

CARCINOGENESIS AFTER IONISING IRRADIATION

КАРЦИНОГЕНЕЗ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

C. Streffer

Institute for Radiation Biology
University of Essen, D-45122 Essen, Germany

К. Штреффер

Институт радиационной биологии
Эссенский Университет, D-45122, Эссен, Германия

Epidemiological studies after exposures to ionising radiation have been performed with large numbers of individuals. The main studies have been performed with the survivors of the atomic bombing in Hiroshima and Nagasaki, with persons who received radiation exposures from medical indications (therapy and diagnostics) and with populations with high exposures from natural sources. The main studies for the evaluation of risk factors are coming from Hiroshima and Nagasaki (Pierce D.A. et al., 1996). There have been published studies on the incidence as well as on mortality of cancer and it has been shown that the relative risk of various cancer entities is very different. The highest relative risk is observed for leukaemia (relative risk: 5–6 per Sv), for breast cancer, thyroid cancer (incidence), for lung cancer as well as some cancers of the gastrointestinal tract.

In these studies it has been found that a significant increase of cancer occurs after a whole body radiation dose of around 100 mSv and higher (Thompson D.E. et al., 1994). At lower doses a significant increase of cancer mortality can only be observed if sensitive groups have been studied (young children). With a population of all age groups radiation effects around 100 mSv and lower occur only in such a low range that the radiation effect is smaller than the 95% confidence intervals of the spontaneous rate of cancer mortality, as the rate of cancer varies with time, region and other factors. Therefore the radiation effect cannot be measured in this low dose range. For these reasons it has frequently been discussed whether a threshold dose exists for the radiation induced cancer risk in the low dose range. The following arguments are brought forward in this connection (Streffer C., 1997a):

1. Radiation induced DNA-damage is repaired very efficiently and therefore the probability for the occurrence of radiation induced cancer is reduced.
2. Adaptive processes which have been caused by small radiation doses increased the cellular resistance and therefore no radiation effects are seen in the low dose range.

Эффекты воздействия ионизирующих излучений на организм изучены при проведении эпидемиологических исследований на многочисленных контингентах людей. Основные исследования проведены среди лиц, выживших после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки; облученных по медицинским показаниям (терапевтическое или диагностическое облучение) и проживающих в зонах с повышенным радиационным фоном. Основные исследования, посвященные оценке факторов риска, проведены в Хиросиме и Нагасаки (Pierce D.A. et al., 1996). Опубликованы данные о частоте и смертности от злокачественных новообразований. Относительные риски развития различных злокачественных заболеваний значительно отличаются. Наибольший относительный риск возникновения лейкемии (5–6 на 3в), рака груди, щитовидной железы, легких и некоторых форм рака пищеварительного тракта.

Обнаружено, что вследствие облучения всего тела в дозе около 100 мЗв и более значительно повышается частота развития рака (Thompson D.E. et al., 1994). Значительное повышение смертности вследствие рака, обусловленного облучением в меньших дозах, можно отмечать только при исследовании чувствительных групп (дети младшего возраста). В популяции, включающей все возрастные группы, эффекты облучения в дозах 100 мЗв и менее развиваются так редко, что они не превышают 95% интервала достоверности частоты смерти от спонтанного рака, так как частота рака зависит от времени и региона исследования, а также других факторов. Таким образом, радиационные эффекты не могут быть оценены при малых дозах. Поэтому часто возникают дискуссии о наличии порога развития рака при облучении в малых дозах. В нашем исследовании (Streffer C., 1997a) обоснованы следующие положения:

1. Радиационно-индуцированные повреждения ДНК эффективно восстанавливаются и вероятность развития радиационно-индуцированного рака снижается.
2. Адаптивный процесс, вызванный малыми дозами облучения повышает клеточную резистентность и поэтому воздействие малых доз не приводит к развитию радиационных эффектов.

3. Apoptotic processes remove damaged cells from the irradiated tissues and therefore the probability for cancer risk decreases.

4. For the development of cancer several mutational steps are necessary. These phenomena lead to a reduction of the probability for radiation induced cancer rates.

On the other hand many cellular and molecular biological studies have demonstrated that a linear dose—effect curve without a threshold dose holds true for the induction of chromosomal aberrations and radiation damage to the DNA. Although DNA damage is apparently involved in this initiation of cancer induction an increased DNA-repair will only decrease the slope of the dose-effect-curve but will not lead to a threshold. For adaptive response it has been shown that very distinct and defined experimental conditions have to be used in order that an adaptive response can be observed. Further the genetic predisposition is very important in this connection. Therefore adaptive response is not a general principle for radiation effects. For apoptosis there exists no evidence that it really can avoid cancer with a strong efficiency. Under these circumstances a linear dose—effect curve without a threshold remains as the best description of cancer risk in the low dose range although this risk cannot be measured by epidemiological studies as pointed out above. From such a dose—effect curve risk factors can be evaluated. Mainly on the basis of the studies in Hiroshima and Nagasaki a risk factor of 10^{-1} Sv^{-1} has been estimated for acute radiation exposure (UNSCEAR, 1988) and of $5 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ for chronic exposures (ICRP Publication 60).

In a number of studies it has been clearly shown that especially for mammary carcinomas as well as for thyroid cancers a strong age dependence exists. Children and young persons are more radiosensitive with respect to cancer induction than older persons. This has been shown for survivors in Hiroshima and Nagasaki, for a number of patient groups and also for the children with thyroid cancers after the reactor accident in Chernobyl. The dose—effect relationship in these very radiosensitive groups clearly support the linear dose concept without a threshold (UNSCEAR, 1994).

Further it has been shown during the last two decades that a number of persons have a high radiosensitivity which is coupled to genetic predisposition (Streffler C., 1997b). A number of genetic syndromes have been described. In these patients a repair deficiency and changes in cell cycle regulations can be observed which support the development of a cancer induction. In these patients the cancer risk can be increased by a factor of 5 to 10. However these studies have not been performed with low radiation doses up to now. Most information originates from studies of secondary cancers after radiotherapy for primary childhood cancer (retinoblastoma, Wilms-tumour, Morbus-Hogkin).

3. Вследствие апоптоза удаляются поврежденные клетки из облученных тканей и, следовательно, снижается риск развития рака.

4. Для развития рака необходимо несколько мутаций. За счет данного феномена снижается возможность развития радиационно-индуцированного рака.

С другой стороны, результаты многих исследований, проведенных на клеточном и молекулярном уровнях, свидетельствуют, что для индукции хромосомных аберраций и радиационного повреждения ДНК существует беспороговая линейная зависимость доза—эффект. Хотя повреждение ДНК, вероятно, вовлекается в инициацию индукции рака, повышение репарации ДНК приводит к уменьшению угла наклона линии зависимости доза—эффект, но не к возникновению порога. Для развития адаптивного ответа необходимы особые условия. В этой связи важным фактором является и генетическая предрасположенность. Следовательно, адаптивный ответ не относится к общим механизмам развития радиационных эффектов. Также не доказано, что апоптоз предотвращает развитие рака. В связи с этим беспороговая линейная зависимость доза—эффект наилучшим образом характеризует риск развития рака при малых дозах, хотя этот риск и не может быть измерен при эпидемиологических исследованиях. По данным зависимости доза—эффект можно оценить факторы риска. По результатам исследований, проведенных главным образом в Хиросиме и Нагасаки, оценены факторы риска: 10^{-1} Зв^{-1} — для острого облучения (UNSCEAR, 1988) и $5 \cdot 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ — для хронического (ICRP Publication 60).

В ряде исследований выявлена жесткая зависимость развития рака груди и щитовидной железы от возраста. Дети и подростки являются более радиочувствительными в отношении развития рака, чем лица старшего возраста. Эти данные получены при исследовании жертв атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки, групп пациентов, а также детей, больных раком щитовидной железы, развившемся после Чернобыльской аварии. Связь между дозой и эффектом в высокорadiочувствительных группах подтверждает беспороговую линейную концепцию зависимости доза—эффект (UNSCEAR, 1994).

По данным, опубликованным за последние 20 лет, в ряде случаев выявляют генетическую предрасположенность к высокой радиочувствительности (Streffler C., 1997b). Описан ряд генетических синдромов. У таких пациентов наблюдают снижение репаративных возможностей и изменения регуляции клеточного цикла, что способствует индукции рака. Риск развития рака может повышаться в 5–10 раз. Однако подобные исследования не проводили при облучении в малых дозах. Большинство данных получены при обследовании больных вторичным раком, возникшим после проведенной радиотерапии по поводу развившихся в детстве ретинобластомы, опухоли Вильмса, болезни Ходжкина.

The described mechanisms are supported by cellular and molecular studies on cells from those patients with a genetic predisposition *in vitro*. Experimental studies have also demonstrated that genetic instability can be induced after irradiation. In most cases these studies have been performed with chromosomal aberration. It has been found that such chromosomal aberration are formed many cell generation later than the radiation exposure had occurred. The mechanism of the induction of genomic instability is unclear up to now. However, it could be very powerful mechanism for the induction of cancer.

It is generally accepted today that the development of cancer is a multistep mutational event. Therefore it appears very plausible that the induction of genomic instability increases the mutation frequency in damaged cells and therefore can promote the further steps for cancer development. The evaluation of these mechanisms are certainly very desirable in order to solve the open questions for the induction of cancer. The most urgent problem certainly is the question of a threshold, as all risk estimates in the low dose range are based on this concept. Risk estimates could be further facilitated by specific mutation patterns after radiation exposures and their recognition. Studies with thyroid cancer (*RET*-rearrangements) and bronchial carcinomas (p53 mutations) give some indications.

Эти механизмы подтверждаются данными исследований на клеточном и молекулярном уровнях *in vitro* у пациентов с генетической предрасположенностью. В эксперименте установлено, что генетическая нестабильность может индуцироваться после облучения. В большинстве случаев наблюдали хромосомные aberrации. Эти хромосомные aberrации формируются многими клеточными генерациями в отдаленный период после облучения. Механизм индукции нестабильности генома до сих пор неясен. Однако он может оказаться весьма значительным для индукции рака.

Признано, что развитие рака является многоступенчатым процессом мутаций. Таким образом, очень вероятно, что индукция нестабильности генома повышает возникновение частоты мутаций в поврежденных клетках и таким образом может способствовать дальнейшему развитию рака. Оценка этих механизмов является несомненно очень важной для решения вопросов о причинах индукции рака. Наиболее остро стоит вопрос о пороге, поскольку все риски при малых дозах основываются на данной концепции. Облегчить оценку риска в дальнейшем можно за счет выявления специфического характера мутаций, возникших после облучения. Результаты исследования рака щитовидной железы (*RET*-перестройки) и рака бронхов (мутация гена p53) дают для этого некоторые основания.

REFERENCES

ICRP Publication 60. Radiation protection 1990: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP). Pergamon Press, New York, 1991, 197 p.

Pampfer S., Streffer C. Increased chromosome aberrations levels in cells from mouse fetuses after zygote X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1989, 55: 85–92.

Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., Vaeth M., Mabuchi K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 23, Part I. *Cancer: 1950–1990, Radiat. Res.*, 1996, 146, 1–27.

Streffer C. Threshold dose for carcinogenesis: what is the evidence? In: D.T. Goodhead, P. O'Neill,

H.G. Menzel (Eds.). *Microdosimetry. An Interdisciplinary Approach*. The Royal Society for Chemistry, 1997a, pp. 217–224.

Streffer C. Genetische prädisposition und strahlenempfindlichkeit bei normalen gewebe. *Strahlenther. Onkol.*, 1997b, 173, 462–468.

Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E., Soda M., Tokunaga M., Ocbikubo S., Sugimoto S., Ikeda T., Terasaki M., Izumi S., Preston D.L. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumours, 1958–1987. *Radiat. Res.*, 1994, 137, 17–67.

UNSCEAR: Sources, Effects of Ionizing Radiation. United Nations, New York, 1988.

UNSCEAR: Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations, New York, 1994.