

W ciągu ostatnich 20 lat określono radiobiologiczne i kliniczne podstawy dla niekonwencjonalnej radioterapii nowotworów. Lepsze zrozumienie znaczenia dawki frakcyjnej, całkowitego czasu leczenia, przedziałów czasowych między frakcjami, mechanizmów naprawy w guzie nowotworowym i zdrowych tkankach przyczyniło się do zapoczątkowania badań nad przyspieszoną (AF) i hiperfrakcjonowaną radioterapią (HF). W wyniku gromadzenia doświadczenia klinicznego opracowano strategię kombinacji AF i HF. Spośród wielu pilotowych i kontrolowanych badań klinicznych tylko niewielka ich liczba zyskała powszechne uznanie. Stwierdzono, że hiperfrakcjonowana radioterapia pozwala zwiększyć zysk terapeutyczny w przypadku zaawansowanego raka gardła środkowego, a CHART w zaawansowanym raku krtani. Przyspieszone hiperfrakcjonowanie (AF-HF) zwiększa miejscową skuteczność radioterapii i/lub upoważnia do obniżenia dawki całkowitej bez zmniejszenia szansy miejscowego wyleczenia. Zwiększenie zysku terapeutycznego zawsze wiąże się z nasileniem ostrych odczynów popromiennych błon śluzowych. Omówiono wyniki kontrolowanych badań klinicznych, które przyczyniły się do postępu w radioterapii. Różnorodność aktualnie stosowanych fizycznych parametrów w radioterapii utrudnia porównanie skuteczności różnych strategii napromieniania w oparciu o dawki wyrażone w Grayach. Zaproponowano opracowaną przez Withersa koncepcję Biologicznej Jednostki Skuteczności – BLUE, która mogłaby stanowić cenne uzupełnienie dawek fizycznych w Grayach jako system biologicznej dozymetrii. Omówiono założenia tego systemu oraz przedstawiono przykład wykorzystania go w praktyce.

**Słowa kluczowe:** przyspieszona radioterapia, hiperfrakcjonowana radioterapia, rak krtani, rak pęcherza moczowego, rak skóry.

# Kierunki rozwoju radioterapii: szara (GRAY) czy błękitna (BLUE) perspektywa?

*Future directions for radiotherapy: GRAY or BLUE perspective?*

Bogusław Maciejewski

Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Zawarte w tytule określenia szara czy błękitna mają dwojakie znaczenie w radioterapii. Po pierwsze, mogą być symbolem radioterapii standardowej lub niekonwencjonalnej, a po drugie, oznaczają fizyczną jednostkę dawki promieniowania (GRAY) lub jednostkę biologicznej skuteczności (BLUE – *Biological Unit Effective*). Ich rola w radioterapii zostanie opisana pod koniec tego artykułu.

## RADIOTERAPIA STANDARDOWA

Powszechnie stosowane standardowe, dzienne dawki frakcyjne promieniowania mieszczą się w przedziale 1,8–3,5 Gy, dawki całkowite w zakresie 50–75 Gy, a całkowity czas leczenia promieniami wynosi od 3 do 8 tyg. W początkowym okresie radioterapii wiedza o mechanizmach decydujących o odpowiedzi nowotworu i zdrowych tkanek na promieniowanie była znikoma i użycie promieniowania jonizującego do celów terapeutycznych opierało się na empirii klinicznej. Momentem zwrotnym, który zdecydował o uznaniu radioterapii za zasadniczą metodę leczenia chorych na nowotwór był opublikowany przez Coutard'a w 1922 r. raport, w którym autor donosił o wyleczeniu 5 spośród 7 chorych na nieoperacyjnego raka krtani przy użyciu wielu dziennych dawek frakcyjnych. Przez następne 20 lat zaproponowane przez Coutard'a i Baclesse'a przedłużone w czasie frakcjonowane napromienianie znalazło zastosowanie w praktyce. Natomiast Paterson w latach 30. skrócił ten sposób leczenia do 3–4 tyg., zwiększając prawie 2-krotnie wartość dawki frakcyjnej [1].

W wyniku wieloletnich doświadczeń klinicznych ustalono, że dawka całkowita 70 Gy w 35 frakcjach wywołuje tolerowany ostry odczyn i akceptowane ryzyko późnych odczynów popromiennych. W związku ze zwiększeniem napromienianego obszaru w radioterapii raków regionu głowy i szyi Fletcher obniżył dawkę frakcyjną z 2 Gy do 1,8 Gy, aby zmniejszyć nasilenie ostrego od-

czynu. Ten sposób jest nadal stosowany w większości ośrodków amerykańskich. Brytyjczycy pozostali przy napromienianiu 4-tygodniowym, które niewiele zmieniło się od czasów Patersona. Generalnie, nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach 4-, 5- czy 7-tygodniowego leczenia.

Pomimo wielu dziesięcioleci, trudno jest ustalić definicję *konwencjonalnej* radioterapii. O ile istnieją odmienne opinie na temat *standardowych* fizycznych parametrów napromieniowania, o tyle powszechnie uznano, że za *konwencjonalne* należy uznać podawanie 1 dawki frakcyjnej dziennie przez 5 dni w tygodniu. Każde odstępstwo od reguły określane jest jako zmienna lub niekonwencjonalna radioterapia.

## 10 PRZYKAZAŃ RADIOBIOLOGII KLINICZNEJ

W ostatnich 20 latach intensywny rozwój radiobiologii doświadczalnej i klinicznej stworzył racjonalne podstawy klinicznych prób zwiększania zysku terapeutycznego w radioterapii. Teoretyczne założenia takich prób mają swoje źródło w ciągle poszerzanej wiedzy radiobiologicznej. Najważniejsze osiągnięcia w tej dziedzinie można przedstawić w formie 10 *przykazań*:

- 1) a – tkanki zdrowe (tkanki elastyczne – typ F), w których odczyn popromienny pojawia się późno (PRT) są bardziej wrażliwe na zmianę wartości dawki frakcyjnej niż tkanki (hierarchiczne – typ H) reagujące wczesnym, ostrym odczynem popromiennym (WRT). Pierwsze opisyje stroma krzywa przeżycia komórkowego i niska wartość wskaźnika  $\alpha/\beta$  (<6 Gy), drugie, spłaszczona krzywa przeżycia i wartość  $\alpha/\beta$  powyżej 10 Gy (2, 3, 4);
- b – dawki frakcyjne powyżej 2 Gy zwiększają ryzyko i nasilenie PRT i odwrotnie – tolerancja PRT zwiększa się (maleje ryzyko późnego odczynu) po stosowaniu dawek frakcyjnych niższych niż 2 Gy [5];

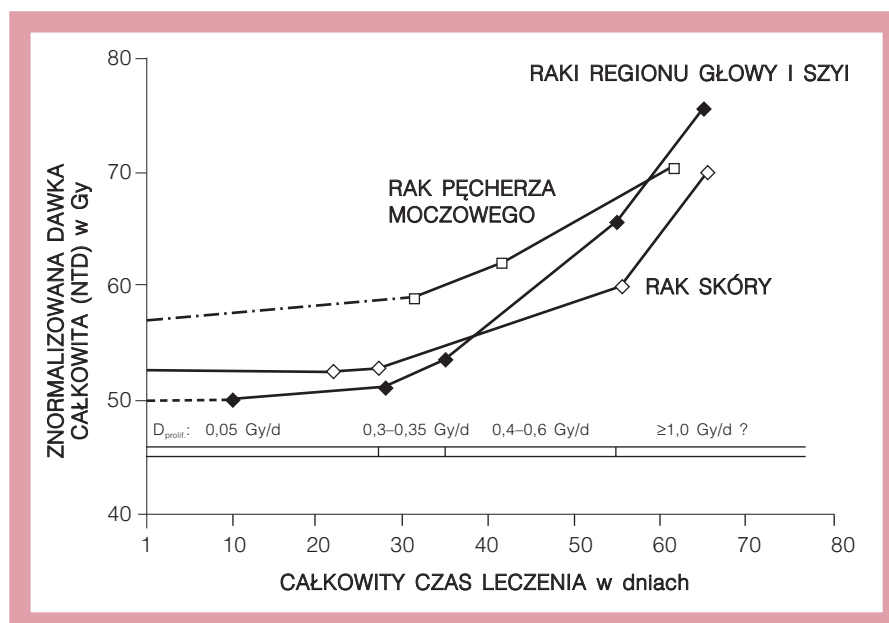
Over the past 20 years radiobiological and clinical rationale for altered radiotherapy were defined. Better understanding of the importance of dose per fraction, overall treatment time, time interval between fractions, and tumour and normal tissue repair mechanisms have contributed to the studies on accelerated (AF) and hyperfractionated (HF) radiotherapy. The results of these studies lead to development of combined AF-HF schedules. Among numerous pilot and randomized studies the only few were recognized as important. Hyperfractionation was found to be advantageous in advanced oropharyngeal cancers, and CHART increased therapeutic gain in advanced laryngeal cancer. Accelerated hyperfractionation (AF-FH) improves local control and/or permits a lower total dose for the same rate of control. Better tumour control has always involved increased severity of acute mucosal reactions. The results of clinical trials which improved effectiveness of radiotherapy are discussed. A variety of physical parameters used in altered fractionation makes difficult the comparison of biological effect of different fractionation regimens based on doses in Grays. A new concept of Biological Unit of Effectiveness – BLUE, proposed by Withers is presented. It is interesting complex system of biological dosimetry which might supplement the Gray doses. Basic assumption of this concept and practical example are presented.

Key words: accelerated radiotherapy, hyperfractionated radiotherapy, oropharyngeal cancer, bladder cancer, skin cancer.

- 2) większość raków (głównie w regionie głowy i szyi) odpowiada na napromienianie jak WRT [6]. Wartość wskaźnika  $\alpha/\beta$  jest z reguły wyższa od 15 Gy (nie można wykluczyć wpływu intensywnej redystrybucji w cyklu podziałowym i reoksygenacji);
- 3) wydłużenie całkowitego czasu leczenia promieniami (CCLP) tylko nieznacznie zwiększa tolerancję PRT (a dla niektórych tkanek, np. rdzeń kręgowy, nerka, CCLP, nie ma znaczenia), ponieważ tylko nieznaczne komórki tarczowe uczestniczą w cyklu mitotycznym i ich kinetyka podziałowa jest bardzo wolna [7]. Skrócenie CCLP może jednak zwiększyć ryzyko następujących późnych odczynów popromiennych (*consequential late effects*);
- 4) w WRT dochodzi do intensywnej repopulacji w trakcie radioterapii, szczególnie w przypadku przedłużenia CCLP (efekt ochronny);
- 5) raki (głównie w regionie głowy i szyi – RGS) oraz niektóre inne guzy łe wykazują, podobnie jak WRT, zdolność intensywnej, i być może przyspieszonej, repopulacji w trakcie radioterapii, począwszy od ok. 3.–4. tyg. leczenia promieniami (ryc. 1.). Przyspieszona repopulacja komórek klonogennych przeżywających po kolejnych dawkach frakcyjnych wymaga zwiększenia dawki całkowitej o ok. 0,5–0,8 Gy/na każdy dzień przedłużania CCLP [8, 9, 10, 11, 12, 13];
- 6) proces przyspieszonej repopulacji jest klinicznie niezauważalny, ponieważ przeżywające komórki kolonogene guza stanowią niewielką część masy guza, która najczęściej zmniejsza się w trakcie radioterapii. Im większa jest regresja guza, tym więcej w nim komórek kolonogennych uczestniczących w procesie repopulacji [14, 15];
- 7) repopulacja komórek błony śluzowej RGS przebiega szybciej niż klonogennych komórek raka – ta różnica zwiększa się w miarę wydłużenia CCLP. Odwrotnie, skrócenie CCLP powoduje zmniejszenie indeksu terapeutycznego i w konsekwencji konieczne jest obniżenie dawki całkowitej do wartości tolerowanej przez błonę śluzową;
- 8) naprawa uszkodzeń sublatalnych (NUS) przebiega wolniej w PRT niż w WRT i w rakach. Dlatego przedział czasowy między kolejnymi frakcjami nie powinien być krótszy niż 6 godz., a w przypadku rdzenia kręgowego, nawet 8 godz. Nie należy również podawać więcej niż 2 dawki frakcyjne dziennie [3, 16];
- 9) im mniejsza dawka frakcyjna, tym większa promieniowrażliwość wynikająca z redystrybucji komórek WRT i raka. Ten efekt nie zachodzi w PRT [17];
- 10) im mniejsza jest dawka frakcyjna, tym mniejszy wpływ komórek hipoksycznych na odpowiedź guza na napromienianie (efekt letalny ogranicza się do komórek euoksycznych, WWT obniża się w miarę zwiększenia wartości dawki frakcyjnej). Proces reoksygenacji jest szybki i ulega aktywacji stosunkowo wcześniej w trakcie radioterapii [18].

## RADIOTERAPIA NIEKONWENCJONALNA

Wspomniane wcześniej reguły radiobiologiczne stały się w połowie lat 70. inspiracją do opracowania nowych niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania, które określono wspólnym mianem *zmiennych* lub *niekonwencjonalnych*. Zmienność frakcjonowania może mieć wiele znaczeń, ale generalnie przyjęto, że odnosi się ona do napromieniowania polegającego na



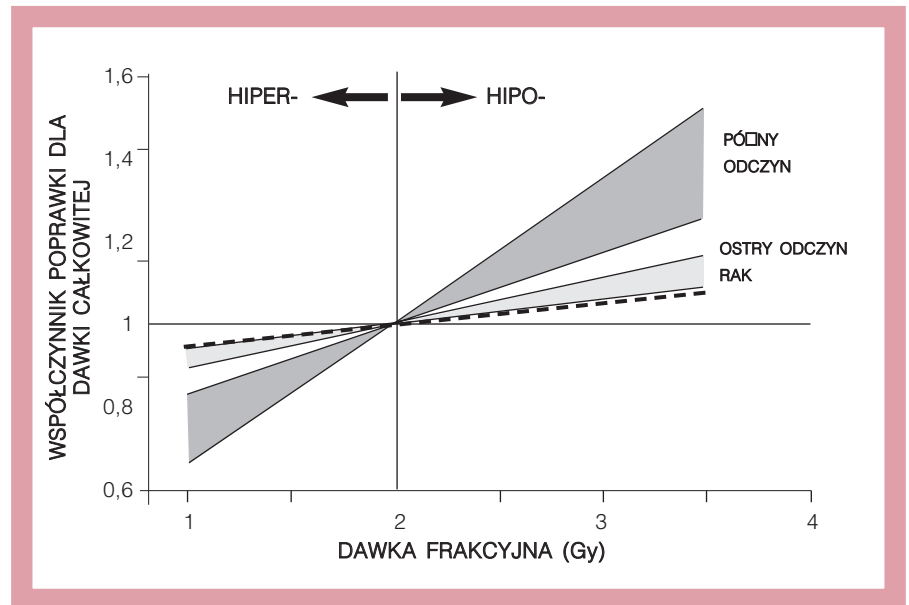
Ryc. 1. Zależność: dawka  $TCD_{50}$  – czas, dla 50 proc. szansy 3-letniego miejscowego ( $TCP_{50}$ ) wyleczenia chorych na raka w 3 różnych lokalizacjach [wg 10, 11, 13]. Przedłużenie czasu leczenia powyżej 4 tyg. wymaga odpowiedniego przyrostu dawki całkowitej dla utrzymania  $TCP_{50}$ . Odpowiedni przyrost dawki określany jest wartością  $D_{prolit}$ . [wg 11,13]

podawaniu więcej niż 1 dziennej dawki frakcyjnej. W piśmiennictwie zaczęły pojawiać się symbole oznaczające 2 (BiD), 3 (TiD) lub kilka dziennych frakcji (MFD), w porównaniu do konwencjonalnego napromieniania 1 dawką frakcyjną dziennie (QD).

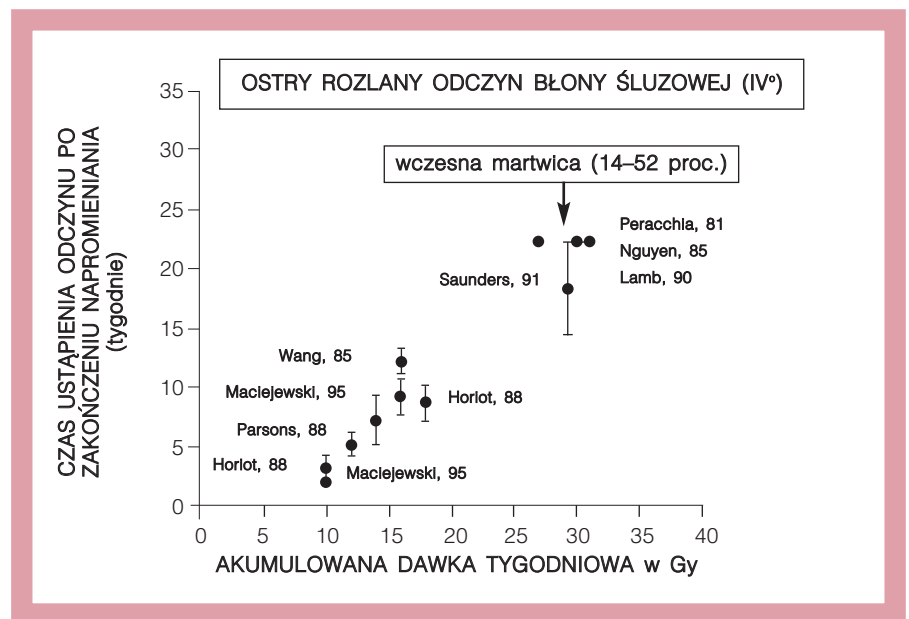
Zmienność w tych sposobach napromieniania dotyczy obniżenia wartości dawki frakcyjnej (<2 Gy), skróconego całkowitego czasu leczenia, podwyższenia lub obniżenia całkowitej dawki promieniowania. Modyfikacje mogą obejmować 1, 2 lub wszystkie fizyczne parametry napromieniania [6].

Pierwsze pilotowe i kontrolowane dowiadzenia kliniczne dostarczyły na tyle obiecujące wyniki, że perspektywy postępu w radioterapii wytyczono z dużym entuzjazmem i optymizmem, oczekując na znaczący wzrost zysku terapeutycznego. Z czasem kierunki badań klinicznych ograniczyły się do 2 zasadniczych strategii napromieniania, tj. hiperfrakcjonowania (HF) i przyspieszonego frakcjonowania (AF). Pierwsza z nich polega na zwiększeniu dawki całkowitej i liczby frakcji, zmniejszeniu dawki frakcyjnej, przy niezmiennym całkowitym czasie leczenia (ryc. 2.). W drugiej, całkowity czas leczenia uległ skróceniu, przy braku zmiany lub nieznacznej redukcji pozostałych parametrów frakcjonowania. Zakładano, że wzrost zysku terapeutycznego będzie wynikiem podania wysokiej dawki całkowitej w granicach tolerancji późno reagujących tkanek zdrowych. Podanie 2 lub więcej dziennych frakcji miało dodatkowo poprawić promieniowrażliwość nowotworu w wyniku udziału mechanizmu redystrybucji. W przypadku strategii AF oczekiwany wzrost zysku terapeutycznego wynikał ze zmniejszenia niekorzystnego wpływu repopulacji komórek nowotworowych poprzez skrócenie całkowitego czasu leczenia [13].

W początkowym okresie badań klinicznych okazało się, że stosowanie zarówno HF, jak i AF prowadzi zawsze do zwiększenia częstości i nasilenia ostrych odczynów popromiennych oraz wydłużenia czasu ich ustępowania (ryc. 3.). W przypadku niektórych, bardzo intensywnych strategii AF, w których dochodziło do szybkiej akumulacji wysokiej dawki tygodniowej (powyżej 20 Gy), obserwowano niepokojąco wysoki odsetek ciężkich, ostrych odczynów, które nie ustępowały i ulegały ewolucji w martwicę popromienną. Peters [19] określił je jako *następowe odczyny późne (consequential late effects)*. Powstanie takiego odczynu tłumaczy całkowita depopulacja komórek zarodkowych i pozbawienie tkanki rezerwy komórkowej odpowiedzialnej za naprawę ostrego uszkodzenia popromiennego. W konsekwencji ustępowanie takiego odczynu jest opóźnione, ponieważ naprawa zachodzi powoli i to jedynie w wyniku migracji zdrowych komórek spoza



Ryc. 2. Schemat zależności dawki całkowitej (współczynnika korekcji) od wartości dawki frakcyjnej (d) dla raka ostrego i późnego odczynu wg modelu liniowo-kwadratowego. Dla wartości  $d > 2$  Gy, dawka lecząca raka (TCD) jest wyższa niż dawka tolerancji (TD) dla PRT (ryzyko późnego odczynu zwiększa się niewspółmiernie w stosunku do szansy wyleczenia – niekorzystny indeks terapeutyczny). Dla dawek frakcyjnych <2 Gy, dawka TCD jest niższa niż TD dla PRT. Im niższa d, tym korzystniejszy indeks terapeutyczny.  $(TCD_d (TD_d) = D_{2,0} / \text{wsp. korekcji dla } D_d)$



Ryc. 3. Zależność pomiędzy czasem ustąpienia silnego (IV°) ostrego odczynu popromiennego błony śluzowej jamy ustnej, gardła i krtani i wartością akumulowanej dawki tygodniowej (wartość dawki frakcyjnej x liczba frakcji w tygodniu) w radioterapii AF-HF [wg 11, 28]

obszaru napromieniania. W przypadku infekcji bakteryjnej lub urazu mechanicznego (ograniczających lub uniemożliwiających migrację komórek) naprawa nie następuje i powstaje następową martwica, która klinicznie jest podobna lub taka sama jak późna martwica popromienna. Nie jest to jednak klasyczny późny odczyn.

Typowym przykładem takiej sytuacji była martwica błony śluzowej jamy ustnej lub gardła, która wystąpiła u 55 proc. chorych po podaniu przez Peracchię i Saltiego [20] 50–54 Gy w ciągu 9–10 dni w formie AF. Akumulowana dawka tygodniowa (ADT) wy-

nosiła 30 Gy. Jeszcze wyższy odsetek (81 proc.) wczesnych martwic popromiennych obserwowali Nguyen i wsp. [21], stosując podobną strategię *ultra-AF* z ADT równą 36 Gy.

W większości tych badań przerwa między 2, 3, a nawet 8 dziennymi dawkami była krótsza niż 6 godz., ponieważ wiedza o mechanizmach i ilościowych skutkach naprawy uszkodzeń subletalnych była niedostateczna. Wprawdzie już wtedy zaczęto posługiwać się modelem liniowo-kwadratowym dla oszacowania wartości dawek całkowitych przy zmiennych wartościach pozostałych fizycznych partnerów napromieniania, ale w wielu badaniach były one obliczane nieprecyzyjnie.

Zysk terapeutyczny był niższy od oczekiwanego, a w niektórych badaniach w ogóle go nie osiągnięto. Ważną lekcją wyniesioną z badań klinicznych prowadzonych do końca lat 80. była całkowita rezygnacja z czystej formy AF, którą uznano za zbyt niebezpieczną oraz stanowisko, że dla niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania ostry (a nie późny) odczyn popromienny jest zasadniczym czynnikiem ograniczającym wysokość całkowitej dawki promieniowania.

W ostatnim 15-leciu coraz powszechniej zaczęto stosować kombinację strategii AF-HF, w której oprócz skrócenia całkowitego czasu leczenia, podawano 2-dzienne dawki frakcyjne (niższe od 2 Gy, z przerwą co najmniej 6 godz.) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę całkowitą. Zaakceptowano 3 zasadnicze formy AF-HF:

- ▶ ciągła przyspieszona hiperfrakcjonowana radioterapia (CHART) zaproponowana przez S. Dische'a i M. Saunders z Mount Vernon Hospital w Londynie, polegająca na podaniu dawki całkowitej 50–54 Gy w 36 frakcjach, 3 razy dziennie, co 8 godz. w ciągu kolejnych 12 dni [22];
- ▶ przyspieszona hiperfrakcjonowana radioterapia z planowaną przerwą – (BiD-BiD) opracowana przez CC Wanga z MGH, Harvard Univ. w Bostonie, która polega na podaniu 38,4 Gy w 24 frakcjach, 2 ra-

zy dziennie z przerwą 6 godz., a następnie po 2 tyg. przerwy wznowienie napromieniania, w tym samym rytmie, do dawki całkowitej 67 Gy [23];

- ▶ uzupełniająca hiperfrakcjonowana radioterapia (CB – *concomitant boost*) wprowadzona przez LJ Petersa i K Anga w MD Anderson Cancer Center w Houston. W trakcie konwencjonalnego napromieniania dawką frakcyjną 1,8–2,0 Gy przy użyciu techniki zmniejszonych pól, w ostatnich 2 tyg. leczenia podawana jest 2. dzienna dawka frakcyjna 1,5–1,8 Gy do sumarycznej dawki całkowitej 70–72 Gy w ciągu 6 tyg. [24].

### ZYSK TERAPEUTYCZNY W NIEKONWENCJONALNEJ RADIOTERAPII (NRT)

Spośród kontynuowanych lub zakończonych badań klinicznych szereg z nich przynosił mniejszy od oczekiwanego zysk terapeutyczny (lub jego brak). We wszystkich badaniach obserwowano znacznie większą częstość i nasilenie ostrych odczynów popromiennych niż po konwencjonalnej radioterapii, natomiast nie stwierdzono wyraźnego wzrostu częstości późnych odczynów, co jest klinicznym potwierdzeniem słuszności założeń radiobiologicznych. Tylko niektóre z przeprowadzonych badań zasługują na komentarz i zapamiętanie (tab. 1.).

W 1996 r. zakończono zakrojone na szeroką skalę (11 ośrodków europejskich) badanie kliniczne nad metodą CHART [22]. Materiał kliniczny obejmował 978 chorych na raka regionu głowy i szyi, w tym 552 chorych leczono wg protokołu (CHART). W grupie kontrolnej 366 chorych stosowano konwencjonalną radioterapię, tj. 66 Gy w 33 frakcjach, 1 frakcja dziennie, w ciągu 6,5 tyg. Ogólne wyniki wskazały niewielki miejscowy zysk terapeutyczny oraz brak zysku w odniesieniu do regionalnych węzłów chłonnych. Natomiast ocena wyników dla różnych lokalizacji raka wykazała, że największy zysk terapeutyczny osiągnięto w przypadku raka krtani T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>. Nie stwierdzono natomiast korzyści dla raka krtani T<sub>1</sub> i T<sub>2</sub> ani w przypadku raków jamy ustnej, gardła środkowego i dolnego. W grupie CHART ryzyko późnego odczynu było niższe niż w grupie kontrolnej, natomiast ostry odczyn był bardziej nasilony.

W Princess Margaret Hospital w Toronto kontrolowane badanie objęło 336 chorych. Porównano metodę AF-HF polegającą na podaniu 58 Gy w 40 frakcjach (BiD) z konwencjonalnym napromienianiem przy użyciu dawki całkowitej 51 Gy w 20 frakcjach. W obydwu ramionach całkowity czas leczenia był taki sam i wynosił 4 tyg. W ramieniu AF-HF stwierdzono o 20 proc. więcej silnych i przedłużonych ostrych odczynów. Największy zysk w zakresie 3-letnich miejscowych wyleczeń (LC) odnotowano dla raków gardła dolnego, chociaż dla innych lokalizacji był on również znamieny. W grupie raków o średnicy mniejszej niż 4 cm stwierdzono 1 proc. wzrost LC na każdy 1 proc. przyrostu dawki całkowitej (współczynnik  $\chi = 1$  proc.).

W 1996 r. zakończono również wieloośrodkowe kontrolowane badanie EORTC 22791 kierowane przez Horiot [25], w którym metodę HF (80,5 Gy w 70 frakcjach w ciągu 50 dni) porównano z konwencjonalnym napromienianiem (70 Gy w 35 frakcjach w ciągu 50 dni). W grupie HF uzyskano wzrost LC o 19 proc. i zmniejszenie częstości wznów miejscowych o 33 proc. w porównaniu do grupy kontrolnej. Jest to jedno z niewielu kontrolowanych badań, które przyniosło tak duży zysk terapeutyczny po hiperfrakcjonowanej radioterapii.

W innym badaniu EORTC 22851 [25] obejmującym wszystkie lokalizacje raka w regionie głowy i szyi, z wyjątkiem gardła dolnego, oceniano skuteczność metody AF-HF (72 Gy w 45 frakcjach w ciągu 32 dni) w porównaniu do konwencjonalnego napromieniania (72 Gy w 36 frakcjach w ciągu 51 dni). Uzyskano 13 proc. zysk terapeutyczny i 22 proc. redukcję wznów miejscowych. Oprócz wzrostu częstości i nasilenia ostrych odczynów w ramieniu AF odnotowano również zwiększony odsetek późnych odczynów, w tym 2 przypadki popromiennego uszkodzenia rdzenia kręgowego i kilka obwodowych neuropatii. Te obserwacje wskazują, że 6 godz. przerwa

Tab. 1. Zysk terapeutyczny w wybranych kontrolowanych badaniach klinicznych nad niekonwencjonalną radioterapią

Lokalizacja TNM	strategia badana	3-letnie miejscowe wyleczenie konwencjonalna radioterapia	p
<b>KRTAŃ</b>	<b>CHART</b>		
T <sub>1-2</sub>	72 proc.	72 proc.	n.z.
T <sub>3</sub>	66 proc.	32 proc.	0,001
T <sub>4</sub>	73 proc.	22 proc.	0,011
	<b>PMT (1)</b>		
ogółem (2)	45 proc.	40 proc.	0,16
guz < 4 cm	54 proc.	42 proc.	0,04
> 4 cm	38 proc.	41 proc.	n.z.
	<b>EORTC (HF)</b>		
ogółem (3)	60 proc.	40 proc.	0,01
	<b>EORTC (AF-HF)</b>		
ogółem (4)	61 proc.	50 proc.	0,2
	<b>MDACC (CB) (5)</b>		
grupa 3 vs. 1 i 2	71 proc.	47 proc.	0,043
po ratującej chirurgii	84 proc.	66 proc.	0,007
	<b>BID – BID (6)</b>		
ogółem	74 proc.	38 proc.	0,001
	<b>CAIR (7)</b>		
T <sub>2-3</sub> N <sub>0-1</sub>	93 proc.*	48 proc.*	0,0001

(1) – Princes Margaret Hospital,  
 (2) – głównie T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>,  
 (3) – głównie T<sub>3</sub>,  
 (4) – z wyjątkiem gardła dolnego,  
 (5) – MD Anderson Cancer Center, Houston,  
 CB – *concomitant boost*,  
 (6) – MGH, Harvard, Boston,  
 (7) – Instytut Onkologii, Oddział Gliwice,  
 \* – aktualizowane 2-letnie miejscowe wyleczenie,

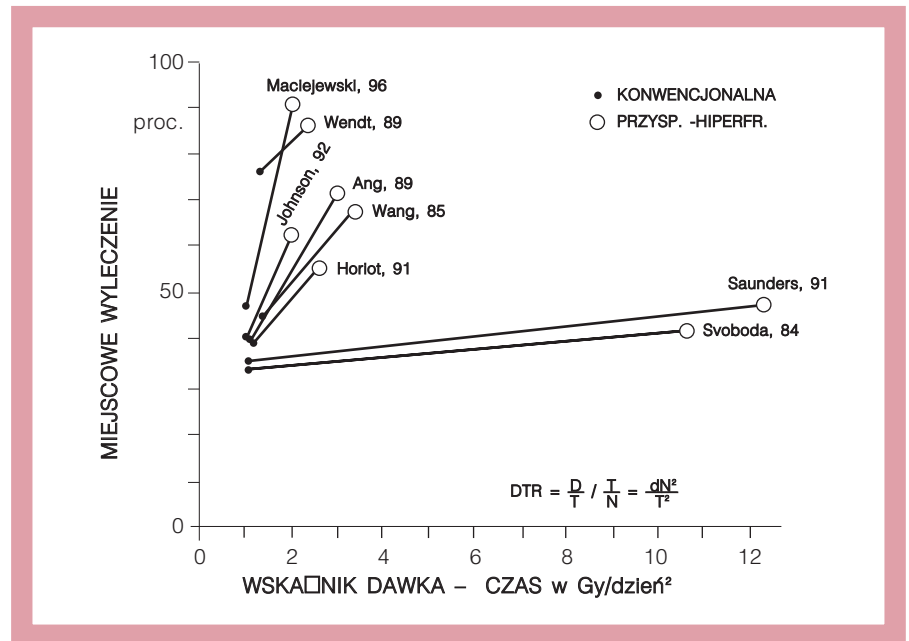
między 2 kolejnymi frakcjami była zbyt krótka dla pełnej naprawy popromiennych uszkodzeń subletalnych w tkance nerwowej i powinna wynosić co najmniej 8 godz.

W MDACC w Houston [24] zakończono w 1990 r. 3-ramienne badanie nad skutecznością AF-HF (CB) w grupie 130 chorych na raka regionu głowy i szyi (wszystkie lokalizacje). Podstawowy cykl napromieniania prowadzono w ciągu 6 tyg., podając 5 razy w tyg. 1 dawkę frakcyjną (qd) 1,8 Gy. Uzupełniające napromienianie AF-HF polegało na podaniu 2. dziennej dawki frakcyjnej 1,5 Gy, 2 razy w tyg. w ciągu całego leczenia (grupa 1.), codziennie przez pierwsze 2 tyg. leczenia (grupa 2.) lub przez ostatnie 2 tyg. (grupa 3.) do łącznej dawki całkowitej 69–72 Gy. Największy zysk terapeutyczny stwierdzono w grupie 3., przy braku różnic w częstości późnych odczynów popromiennych w poszczególnych grupach badania.

Wprowadzony przez Wanga w latach 80. schemat AF-HF [23] z planową przerwą (BiD-BiD) przyniósł 36 proc. zysk terapeutyczny, szczególnie w grupie raków regionu głowy i szyi w stopniu  $T_3N_3$ . Takich wyników nie uzyskano w żadnym z późniejszych kontrolowanych badań klinicznych. Okazało się jednak, że autor oprócz randomizacji prowadził dodatkową selekcję chorych włączonych do badania.

W krótkim opracowaniu ograniczono się do tych badań, których wyniki są powszechnie uznane za istotny postęp w radioterapii (ryc. 4.). Pozostałe, prowadzone lub zakończone w wielu czołowych ośrodkach światowych, są powtórzeniem lub niewielką modyfikacją jednego z głównych kierunków strategicznych. W niektórych badaniach nie uzyskano zwiększenia zysku terapeutycznego.

Osiągnięcia i rozczarowania lat 80. stały się ponownie inspiracją dla opracowania w latach 90. szeregu nowych interesujących propozycji terapeutycznych. W trakcie realizacji jest badanie ARCON [26], w którym wykorzystano aż 3 różne elementy, tj. przyspieszone hiperfrakcjonowanie, oddychanie mieszkanką tlenu i dwutlenku węgla przed radioterapią i Nikotynamid. Zadaniem tych czynników jest zmniejszenie skutków przyspieszonej repopulacji (skrócenie czasu leczenia), obniżenie ryzyka późnych odczynów (niskie dawki frakcyjne), przeciwdziałanie skutkom hipoksji poprzez użycie niskich dawek frakcyjnych i wzrost stężenia tlenu we krwi (oddychanie mieszkanką  $O_2$  i  $CO_2$ ) i przeciwdziałanie okresowemu lub trwałemu skurczowi naczyń krwionośnych (Nikotynamid) oraz uruchomienie pełnej naprawy uszkodzeń subletalnych (6 godz. przerwa między dziennymi frakcjami). W Danii rozpoczęto badanie nad skojarzeniem CHART z Nimorazolem [27], którego zadaniem jest poprawienie utleniania guza i wzmocnienie procesu reoksygenacji. W USA realizowane jest 4-ramienne badanie (RTOG 90-03), którego celem jest porównanie skuteczności 3 strategii, tj. HF (81,6 Gy, w 68 frakcjach, w ciągu 7 tyg.), AF-HF z planową przerwą (67,2 Gy w 42



**Ryc. 4.** Zysk terapeutyczny (różnica w proc. miejscowego wyleczenia po przyspieszonym hiperfrakcjonowaniu i konwencjonalnej radioterapii) uzyskany w kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w zależności od wskaźnika dawka-czas (WDC). WDC jest prostym miernikiem intensywności dawki (D/T) i różnicy frakcjonowania (T/N). Pomimo wysokich wartości WDC zysk terapeutyczny AF (Saunders i Svoboda) jest niezadowalający, ponieważ znaczne skrócenie CCLP do kilkunastu dni wymagało również znacznego obniżenia dawki całkowitej. Największy zysk terapeutyczny uzyskano po strategiach AF-HF, w których skrócenie CCLP do 1–2 tyg., przy równoczesnym zmniejszeniu dawki frakcyjnej, pozwalało na zwiększenie dawki całkowitej

frakcjach w ciągu 6 tyg.) i uzupełniający AF-HF w trakcie ostatnich 2,5 tyg. leczenia (72 Gy w 42 frakcjach w ciągu 6 tyg.).

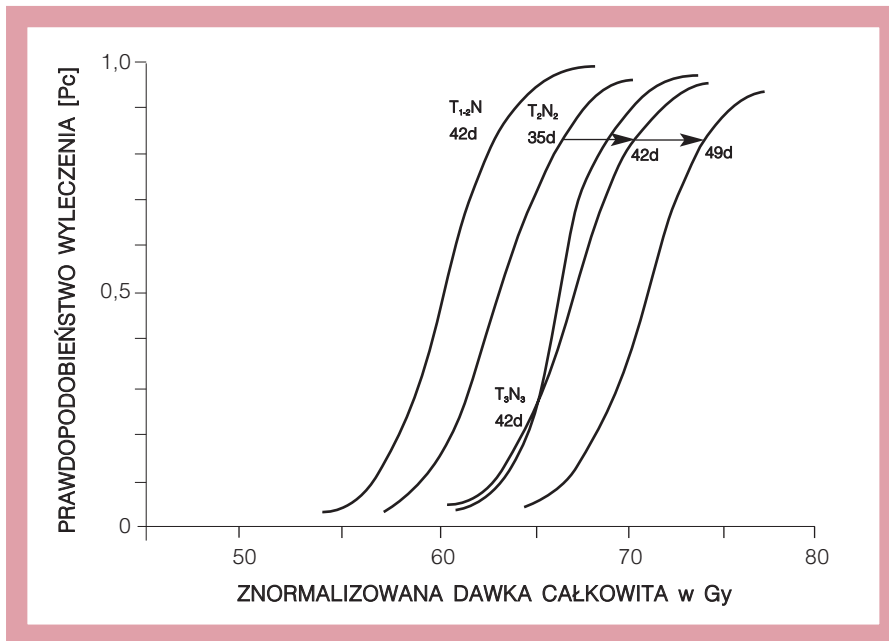
W Instytucie Onkologii, Oddział w Gliwicach, realizowane jest 2-ramienne badanie CAIR, w którym jedyną zmienną jest całkowity czas leczenia [28]. W grupie badawczej napromienianie 1 dzienną dawką frakcyjną 1,8–2,0 Gy prowadzone jest przez 7 dni w tyg. (włącznie z sobotą i niedzielą), a w grupie kontrolnej 5 dni w tyg., do dawki całkowitej 68–72 Gy. Zatem różnica całkowitego czasu leczenia między grupami wynosi 2 tyg. Po pierwszym roku badań stwierdzono niepokojąco duży (20 proc.) odsetek wczesnych, ograniczonych martwic popromiennych. Obniżono dawkę frakcyjną z 2,0 Gy do 1,6 Gy. W konsekwencji ryzyko następowych późnych odczynów spadło prawie do zera. Aktualnie materiał kliniczny obejmuje 120 chorych. Wstępnie aktualizowane, 2-letnie miejscowe wyleczenie wskazuje na bardzo wysoki zysk terapeutyczny (93 proc. vs. 48 proc.). W grupie badanej odnotowano 100 proc. obniżenie ryzyka wznów miejscowych. Ostry odczyn jest wyraźnie nasilony, bardziej niż w grupie kontrolnej, ale w granicach tolerancji chorych i nie wymagał wprowadzenia przerwy w leczeniu.

### TO CO WYDAJE SIĘ POZNANE O STRATEGIACH AF-HF – 10 ODPOWIEDZI NA 10 PRZYKAZAŃ

Informacje o skuteczności niekonwencjonalnej radioterapii dotyczą przede wszystkim chorych na raka regionu głowy i szyi, szyjki macicy, płuca. Wśród dużej liczby

publikacji, doniesień zjazdowych i streszczeń trudno jest oddzielić oryginalne i klinicznie ważne wyniki od sugestii i domniemań. Jednak niektóre z nich powinny zostać zapamiętane przez radioterapeutów:

- 1) generalnie największy zysk terapeutyczny po radioterapii AF-HF można osiągnąć w zaawansowanych przypadkach raka (wyniki we wczesnych stadiach nie są gorsze niż po konwencjonalnym napromienianiu);
- 2) wzrostowi skuteczności strategii AF-HF zawsze towarzyszy zwiększona częstość i nasilenie ostrego odczynu błon śluzowych. W takich sytuacjach nigdy nie należy lekceważyć ryzyka wczesnych, następowych późnych odczynów popromiennych, które można przewidzieć na podstawie nasilenia i czasu trwania ostrego odczynu;
- 3) stan ogólny (PFS) chorego jest zawsze ważnym czynnikiem prognostycznym, jak również zaopatrzenie guza nowotworowego w tlen (to ostatnie można poprawić przez podwyższenie poziomu Hb – przetoczenie krwi lub oddychanie mieszkanką  $O_2$  i  $CO_2$ );
- 4) hiperfrakcjonowana radioterapia (HF) jest znacznie bardziej skuteczna niż konwencjonalne napromienianie w przypadku raków gardła środkowego w stopniu  $T_3$  (30 proc. redukcja niepowodzeń po leczeniu);
- 5) przyspieszona radioterapia (AF-HF) poprawia wskaźnik miejscowego wyleczenia (LC) i/lub pozwala na zmniejszenie całkowitej dawki promieniowania dla takiego samego LC;



**Ryc. 5.** Krzywe prawdopodobieństwa 3-letniego wyleczenia miejscowego chorych na raka gardła środkowego (wg 11) w zależności od znormalizowanej dawki całkowitej (NTD jest równoważna dla konwencjonalnego frakcjonowania dawką dzienną 2 Gy). Dawka całkowita w Gy nie wystarcza na precyzyjne opisanie efektu napromieniania, ponieważ np. dawce 60 Gy odpowiada 8 proc. miejscowe wyleczenie raka w stopniu  $T_{2,2}N_2$  i  $T_{3,2}N_0$  dla CCLP = 42 dni lub 48 proc. miejscowe wyleczenie raka w stopniu  $T_{2,2}N_2$  dla CCLP = 35 dni oraz 80 proc. miejscowe wyleczenia raka w stopniu  $T_{1,2}N_0$  dla CCLP = 42 dni

- 6) CHART jest wysoce skuteczną strategią leczenia raka krtani w stopniu  $T_3$  i  $T_4$ . Im wyższy stopień zróżnicowania raka, tym większa skuteczność CHART (wysoko zróżnicowane raki wykazują dużą zdolność do ograniczenia ubytku komórkowego (*cell loss*) w trakcie radioterapii);
- 7) różnice w wynikach badań CHART, PMT i EORTC wskazują, że różna lokalizacja raka, nawet w tym samym stopniu zaawansowania, może wymagać użycia różnych strategii AF-HF;
- 8) największe ryzyko zmniejszenia skuteczności frakcjonowanej radioterapii (konwencjonalna lub AF-HF) występuje w końcowej fazie leczenia (średnio po ok. 28 dniach leczenia);
- 9) zrównoważenie niekorzystnego wpływu przerw (planowanej lub nieplanowanej) w napromienianiu na skuteczność leczenia wymaga zwiększenia dawki całkowitej o ok. 0,5–0,8 Gy na każdy dzień przerwy;
- 10) nigdy nie należy stosować 3 dziennych frakcji (TiD), jeżeli obszar napromieniania obejmuje nerwy obwodowe lub rdzeń kręgowy (wymagane są długie przedziały czasowe między kolejnymi frakcjami >8 godz.).

To podsumowanie aktualnej wiedzy o osiągnięciach niekonwencjonalnej radioterapii sprowadza się do 3 ważnych w praktyce wytycznych:

- ▶ leczenie promieniami zawsze należy rozpocząć w poniedziałek i nigdy nie kończyć w poniedziałek,
- ▶ w radykalnej radioterapii największej szansie miejscowego wyjałowienia nowotworu zawsze towarzyszy silny ostry odczyn popromienny (*Don't kill with kidneys*),

▶ należy wystrzegać się *podwójnych* błędów (*double trouble*) w planowaniu i realizacji leczenia promieniami.

### SZARA CZY BIEKITNA PERSPEKTYWA

Ostatni wniosek z poprzedniego rozdziału zwraca uwagę na problem, nierzadko lekceważony w codziennej praktyce, jak dalece niedoskonały jest język fizycznych dawek promieniowania wyrażonych w jednostkach szarych, tj. w Gy. Przez wiele lat stosowania konwencjonalnej radioterapii 1 Gray był jednostką dawki pochłoniętej, która pozwalała wystarczająco precyzyjnie opisać uzyskany skutek biologiczny (miejscowe wyleczenie, późny odczyn popromienny), ponieważ znamienność fizycznych parametrów napromieniania była niewielka.

Upowszechnienie liniowo-kwadratowego modelu dawek równoważnych wykazało, jakie – często niebezpieczne – kliniczne konsekwencje wiążą się z nawet niewielkim odchyleniem od planowanej wartości frakcyjnej lub całkowitej dawki promieniowania. Niewielki błąd dyzometryczny może wywołać bardzo duży błąd w dawce biologicznej. Taka sytuacja nosi nazwę *podwójnego błędu* i prowadzi albo do obniżenia szansy miejscowego wyjałowienia nowotworu, albo do wzrostu ryzyka późnego odczynu popromiennego. Nie ma zatem potrzeby, aby uzasadnić celowość przestrzegania procedur kontroli jakości napromieniania, z dozymetrią *in vivo* włącznie.

Coraz większa zmienność stosowanych fizycznych parametrów napromieniania spowodowała, że jednej, określonej wartości całkowitej dawki promieniowania (nawet po jej normalizacji do frakcjonowania dawką 2,0 Gy)

odpowiada różny odsetek miejscowego wyjałowienia nowotworu tej samej histologii i lokalizacji, ale z różnym całkowitym czasem leczenia (ryc. 5.). A zatem język radioterapii oparty na jednostkach wyrażonych w Gy stał się zbyt wąski. Kilkunastoletnie doświadczenie w zakresie niekonwencjonalnej radioterapii wykazało, że porównanie różnych strategii AF-HF w zakresie fizycznych parametrów promieniowania i uzyskanych wyników klinicznych jest praktycznie niemożliwe. Jak bowiem można porównać skuteczność 2 sposobów napromieniania, w których użyto podobnych dawek całkowitych w Gy, ale różnych pozostałych parametrów i uzyskano istotnie różne wyniki leczenia? Jak ocenić, czy o stwierdzonym zysku terapeutycznym zdecydowała wysokość dawki frakcyjnej, rytmu frakcjonowania, skrócenie całkowitego czasu leczenia, czy też zmodyfikowana dawka całkowita? Wartości parametrów wyrażone w Gy takiej oceny nie umożliwiają.

Taką sytuację jeszcze bardziej komplikuje fakt dużej niejednorodności w biologicznej promieniowrażliwości guzów nowotworowych w grupie chorych klinicznie jednorodnych. Wyniki badań nad kinetyką wzrostu i repopulacji nowotworów (w których oznaczano potencjalny czas podwojenia ( $T_{pot}$ ), indeks wyznakowania mitoz, jak również wskaźnik wewnątrzkomórkowej promieniowrażliwości [29], tj. frakcję przerywającą po testowej dawce promieniowania 2 Gy –  $SF_2$ ) wykazały, że wszystkie te parametry mają istotny wpływ na końcowy efekt radioterapii, ale nie są wystarczająco czułe i swoiste u indywidualnych chorych (albo metody ich oznaczania nie są jeszcze wystarczająco precyzyjne).

W 1995 r. Withers [30] zaproponował, aby system fizycznych dawek w Grayach uzupełnić (nie zastąpić) kompleksowym systemem biologicznej dozymetrii, który określił jako BLUE (*Biological Unit Effective*), tj. Biologiczna Jednostka Skuteczności. Punktem wyjścia dla oznaczenia tych jednostek jest miernik wewnątrzkomórkowej promieniowrażliwości, wyrażony wartością  $SF_2$ . Za przykład może posłużyć sytuacja, w której 2 takie same klinicznie i histologicznie guzy (A i B) są napromieniane przy użyciu takich samych fizycznych parametrów promieniowania, ale charakteryzuje je różna wartość  $SF_2$ . Dla guza A,  $SF_2$  wynosi 0,5 (średnia wartość dla raka płaskonabłonkowego), a dla guza B jest równa 0,4. Jeżeli obydwa guzy są napromieniane dawką frakcyjną (d) równą 2 Gy, to w rzeczywistości skuteczność biologiczna tych dawek jest różna (wyższa dla B niż dla A) i wynosi:

$$d_B = m \cdot d_A,$$

w którym m jest współczynnikiem modyfikacji Biologicznej Jednostki Skuteczności i wynosi:

$$m = \frac{\ln SF_A}{\ln SF_B} = \frac{\ln 0,5}{\ln 0,4} = 1,32$$

A zatem 2 BLUE w guzie A odpowiada 2,64 BLUE w guzie B (2 x 1,32). Oznacza to, że dawka 2 Gy w guzie B wywołuje w rzeczywistości efekt jak po podaniu dawki 2,64 Gy. Aby w obydwu guzach uzyskać taki sam końcowy efekt napromieniania, w guzie B wystarczy podać 0,76 dawki całkowitej podanej w guzie A. Ta koncepcja prosto wyjaśnia, dlaczego pomimo takich samych fizycznych dawek całkowitych efekt leczenia w jednorodnej grupie pod względem typu nowotworu i jego zaawansowania może być różny. Chociaż nie uwzględnia ona różnic wynikających z modelu liniowo-kwadratowego, to nic nie stoi na przeszkodzie, aby włączyć ją do modelu L-K dawek równoważnych. Mimo że propozycja Withersa jest ciągle na etapie koncepcyjnych spekulacji, wydaje się, że stanowi ciekawą i perspektywiczną propozycję uzupełnienia i wzbogacenia języka fizycznych dawek promieniowania.

W ciągu jednego wieku radioterapia przebyła długą, nie zawsze prostą drogę ewolucji, z okresami entuzjazmu, zwątpień i rozczarowań. Niesłuszne koncepcje i porażki nie były jednak czasem straconym, ponieważ inspirowały do nowych i coraz bardziej racjonalnych inicjatyw strategicznych. Zmienił się również język radioterapii. Coraz bardziej odczuwalna jest potrzeba wiedzy z zakresu biologii molekularnej i radiobiologii. Okazało się, że strategie zmiennego frakcjonowania dawki promieniowania nie są uniwersalną bronią i wymagają indywidualnej kwalifikacji chorych do tych metod leczenia. Histologiczne czynniki i fizyczne parametry są w tym zakresie niewystarczające i trwają poszukiwania nowych i precyzyjnych biologicznych czynników predykcyjnych i prognostycznych. Należy jednak pamiętać, że każdy najmniejszy błąd fizyczny w Grayach nie ujdzie bezkarnie i nie zrównoważy go żadna, nawet najbardziej wyrefinowana strategia frakcjonowanego napromieniania. I chociaż perspektywa radioterapii wydaje się błękitna, to podstawą dalszego rozwoju pozostaje rzetelna i precyzyjna codzienna praktyka.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Thames HD. *On the origins of dose fractionation regimens in radiotherapy*. Semin Radiat Oncol 1992; 2: 3-9.
2. Bentzen SM, Overgaard M, Overgaard J. *Clinical correlations between late normal tissue endpoints after radiotherapy. Implications for predictive assays of radiosensitivity*. Eur J Cancer 1993; 29: 1373-76.
3. Thames HD, Ang KK, Stewart FA, et al. *Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction?* Int J Radiat Biol 1988; 54: 13-19.
4. Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG, et al. *Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 563-8.
5. Withers HR, Thames HD, Peters LJ. *A new iso-effect curve for change in dose per fraction*. Radiother Oncol 1983; 1: 187-91.
6. Ang KK, Peters LJ. *Altered fractionation in radiation oncology*. W: VT DeVita, S Hellman, S. A. Rosenberg (red.). *Principles and Practices of*

*Oncology*. PPQ Updates, Vol. 8. JB Lippincott, Philadelphia 1994.

7. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, et al. *Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 219-26.
8. Fowler JF, Lindstrom MJ. *Loss of local control with prolongation in radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 457-67.
9. Keane TJ, Fyles A, O'Sullivan B, et al. *The effect of treatment duration on local control of squamous carcinoma of the tonsil and carcinoma of the cervix*. Semin Radiat Oncol 1992; 2: 26-8.
10. Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR. *The influence of numbers of fractions and of overall time for local control and late complications in squamous cell carcinoma of the larynx*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 321-8.
11. Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, et al. *Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 831-43.
12. Overgaard J, Hansen-Hjelm M, Johansen LV, et al. *Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx*. Acta Oncol 1988; 27: 147-52.
13. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. *The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy*. Acta Oncol 1988; 27: 131-46.
14. Trott KR, Kummermehr J. *What is known about tumour proliferation rates to choose between accelerated fractionation or hyperfractionation?* Radiother Oncol 1985; 3: 1-9.
15. Withers HR. *Treatment-induced accelerated human tumor growth*. Sem Radiat Oncol 1993; 3: 135-43.
16. Fu KK, Pajak T, Marcial V, et al. *Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: Long-term follow-up results of RTOG 83-13*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 577-88.
17. Withers HR. *Cell cycle redistribution as a factor in multifraction irradiation*. Radiol 1975; 114: 199-202.
18. Palcic B, Skarsgard LD. *Reduced oxygen enhancement ratio at low doses of ionizing radiation*. Radiat Res 1984; 100: 328-39.
19. Peters LJ, Ang KK. *The role of altered fractionation in head and neck cancers*. Semin Radiat Oncol 1992; 1: 180-94.
20. Peracchia G, Salti C. *Radiotherapy with thrice-a-day fractionation in a short overall time. Clinical experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 99-104.
21. Nguyen T, Demange L, Froissart D, et al. *Rapid hyperfractionated radiotherapy. Clinical results in 178 advanced squamous cell carcinomas of the head and neck*. Cancer 1985; 56: 16-19.
22. Saunders MI, Dische S, Grosch EJ, et al. *Experience with CHART*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 871-8.
23. Wang CC. *Local control of oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 1143-6.
24. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. *Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 1339-45.
25. Horiot JC, Le FR, Nguyen T, et al. *Hyperfractionation vs. Conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy*. Radiother Oncol 1992; 25: 231-41.
26. Denekamp J, Rojas A. *Multifactorial approaches to overcoming clinical resistance*. In: Kogelnik W (red.). *Progress in Radio-Oncology*. Monduzi Editore, Bologna 1995; 9-20.
27. Overgaard J, Sand Hansen H, Lindelov B, et al. *Nimorazole as a hypoxic radiosensitizer in the*

*treatment of supraglottic larynx and pharynx carcinoma*. First report from Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85. Radiother Oncol Suppl 1991; 20: 143-9.

28. Maciejewski B, Skłodowski K, Pilecki B, et al. *Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity*. Radiother Oncol 1996; 40: 137-45.
29. Brock WA, Baker FL, Wike JL, et al. *Cellular radiosensitivity of primary head and neck squamous cell carcinomas and local tumor control*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18: 1283-6.
30. Withers HR. *Gray Lecture: The Gray, and Blue Sky*. In: Hagen U, Streffer C (wyd.). *Congress Proceedings of the 10<sup>th</sup> ICRR*. Sturtz, Wurzburg, Germany 1995; 23-32.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. **Bogusław Maciejewski**  
Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15  
44-101 Gliwice