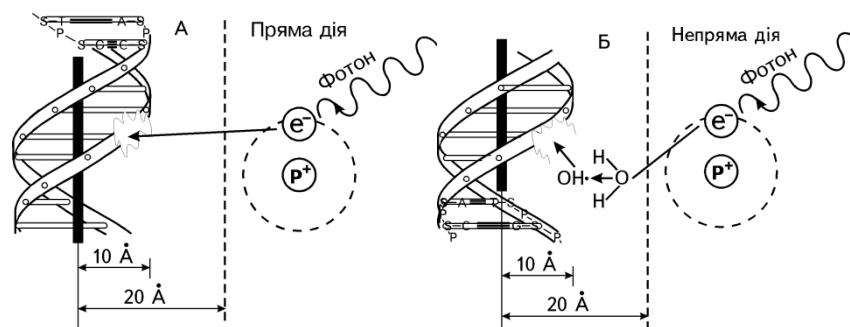


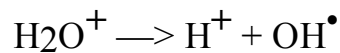
Рис. 1. Пряма і непряма (опосередкована) біологічна дія ІВ.

Як відомо, від 70 до 90 % маси тканин організму становить вода, тому переважна частина поглинутої енергії ІВ зазвичай припадає саме на цю фазу його внутрішнього середовища. Радіаційні перетворення води мають назву **радіоліз**. Процес радіолізу води відбувається в кілька етапів:

- спочатку молекула іонізується зарядженою частинкою чи фотоном:



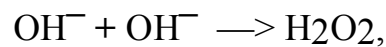
- іонізована молекула розкладається на радикал OH^\bullet , який має високу реакційну здатність, та протон:



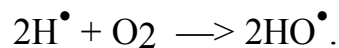
- «вирваний» електрон взаємодіє з однією з навколишніх молекул води з виникненням збудженої молекули H_2O^- , яка, в свою чергу, дисоціює на два радикали H^\bullet і OH^- :



- із двох радикалів OH^- утворюється перекис водню:



- а за наявності кисню відбувається реакція:



Перекис водню H_2O_2 та радикали HO^\bullet дифундують у середовищі, окиснюючи, і тим руйнуючи, структурні молекули — ДНК, білки, піримідинові і пуринові основи.

Окисненню піддаються також ненасичені жирні кислоти й феноли, в результаті чого утворюються *ліпідні* та *хінонові радіотоксини*. Останні пригнічують синтез нуклеїнових кислот, діють на молекулу ДНК як хімічні мутагени, змінюють активність ферментів, реагують з ліпідно-білковими внутріклітинними мембранами. Пуринові і піримідинові основи зазнають дезамінування, окиснення кілець та розкриття гетероциклу, тобто значних деструкцій молекул, вуглеводи — окиснювального розпаду з утворенням уронових кислот і відщепленням від молекул альдегідів.

Під впливом радіації молекули простих білків зазнають таких змін (рисунок 2):

- конфігураційних, без зміни молекулярної маси, але з послабленням чи втратою фізико-хімічних та біологічних властивостей;

- утворення «зшивок» всередині молекули і між молекулами з їх агрегацією та збільшенням молекулярної ваги;

- деструкції молекул з розпадом на фрагменти з малою молекулярною масою;

- хімічних перетворень функціональних центрів молекул білка з втратою ними специфічних властивостей — інактивації білка, зокрема ензимів.

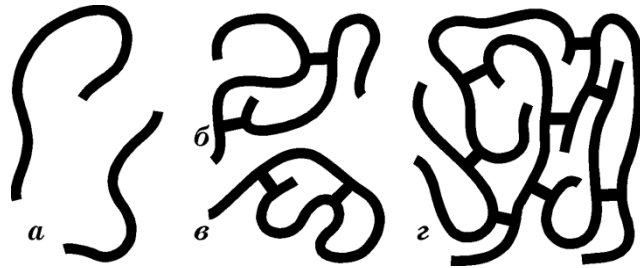


Рис. 2. Ілюстрація морфологічних ушкоджень білків: а – нативні молекули білків, б – міжмолекулярні містки, що з'єднують хімічним зв'язком дві молекули, в – внутрімолекулярні містки, г – утворення сітки з кількох молекул

Отже, первинні радіохімічні реакції чинять пряме і опосередковане (через продукти радіолізу води і радіотоксини) ушкодження біохімічних компонентів клітини, зокрема — нуклеїнових кислот, білків, ферментів. У подальшому бурхливо змінюються ферментні реакції — підсилюється ферментативний розпад білків і нуклеїнових кислот, знижується синтез ДНК, порушується біосинтез білків і ферментів.

У нуклеїнових кислот ІВ може викликати розриви однієї чи (рідше) двох ниток спіралі (рисунок 3). Цілком зрозуміло, що структурні порушення будуть супроводжуватися функціональною неспроможністю молекул.

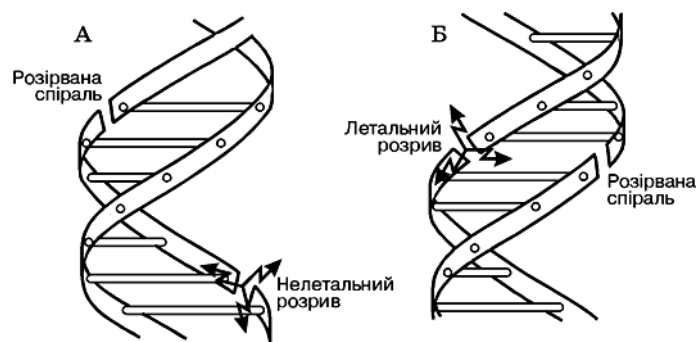


Рис. 3. Радіаційні розриви спіралі ДНК: А — одинарні (нелетальні), Б — подвійні (летальні).

Непрямий ефект відповідає за більшу частину ушкоджень молекул ДНК у порівнянні з прямою дією. Хімічне ушкодження ДНК може приймати різні форми, такі як зміна або втрата основи, розрив водневих зв'язків між нитками,

димеризації і утворення зшивок. Ці хімічні зміни призводять до зміни молекулярної структури і функції.

Хромосомні аномалії після променевого лікування зустрічаються часто і вважаються головним фактором радіаційної загибелі клітин. Вони, як правило, відбуваються через розриви хромосом і подальше формування дицентриків і кілець. Такі аномалії вимагають двох окремих ушкоджень і, отже, залежать від рівня дози. Неправильний розподіл ДНК при мітозі клітини, яка має таке хромосомне пошкодження, є ймовірною причиною радіаційноіндукованої митотичної загибелі клітин.

Отже, будь-яка з молекул, які входять до складу структурних чи функціональних елементів клітини, при дії радіації може зазнавати прямого чи опосередкованого ушкодження із втратою функції або утворенням хімічно активних радикалів.

Депонована в клітині енергія при разовій дозі 2 Гр не надто шкодить через надмірність більшості молекул в клітині і здатність клітин до репарації ушкоджень специфічних молекул. Індуковані радіацією пошкодження молекул можуть бути підсилені чи послаблені за допомогою низки факторів, зокрема температури, рН, концентрації кисню, рівня внутріклітинних тіолів тощо. Кисень особливо важливий чинник модифікації радіаційних ушкоджень, оскільки впливає на рівень та тип утворюваних вільних радикалів. Внутріклітинні тіоли, такі як глутатіон, навпаки, можуть послабити радіаційні ушкодження шляхом хімічного зменшення кількості вільних радикалів.

Ще на початку 50-х років 20-го століття з'явилися перші повідомлення щодо можливості реального ослаблення ефекту ІВ, навіть летального, шляхом попереднього введення в організм деяких хімічних сполук, які отримали назву **радіопротекторів** (від лат. protector — захисник, покровитель). Сам процес ослаблення радіаційного ураження був названий хімічним захистом.

До найбільш ефективних протекторів належать речовини, до складу яких входить SH-група (цистамін, глутатіон та ін.), активні відновлювачі, диметилсульфоксид, інактиватори кисню.

Одночасно розробляється і зворотна проблема — підсилення дії ІВ. Це важливо для радіаційної онкології, позаяк радіорезистентність багатьох пухлин перешкоджає ефективному використанню променевої терапії в таких випадках, а штучне підвищення їх чутливості до дії ІВ може бути шляхом до поліпшення результату променевого лікування. Хімічні сполуки, здатні модифікувати радіочутливість, отримали назву **радіосенсибілізатори**.

Для оцінки ступеня модифікації радіочутливості використовують три критерії:

- абсолютну величину різниці між значеннями показників дослідження радіочутливості в досліді (експеримент з модифікатором) і контролі (експеримент без модифікатора);
- **індекс ефекту** — відношення значень показників у досліді і контролі;
- **фактор зміни дози (ФЗД)** — відношення величин рівноефективних доз у досліді і контролі.

3. Клітинні ефекти радіації. Закон Бергоньє–Трибондо

Латентний період. Розвиток проявів гострого радіаційного ураження організму починається після періоду уявного благополуччя. Цей період між опроміненням і появою ознак ураження називається **латентним**, під час якого відбувається зростання кількості структурно-функціональних порушень у вигляді ланцюгової реакції.

Тривалість латентного періоду залежить від численних чинників біологічної природи, проте головним чином пов'язана з величиною поглинутої дози: що вона більша, тим коротший латентний період, аж до майже негайного прояву дії опромінення. Але після опромінення в найбільш звичайних поглинутих дозах між 1 Гр і 10 Гр латентний період становить кілька годин чи навіть днів. Для деяких ефектів опромінення такий період може бути надто довгим, навіть десятиліття, і тому важко говорити чи буває повне відновлення клітин і тканин після опромінення.

Патоморфологічно клітини, які зазнали радіаційно-індукованої смерті, набряклі, мають вакуолізовану протоплазму з втратою здатності

фарбування, а також пікноз ядра і каріолізіс. Можуть зустрітися гігантські клітини у 25-200 разів більше нормального розміру. Зазвичай настає дегенерація і фагоцитоз таких пошкоджених клітин.

Існують два основних клінічно значущих клітинних ефекта, які спостерігаються після опромінення: а) **втрата функції** і б) **втрата репродуктивної здатності**.

Втрата функції. Опромінення може привести до втрати клітиною своїх специфічних функцій. При низьких дозах опромінення втрата клітинної функції малоімовірна. При високих дозах, однак, радіаційна втрата специфічних функцій зростання чи захисних функцій реальна і може навіть призвести до клінічно значущої хворобливості. Специфічні підкласи втрати клітинної функції: а) **радіаційний мутагенез і канцерогенез** та б) **інтерфазна клітинна загибель**.

Радіаційний мутагенез і канцерогенез. Через вплив на структуру ДНК радіація збільшує ризик генетичних мутацій. Доза радіації, яка подвоює частоту спонтанних мутацій, оцінюється в 1 Гр. Радіація також є канцерогеном, тобто здатна змінити функцію зростання клітини в такій мірі, що вона стає злоякісною. Канцерогенність радіації в дослідженнях у пробірці швидко зростає зі збільшенням дози приблизно до 1–3 Гр, потім зменшується при більш високих дозах.

Інтерфазна загибель клітин. Після опромінення деякі клітини, що отримали серйозну втрату функції відновлення, стають нездатними або обмежено здатними до поділу з наступною **інтерфазною смертю**, або **апоптозом**. Майже у всіх неподільних клітин, таких як зрілі нервові і м'язові клітини, втрата функції й інтерфазна смерть відбуваються тільки після впливу великих доз радіації (зазвичай, більш ніж 10 Гр). Лімфоцит же може пройти таку смерть після набагато меншої дози опромінення (менше 1 Гр).

Критичними мішенями в клітинах, що піддаються інтерфазній смерті, стають клітинні структури, такі як плазматичні мембрани, а не ДНК. Останні

дослідження показують, що інтерфазна смерть може відбуватися частіше і на проміжних рівнях доз і бути в значній мірі відповідальною за втрату функції.

Втрата репродуктивної здатності. Радіація впливає насамперед на здатність клітини ділитися, викликаючи «репродуктивну смерть». Це означає втрату здатності клітин давати життєздатне потомство, тобто здатності стійкого відтворення популяції. **Криві залежності виживаності клітин від дози** показують здатність клітин протистояти репродуктивній смерті. Такі криві виживання мають загальну форму, характерну для більшості клітин ссавців, незалежно це клітини пухлинні чи нормальних тканин (рисунок 4).

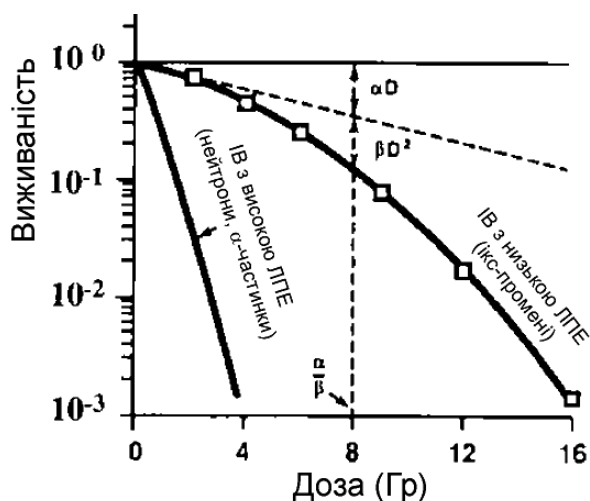


Рис.4. Ідеалізована крива радіаційної виживаності. Криві залежності виживаності клітин від дози опромінення показують здатність клітин протистояти репродуктивній смерті (L.R. Coia, 1994).

Початкова частина або "плече" кривої відображає суму збитків клітини, яка повинна акумулюватися до виникнення летального пошкодження. Ширина плеча сильно варіює і залежить від досліджуваної клітинної лінії. Клітини з чудовою здатністю акумулювати або ремонтувати радіаційні ушкодження мають криву виживання з великим плечем. У міру збільшення дози, крива випрямляється до лінії кута постійного нахилу, що відображає пряму логарифмічну залежність доза–реакція. Це співвідношення означає, що дане збільшення дози завжди призводить до однієї тієї ж фракційної загибелі клітин. Чим більш радіочутливі клітини, тим більш крутий ухил кривої і мале плече, в той час як радіорезистентні клітини мають менший ухил і велике плече.

Збережена частина клітин є однією з характеристик клітинної відповіді на опромінення, що може мати особливе клінічне значення.

Кілька важливих клітинних факторів, які можуть змінити криву виживання—доза для даної клітинної лінії:

1. **Природна радіочутливість.** Різницю в сім разів чутливості до радіації різних ліній пухлинних клітин людини презентує широкий діапазон різниці в ширині плеча і нахилі кривих виживання (рисунок 5). Ще більші відмінності в радіочутливості можна очікувати від паренхімальних клітин нормальних тканин. Ці відмінності існують, незважаючи на аналогічну кількість радіаційних мішеней (ДНК) в кожній клітині. Експресія онкогенів і її модуляція може відігравати важливу роль у питомій радіочутливості.

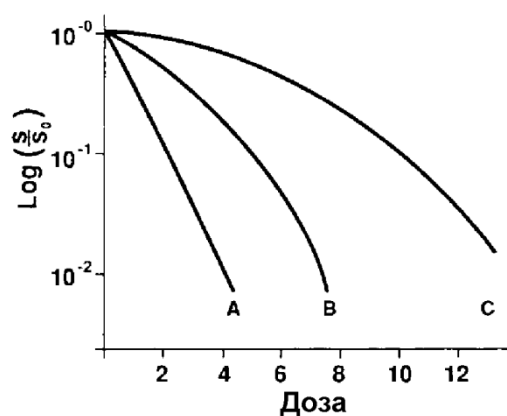


Рис. 5. Теоретичні криві виживання—доза трьох ліній клітин різної радіочутливості: А – нейробластома, В – рак ободової кишки, С – меланома (L.R. Coia, 1994).

2. **Кисень.** Кисень допомагає у продукуванні ушкодження клітин радіаційно індукованими вільними радикалами. Отже, гіпоксичні і аноксичні клітини відносно резистентні до традиційної ПТ (низька ЛПЕ). Відношення доз, необхідних для отримання загибелі гіпоксичних і аерованих клітин, носить назву **коефіцієнта кисневого підсилення** (ККП) і приблизно дорівнює трьом для випромінення з низькою ЛПЕ. Радіація з високою ЛПЕ більш ефективна у продукуванні клітинних ушкоджень і в цьому менше залежить від рівня кисню в тканині. В масивних пухлинах кровоток (перфузія) знижена в силу спотвореності ангиогенезу і відставання росту нових судин від росту пухлинних клітин, в результаті чого виникає гіпоксія пухлинних клітин, особливо в центрі пухлини, Спроби зменшити радіорезистентність гіпоксичних пухлинних клітин

включають використання «сенсibiliзаторів», які імітують дію кисню при ПТ. Разом з тим, під час курсу ПТ пухлини можуть реоксигенуватися по мірі радіаційної загибелі клітин, в результаті чого навантаження пухлинних клітин на судини зменшується і кисень стає більш доступним для решти життєздатних клітин.

3. Процеси клітинної репарації. Усунення *сублетального радіаційного ушкодження*. Ушкодження, які можуть бути ліквідовані клітиною, відомі як *сублетальні*. Більшість сублетальних ушкоджень усуваються протягом 6 годин після опромінення. Сублетальне ушкодження, за визначенням, не смертельне, але воно збільшує чутливість клітини до наступного опромінення. Якщо наступне опромінення слідує за попереднім протягом часу, недостатнього для адекватної репарації ушкодження, друге опромінення може стати летальним. Відмінність в можливостях репарації сублетального ушкодження клітинами нормальної тканини і пухлини використовується в розробці більш ефективних схем фракціонування.

4. Репарація потенційно летального радіаційного пошкодження. Деякі смертельні пошкодження клітини в умовах швидкої проліферації можуть бути усунені при неоптимальних або «збурених» умовах зростання. Таке пошкодження відмічається як *потенційно летальне*. Можливість усунення таких ушкоджень, ймовірно, важлива для нормальних тканин.

5. Залежність від фази клітинного циклу. *Життєвий цикл клітини (клітинний цикл)* складається з послідовних стадій (рисунок 6):

- *мітозу* (M) — процесу поділу клітини та
- *інтерфази*, яка поділяється на послідовні періоди:
 - *досинтетичний* (G1),
 - *синтетичний* (S) і
 - *післясинтетичний* (G2).

У синтетичний період відбувається процес синтезу ДНК.

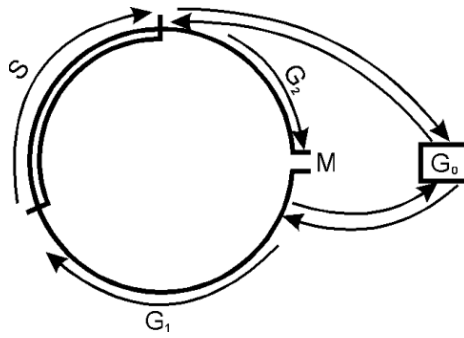


Рис. 6. Мітотичний цикл клітини. М — мітоз, G1 — досинтетичний період, S — період синтезу ДНК, G2 — післясинтетичний період, G0 — фаза спокою (клітина переходить в неї після завершення синтезу ДНК або по закінченні мітозу; у фазі спокою клітина перебуває допоки певний стимул не підштовхне її знову вступити в G2 чи G1 період)

Відносні часові терміни кожного періоду клітинного циклу варіюють відносно один одного і за цим показником розташовуються, зазвичай, у такій послідовності :

$$M < G_2 < S < G_1$$

У тканинах з активним оновленням (наприклад, епітелій ворсинок кишечника, кістковий мозок, шкіра тощо), а також у злоякісних пухлинах, клітини яких характеризуються високою проліферативною здатністю, термін клітинного циклу становить 10–48 годин: з них найкоротша — стадія М з тривалістю 30–60 хвилин, а найтриваліші — S і G1.

У малооновлюваних тканинах більшість клітин перебуває в G1-періоді, термін якого може сягати тижнів, місяців чи навіть років, як наприклад у ЦНС. Те ж саме спостерігається в окультних злоякісних пухлинах і латентних метастазах, які можуть клінічно проявитися через багато років після начебто вилікуваної пухлини. Зважаючи на цю обставину виділено додатковий період клітинного циклу — G0. Якщо клітина перебуває в такому стані, її прийнято вважати поза межами циклу, або у *фазі спокою*. Такі клітини є резервом репопуляції тканини на випадок загибелі з різних причин частини пулу клітин, наприклад, відновлення росту пухлини після лікування.

Відповідь клітини на опромінення залежить від фази клітинного циклу, в якому вона опромінюється. Клітини в мітозі (М) є найбільш чутливими; клітини в кінці синтезу нуклеїнових кислот (S) найменш чутливі. Відношення радіочутливостей клітини у фазах М і S може бути 2,5 або більше.

Рекомбінація (або **перерозподіл**) клітин в чутливих фазах клітинного циклу призведе до збільшення кількості загиблих клітин від даної дози опромінення. На жаль, залежність радіочутливості клітин від фази циклу важко використовувати в клінічній ПТ, оскільки ні пухлинні клітини, ні клітини нормальних тканин важко синхронізувати в фазах їх циклів.

6. *Стан клітинної проліферації*. Ще 1906 р. Бергоньє і Трибондо (Bergonie, Tribondeau) сформулювали закон, що став класичним:

«Ікс-промені діють на клітину з тим більшою інтенсивністю:

- чим більша її репродуктивна активність,
- чим більше вона буде поділятися протягом свого життя і
- чим менш певна їх морфологія і функція».

Фактично в цих положеннях в інтегрованій формі сформульовані найважливіші закономірності біологічної дії ІВ на клітинному рівні.

Клітини, як відомо, найбільш радіочутливі в стані активної проліферації і недиференційованості. Незважаючи на залежні від клітинного циклу відмінності в радіочутливості, зазначені вище, проліферуючі клітини чи остаточно диференційовані клітини більш чутливі ніж клітини в G0 фазі (це може бути пов'язане з **потенційно летальною дозою** – ПЛД). Швидко проліферуючі пухлини не можуть добре реагувати на звичайні графіки опромінювання – одна фракція в день, п'ять фракцій на тиждень, оскільки репопуляція обганяє загибель клітин. Потенційний час поділу (Tpot) злоякісної пухлини може бути прогностичним показником, тому що пухлини з коротким Tpot (наприклад, <4 днів) в цілому реагують слабкіше на традиційну ПТ, ніж пухлини з довгим Tpot (наприклад, >4 днів).

На основі роглянутих субклітинних (хімічних) і клітинних факторів, які модифікують післярадіаційне виживання, можна краще зрозуміти важливість потужності дози опромінювання в ефективності ПТ. У загальному випадку, коли зменшується потужність дози (наприклад, від 1 Гр/хв до 0,5 сГр/хв), істотно більше клітин виживає при опроміненні в однаковій дозі. Потужність дози важлива, оскільки сублетальні ушкодження усуваються під час

опромінювання при дуже низьких потужностях дози і відновлені клітини продовжують проліферацію.

Теоретично, можна було б бажати проводити опромінення пухлини з високою потужністю дози, а нормальних тканин – з низькою. Цей ефект частково здійснюється в інтерстиціальній і внутріпорожнинній брахітерапії, при яких потужність дози в пухлині значно вища, ніж в нормальній тканині. Проте, потужність дози і в пухлині при звичайній брахітерапії теж досить низька (0,5 сГр/хв.). Та все ж, інтерстиціальна брахітерапія з постійними імплантами, ймовірно, може переважати дистанційну радіотерапію за ефективністю за рахунок неперервності опромінення протягом довгого часу, чим вочевидь забезпечує вірогідність опромінення всіх пухлинних клітин в найбільш чутливі фази клітинного циклу і перетворення сублетальних ушкоджень клітин в летальні. Щонайменше, ці два фактори можуть нівелювати ефект швидкої проліферації клітин пухлини.

Брахітерапія з високою потужністю дози забезпечує опромінення пухлини з інтенсивністю на рівні 1 Гр/хв і цим може бути ефективнішою в лікуванні онкологічних захворювань (з одночасною щадністю нормальних тканин).

Багато з променевих реакцій клітини завершуються відновленням, позаяк вони є наслідком ураження структур, втрата яких або швидко репарується, або залишається непоміченою. Такі миттєві клітинні реакції називаються *фізіологічними*, або *кумулятивними ефектами опромінення*. Зазвичай, подібні реакції проявляються в найближчий час по опроміненні й згодом зникають. Найбільш універсальна з них — *затримка (пригнічення) клітинного поділу*, або *радіаційне блокування мітозів*. Тривалість затримки поділу залежить від дози опромінення і проявляється в усіх без винятку опромінених клітинах популяції, незалежно від подальшої долі кожної з них — виживе вона чи загине.

На схемі (рисунок 7) представлено хронологічну послідовність фізико-хімічних явищ в опромінених тканинах. На першому етапі (протягом перших

10^{-18} – 10^{-12} сек) відбуваються суто фізичні процеси поглинання енергії випромінювання шляхом іонізації і збудження атомів молекул середовища.

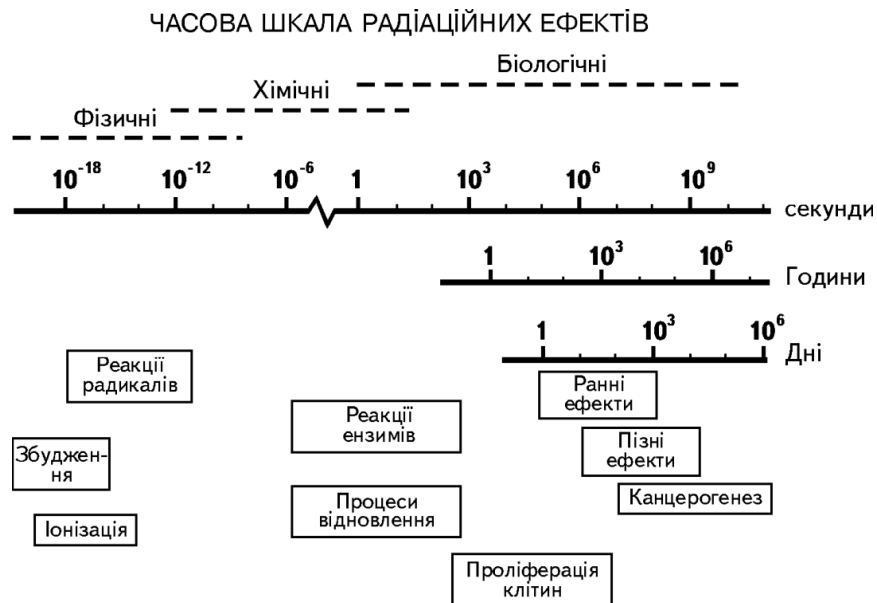


Рис. 7. Хронологічна послідовність фізико-хімічних і біологічних явищ у опромінених клітинах і тканинах

Потім через мілісекундний проміжок починаються радіохімічні реакції з утворенням вільних радикалів. Саме на цьому етапі починає діяти хімічний захист, з одного боку, і ефект кисневого підсилення майбутнього радіаційного ураження, з іншого. Наступний етап — початок ушкодження макромолекул, ензимні реакції і процеси репарації ушкоджень. Тривалість цього етапу (якщо опромінювання закінчилося) — секунди чи десятки хвилин: саме стільки часу необхідно, щоб усі утворені радикали прореагували з макромолекулами з розвитком відповідних наслідків для останніх (ушкодження генетичного матеріалу клітини, біохімічні ураження, можливі ранні фізіологічні ефекти). На цьому фактично закінчується ініціальний період фізико-хімічних змін в атомах і молекулах, і починають розвиватися суто патофізіологічні і патоморфологічні зміни:

- затримка поділу клітин,
- порушення обміну речовин,
- морфологічні ушкодження.

4. Реакції на опромінення тканин і органів

Якщо перейти від розгляду радіаційних подій в ізольованій клітині до рівня тканин чи організму, то виявиться, що всі явища істотно ускладнюються, що зумовлюється такими чинниками:

- не всі клітини уражаються рівною мірою,
- тканинний ефект не є сумою клітинних ефектів і
- з реакції сукупності тканин і організму в цілому важко, якщо взагалі можливо, виокремити різноманітні локальні ефекти і різновиди загальних реакцій.

Клітини тканин значною мірою залежні одна від одної й середовища. Фізіологічний і функціональний стан будь-якої клітини небайдужий не тільки для «сусідок», але й для всієї їх популяції у тканині. Добре відомо, наприклад, що загоювання рани забезпечується прискореним розмноженням залишкових клітин для заміщення втраченої частини, після чого темп клітинного поділу нормалізується. У механізмі таких стимулювальних і пригнічувальних впливів, яких зазнають клітини, беруть участь не тільки локальні фактори, але й системи загальної підтримки гомеостазу організму. Немає сумніву щодо участі тих же універсальних механізмів реалізації тканинних і системних реакцій на опромінення. Крім того, на тканинну радіочутливість великий вплив справляють й інші фактори, як-то ступінь кровозабезпечення, розмір опромінюваного об'єму тощо. Отже, радіочутливість тканини не слід розглядати тільки з позиції радіочутливості складових клітин, не беручи до уваги загальних морфологічних факторів. Все це, безумовно, ускладнює оцінку радіочутливості тканини, але не відкидає все ж провідної ролі цитокінетики, яка визначає тип і ступінь променевих реакцій на всіх рівнях біологічної організації.

У тканинах із статичною популяцією паренхімальних клітин (так звана *неоновлювана система*, наприклад, нейронів центральної нервової системи і клітин поперечно-смугастих м'язів) критичне ушкодження традиційно фракціонованим опроміненням, ймовірно, відбувається в судинній частині, тоді як паренхіматозні клітини таких тканин відносно радіорезистентні. Збільшення

проникності капілярів можна знайти вже при дозах менше 100 сГр. Патоморфологічно гостре ураження в таких тканинах характеризується судинною дилатацією, локалізованим набряком і запаленням. Хронічне ушкодження виглядає як звуження або оклюзія дрібних судин з фіброзом і часто зі зменшенням кількості паренхімальних клітин.

Тканини, паренхімальні клітини яких здатні до поділу під контролем гомеостазу (так звана **оновлююна система**), значних радіаційних ушкоджень часто зазнають як в популяції клітин паренхіми, так і в судинах. В оновлюваних системах зазвичай присутня клітинна рівновага, тобто продукування нових клітин врівноважує загибель чи міграцію зрілих клітин. Доза опромінення, яка викликає загибель більшості стовбурових клітин паренхіми, призводить до виснаження популяції функціонально зрілих клітин. Системи клітин з найкоротшим терміном оновлення (максимальна швидкість проліферації) страждають в найкоротший термін. **Репопуляція** стовбурових і зрілих клітин за допомогою залишка стовбурових клітин відіграє важливу роль у відновленні функції тканини після ПТ. В таблиці 2 наведено приблизний час оновлення популяції паренхімних клітин в деяких оновлюваних системах.

Таблиця 2. Приблизний час оновлення

Система	Час оновлення
Кров	
еритроцити	120 днів
гранулоцити	10 годин
лімфоцити	Від днів до років
ШКТ (епітелій)	
порожнина рота	5 днів
шлунок	3–9 днів
тонка кишка	1,5 дні
ободова кишка	10 днів
Шкіра	20 днів
Дихальна система	
епітелій трахеї	50 днів
клітини альвеол	10–30 днів
Сечовий міхур	50 днів
Яєчки	20 днів
Око рогівка	7 днів

Порівняння радіочутливості окремих тканин необхідно робити тільки на підставі адекватних критеріїв. Наприклад, кістковий мозок і печінка дуже різні за радіочутливістю, разом з тим можна бачити в їх клітинах майже однакову кількість хромосомних аберацій за еквівалентних доз опромінення. Проте при порівнянні віддалених наслідків променевої дії на ці органи бачимо разючі відмінності. Отже, поняття радіочутливості тканин чи органів вельми відносне. Загальну ж радіочутливість організму необхідно прирівняти до радіочутливості кісткового мозку, бо для загибелі організму достатньо радіаційної анаплазії останнього.

Кривими виживаність–доза можна користуватися для порівняння радіочутливості тканин цілісного організму (наприклад, людини), проводячи дослідження на культурах ізольованих клітин, взятих із різних типів тканин. Саме в таких експериментах було створено для організму людини практично важливий ряд із тканин та органів у порядку зменшення їх радіочутливості: 1) зародок, 2) плід, 3) лімфоїдні клітини, 4) кістковий мозок, 5) епітелій травного тракту, 6) яєчники, 7) яєчка, 8) ендотелій капілярів, 9) епітелій слинних залоз, 10) епітелій волосяних фолікулів, 11) зони росту кісток, 12) грудні залози, 13) кришталіки, 14) потові і сальні залози, 15) епідерміс, 16) печінка, нирки, 17) кістки дорослих, 18) хрящі, 19) епітелій легеневих альвеол, 20) ЦНС, 21) м'язи.

Але існує також ранжування радіочутливості тканин за іншими критеріями, а саме за функціонально-морфологічними їх відгуками на опромінення в цілісному організмі. Відмінність ряду радіочутливості тканин за таким критерієм від уже наведеного полягає в тому, що ЦНС, надниркові та щитоподібна залози і вегетативна нервова система стоять зразу ж після зародка і плоду.

Кістковий мозок має вельми високу радіочутливість. Ураження системи кровотворення того чи іншого ступеня як типове явище спостерігається завжди після загального опромінення і навіть локального, зокрема при променевої терапії онкологічних захворювань. Як відомо, головне призначення кісткового мозку – продукування зрілих високодиференційованих клітин крові. У нормі

вибування кожної клітини периферичної крові чи в іншому осередку організму компенсується утворенням в середньому однієї аналогічної клітини в кістковому мозку. Пройшовши один чи кілька поділів, клітина поступово диференціюється, втрачає здатність до подальшого поділу і входить у **непродіферуючий пул**, де остаточно дозріває і стає функціонально повноцінною, в стані максимальної підготовленості до заміщення тієї клітини крові, що вибула із функціонування за будь-яких обставин. Таким шляхом функціонуюча система самопідтримується, постійно заміщуючи втрати, які стають своєрідним стимулом активації всіх попередніх стадій розвитку спеціалізованих клітин, внаслідок чого здійснюється **перманентне клітинне оновлення організму**.

Під впливом опромінення в будь-якій клітинній системі оновлення виникають порушення динамічної рівноваги між окремими пулами клітин, спричиняючи функціональні розлади в самій системі і, вочевидь, відповідні наслідки для організму. Якісне уявлення про механізми таких порушень можна отримати з аналізу реакцій опромінених ізольованих клітин, закономірності яких зберігаються і для тканинних систем цілісного організму. Це базові радіобіологічні реакції клітин, що визначають типові порушення кожної системи оновлення:

- тимчасове призупинення поділу всіх клітин, незалежно від наступної долі кожної з них – виживе вона чи ні;
- загибель малодиференційованих клітин і тих, що перебувають у стадії поділу;
- мінімальні зміни тривалості процесу клітинного дозрівання, а також часу життя більшості зрілих клітин і швидкості притоку їх у функціональний пул.

У результаті три пули клітин – стовбурових, клітин у поділі і дозріваючих – спустошуються зразу і швидко (найближчі дні після опромінення), а пул зрілих функціонуючих спустошується поступово, пізніше, коли їх природні втрати перестають компенсуватися зі спустошених попередніх пулів. Саме з

цієї причини при опроміненні у дозах до 10 Гр в організмі розвивається типовий *кістковомозковий синдром*.

Розглянуті механізми радіаційних уражень системи кровотворення типові для всіх систем клітинного оновлення, зокрема клітин травної системи, в якій за аналогічним сценарієм розвивається *кишковий синдром* радіаційного ураження.

Загальні радіаційні реакції ссавців як функція дози і часу визначаються чотирма кардинальними параметрами клітинних популяцій:

- розміром пулу стовбурових клітин;
- радіочутливістю і здатністю клітин до наступного відновлення;
- клітинною проліферацією і
- терміном функціонування зрілих елементів.

Врахування цих чинників дає можливість досить надійно прогнозувати розвиток подій після опромінення окремих ділянок тіла, якщо визначено параметри опромінених тканин.

Реакції тканини класифікуються на *ранні (гострі)*, тобто такі, що відбуваються під час або невдовзі по курсу опромінення (протягом не більше трьох місяців), і *пізні*, що, зазвичай, відбуваються через три і більше місяців (іноді через роки) після завершення опромінення. Існує різниця між ранніми і пізніми реакціями: а) не всі ранні реакції переходять в пізні, і не всім пізнім реакціям передують ранні; б) тяжкість пізніх реакцій більшою мірою залежить від фракційної дози, ніж тяжкість гострих.

Коли загальний час лікування дуже короткий (неповна репарація) або занадто довгий (дозволяє проліферацію або повільне відновлення), то час стає важливим фактором. Робляться спроби використання в ПТ залежності від часу цих відносин. Для пізніх реакцій тканин виявляється мала часова залежність. На відміну від цього, загальний час лікування має важливе значення у виникненні ранніх реакцій тканин (і деяких пухлин). Крім того, серед тих клітин, що вижили, опромінення може викликати скорочення часу клітинного циклу. Це прискорення репопуляції спостерігається при ПТ плоскоклітинного

раку голови та шиї, де клонногенна репопуляція прискорюється приблизно через 28 днів після початку опромінювання. Можна оцінити, що потрібні додаткові 0,6 Гр на день для компенсації прискорення репопуляції. Отже, лікування повинно бути завершено в найкоротші терміни і без перерв.

При тотальному опроміненні багатоклітинного організму в багатьох тканинах можна виявити не загибель клітин, а зміни їх функцій, появу в тканині кількісних і якісних зрушень у складі метаболітів. Останні, діючи на нервові рецептори і розповсюджуючись гуморальним шляхом, викликають глибокі зміни в нейрогуморальній регуляції обміну речовин і, як результат, **генералізацію патофізіологічних порушень** (так звана «дія на відстані»). Зміна обміну речовин у залозах внутрішньої секреції спричиняє викид у кровотік неадекватної кількості гормонів, що викликає порушення білкового, вуглеводного і ліпідного обмінів. Одну з універсальних і специфічних рис радіаційного ураження цілісного організму становить **генералізоване підвищення проникності гісто-гематичних бар'єрів** в усіх без винятку тканинах і органах, зокрема **гемато-енцефалічного**, наслідком чого стає дезорганізація регуляції обміну речовин між клітинами і позаклітинним середовищем, зміна лужно-кислотної і електролітної рівноваги у тканинах і крові.

Залози внутрішньої секреції радіорезистентні, хоча при загальному опроміненні їх реакції загальновідомі. Але важко встановити, чи є ці реакції результатом ураження безпосередньо клітин залози, чи відображенням реакції ендокринних залоз на дію радіації на інші системи і весь організм. Можна припускати, що порушення балансу гормонів, особливо щитоподібної залози, після загального опромінення можуть бути наслідком відомої реакції гіпоталамо-гіпофізарної системи, зважаючи на тісний зв'язок між тиро-, адрено- і гонадотропними гормонами гіпофіза.

5. Пострадіаційне відновлення тканин

Радіаційні ушкодження частково, залежно від дози опромінення, репаруються. Така спроможність тканин, органів чи організму пов'язана зі

здатністю клітин до усунення ушкоджень, спричинених опроміненням. Феномен пострадіаційного відновлення зумовлений тим, що за певних умов летальні ушкодження клітини можуть бути ліквідовані системами репарації. Наприклад, доза опромінення ікс-променями в 0,7 Гр викликає певного ступеня еритему шкіри. Щоб викликати таку ж еритему двома опроміненнями з інтервалом між ними в 24 години, кожна доза з цих двох опромінь має бути 0,535 Гр, тобто в сумі становити 1,07 Гр. Отже, вочевидь за 24 години між опромінюваннями відбувається часткове відновлення після дії першої дози. Позаяк друге опромінення в 0,535 Гр викликає еритему такого ж ступеня, як і доза одноразового опромінення в 0,7 Гр, то це означає, що від першого з двох опромінь через 24-годинний інтервал «залишилося» тільки 0,165 Гр, і, таким чином, шкіра відновилася від дії 0,37 Гр першого з двох опромінь.

Проте, якщо клітини загинули, ушкодження може бути усуненим тільки шляхом заміни їх новими. Одним із факторів виживання організму після опромінення у високій дозі стає наявність залишку життєздатних стовбурових клітин критичних систем — кровотворної, травної, імунної. Зокрема, лікувальний ефект трансплантації кісткового мозку визначається виключно наявністю в ньому стовбурових клітин.

Стан сталої динамічної рівноваги будь-якої клітинної популяції в живому організмі, необхідної для нормальної життєдіяльності, підтримується системами оновлення клітин. Втрата частини клітин у системі з будь-якої причини, зокрема внаслідок опромінення, відновлюється виникненням відповідної кількості нових. Клітини кожного типу мають свою характерну середню тривалість життєвого циклу і відповідно різняться темпом оновлення. Отже, дорослий організм постійно перебуває в стані строго збалансованого клітинного самооновлення, яке відбувається неперервно в низці його життєво важливих систем. Щохвилино в кожній з них відмирають десятки і сотні тисяч «віджилих» клітин, які замінюються новими, готовими через точно визначений термін «пожертвувати» собою, і так — до кінця життя організму. Ця стійка рівновага системи клітинного самооновлення, надто важлива для надійної

підтримки життєздатності організму за будь-яких обставин, називається *клітинним гомеостазом*. Фаза відновлення після опромінення забезпечується невеликим залишком життєздатних стовбурових клітин, які після спустошення можуть проявляти здатність до необмеженого розмноження. При цьому вони продукують не тільки собі подібні клітини для поповнення власного пулу, але і клітинні елементи, необхідні для репопуляції диференційованих клітин. Через те, що на ці процеси потрібен час, відновлення клітинного складу тканини затримується, і перший етап початку відновлення відбувається повільно.

Якщо дозу опромінення розділити на кілька фракцій, її біологічна ефективність зменшується. Це зумовлюється двома головними чинниками: а) репарацією сублетальних ушкоджень у проміжок часу між фракціями і б) заміною летально ушкоджених клітин репопуляцією збережених.

Заміна клітин може здійснюватися також міграцією здорових клітин із неопромінених ділянок.

6. Реакція пухлини на опромінення

Вище були розглянуті фактори виживання клітин і тканин після опромінення. Оскільки ПТ значною мірою призначається для лікування злоякісних пухлин, слід окремо розглянути, як ці фактори співвідносяться з задачами радіаційної онкології щодо контролю пухлини.

Можливість знищення пухлини значною мірою залежить від її об'єму і радіочутливості. *Репарація, репопуляція, реоксигенація і рекомбінація* (відомі як чотири Р радіобіології) відіграють різні ролі в реакції пухлини на опромінення. Багато й інших чинників, зокрема фракція росту пухлини і фактор втрати клітин, також іграють в цьому важливу роль.

Розмір пухлини вочевидь має істотне значення для визначення виліковності пухлини променевою терапією. Оскільки радіаційна загибель клітин зазвичай є експоненціальною функцією дози, для викорінення мікроскопічної пухлини ($<10^6$ клітин) необхідні менша кількість фракцій і більш низька сумарна доза, ніж для пухлини в 1 кг (10^{12} клітин). Залежність між дозою опромінення та ймовірністю контролю пухлини являє собою S-подібну

криву. Вплив розміру пухлини на ймовірність контролю пухлини ілюструється кривою на рисунку 8.

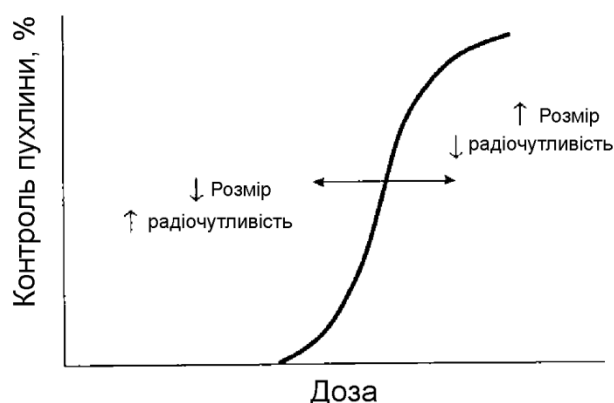


Рис. 8. S-подібна крива контролю пухлини як функція дози. Відмінності в розмірі чи радіочутливості пухлини можуть зрушувати криву ліворуч чи праворуч, як показано (L.R. Coia, 1994).

Як добре відомо, існує широкий діапазон радіочутливості пухлин. Найбільш чутливі до опромінення лейкози, лімфоми, семіноми і дисгерміноми, а найменш чутливими є меланоми і гліоми. Треба звернути увагу, що радіочутливість і радіорезистентність поняття відносні, і що можна убити радіацією велику кількість навіть «радіорезистентних» клітин, даючи достатньо високу дозу опромінення.

Імовірність контролю пухлини. За визначенням, пухлина контролюється, якщо виживають не клоногенні клітини; пухлина не контролюється, якщо виживає хоча б одна клоногенна клітина. Використання спрощеної моделі для передбачення ймовірності контролю пухлини після заданої дози опромінення передбачає знання двох параметрів: а) фракція виживання клітин пухлини (SF) і б) вихідна кількість клітин у пухлині (N). Імовірність нульової виживаності клітин (вірогідність вилікування пухлини) для конкретної пухлини визначається статистикою Пуассона.

Реоксигенація лише одна з 4 «Р», яка відбувається в пухлинах, але не в нормальних тканинах. Нормальні тканини не містять або містять надто мало гіпоксичних клітин, тоді як пухлини їх можуть містити 5-20% або і більше через обмежену довжину дифузії кисню (близько 180 нм) і неадекватність кровопостачання. Ступінь реоксигенації клітин пухлини під час курсу опромінювання визначає можливість їх знищення радіацією.

Радіочутливість пухлини. Радіокурабельність пухлини залежить не тільки від її радіочутливості, а й від толерантності нормальної тканини. Терапевтичне відношення (ТВ) є мірою радіокурабельності пухлини і описується наступним співвідношенням:

$$ТВ = (ТДТ) / (ЛДП) \quad (2)$$

де ТДТ – толерантна доза тканини, ЛДП – летальна доза пухлини.

Концепція **терапевтичного відношення** є надто важливою в клінічній променевої терапії, але, на жаль, рідко точно відоме певне числове значення ТВ для пари даної пухлини і нормальної тканини. Метою **лікувальної** (радикальної) ПТ є отримання повної ліквідації місцевої пухлини без неприйнятних ускладнень. Радіаційний онколог намагається емпірично використовувати таку дозу радіації, яка буде, на його думку, максимізувати контроль пухлини і мінімізувати (або тримати в прийнятних межах) ризик істотних ускладнень, як це показано на рисунку 9.

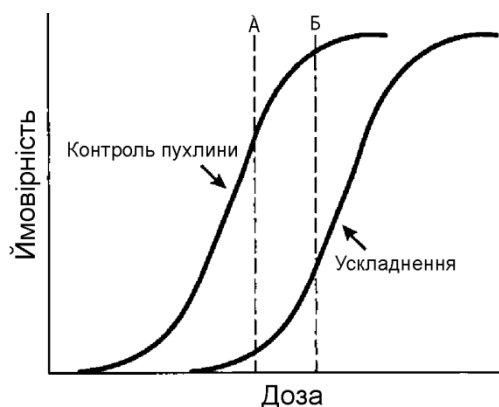


Рис. 9. S-подібна крива контролю пухлини і ускладнень. А – доза контролю пухлини з мінімальною ймовірністю ускладнень. Б – доза максимального контролю пухлини з істотними ускладненнями (L.R. Coia, 1994)..

Фракціонування час–доза. Високу дозу не можна давати в нормальній тканині за невелику кількість фракцій протягом короткого часу із-за сильної гострої реакції, яку викличе такий графік опромінювання. Тому опромінювання проводиться з більшою кількістю фракцій протягом більш тривалого часу загального курсу лікування. На додаток до зниження гострих ефектів такий розклад лікування призводить до зниження і пізніх реакцій.

Як зазначалося вище, ефекти лікування на тканини є відносно незалежними від загального часу курсу, але істотно залежать від розміру фракції, так що більша кількість фракцій дає ще більший ефект зниження пізніх реакцій тканин. Ця щадність нормальних тканин, пов'язана з фракціонуванням, зумовлена головним чином репарацією сублетальних ушкоджень між фракціями і репопуляцією. Що ж до пухлини, то вона також може репаруватися і проліферувати під час фракціонування. Однак, на відміну від більшості нормальних тканин, реоксигенація між фракціями підвищує чутливість пухлини до радіації. Всі режими фракціонування дози повинні враховувати як ранні і пізні реакції нормальних тканин, так і реакції пухлини.

Традиційне (звичайне) фракціонування використовує одне опромінення (одну фракцію) на день, зазвичай, при розмірі дози 1.8-2.5 Гр п'ять разів на тиждень з понеділка по п'ятницю.

Гіперфракціонування в усіх варіантах прагне знизити пізні реакції і збільшити відповідь пухлини, даючи кілька фракцій на день (зазвичай, дві або три фракції, розділені, щонайменше, шістьма годинами). Якщо загальна доза обмежує пізню толерантність тканини, тоді вона може бути збільшена при гіперфракціонуванні, тим самим збільшуючи ймовірність контролю пухлини.

Прискорені режими фракціонування скорочують загальний час лікування. Це збільшує гострі ефекти опромінення, але також збільшує загибель клітин пухлини шляхом запобігання проліферації клітин, яка може виникнути під час тривалого часу лікування. Для того, щоб мати збільшення загибелі пухлинних клітин зі зменшенням пізніх ефектів використовується прискорене **гіперфракціонування** (тобто багаторазові щоденні процедури протягом коротшого загального часу). Потенційною пасткою прискореного фракціонування є вірогідність виникнення необхідності робити перерву в лікуванні, щоб лікувати гострі реакції тканин, і, таким чином, також потенційно дозволити пухлині проліферацію, що нівелює більшу частину очікуваної вигоди. Оптимізувати таке фракціонування можна, оцінивши час подвоєння пухлинних клітин. Якщо цей час подвоєння коротший, ніж п'ять днів (як у

лімфоми Беркітта), короткий загальний час з прискореним режимом фракціонування буде більш ймовірно забезпечувати контроль пухлини порівнянно зі звичайним або чисто гіперфракціонованим режимами. З іншого боку, прискорене гіперфракціонування не дає ніяких переваг при лікуванні пухлин з тривалим часом подвоєння.

7. Біологічні основи ПТ непухлинних захворювань

В основі лікувальної ефективності ПТ при непухлинних захворюваннях лежать п'ять властивостей радіації:

- знеболювальна,
- протизапальна,
- протиалергічна (десенсибілізація),
- підвищення проникності судин і
- абляція.

Перші чотири властивості проявляються вже при дозах локального сумарного опромінення в 1–5 Гр, абляція ж функції клітин виявляється при дозах, які сягають мінімальних значень, застосовуваних при лікуванні злоякісних пухлин. Отже, при таких рівнях опромінювання загибель клітин, що є основною метою ПТ в онкологічній практиці, якщо і відбувається, то скоріше як виключення.

8. Стохастичні ефекти радіації

Стохастичні ефекти ІВ — це генні мутації, поява яких у *статевих клітинах* (яйцеклітинах чи сперматозоїдах) викликає *уроджені вади* розвитку (тератогенний ефект) від необтяжливого дальтонізму до таких тяжких станів, як синдром Дауна, хорея Гентінгтона тощо. Уроджені вади можуть бути пов'язані також з опроміненням *in utero* зародка. Крім уроджених соматичних вад після опромінення ембріона може спостерігатися затримка розумового розвитку.

Інша форма стохастичних ефектів спостерігається після опромінення *соматичних клітин* — в них ІВ викликають *бластотрансформацію*, тобто переродження диференційованих клітин на недиференційовані з втратою

контролю розмноження, що клінічно проявляється у вигляді злоякісних пухлин. Цей стохастичний ефект має назву *канцерогенного ефекту радіації*.

Морфологічний тип таких *радіоіндукованих пухлин* залежить від морфологічного типу «материнської», тобто вихідної клітини, яка зазнала мутації і, як наслідок, дала початок злоякісному росту. Із клітин епітеліального походження розвиваються карциноми різних морфологічних варіантів, мезенхімальні ж клітини дають початок саркомам. Лейкози, похідні клітин кровотворних тканин, найбільш часті серед усіх радіондукованих пухлин.

Розвиток радіоіндукованих пухлин після терапевтичного опромінення, на жаль, не рідка подія, яка відноситься до класу пізніх ускладнень ПТ. Оскільки у вилікованих онкологічних хворих може бути генетична схильність до виникнення нових (других первинних) злоякісних пухлин, визначити чи це друга первинна пухлину чи радіоіндукована здається задачею нерозв'язною. Однак можна стверджувати, що поява пухлини в тканинах опромінюваної ділянки може зі значною мірою вірогідності свідчити про її радіоіндукованість.