

## Κεφάλαιο 6

# Καρκινογένεση εξ ακτινοθεραπείας και σύνδρομα ραδιοευαισθητοποίησης

### Β. Τάραντο

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρκινογένεση οφείλεται στην επίδραση επάνω στο κύτταρο και ιδιαίτερα στο DNA αυτού τριών βλαπτικών παραγόντων. Των χημικών παραγόντων και κυρίως των αλκυλιούχων ενώσεων των διαφόρων ιών όπως του HPV, του Epstein-Barr κλπ και της ακτινοβολίας.

Είναι γνωστό από παλαιά ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία προκαλεί βλάβες στο DNA των κυττάρων. Μερικές από τις βλάβες αυτές δεν είναι ανατάξιμες με αποτέλεσμα το κύτταρο να οδηγείται σταδιακά σε θάνατο. Η μη ανατάξιμη βλάβη τμήματος του DNA είναι δυνατόν να γίνει ακόμη και με την επίδραση μιας μη θανατοφόρου δόσης ακτινοβολίας. Τέτοιες ασήμαντες εκ πρώτης όψευς βλάβες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε αλυσιδωτές αλλοιώσεις του DNA με τελικό αποτέλεσμα την μετάλλαξη.

Μερικές από αυτές τις μεταλλάξεις μπορεί να οδηγήσουν σε κακοήγη εξαλλαγή του κυττάρου. Κατ' αυτόν τον τρόπο αναπόφευκτο είναι η ακτινοβολία να θεωρείται αιτία καρκινογένεσης κάτι που επιβεβαιώνεται ήδη από μελέτες και εργασίες δεκαετιών.

Η ακτινοβολία είναι η πιθανή καρκινογόνος αιτία που έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλη αιτία. Η επίδρασή της στους διάφορους ιστούς του σώματος και η ανάπτυξη καρκίνου είχε ατυχώς παρατηρηθεί κατ' αρχήν στους ίδιους τους σκαπανείς της επιστήμης που

την είχαν πρωτοχρησιμοποιήσει είτε σαν διαγνωστικό, είτε σαν θεραπευτικό μέσο. Πολλοί από αυτούς έχασαν δάκτυλα ή και χέρια από τους δερματικούς καρκίνους που ανέπτυξαν μετά από πολύχρονη έκθεση των άκρων σε ραδιενεργές πηγές<sup>1</sup>.

Μέσα στα 100 και πλέον χρόνια που χρησιμοποιείται η ακτινοβολία, είτε για βιομηχανικούς, είτε για ιατρικούς σκοπούς έχουν γίνει πάρα πολλές μελέτες που αναφέρονται σε μεμονωμένα άτομα ή πληθυσμούς που έτυχε να ακτινοβοληθούν όπως π.χ. σε τεχνίτες που χρησιμοποιούσαν επιστροφή ραδίου σε ωρολόγια ή σε προσωπικό που εφήρμοζε την θεραπεία εφαρμογής ραδίου σε γυναίκες με καρκίνο της μήτρας<sup>2</sup>.

Μία άλλη, πολλές φορές ανεξέλεγκτη εφαρμογή ακτινο-ραδιενέργειας, ήταν η θεραπευτική ακτινοθεραπεία για καλοήθεις παθήσεις όπως η φυματίωση που στην περίπτωσή της, οι ασθενείς υπεβόλονται σε επανειλημμένες ακτινοσκοπήσεις για πολλά χρόνια<sup>3</sup>, η ακτινοβολία της τραχηλικής χώρας στα παιδιά για αντιμετώπιση υπερτροφίας αδενοειδών εκβλαστήσεων ή διογκωμένου θύμου αδένος<sup>4</sup>, η ακτινοβολία της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα<sup>5</sup> ή ακόμη και ακτινοβολία των μαστών σε γυναίκες που ανέπτυξαν μαστίτιδα μετά τον τοκετό<sup>6</sup>.

Τα δραματικά αποτελέσματα της ραδιενέργειας, τόσο από τους επιβίωσα-

ντες μετά την ρήψη της ατομικής βόμβας στην Ιαπωνία, όσο και από το ατύχημα του ατομικού αντιδραστήρα στο Chernobyl της πρώην Σοβιετικής Ένωσης έχουν επιβεβαιώσει με τον πιο δραματικό τρόπο την αρνητική επίδραση της ραδιενέργειας σε μεγάλες μάζες ατόμων<sup>7</sup>.

Από την μελέτη όλων αυτών των γεγονότων που αποτελούν συγχρόνως και ένα μεγάλο τμήμα της ιστορίας της ιατρικής και κυρίως εκείνων των ειδικοτήτων που εμπλέκονται με την ιοντίζουσα ακτινοβολία και την καρκινογένεση, έχουν βγει ορισμένα σημαντικά συμπεράσματα.

1. Από τους διάφορους καρκίνους που ενοχοποιείται ότι προκαλεί η ακτινοβολία, οι ιστοί εκείνοι του θυρεοειδούς αδένος και των μαστών φαίνεται ότι έχουν μία ιδιαίτερη ευαισθησία απέναντι στην επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας ενώ αντίθετα είναι εντελώς απίθανο να εμφανισθεί καρκινογένεση σε όργανα του πεπτικού όπως το παχύ έντερο ή το πάγκρεας.

2. Η εμφάνιση (ανάπτυξη) καρκίνου οφειλόμενου σε έκθεση ακτινοβολίας παρουσιάζεται μετά από μερικά χρόνια συνήθως 5-10 ή ακόμη και αργότερα<sup>8</sup>.

3. Ο μυελός των οστών φαίνεται ότι είναι το πλέον ευαίσθητο στοιχείο του οργανισμού για ανάπτυξη κακοήθειας οφειλόμενης σε ακτινοβολία. Ο κίνδυνος εμφάνισης λευχαιμίας είναι 30 φορές μεγαλύτερος σε άτομα που έχουν υποβληθεί κατά τον ένα ή άλλο τρόπο σε ακτινοβολία εν σχέσει με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Το χρονικό διάστημα εμφάνισης της λευχαιμίας είναι συνήθως 6-8 χρόνια μετά την έκθεση<sup>9</sup> ενώ μετά από αυτό το χρονικό διάστημα η πιθανότητα ανά-

πτυξης είναι πλέον απομεμακρυσμένη.

4. Η ανάπτυξη καρκίνου με αίτιο την ακτινοβολία παρουσιάζει άμεση σχέση με την ηλικία του ασθενούς. Έχει αποδειχθεί ότι η ακτινοβολία των μαστών σε γυναίκες που βρίσκονται στην 2<sup>η</sup> ή 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους είναι πολύ πιο επικίνδυνη από εκείνη των γυναικών που είναι άνω των 50 ετών.

Σπάνια έχουν αναφερθεί καρκίνοι που οφείλονται σε ακτινοβολία μαστών μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>10</sup>. Η κατανομή της ηλικίας των ασθενών που εμφάνισαν καρκίνο μετά από κάποιο είδος ακτινοβολίας είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών που παρουσιάζουν καρκίνο από άλλες αιτίες.

Αυτό πιθανώς υποδηλοί ότι η ακτινοβολία μάλλον «διευκολύνει» ή ίσως επιταχύνει την ανάπτυξη κακοήθειας παρά ότι είναι η μοναδική αιτία ανάπτυξης ενός καρκίνου. Ο καρκίνος είναι πιθανότατα μία σταδιακή διαδικασία όπου σε κάποιο στάδιο της πορείας του φαίνεται ότι επεμβαίνει τυχαίως η ακτινοβολία επιταχύνουσα ίσως την εξέλιξη των καρκίνων που ούτως ή άλλως θα εκδηλωθούν. Το πιθανό είναι ότι ο καρκίνος που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι η σχέση ανάμεσα στην δόση της ακτινοβολίας και την εμφάνιση καρκίνου. Ο αριθμός των περιπτώσεων με καρκίνο αυξάνει καθώς η προσλαμβανόμενη δόση ακτινοβολίας αυξάνει, αλλά μέχρι ενός σημείου μετά το οποίο παρά την μεγαλύτερη χορηγούμενη δόση, οι περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου αντί να αυξάνονται, αντίθετα μειώνονται. Τούτο απεδείχθη τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές παρατηρήσεις<sup>11</sup>.

Αυτό προφανώς οφείλεται στον βαθμό της βλάβης του DNA που θα προκληθεί από την ακτινοβολία. Σε μικρές δόσεις

ακτινοβολίας τα κύτταρα μπορεί να επιβιώσουν διότι οι μεταλλάξεις που υφίστανται δεν είναι θανατηφόρες ενώ σε μεγάλες δόσεις οι μεταλλάξεις είναι τέτοιου βαθμού που οδηγούν το κύτταρο σε θάνατο. Ενώ έχει αποδειχθεί ότι μικρή δόση ακτινοβολίας μπορεί να προκαλέσει την διαδικασία για ανάπτυξη καρκίνου, εν τούτοις δεν έχει αποδειχθεί ποια είναι ακριβώς «η χαμηλότερη δόση κινδύνου».

Οι πληροφορίες μας για την ακτινική καρκινογένεση προέρχονται από στοιχεία όπου η ακτινοβολία ήταν της τάξεως μερικών εκατοντάδων cGy. Τι γίνεται όμως με την ακτινοβολία της τάξεως των 1-2 cGy ή και με τις ακόμη μικρότερες όπως αυτές που προσλαμβάνουν οι ασθενείς κατά τις διαγνωστικές εξετάσεις ή ο πληθυσμός από τις διάφορες φυσικές ή τεχνικές πηγές ακτινοβολίας. Στην πραγματικότητα εάν υπήρχε ένα σαφές όριο ασφαλείας θα ήταν δυνατό να οδηγήσει σε ορισμένους κανόνες ακτινοπροστασίας με ικανοποιητικά αποτελέσματα για τον πληθυσμό.

Σήμερα διεθνώς υπάρχει μια συντηρητική αντιμετώπιση του προβλήματος ενώ η άποψη που επικρατεί είναι ότι «οιαδήποτε δόση ακτινοβολίας είναι δυνατόν να προκαλέσει βλάβη και γι' αυτό θα πρέπει όσο είναι δυνατόν να αποφεύγεται η άσκοπη έκθεση των ατόμων σε ακτινοβολία και ιδίως των παιδιών». Όμως θα πρέπει να τονισθεί με έμφαση ότι η αναγκαία από ιατρικής πλευράς ακτινοβολία, τόσο για διαγνωστικούς, όσο και κυρίως, για θεραπευτικούς λόγους είναι πολλές φορές σωτήρια και επομένως δεν θα πρέπει να συγκρίνεται το όφελός της με τους πιθανούς κινδύνους που θα προκαλέσει η λογική χορήγηση της ακτινοβολίας, ακόμη και όταν

αυτός ο κίνδυνος λέγεται καρκινογένεση.

Οι διάφοροι παράγοντες που εμπλέκονται στην ακτινική καρκινογένεση έχουν μελετηθεί αρκετά σχολαστικά. Μία αξιολογη ανασκόπηση έχει γίνει από τον Parker<sup>12</sup>. Από αυτή την μελέτη αλλά και από μία σειρά άλλων δημοσιεύσεων συμπεραίνεται ότι εκτός του αιμοποιητικού ιστού και την ανάπτυξη λευχαιμίας, ο θυρεοειδής αδένας, ο μαστός, τα οστά και τα μαλακά μόρια είναι τα πλέον ευαίσθητα όργανα να αναπτύξουν δεύτερο καρκίνο μετά από ακτινοβολία η οποία χορηγήθηκε στην παιδική ηλικία.

## **ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ**

Από σωρεία εργασιών που έχουν γίνει μέχρι τώρα δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει λευχαιμία. Όμως θα πρέπει να διευκρινιστεί από την αρχή ότι το γεγονός αυτό έχει αποδειχθεί μόνο για ομάδες ή άτομα που υποβλήθηκαν σε έκθεση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας και ότι λίγα είναι μέχρι σήμερα γνωστά ως προς τον μηχανισμό ανάπτυξης των λευχαιμικών κυττάρων.

Η έκθεση ενός ατόμου σε ακτινοβολία μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους.

1. Μετά από ατομική έκρηξη
2. Από μόλυνση λόγω ραδιενεργών καταλοίπων.
3. Επαγγελματική έκθεση. Εργάτες σε ορυχεία, τεχνίτες που χρησιμοποιούν ραδιενεργείς ουσίες, ιατρικό προσωπικό.
4. Από φυσική πηγή ραδιενέργειας.
5. Από ιατρική έκθεση. Ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοδιαγνωστικό έλεγχο ή ακτινοθεραπεία.

Οι περισσότερες πληροφορίες που έχουν αξιολογηθεί όσον αφορά την ανάπτυξη λευχαιμίας από επίδραση οιασ-

δήποτε μορφής ραδιενέργειας προέρχονται κυρίως από μελέτες που έγιναν στους επιβιώσαντες από την έκρηξη της ατομικής βόμβας, κατοίκους της Hiroshima και του Nagasaki το 1945.

Άλλες πηγές πληροφοριών αντλήθηκαν από ομάδες ασθενών που υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία για κάποιο καλόηθες νόσημα όπως επίσης και από άτομα που χρησιμοποιούσαν στην εργασία τους ραδιενεργείς πηγές, όπως οι ακτινολόγοι πολύ πριν θεσπιστούν οι κανόνες ακτινοπροστασίας που διέπουν την σημερινή χρήση των ακτίνων.

### **ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΛΟΓΩ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ**

Μετά την έκρηξη της ατομικής βόμβας στην Ιαπωνία το 1945, άρχισε να παρατηρείται μια βαθμιαία αυξανόμενη εμφάνιση λευχαιμίας στον επιζήσαντα πληθυσμό. Οι αρχικώς το 1954, 92 εμφανισθείσες περιπτώσεις έφθασαν τις 209 το 1958 και τις 250 το 1965<sup>13</sup>. Από το 1972 και μετά οι περιπτώσεις λευχαιμίας ήσαν πλέον εκείνες οι αναμενόμενες ενώ αντίθετα οι περιπτώσεις από τους λοιπούς καρκίνους παρουσιάζοντο συνεχώς αυξημένες. Το να υιοθετηθούν τελικά συμπεράσματα ως προς τα πραγματικά αίτια είναι πολύ δύσκολο να γίνει.

Τα μόνα στοιχεία που μπορούν να αξιολογηθούν είναι ότι: α) άνω του συνήθους αριθμού λευχαιμία παρατηρήθηκε σε άτομα που εδέχθησαν ολόσωμη ακτινοβολία 10-50 Gy, β) μία τέτοια δόση πιθανολογείται ότι εδέχθησαν άτομα που ευρίσκοντο σε απόσταση μέχρι 2 χιλιομέτρων από το επίκεντρο της έκρηξης, γ) η λανθάνουσα περίοδος ανάπτυξης της νόσου ήταν ανάλογη με την ηλικία των προσβληθέντων, ήτοι 9 χρόνια για τα παιδιά κάτω των 15 ετών και 15 χρόνια για τους άνω των 30 ετών ενήλικες,

δ) πλην της χρονίας λεμφογενούς λευχαιμίας που απουσίαζε από τα περιστατικά, όλες οι λοιπές μορφές λευχαιμίας ήσαν παρούσες με επικρατούσα εκείνη της χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας (48% των περιπτώσεων)<sup>14</sup>.

Μία επανεκτίμηση των περιπτώσεων με οξεία λευχαιμία επιβεβαίωσε ότι, η λευχαιμία που ανέπτυξαν οι επιβιώσαντες της έκρηξης ήταν παρόμοια με εκείνη της πρωτοπαθούς οξείας λευχαιμίας και όχι εκείνη της τυπικής δευτεροπαθούς λευχαιμίας που οφείλεται στην χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων.

### **ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

#### ***Ακτινοθεραπεία για καλοήθη νοσήματα***

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται κατ' εξοχήν στην αντιμετώπιση κακοήθων νεοπλασιών. Όμως 50 χρόνια πριν η ακτινοθεραπεία θεωρείτο σημαντικό όπλο για την αντιμετώπιση και αρκετών άλλων παθήσεων μη νεοπλασματικής φύσεως όπως, η μαστίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η διόγκωση του θύμου αδένου, η αλωπεκία ή ακόμη και η υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Οι τρεις τελευταίες παθήσεις αφορούσαν ακτινοβολία κυρίως παιδιών.

Η ακτινοβολία της σπονδυλικής στήλης για ρευματοειδή αρθρίτιδα και η ανάπτυξη οξείας λευχαιμίας υπήρξε ουσιαστικά η πρώτη παρατήρηση<sup>15</sup>.

Η πιο σημαντική μελέτη όμως έγινε από τους Court-Brown και Doll<sup>16</sup> οι οποίοι συγκέντρωσαν και μελέτησαν περιπτώσεις 14.500 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Εξ αυτών, 52 ασθενείς ανέπτυξαν αργότερα λευχαιμία (οξεία ή χρόνια). Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις αφορούσαν σε μυελοειδή λευχαιμία. Το ποσοστό αυτό ήταν 10 φορές μεγαλύτε-

ρο του αναμενόμενου από ένα αντίστοιχο αριθμό ανθρώπων. Η λευχαιμία συνήθως παρουσιάστηκε 2-15 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία και ο αριθμός των περιπτώσεων ήταν ιδίως αυξημένος σε αυτούς τους ασθενείς όπου η ακτινοβολία του μυελού της σπονδυλικής στήλης ήταν ανώτερη των 2.000 cGy.

Μία ανασκόπηση όλων αυτών των περιπτώσεων απέδειξε ότι στο 80% εξ αυτών, η λευχαιμία έδειχνε στοιχεία μυελοδυσπλασίας και πανκυτταροπενίας και έμοιαζε πολύ με τις μορφές λευχαιμίας που αναπτύσσονται μετά από χημειοθεραπεία, αντίθετα με τις λευχαιμίες που ακολούθησαν την ατομική έκρηξη. Οι πιο πιθανές απαντήσεις που εδόθησαν στο θέμα αυτό είναι ότι α) οι ασθενείς ακτινοβολήθηκαν με κλασικά μηχανήματα και με τεχνική κλασματοποίησης (σε μερικές συνεδρίες) αντίθετα με τους κατοίκους της ατομικής έκρηξης που εδέχθησαν άπαξ την υψηλής δόσης ακτινοβολία και β) πιθανώς να υπάρχει μια προδιάθεση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα να αναπτύξουν λευχαιμία<sup>17</sup>.

Άλλες μορφές (μη νεοπλασματικές) που υπεβλήθησαν σε «θεραπευτική» ακτινοβολία υπήρξαν η ακτινοβολία μήτρας και ωθηκών για διακοπή της εμμηνορροίας σαν αντιμετώπιση της μητρορραγίας όπως επίσης και εκείνης της ακτινοβολίας του τριχωτού της κεφαλής για αντιμετώπιση μιας δερματομυκητίασης, μιας μεθόδου αρκετά διαδεδομένης στην δεκαετία του 1950. Όμως η εκτιμώμενη μικρή δόση ακτινοβολίας, που έλαβαν οι ασθενείς, όχι πλέον των 150 cGy στις γυναίκες και το πολύ 385 cGy για τα παιδιά θέτει σε έντονη αμφιβολία το γεγονός ανάπτυξης έστω και μικρού αριθμού λευχαιμιών.

Αντίθετα, η ακτινοβολία φαίνεται ως πιο πιθανή αιτία, τουλάχιστον για μερικά παιδιά που ανέπτυξαν λευχαιμία, μετά από ακτινοβολία του μεσοθωρακίου λόγω διόγκωσης του θύμου αδένου<sup>18</sup>.

#### **Ακτινοθεραπεία για κακοήθη νοσήματα**

Παρόλο που υπάρχουν μερικές παλαιές εργασίες που αναφέρονται σε ανάπτυξη λευχαιμίας μετά από ακτινοθεραπεία, εν τούτοις σήμερα πιστεύουμε ότι εμφάνιση δευτεροπαθούς λευχαιμίας είναι σπάνιο γεγονός αν όχι ανύπαρκτο. Δύο κυρίως λόγοι φαίνεται ότι υποστηρίζουν το τελευταίο. Πρώτον, ότι οι προηγούμενες εργασίες αναφέρονται σε ακτινοβολία με ξεπερασμένες τεχνικές και παλαιά μηχανήματα (κλασικά μηχανήματα χαμηλής ενέργειας). Δεύτερον ότι στις νέες τεχνικές ακτινοθεραπείας, οι οποίες είναι πλέον εντοπισμένες, μόνο ένα μικρό τμήμα μυελού των οστών συνήθως ακτινοβολείται. Το τμήμα αυτό προσλαμβάνει τόσο υψηλή δόση (θεραπευτικής) ακτινοβολίας που τα κύτταρα συνήθως νεκρώνουν, αντίθετα με τις χαμηλές δόσεις που συνήθως προκαλούν απλές βλάβες ή απλές μεταλλάξεις που είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε λευχαιμία.

Η έκταση του πεδίου ακτινοβολίας είναι ένας σημαντικός παράγων καθώς έχουν αναφερθεί επί πλέον περιστατικά σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολοαδενική ακτινοβολία<sup>19</sup> αν και υπάρχουν και εργασίες που αμφιβάλλουν για το γεγονός αυτό<sup>20</sup>. Το μόνο βέβαιο είναι ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και εκτεταμένης ακτινοβολίας είναι δυνατόν να προκαλέσει δευτερογενή λευχαιμία.

#### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ**

Η αιτιολογία ανάπτυξης ενός καρκίνου στον θυρεοειδή αδένου δεν έχει πλή-



ως διευκρινισθεί. Εν τούτοις φαίνεται ότι η ακτινοβολία στην περιοχή του τραχήλου είναι το κατ' εξοχήν καρκινογόνο αίτιο και ο κύριος λόγος ανάπτυξης μετά από χρόνια ενός καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυροειδούς. Η καλύτερη θεραπεία με ακτίνες κατά το παρελθόν, τόσο για διόγκωση του θύμου αδένου αλλά και για καλοήθη νοσήματα όπως η υπερπλασία των αμυγδαλών, η ακμή και οι παθήσεις του τριχωτού της κεφαλής οδήγησαν στην μεταγενέστερη ανάπτυξη ενός καρκίνου. Έχουν επίσης ανακοινωθεί περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου στον θυροειδή αδένου μετά από ακτινοβολία στην τραχηλική χώρα για μυελοβλάστωμα, ραβδομυοσάρκωμα, οξεία λεμφοειδή λευχαιμία και νόσο του Hodgkin's.

Η λανθάνουσα περίοδος ανάπτυξης είναι πολύ μεγάλη και συχνά ξεπερνάει τα 20 χρόνια. Οι καινούργιες ακτινοθεραπευτικές πρακτικές όπως η ακτινοβολία με τεχνική «μανδύα» στην Νόσο του Hodgkin's κατά την παιδική ηλικία φαίνεται ότι αυξάνει το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του θυροειδούς<sup>21</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του θυροειδούς σε μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με νόσο του Hodgkin's ήταν 1 στους 119 (0,8%) όσον αφορά παιδιά που ακτινοβολήθηκαν στο Πανεπιστήμιο του Stanford<sup>22</sup>.

Η φυσική ιστορία μιας μετακτινικής ανάπτυξης καρκίνου του θυροειδούς έχει μελετηθεί επαρκώς από τους Rounbeush και De Groot<sup>23</sup> και τα κυριότερα συμπεράσματα είναι ότι ο καρκίνος εμφανίζεται σε νεώτερη από την συνήθη ηλικία (μέση ηλικία τα 28 έτη) και ότι συχνά είναι πολυεστιακός.

## ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Η έκθεση των μαστών σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, ιδίως όσον αφορά νέες γυναίκες, είναι αναμφίβολα σοβαρή αιτία καρκινογένεσης<sup>24</sup>.

Η παρατήρηση ότι η ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι δυνατόν να προκαλέσει καρκίνο των μαστών έχει γίνει εδώ και πολλά χρόνια<sup>25</sup> και αφορά γυναίκες που είτε είχαν επιζήσει μετά την ατομική έκρηξη στην Ιαπωνία, είτε είχαν υποβληθεί σε επανειλημμένες ακτινοσκοπήσεις θώρακος επειδή έπασχαν από φυματίωση<sup>26</sup>, είτε είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολία για καλοήθη νοσήματα όπως μία μαστίτιδα μετά από κύηση<sup>27</sup>.

Αξιολογώντας τις περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου του μαστού με αίτιο την ακτινοβολία του μαστού για διάφορους λόγους είναι δυνατόν να εξαχθούν μερικές παρατηρήσεις και συμπεράσματα α) φαίνεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι σαφώς μεγαλύτερος για τις νεαρότερες γυναίκες ηλικίας συνήθως κάτω των 30 και ιδίως κάτω των 20 ετών, ενώ είναι σχεδόν ανύπαρκτος για εκείνες τις γυναίκες που είναι άνω των 50 ετών β) η ανάπτυξη καρκίνου αφορά κυρίως γυναίκες που έλαβαν μέχρι 600 cGy δόση ακτινοβολίας ενώ για μεγαλύτερη δόση η εμφάνιση καρκίνου μειώνεται σημαντικά ή και μηδενίζεται και γ) η λανθάνουσα περίοδος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι μεγάλη, περίπου 10-15 χρόνια ή ακόμη και μεγαλύτερη.

Τα τελευταία χρόνια και με αιτία την εμφάνιση καρκίνου μαστού σε γυναίκες που ακτινοβολήθηκαν στο παρελθόν για νόσο του Hodgkin's έγιναν ορισμένες παρατηρήσεις<sup>28</sup>.

Όπως ήταν φυσικό οι κυριότερες μελέ-

τες προέρχονται από το Stanford University που υπήρξε προπύργιο της Ακτινοθεραπείας, ιδίως στα κακοήθη λεμφώματα και που με τεχνικές όπως ο «μανδύας» (mantle technique) και το ανεστραμμένο Υ (inverted Y) οδήγησαν σε πραγματική επανάσταση την ακτινοθεραπεία<sup>12</sup>. Σε μία ανάλυση των περιστατικών τους, νεαρές γυναίκες ηλικίας 10-19 ετών που ακτινοβολήθηκαν στο μεσοθωράκιο είχαν ένα σχετικό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού 39 φορές περισσότερο εν σχέση με αντίστοιχο δείγμα υγιών γυναικών.

Όσο μεγάλωνε η ηλικία των ακτινοβοληθέντων γυναικών ο σχετικός κίνδυνος ελαττωνόταν (15 σχετικός κίνδυνος για ηλικίες 20-29 ετών) ενώ για ηλικίες άνω των 30 ετών που έπασχαν από Νόσο του Hodgkin's φαίνεται ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά εν σχέση με το δείγμα υγιών γυναικών<sup>29</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι γυναίκες με νόσο του Hodgkin's που ακτινοβολήθηκαν ανέπτυξαν καρκίνο στην έσω επιφάνεια του μαστού, όπου ακριβώς ήταν και το πεδίο ακτινοθεραπείας και ότι σε πολλές περιπτώσεις υπήρξε αμφοτερόπλευρος.

Κάποιος προβληματισμός και ανησυχία είχε επίσης δημιουργηθεί στο εάν ήταν δυνατόν να αναπτυχθεί πρωτοπαθής καρκίνος στον ετερόπλευρο μαστό μετά από ακτινοθεραπεία του μαστού ή του θωρακικού τοιχώματος λόγω καρκίνου του μαστού. Και τούτο διότι ο έτερος μαστός ελάμβανε, κατά τους υπολογισμούς μία μικρή δόση 100-200 cGy από σκεδασμένη δευτερογενή ακτινοβολία. Εν τούτοις το να αναπτυχθεί καρκίνος στον ετερόπλευρο μαστό φαίνεται ότι είναι απίθανο δεδομένου ότι στην πλειονότητα τους οι ασθενείς είναι ηλικίας άνω των 30 ετών και επομένως εί-

ναι σχεδόν αδύνατον να αναπτύξουν δεύτερο καρκίνο λόγω ακτινοβολίας όπως ήδη απέδειξαν και οι περιπτώσεις μεγάλης ηλικίας ασθενών που έπασχαν από Νόσο του Hodgkin's<sup>30</sup>.

## **ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΟΣΤΑ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΑ ΜΟΡΙΑ**

Αν και οι περιπτώσεις ανάπτυξης δευτερογενούς καρκίνου στα οστά μετά από ακτινοβολία είναι σπάνια, εν τούτοις στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα αυτό.

Ο Hynos και συν<sup>31</sup> παρουσίασαν μια ιδιαίτερη ανασκόπηση όλων των περιπτώσεων δευτερογενούς οστεοσαρκώματος από τις σειρές του Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Εκ των 66 ασθενών, οι 42 είχαν φυσιολογικά οστά που περιελαμβάνοντο σε κάποιο πεδίο ακτινοθεραπείας. Οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν οστική βλάβη σαν αίτιο της ακτινοβολίας τους. Ο δευτεροπαθής όγκος των οστών που εκδηλώθηκε μετά την ακτινοθεραπεία συνήθως ήταν οστεογενές σάρκωμα και σπανιότερα μυελογενές ινοσάρκωμα και χονδροσάρκωμα. Η λανθάνουσα περίοδος ανάπτυξης ήταν 10,5 χρόνια. Σε 9 από τις 66 περιπτώσεις (14%) αναπτύχθηκε όγκος στην περιοχή του αυχένος-τραχήλου, αντίθετα με τα πρωτοπαθή σαρκώματα που αναπτύσσονται συνήθως στα μακρά οστά και κυρίως στην κνήμη.

Σαρκώματα μαλακών μορίων που να οφείλονται στην ακτινοθεραπεία έχουν επίσης ανακοινωθεί αν και είναι σπανιότερα. Ιστοπαθολογικώς έχουν αναφερθεί κυρίως ινοσαρκώματα, αλλά και αγγειοσαρκώματα. Η λανθάνουσα περίοδος ανάπτυξης από το διάστημα που ακτινοβολήθηκε ο ασθενής ήταν κατά μέσο όρο 12 χρόνια με ακραίες τιμές τα 3

και τα 4 χρόνια.

Αγγειοσαρκώμα είναι δυνατόν να αναπτυχθεί σε περιοχές που προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε ΑΚΘ όπως σε καρκίνο του μαστού, νόσο του Hodgkin's, καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι Edeiken και συν.<sup>32</sup> αναφέρουν ορισμένες περιπτώσεις ανάπτυξης αγγειοσαρκώματος μετά από ογκεκτομή και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία του μαστού.

Φαίνεται όμως ότι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας στην ανάπτυξη αγγειοσαρκώματος πιθανώς δεν είναι η ακτινοβολία, αλλά το λεμφόιδημα καθώς σε όλες τις ελάχιστες είναι η αλήθεια, περιπτώσεις που ανακοινώθηκαν υπήρχε έντονο οίδημα του άνω άκρου<sup>33</sup>.

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ**

Η ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος μετά από ακτινοβολία αυτού έχει παρατηρηθεί από παλαιά και έχει καλά τεκμηριωθεί. Αν και έχουν αναφερθεί τόσο περιπτώσεις με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, όσο και εκείνες με ιστολογική μορφή πλακώδους επιθηλίου, εν τούτοις οι περιπτώσεις ανάπτυξης βασικοκυτταρικού καρκίνου και μάλιστα μετά από σχετικά χαμηλή δόση ακτινοβολίας, είναι σαφέστατα οι πλέον συχνές.

Περιοχές με πλακώδες επιθήλιο που είναι επικίνδυνες για ανάπτυξη καρκίνου είναι εκείνες του οισοφάγου μετά από ακτινοβολία του μεσοθωρακίου και του κόλπου μετά από ακτινοβολία της πύελου.

Περισσότερο όμως ενδιαφέρον απ' όλους τους επιθηλιακούς καρκίνους έχει ο υπαρκτός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στον ετερόπλευρο μαστό μετά από ακτινοβολία για θεραπεία καρκίνου του μαστού. Και τούτο διότι η σκεδάζουσα ακτινοβολία που προσλαμβάνει ο υγιής μαστός είναι μέσα στα όρια της καρκι-

νογένεσης, ιδίως όσον αφορά τις νέες γυναίκες.

Αν και το συγκεκριμένο θέμα έχει δημιουργήσει έντονους προβληματισμούς, καλόν είναι, να έχουμε πάντοτε κατά νού ότι κατά την ακτινοθεραπεία του πάσχοντος μαστού θα πρέπει ο έτερος μαστός να προσλαμβάνει την μικρότερη, όσον είναι δυνατόν δόση ακτινοβολίας. Τούτο μπορεί κάλλιστα να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας τις νεότερες τεχνικές ακτινοβολήσης του μαστού.

### **ΥΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΗΛΙΚΙΑ**

Ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στην παιδική ηλικία και επιβίωσαν του πρωτοπαθούς καρκίνου έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν αργότερα κάποιο νέο καρκίνο. Το μέγεθος του κινδύνου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες και κυρίως από το γενετικό προφίλ του ασθενούς και τις ιατρογενείς επεμβάσεις, όπως το είδος της χειρουργικής επέμβασης, τα διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και την τεχνική της ακτινοθεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει δια βίου να παρακολουθούνται από τον ιατρό τους ο οποίος θα έχει υπ' όψιν του το ενδεχόμενο ανάπτυξης 2<sup>ου</sup> καρκίνου. Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν κάποια ενόχληση ή πόνο στην ακτινοβολημένη περιοχή θα πρέπει να υποβάλλονται σε κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και κυρίως ακτινογραφικό έλεγχο των οστών που περικλείονται στο πεδίο θεραπείας.

Οι ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στους μαστούς, την μήτρα ή το έντερο θα πρέπει να υποβάλλονται ανελλιπώς σε test Παπανικολάου, μαστογραφία και εξέταση κοπράνων. Ασθενείς με ακτι-



νοβοληθέντα θυρεοειδή αδένια θα πρέπει να εξετάζονται κλινικά για την πιθανή ύπαρξη όζων. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με αλκυλιούχους παράγοντες θα πρέπει να κάνουν εξετάσεις αίματος κάθε 6 ή το αργότερο 12 μήνες για τουλάχιστον 12 χρόνια μετά την διάγνωση και θεραπεία τους. Η παρουσία μακροκυττάρωσης ή κυτταροπενίας θα πρέπει αμέσως να οδηγήσει σε εξέταση του μυελού.

### **ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΡΑΔΙΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ**

Ο όρος ακτινοευαισθησία (radiosensitivity) υποδηλεί την «έμφυτη» μικρή ή μεγάλη ευαισθησία που παρουσιάζουν τα κύτταρα απέναντι σε κάθε είδους ακτινοβολία. Η ευαισθησία αυτή είναι διαφορετική στους διάφορους ιστούς του σώματος και μπορεί στην πράξη να επηρεαστεί από εξωτερικούς παράγοντες, τόσο όπως, η οξυγόνωση των ιστών, η χορήγηση ακτινοευαισθητοποιών ουσιών, ο τρόπος χορήγησης της ακτινοβολίας (τεχνική, είδος ακτινοβολίας), όσο και από τους πιθανούς συνδυασμούς της ακτινοθεραπείας με τους χειρουργικούς χειρισμούς ή την χημειοθεραπεία.

Εκτός από τους περισσότερο ή λιγότερο γνωστούς εξωτερικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία των κυττάρων, τα τελευταία χρόνια απεδείχθη μετά από γενετικό έλεγχο ότι υπάρχουν ασθενείς, κυρίως με κληρονομικά σύνδρομα που παρουσιάζουν διαφορετική ανταπόκριση στην ακτινοβολία, είτε με την μορφή των ιδιαίτερως υψηλών αντιδράσεων σε μικρές δόσεις ακτινοβολίας, είτε στην συχνή ανάπτυξη δευτερογενών καρκίνων μετά από ακτινοβολία σε παιδική ηλικία.

Τα συγγενή (κληρονομικά) σύνδρομα

που «ενεργοποιούνται» πολλές φορές μετά από ακτινοβολία και ενοχοποιούνται για μεταγενέστερη ανάπτυξη δεύτερου καρκίνου, αν και υπάρχει μεγάλη σύγχυση στην βιβλιογραφία, συνηθίζεται τελευταία να αποκαλούνται «σύνδρομα ραδιοευαισθητοποίησης».

Η αξία της γενετικής προδιάθεσης ορισμένων ασθενών στο να εμφανίσουν δευτερογενές νεόπλασμα έχει αποδειχθεί συχνά σε ασθενείς με συγγενές αμφοτερόπλευρο ρετινοβλάστωμα. Κατά τους Abramson και συν<sup>34</sup>, 89 από τα 693 (12,8%) παιδιά με αμφοτερόπλευρο ρετινοβλάστωμα που ακτινοβολήθηκαν, παρουσίασαν ένα δεύτερο καρκίνο, κάτι που ήταν σπάνια σε παιδιά με μονόπλευρο εντόπιση. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι περισσότεροι καρκίνοι (65%) αναπτύχθηκαν εντός του πεδίου της προηγούμενης ακτινοβολίας και συνήθως επρόκειτο για οστεοσάρκωμα.

Το σύνδρομο Li-Fraumeni που συνίσταται σε σάρκωμα μαλακών μοριών σε ηλικία κάτω των 45 ετών συνδυαζόμενο με άλλους καρκίνους όπως καρκίνους του μαστού και σάρκωμα μαλακών μοριών σε παιδιά ή νεαρά άτομα της ίδιας οικογένειας, απεδείχθη ότι παρουσιάζει μία μεταλλαγή στο γονίδιο p53. Ανάλογη μετάλλαξη στο p53 παρατηρείται και σε άλλες καταστάσεις όπως σε περιπτώσεις ασθενών με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) που ανέπτυξαν νευροϊνοσάρκωμα.

Υπάρχει μία ετερογενής ομάδα από κληρονομικά μεταδιδόμενα νοσήματα που παρουσιάζει μία σαφή προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου. Είναι εκείνη που εμφανίζει αδυναμία στο να επανορθώνει τις βλάβες που υφίσταται το DNA των κυττάρων. Είναι εκείνη που περιλαμβάνει συγγενή σύνδρομα όπως

τις μελαγχρωματικής ξηροδερμίας, της αναιμίας Fanconi, το σύνδρομο του Bloom και κυρίως εκείνο της αταξία-τελαγγειεκτασίας. Αυτά τα σύνδρομα παρουσιάζουν μία ιδιαίτερη υπερευαισθησία στην ακτινοβολία, αλλά και σε χημικά μεταλλαξιογόνα, με αποτέλεσμα την σοβαρή βλάβη του DNA των κυττάρων. Η αδυναμία να επιδιορθωθεί μια βλάβη-εξαλλαγή του DNA από ένα μεταλλαξιογόνο (στην προκειμένη περίπτωση την ακτινοβολία) οδηγεί σε σωματική προδιάθεση για ανάπτυξη μελλοντικά μιας μορφής καρκίνου. Τα σύνδρομα αυτά που παρουσιάζουν μία αυτόσωμη κληρονομική αδυναμία είναι πάρα πολύ σπάνια.

Η μελαγχρωματική ξηροδερμία είναι ένα αυτόσωμο νόσημα που χαρακτηρίζεται από υπερχρωματικές ανωμαλίες και σοβαρή φωτοευαισθησία με προδιάθεση για καρκίνο του δέρματος. Μερικοί από τους ασθενείς παρουσιάζουν υπογοναδισμό και ανωμαλίες του ΚΝΣ όπως μικροκεφαλία, αταξία, κώφωση και μειωμένη εγκεφαλική λειτουργία.

Η αναιμία Fanconi χαρακτηρίζεται από προοδευτική πανκυτταροπενία, σκελετικές ανωμαλίες και αυξημένο κίνδυνο οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας.

Η αταξία – τελαγγειεκτασία (AT) είναι μια αυτόσομη κληρονομούμενη νόσος χαρακτηριζόμενη από προοδευτική παραγγεφαλδική αταξία, τελαγγειεκτασίες, ανοσοκαταστολή και επιδεκτικότητα για ανάπτυξη καρκίνου.

Η εμφάνιση λεμφωμάτων ή λευχαιμίας στην προεφηβική ηλικία είναι συχνή ενώ στους ενήλικες συνήθως αναπτύσσονται επιθηλιακοί όγκοι. Η παρεγγεφαλδική αταξία είναι το κύριο αναγνωρίσιμο κλινικό στοιχείο της AT που εκδηλώνεται ήδη στο 1<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας.

Τα νευρολογικά συμπτώματα προοδεύουν ταχύτατα και οι περισσότεροι ασθενείς είναι ήδη καθηλωμένοι μέχρι την ηλικία των 10 ετών. Η εμφάνιση τελαγγειεκτασίας είναι το δεύτερο κατά σειρά αναγνωρίσιμο στοιχείο και εμφανίζεται στην ηλικία των 10 ετών.

Η εμφάνιση τελαγγειεκτασίας είναι το δεύτερο κατά σειρά αναγνωρίσιμο στοιχείο και εμφανίζεται στην ηλικία των 3 - 5 ετών. Αφορά πρώτα τις γωνίες των οφθαλμών και βαθμιαία επεκτείνεται στον κερατοειδή χιτώνα. Η τελαγγειεκτασία αναπτύσσεται επίσης και σε άλλες περιοχές του σώματος που συνήθως εκτίθενται στο φως. Επί πλέον οι ασθενείς παρουσιάζουν μια πληθώρα στοιχείων γήρανσης όπως ατροφικό δέρμα, αποχρωμάτωση τριχωρού κεφαλής και γεροντικές δερματικές υπερκερατώσεις. Λόγω ανωμαλιών στο ανοσοποιητικό σύστημα συχνά αναπτύσσουν φλεγμονές του αναπνευστικού συστήματος.

Ασθενείς με AT εκδηλώνουν ιδιαίτερη ευαισθησία στην ιοντίζουσα ακτινοβολία. Οι μελέτες που έγιναν στις κυτταρικές σειρές των ινοβλαστών του δέρματος επιβεβαίωσαν την υπερβολική ραδιοευαισθησία των κυττάρων της AT.

Τα τελευταία χρόνια έχουν παρατηρηθεί και νέα σύνδρομα ραδιοευαισθητοποίησης ή παθολογικές καταστάσεις όπου κατά την χορήγηση μικρών δόσεων ακτινοβολίας οι αντιδράσεις ήταν υπερβολικές. Αυτή η ασυνήθης ανταπόκριση στην ακτινοβολία παρατηρείται συνήθως σε παιδιά ασθενή που το αίμα τους παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης E όπως και αυξημένα επίπεδα T λεμφοκυττάρων.

Γενικά, μερικά άτομα δεν είναι σε θέση να ανεχτούν τις συνηθισμένες δόσεις ακτινοθεραπείας. Αυτό ήταν ήδη γνω-

στό για ασθενείς με σύνδρομο AT ή με ανωμαλία στην άλυσο IV. Τελευταία όμως με την *in vitro* μελέτη των αλλοιώσεων που υφίστανται σε ορισμένη δόση ακτινοβολίας, οι ινοβλάστες του δέρματος ή οι παρατηρούμενες χρωματοσωμιακές αλλοιώσεις των λεμφοκυτάρων απεμονώθηκαν και άλλα συγγενή σύνδρομα όπως το σύνδρομο του Nijmegen το MRE 11 και το σύνδρομο θρομβοπενίας με συνοδό απουσία αμφοτέρων των κερκίδων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brecher R, Brecher E. The Rays: A history of Radiology in the United States and Canada. Williams and Wilkins, Baltimore, 1969
2. Stebbings JH, Lucas HF, Stehney AF. Mortality from Cancers of major sites in female radium dial workers. *Am J Ind Med* 1984;5:435-459
3. Boice JJ, Monson RR. Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:823-832
4. Hempelmann LH, Pifer JW, *et al.* Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. A report of the third follow-up survey. *J Natl Cancer Inst* 1967;38:317-341
5. Doll R. Radiation hazards: 25 years of collaborative research. *Br J Radiol* 1981;54:179-186
6. Shore RE, Hempelmann LH, *et al.* Breast neoplasms in women treated with X-Rays for acute postpartum mastitis. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:813-822
7. Shimizo Y, Kato IT, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. Mortality 1950-1985. *Radiat Reg* 1990;121:120
8. Little JB. Cellular, molecular and carcinogenic effects of radiation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:337-352,
9. Miller RW, Beebe GW. Leukemia, lymphoma and myeloma. pp 245-260. *Radiation Carcinogenesis*, Elsevier, New York, 1986.
10. Boice JJ, Harvey EB, *et al.* Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for
11. Hall EJ. Late effects of radiation: carcinogenesis and non-specific life shortening. In: *Radiology for the radiologist*, 3<sup>rd</sup> Ed. JB Lippincott, Philadelphia, 391-392, 1988.
12. Parker RG. Radiation induced cancer as a factor in clinical decision making. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:993
13. Gunz FW. Ionising radiations and human leukemia. In: *Leukaemia* (eds F.W.Gunz and E.S. Henderson) 4<sup>th</sup> ed.359-374. Grune and Stratton New York 1983
14. Brill AA, Tomonaga M, Heyssel RM. Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki and a comparison with other human experience. *Ann Int Med* 1962;56:590-609
15. Van Swaay H. Aplastic anemia and myeloid leukaemia after irradiation of the vertebral column. *Lancet*, 1955;II:225-227
16. Court-Brown WM, Doll R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Brit Med J* 1965;2:1327-1332
17. Abbat J.D. and Lea A.J. Leukaemogens. *Lancet* ii, 880-883 (1958).
18. Hempelmann LH, Hall WJ, Phillips M. Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy: fourth survey in 20 years *Journal of the Nat. Cancer Institute*, 1975;55:519-530
19. Andriev JM, Ifrah N, *et al* Increase risk of secondary acute nonlymphocytic leukaemia after extended-field Rad. Therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990;8:1148-1154
20. Van Leeuwen FF, Chorus AM, *et al.* Leukaemia risk following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1994;12:1063-1073
21. Tucker MA, Meadows AT, *et al:* Therapeutic radiation at young age, linked to secondary thyroid cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:211
22. Constine LS, Donaldson SS, *et al.* Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:878
23. Roundbush CP, De Groot LJ. The natural

- history of radiation-associated thyroid cancer. Gruwe and Stratton, Orlando, Fl. 1997.
24. Mole RH. The sensitivity of the human breast to cancer induction by ionizing radiation. *Br J Radiol* 1978;51:401-405
  25. Baral E, Larsson LE, Mattsson B. Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer* 1997;40:2905-2910
  26. Hrubec Z, Boice JJ, et al. Breast cancer after multiple chest fluoroscopies: second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. *Cancer Res* 1989;49:229-234
  27. Shore RE, Hildreth, et al. Breast cancer among women given x-ray therapy for acute postpartum mastitis. *J Nat Cancer Inst* 1986;77:689-696
  28. Cook KL, Adler DD, et al. Breast carcinoma in young women previously treated for Hodgkin's disease. *AJR* 1990;155:39-42
  29. Hancock SL, Tucker MA. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:25-31
  30. Storm HH, Andersson M, et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1992;84:1245-1250
  31. Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WC, et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985;55:1284
  32. Edeiken S, Russo DC et al. Angiosarcoma after tylectomy and rad. therapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 1992;70:644
  33. Benda JA, Al-Jurf AS, Benson AB. Angiosarcoma of the breast following segmental mastectomy complicated by lymphedema. *Am J Clin Pathol* 1947;87:651
  34. Abramson DH, Ellgworth RM, et al. Second monocular tumor in retinoblastoma survivors. *Ophthalmology* 1984;91:1351