

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet. Obecnie jest to druga najczęstsza przyczyna śmierci kobiet, przy przeciętnie około 5000 zgonów w Polsce. Leczenie raka piersi obejmuje chirurgię, radioterapię, chemioterapię, terapię hormonalną i terapię celowaną. Zasadnym jest zbadanie jaki rodzaj promieniowania należy zastosować w radioterapii, aby zapewnić podanie odpowiednio wysokiej dawki promieniowania do obszaru zmienionego nowotworowo, przy jednoczesnym ograniczeniu narażenia narządów zdrowych. W przypadku kobiet z lewostronnym rakiem piersi stosowanie radioterapii protonowej może zmniejszyć ryzyko powikłań ze strony serca i płuc ze względu na szybki spadek dawki za napromienianym obszarem.

Celem głównym projektu jest zbadanie różnic w odpowiedzi biologicznej wewnątrz guza nowotworowego, napromienianego promieniowaniem protonowym (przy założeniu jednorodnej dawki promieniowania) oraz określenie związku pomiędzy odpowiedzią biologiczną a czynnikami molekularnymi i mikrośrodowiska guza dla grupy chorych leczonych z powodu raka piersi.

Zdefiniowano **dwie hipotezy**:

(1) Odpowiedź biologiczna wewnątrz guza nowotworowego pomimo napromienienia jednorodną dawką promieniowania protonowego wykazuje rozrzut większy niż 10% z powodu nakładania się promieniowania pochodzącego od protonów o różnych energiach - w różnych miejscach krzywej Bragga.

(2) Czynniki molekularne i mikrośrodowiska guza mają istotny wpływ na odpowiedź biologiczną guza nowotworowego przy napromienianiu promieniowaniem protonowym

Nowotwór jest strukturą heterogenną składającą się z różnych komórek reagujących indywidualnie na czynniki uszkodzające, nawet jeśli został rozpoznany jako ten sam podtyp raka piersi, dlatego głównym celem projektu jest ocena odpowiedzi biologicznej in vitro komórek raka piersi na napromieniowanie z użyciem wiązki protonowej promieniowania jonizującego w zależności od indywidualnych czynników molekularnych i mikrośrodowiska nowotworu u wybranych chorych.

Projekt będzie wykonany we współpracy z dwoma partnerami: Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku i Zjednoczonym Instytutem Badań Jądrowych w Dubnej. Planuje się dwa pakiety badawcze (WP1 i WP2)

WP1. Różnice w odpowiedzi biologicznej w objętości guza nowotworowego ze względu na napromienianie protonami z różnych części krzywej Bragga. Obejmuje następujące zadania (a) projekt i wykonanie fantomu symulującego ciało ludzkie; (b) pomiary dawek w wybranych punktach; (c) napromienienie ustalonych linii komórkowych raka piersi, w różnych miejscach drogi protonów/ krzywej Bragga oraz finalnie (4) planujemy znalezienie korelacji pomiędzy rodzajem i wielkością odpowiedzi biologicznej a rodzajem/jakością protonów w powódzie miejsca na drodze protonów (pozycji w krzywej Bragga)

WP 2: Korelacja indywidualnej odpowiedzi biologicznej z czynnikami molekularnymi i mikrośrodowiska guza nowotworowego w raku piersi. Materiał z guza/biopsji zostanie pobrany od 600 pacjentów leczonych z powodu raka piersi w okresie 3 lat **Protokół terapeutyczny/schemat leczenia nie będzie zmieniany.** Pobrany materiał tkankowy/komórkowy będzie przekazany do laboratorium biologicznego, w celu wyprowadzenia pierwotnych linii komórkowych. Próbkę guza dla których uda się wyprowadzić pierwotne linie komórkowe zostaną poddane badaniu metodami histopatologicznymi w celu oceny czynników molekularnych i mikrośrodowiska guza. Planujemy uzyskanie z 600 próbek co najmniej 50 linii pierwotnych raka piersi. Linie te będą poddane napromienianiu protonami (dawki 2, 4, 6 Gy). Odpowiedź radiobiologiczna obejmie analizę szlaku śmierci komórkowej, uszkodzeń i mechanizmów naprawy DNA różnymi metodami.

Wykonanie projektu pomoże w zmniejszeniu ryzyka wznowy miejscowej poprzez lepszą eradykację przetrwałych komórek nowotworowych po chirurgicznym wycięciu guza. Poznanie roli czynników molekularnych i mikrośrodowiska guza - innych dla każdego pacjenta - ma na celu **określenie możliwych podgrup z różną odpowiedzią biologiczną na radioterapię protonową** co może to w przyszłości umożliwić **stratyfikację pacjentów w celu odpowiedniej modyfikacji radioterapią dla uzyskania lepszych wyników leczenia.**