

Artykuły na zaproszenie Redakcji • Invited articles**Rozkwit i upadek hipofrakcjonowania w radioterapii klinicznej XX wieku**Sten Friberg¹, Bengt-Inge Rudén²

Celem niniejszego artykułu jest przegląd stosowania radioterapii hipofrakcjonowanej na przestrzeni ostatnich dwustu lat. Definiujemy hipofrakcjonowanie jako każde leczenie, w ramach którego pojedyncza podana frakcja przekracza 2,0 greja (Gy). Nie bierze się pod uwagę liczby frakcji.

Omówiono problemy, z jakimi borykali się pierwsi radioterapeuci, powolną akceptację frakcjonowania i walkę pomiędzy szkołami niemieckimi i francuskimi. Przedstawiono i opatrzone komentarzem wczesny wzór matematyczny opisujący działania biologiczne promieniowania radioaktywnego. W wyniku niezwykle istotnego wkładu brytyjskich naukowców w rozwój radioterapii powstała nowa nauka: radiobiologia. Obecnie ta gałąź wiedzy dojrzała, stając się precyzyjną dyscypliną, odrębną od swojej stuletniej krewnej – radiologii diagnostycznej, równocześnie jednak w całości od niej zależną.

Przedstawiono rozkwit i upadek hipofrakcjonowania na przestrzeni dwóch wieków i na tle rozwoju filozofii leczenia w tym okresie. Opisano powikłania stosowanych metod oraz wskazano na długi okres latencji przed pojawieniem się późnych odczynów popromiennych. Omówiono również niektóre aspekty prawne związane ze szkodami zdrowotnymi.

Wyjaśniono, dlaczego hipofrakcjonowanie – które w XX wieku dwukrotnie uznawano za przestarzałe i odrzucono – powróciło do łask w późnych latach 90. XX w. Błyskotliwe połączenie zmienności biologicznej (α i β) i dokładności matematycznej (wzór LQ) wywarło niezwykle głęboki wpływ na radioterapię kliniczną, a jego skutki odczuwalne będą również w przyszłości.

Rise and fall of hypofractionation in clinical radiotherapy in the 20th century

The purpose of this article is to review of the use of hypofractionated radiotherapy during the last two centuries. We define hypofractionation as any treatment where the individual fraction exceeds 2.0 Gray (Gy). The number of fractions is disregarded.

The struggle of the early radiotherapists, the slow acceptance of fractionation, and the battle between the German and the French schools are reviewed. The early mathematical formulae of the biological effects of radiation are described and commented on. The paramount contributions in radiotherapy by British scientists gave rise to a new science: radiobiology. This branch has now matured into an exact discipline, separate from, and yet utterly depending on, its 100 years old sibling: Diagnostic Radiology.

The rise and fall of hypofractionation during two centuries is described, and set in relation to the treatment philosophy of the corresponding period. Injuries are described, and the long latency period for late reactions pointed out. Some of the legal aspects of the injuries are discussed.

The come-back of hypofractionation – twice declared dead and buried during the 20th century – in the late 1990s is explained. The brilliant incorporation of biological variability (α and β) into mathematical exactness (the LQ -formula) has had, and will have a profound impact on clinical radiotherapy.

Słowa kluczowe: radioterapia, hipofrakcjonowanie, powikłania popromienne

Key words: radiation therapy, hypofractionation, radiation complications

Wczesny okres radioterapii

Wszystkie wynalazki i odkrycia należy omawiać w kontekście wiedzy i filozofii społeczeństwa, w którym się zrodziły. Niniejszy artykuł przeglądowy stanowi próbę przedstawienia hipofrakcjonowania z właściwej perspektywy, na tle filozofii leczenia obowiązującej w odpowiedniej epoce.

Promieniowanie, które swą nazwę wzięło od nazwiska Wilhelma Conrada Roentgena, natychmiast odnio-

¹ Formerly at the Department of Oncology, Radiumhemmet

² Department of Medical Radiation Physics, both Departments at the Karolinska University Hospital in Solna Stockholm, Sweden

sło sukces na całym świecie, nie tylko w zastosowaniach diagnostycznych, ale także terapeutycznych. Austriacki dermatolog Leopold Freund użył go w 1896 r. do epilacji owłosionego znamienia skórno- [1]. Opisy dwóch z pierwszych przypadków wyleczenia raka skóry magicznymi wówczas promieniami opublikowano w Szwecji [2, 3]. Thor Stenbäck w 1899 r. leczył raka podstawno- komórkowego skóry na koniuszku nosa kobiety. Stosował niskie dawki podawane w trakcie bardzo długiego czasu: 150 sesji radioterapii w ciągu dziewięciu miesięcy. Pacjentka została wyleczona i została zaprezentowana podczas drugiego międzynarodowego kongresu radiologicznego w Sztokholmie w 1928 r., tj. prawie 30 lat po leczeniu. Była to pierwsza osoba w historii, którą wyleczono z choroby nowotworowej przy użyciu radioterapii. Również w 1899 r. inny Szwed, Tage Sjögren, wyleczył pacjenta z raka epidermoidalnego skóry twarzy.

Na początku XX w. promieniowanie X było już stosowane nie tylko w leczeniu nowotworów złośliwych, ale również wszelkich innych rodzajów chorób i stanów patologicznych, takich jak gruźlica, ślepotę i choroby zwyrodnieniowe stawów. Okrzyknięto je uniwersalnym lekiem na wszystkie dolegliwości ludzkie. Ta wiara w mistyczne promienie (= niewidoczne światło) przybrała cechy biblijne; zdaniem spirytualistów niewidzialne promienie miały nawet stanowić pomost do raju.

Jak można przewidzieć, gdy zdano sobie sprawę z tego, że stosowanie promieniowania rentgenowskiego może prowadzić do występowania istotnych skutków biologicznych, z których większość miała charakter niepożądany, zaczął przeważać pesymistyczny brak wiary w dobroczynne skutki radioterapii. Wahadło przechyliło się z jednego krańca w drugi. Zaczęto twierdzić, że promieniowanie radioaktywne nie wywiera żadnego korzystnego skutku. To negatywne nastawienie istnieje w pewnej mierze do dziś.

Jednak wahadło powróciło obecnie do pozycji pośredniej. W serii badań potwierdzono korzystne działanie promieniowania, pod warunkiem stosowania go w pewnych określonych warunkach, chociaż trzeba przyznać, że badania te były nieprawidłowo: zaprojektowane, prowadzone i interpretowane.

Wzory matematyczne znajdujące zastosowanie w radioterapii

W pierwszych latach radioterapii klinicyści i naukowcy poruszali się w ciemnościach po omacku. Promieniowanie X było niewidoczne, niemożliwe do zmierzenia i niezrozumiałe. Radioterapeuci desperacko poszukiwali modeli w innych dziedzinach. Najwcześniejsze dawki promieniowania rentgenowskiego często podawano w miliamperach na minutę, w nadziei że promieniowanie to jest zgodne z prawem wzajemności Bunsena-Roscoe z 1862 r., dotyczącym zaciemniania klisz fotograficznych przez światło widzialne:

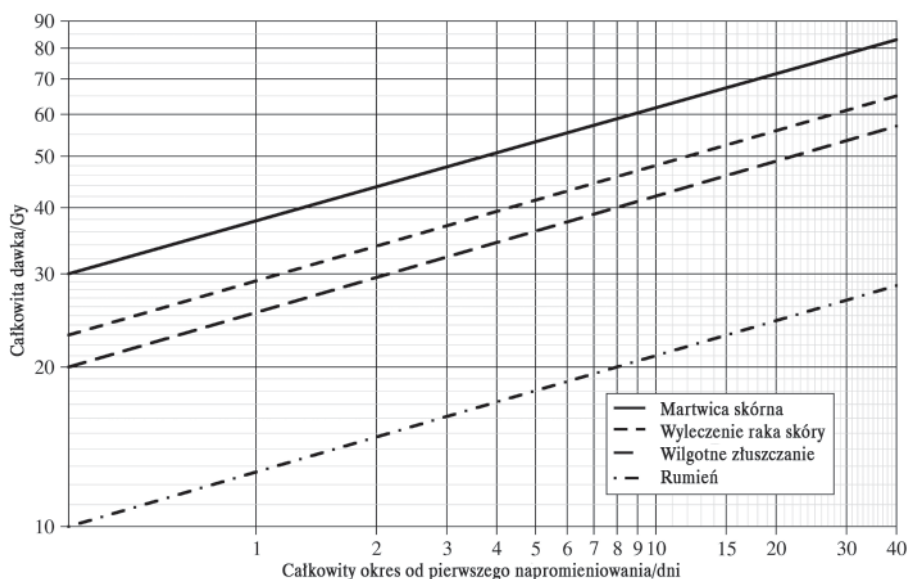
$$\text{Efekt} = \text{stała} \times \text{nateżenie} \times \text{czas}$$

Na podstawie własnych prac w dziedzinie astrofotografii Schwarzschild [4] zaproponował w 1899 r. modyfikację powyższego wzoru poprzez wprowadzenie do niego jako wykładnik potęgi czynnika czasu:

$$\text{Efekt} = \text{stała} \times \text{dawka} \times \text{czas}^P$$

W pierwszych dekadach XX wieku wprowadzono szereg odmian modeli matematycznych opartych na wzorze Schwarzschilda.

W Szwecji Magnus Strandqvist rozwinął wcześniejsze obserwacje w celu opisanego reakcji zdrowej ludzkiej skóry i jej nowotworów [5]. Wzór Strandqvista przedstawiono na Rycinie 1.



Ryc. 1. Krzywe izoeffektu wiążące całkowitą dawkę z ogólnym czasem leczenia w odniesieniu do A: martwicy skóry, B: wyleczenia raka skóry, C: wilgotnego złuszczenia skóry i D: rumienia skórno- go. (Zaczerpnięto z pracy: Strandqvist M: *Acta Radiol* (Suppl) 1944; 55: 1-300.)

Udoskonalenie wzoru przez Strandqvista polegało na tym, że zdefiniował odciętą na podstawie liczby dni od pierwszego kursu leczenia, a nie liczby frakcji.

W 1949 r. Lionel Cohen [6] rozwinął jeszcze bardziej modele Schwarzschilda i Strandqvista, sugerując, że:

$$D = E \times T^n \times L^{-Q}$$

gdzie D odpowiada fizycznej dawce w rentgenach, E odpowiada skutkowi biologicznemu w jednostkach „rec” (jednostka Cohena „kliniczny ekwiwalent rentgena”), T = czas, a L = wielkość pola, ⁿ = wykładnik odzysku i ^{-Q} = wykładnik dyfuzji. Dwadzieścia lat później Frank Ellis [7] dalej rozwinął wzór Cohena poprzez włączenie do niego czynników liczby kursów terapii i całkowitego czasu leczenia:

$$D = NSD \times N^{-0.24} \times T^{-0.11}$$

Ten wzór był znany jako wzór na określenie nominalnej dawki standardowej (NSD), gdzie N oznacza liczbę kursów leczenia, a T – jego całkowity czas.

J. Kirk rozwinął prace Ellisa poprzez opracowanie jak najbardziej ogólnego wzoru na podstawie dostępnych danych klinicznych [8]. Jego oceny bazują na skali zakumulowanych zmian radiacyjnych na poziomie subtolerancji: skumulowanym efekcie promieniowania (CRE).

$$D = CRE \times N^{-0.24} \times T^{-0.11}$$

W sytuacji pełnej tolerancji CRE = NSD, natomiast w przypadku niższego poziomu reakcji, mogą zostać wygenerowane rodziny krzywych izoeffektu, każda ze swoim własnym CRE.

W wyniku wprowadzenia do radiobiologii zasady pięciu „R” (*repair* – naprawa, repopulacja, reoksygenacja, redystrybucja i rekrutacja) stało się konieczne opracowanie bardziej złożonego wzoru matematycznego. Wyznaczenie 5 R (dowolnych lub wszystkich z nich) nie wystarcza do przewidzenia wyników radioterapii [9, 10].

Znacznym krokiem naprzód w rozwoju radioterapii klinicznej stanowiło wprowadzenie wzoru liniowo-kwadratowego (ang. *Linear-Quadratic*, LQ) około 30 lat temu. Od pierwszej publikacji w 1966 r. [11], gdzie wzór ten był zagrzebany w raporcie technicznym dla Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA), niedostępny dla większości fizyków i lekarzy, został ponownie odkryty przez Kellerera i wsp. [12] w 1971 r. Od tamtego czasu włączano do niego kolejno całkowity czas leczenia (Travis i Tucker 1987 [13], van der Geijn 1989 [14], Fowler 1989 [15]), na podstawie analiz wspomnianych LQ (Denekamp 1973 [16], Turesson i Notter 1984 [17, 18], Thames i Hendry 1987 [19]). Uwzględniono w nim również efekt repopulacji komórek nowotworowych w trakcie radioterapii (Fowler 1978 [20], Withers i wsp. 1988 [21], Fowler i Lindström 1992 [22], Hendry i wsp. 1996 [23]).

Wzór LQ zastąpił obecnie wszystkie poprzednie modele matematyczne i w 1989 r. Fowler napisał: „Czas

już odłożyć NSD, TDF i CRE na honorowe miejsce w muzeum historycznym” [24].

W najprostszej formie model LQ wygląda następująco:

$$BED = D(1 + [d/(\alpha\beta)])$$

BED = biologiczna dawka skuteczna

D = całkowita dawka (liczba frakcji n x wielkość każdej frakcji)

d = dawka dobowa

α = wewnętrzna wartość napromieniowania. Logarytm liczby komórek nieodwracalnie wysterylizowanych przypadający na każdy 1 Gray dawki promieniowania jonizującego

β = zdolność naprawcza. Logarytm liczby komórek wysterylizowanych odwracalnie na Gray do kwadratu

α/β = stosunek parametrów α i β wykorzystuje się we wzorze liniowo-kwadratowym w celu wyrażenia liczbowego frakcjonowanej wrażliwości tkanek. Stosunek α/β jest wysoki (6-12 Gy) w przypadku wczesnych skutków napromieniania i niski (<5 Gy) w przypadku późnych skutków.

Dla porównania, często przelicza się dawkę równoważną LQ na frakcje po 2 Gy, zwane NTD (znormalizowana całkowita dawka). Do obliczeń wczesnych i późnych skutków zastosowaliśmy wzór:

$$NTD_{2Gy} = D(1 + [d/(\alpha\beta)])/(1 + [2/(\alpha\beta)])$$

Przypisaliśmy wartość α/β 10 Gy wczesnym skutkom i 3 Gy późnym skutkom.

Od czasów prostego prawa Bunsona–Roscoe z lat 60. XIX w., pochodzącego z całkiem innej dyscypliny, prawie 150 lat ciągłych badań naukowych i udoskonaleń wzoru matematycznego do celów radiobiologii doprowadziło do uzyskania obecnie obowiązującego, popularnego modelu LQ. Wykazano, że jest on zazwyczaj bardzo użyteczny. Wpłynął na plany badań klinicznych, które zmieniły sposób prowadzenia radioterapii. Dwaj autorzy niniejszego artykułu przeglądowego są zdecydowanie przekonani, że ewolucja modelu LQ nie jest jeszcze zakończona.

Definicje

Radioterapeuta stoi przed koniecznością właściwego zrównoważenia następujących trzech czynników: 1) miejscowa kontrola, 2) ostre reakcje i 3) późne powikłania. Nie jest to proste, a krawędzie, których nie należy przekroczyć, są bardzo ostre. Z pewnymi zagrożeniami trzeba się pogodzić.

Od samych początków radioterapii plan frakcjonowania (związek czas-dawka) jest przedmiotem ciągłej debaty. W 1985 r. James D. Cox ze szpitala im. M. D. Andersona w stanie Teksas w USA. podsumował tę złożoność w bardzo elokwentnym zdaniu: „W radiote-

rapii klinicznej istnieje zasadniczo nieskończona liczba możliwych kombinacji dawki dobowej, dawki całkowitej i odstępu czasowego od pierwszej sesji terapeutycznej do ostatniej, która w praktyce jest skończona, jednak tak czy inaczej zbyt duża, aby można było tę liczbę wyznaczyć” [25].

Termin „hipofrakcjonowanie” otrzymywał szereg różnych definicji na przestrzeni lat. Nasza definicja tego pojęcia została opracowana następująco: w 2004 r. dwaj autorzy niniejszego artykułu zostali poproszeni o przeprowadzenie badania wśród kobiet w Szwecji, które doznały szkody zdrowotnej w wyniku otrzymania hipofrakcjonowanej radioterapii w ramach leczenia raka piersi. Zaczęliśmy od zadania 14 uznanym ekspertom ds. radiacji o międzynarodowej reputacji pytania: „W jaki sposób definiuje Pan/Pani termin »hipofrakcjonowanie«?” Otrzymaliśmy 10 odpowiedzi. Jeden z ekspertów odpowiedział: „każda wartość powyżej 1,8-2,0 Gy/frakcję”, inny: „powyżej 2,0 Gy/frakcję i poniżej 5 frakcji na tydzień”, dwóch stwierdziło: „powyżej 2,5 Gy/frakcję”, a pozostałych 6: „każda wartość powyżej 2,0 Gy/frakcję”. Dołączyliśmy do tych, którzy byli zwolennikami wartości powyżej 2,0 Gy/frakcję.

Zróznicowanie opinii na temat definicji wśród tych ekspertów przywodzi na myśl otrzeźwiający stwierdzenie Gilberta Fletchera, wygłoszone podczas odczytu w Regaud w 1988 r.: „Istnieje brak zgodności na temat wszystkich problemów radioterapii, w tym na temat tego, co określa się jako istotne powikłania” [26].

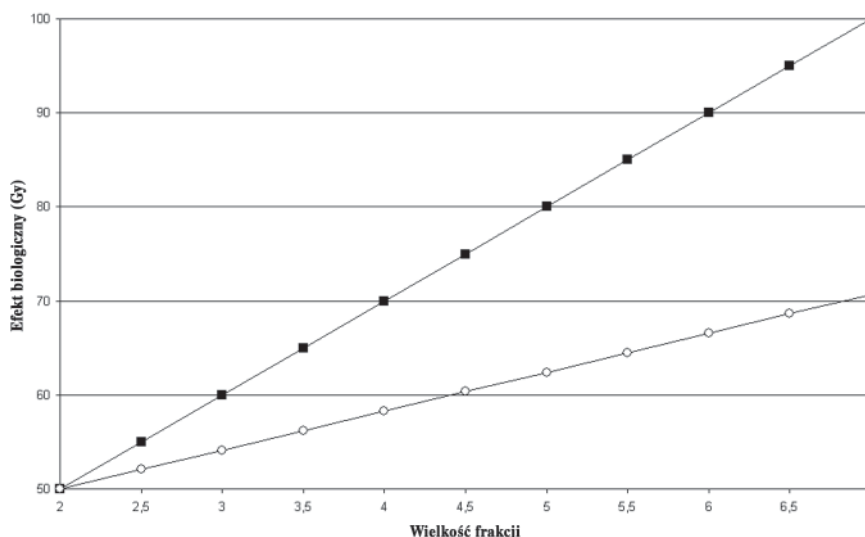
Liczba frakcji na tydzień nie jest tak ważna, jak wielkość każdej frakcji i dawki całkowitej. Praktyczne znaczenie tego postulatu zostało wcześniej udowodnione w klinice [27-30]. Warto zacytować Erika J Halla [9]: „Różnica kształtu zależności odpowiedzi od dawki w przypadku wcześniej i późno reagujących tkanek doprowadziła do

ustalenia ważnego aksjomatu: przy określaniu późnych skutków dominującym czynnikiem jest wielkość frakcji, natomiast ogólny czas leczenia nie wywiera na nie większego wpływu. Z drugiej strony, wielkość frakcji i ogólny czas leczenia determinują odpowiedź tkanek reagujących w ostrej fazie. Trudno uwierzyć, że zarówno klinicyści-radioterapeuci, jak i radiobiolodzy eksperymentalni uznali ten prosty fakt dopiero w połowie lat 80. XX w.”

Zasadniczym punktem opisu powikłań radioterapii było dokonanie rozróżnienia pomiędzy „wczesnymi” i „późnymi” skutkami. Pojęcia „ostre” i „późne” skutki zostały wprowadzone do niemieckiej literatury już we wczesnych latach 30. XX w. [31-36]. Można je zdefiniować w sposób podany poniżej.

Wczesny skutek = wywołane przez promieniowanie uszkodzenie prawidłowej tkanki, które ujawnia się w ciągu tygodni lub kilku miesięcy od ekspozycji, na ogół w wyniku uszkodzenia komórek mięszszowych. Ostre skutki stwierdza się na ogół w populacjach komórkowych z dużym obrotem komórek (z krótkim cyklem komórkowym), na przykład w obrębie błon śluzowych (przy czym wiążą się one zwykle z zacerwienieniem, zapaleniem i owrzodzeniem) i skóry (gdzie pojawiają się rumień, pęcherze lub owrzodzenie). Zmiany te na ogół szybko się goją.

Późny skutek = wywołane przez promieniowanie uszkodzenie prawidłowej tkanki, które ujawnia się w ciągu miesięcy lub kilku, a nawet kilkadziesiąt lat po ekspozycji, na ogół w wyniku uszkodzenia komórki tkanki łącznej. Późne skutki (zwłóknienie, martwica, złamania) mogą się pojawić nawet po wielu latach po zakończeniu radioterapii. Są one przewlekłe i na ogół postępujące. Na rycinie 2 przedstawiono związek pomiędzy wczesnymi i późnymi skutkami.



Ryc. 2. Schemat wczesnych i późnych skutków radioterapii.

Związek pomiędzy wielkością pojedynczych frakcji (odcięta) z odpowiednią dawką wczesnych i późnych skutków promieniowania (rzędna), obliczony według modelu LQ. Gdy dawki przekraczają 53,0 Gy, późne skutki zwiększają się w szybszym tempie niż wczesne. Należy zauważyć, że na obu osiach zastosowano odmienne skale. ■—■: późny skutek. ○—○: wczesny skutek. W przypadku podwojenia wielkości frakcji w zakresie od 2 do 4 Gy (z utrzymaniem niezmienną dawkę całkowitą) dochodzi do zwiększenia efektu biologicznego ze strony nowotworu o 20% i ze strony późnych powikłań o 100%

Obecnie dostępna jest bardzo obszerna dokumentacja – pochodząca zarówno z badań doświadczalnych, jak i klinicznych, dowodząca, że wczesne skutki nie wykazują żadnego związku rokowniczego z późnymi [29, 37, 38].

Podział radioterapii na cztery okresy według del Regato i Buschkego

Zarówno Juan A. del Regato podczas odczytu w Jane- way w 1968 r. [39], jak i Franz Buschke podczas odczytu w Regaud w 1969 r. [40], podzielili wczesną historię radioterapii na cztery okresy, które nakładają się na siebie i nie wykluczają się wzajemnie. Możemy przyjąć zaproponowany podział na okres prenatalny, narodziny radioterapii klinicznej, pojawienie się nowej nauki: radiobiologii, dojrzałość nowej nauki.

Okres prenatalny, lata 1896-1922

Pierwszy okres został nazwany „okresem prenatalnym” zarówno przez del Regato, jak i przez Buschkego. Rozpoczął się kilka lat po odkryciu Roentgena i powinien się zakończyć w 1922 r. (zob. poniżej). W tych dniach pacjenci z chorobami nowotworowymi byli leczeni przez chirurgów i pozostawali pod ich opieką. Dlatego chirurdzy należeli do pierwszych lekarzy, którzy stosowali radioterapię. Ich filozofią było usunięcie chorego bloku tkankowego poprzez podanie jak największej dawki promieniowania w jak najkrótszym czasie. Zakładano, że mechanizm działania promieniowania wynika z jego działania kaustycznego, podobnie jak w leczeniu zakażenia. Część z tej filozofii dalej obowiązuje: mówimy na przykład o „sterylizacji” łoży po guzie. Ta terminologia jest oczywiście bezsensowna, ponieważ nowotwór złośliwy nie jest zakażeniem.

Nowotwór często uważano – i często dalej się uważa – za pojedynczą chorobę, porównywalną do zakażeń bakteryjnych. To bardzo błędne przekonanie w pewnym zakresie ciągle pokutuje, zarówno w odniesieniu do nowotworów złośliwych, jak i bakterii.

Niemiecki chirurg George C. Perthes opublikował jedną z pierwszych prac na temat radioterapii w 1904 r. [41]. Uważał, że skutek biologiczny użycia radioterapii powstaje w wyniku hipotetycznej akumulacji uszkodzeń radiacyjnych. Zakładał, że doszłoby do zaniku tego efektu, gdyby leczenie stosowano w sposób frakcjonowany. Ponieważ szybkość podawania dawek była niewielka, biednego pacjenta trzeba było unieruchamiać na kilka godzin w trakcie leczenia. Ta jednodawkowa, brutalna terapia musiała być horrorem dla wielu pacjentów, którzy byli również narażeni na bardzo ciężkie powikłania, zarówno wczesne, jak i późne. Napromieniowywanie uznawano za metodę uzyskania martwicy tkankowej, a pacjent musiał ponosić tego konsekwencje.

W trakcie pierwszych lat radioterapii źródła promieniowania były słabe, zapewniały jedynie powierzchowną penetrację. Dlatego naturalne było wykorzystywanie promieniowania rentgenowskiego przez innych specjalistów klinicznych niż chirurdzy – przez dermatologów.

Jak wspomniano powyżej, pierwszym dermatologiem, który skorzystał z nowej metody leczenia, był Leopold Freund. Z kolei William Pusey – amerykański dermatolog z początku XX w. – już w 1903 r. zdał sobie sprawę z kumulacyjnego charakteru skutków biologicznych radiacji, jednak wówczas nie istniało uzasadnienie naukowe tej filozofii (inne niż to, że skorzystanie z tej zasady okazało się wiązać z mniejszym dyskomfortem dla pacjenta) i ciągle dominowała brutalna technika stosowania pojedynczej dawki [42].

W okresie „prenatalnym” radioterapię wykorzystywano w wielu różnych zastosowaniach i często też jej nadużywano. Droga do zdobycia przez radioterapię rangi indywidualnego rodzaju leczenia – odrębnego od innych metod terapeutycznych – była długa i bolesna. Metoda prób i błędów często okazywała się metodą prób i zgrozy: prób dla klinicystów i zgrozy dla pacjentów. Ponieważ w tamtym okresie głównym celem w onkologii było uzyskanie przeżycia, kwestie ciężkich działań niepożądanych i jakości życia uważano za mało istotne. Nie zwracano uwagi na silne reakcje miejscowe i uogólnione, które towarzyszyły temu brutalnemu leczeniu przy użyciu pojedynczej frakcji. W tamtych czasach nowotwór uważano nie tylko za pojedynczą chorobę, ale również za rozpoznanie oznaczające wyrok (i rzeczywiście często kończyło się śmiercią). W związku z tym leczenie powinno być – i było – stosowane bez względu na wiążące się z nim koszty.

Narodziny radioterapii klinicznej, lata 1922-1930

Okolo 1920 r. fala rozczarowania była tak silna, że prawdopodobne było nawet całkowite porzucenie radioterapii, gdyby francuscy pionierzy nie przyczynili się tak ogromnie do jej rozwoju. O ile okres „prenatalny” radioterapii charakteryzował się w pewnym stopniu brutalnym leczeniem jednodawkowym, w drugim okresie podjęto próby wybiórczego uśmiercania komórek guza, starając się w jak największej mierze oszczędzić prawidłową tkankę. Okres ten był zdominowany przez francuskich i skandynawskich radioterapeutów.

Claudius Regaud z fundacji Fondation Curie w Paryżu wykazał w 1919 r. [43], że można wysterylizować barany po podaniu pojedynczej dawki promieniowania X, z równoczesnym rozległym uszkodzeniem skóry worka mosznowego, a gdy dawkę podzielono na kilka niewielkich frakcji podawanych w sposób rozłożony w czasie, sterylizację uzyskiwano bez uszkodzenia skóry. Jądra uważano za model rosnącego guza, a skórę za prawidłową tkankę, która ograniczała wielkość możliwej do podania dawki. Eksperyment ten był sprzeczny z obowiązującym mylnym przekonaniem o istnieniu „nabytej radiooporności” napromieniowywanych nowotworów, lub „radioszczepienia”. Obserwacje Regauda miały niezwykle istotne znaczenie: pozwoliły na ustanowienie pojęcia zysku terapeutycznego. Pozostaje ono jednym z przełomowych zdobyczy radioterapii klinicznej.

Henri Coutard, jeden ze znakomitych współpracowników Regauda, rozpoczął w 1919 r. napromieniowywa-

nie pacjentów z nowotworami głowy i szyi z użyciem frakcjonowanej radioterapii niskodawkowej. Filozofia tego leczenia bazowała na obserwacjach jego poprzednika – Regauda. Przedstawili oni uzyskane wyniki w 1922 r., podczas Pierwszego Międzynarodowego Kongresu Radiologii. W populacji swoich pacjentów uzyskiwali wyleczenia płaskonabłonkowego raka okolic krtań, części krtańowej gardła i migdałków. Dziesięć lat później niektórzy z pacjentów dalej żyli, i to bez objawów nawrotu choroby. Omawianą publikację uważa się za przełom w rozwoju radioterapii [44]. Coutard nie tylko podał odsetki wyleczenia i dane dotyczące przeżycia pacjentów, ale również przedstawił dokładny opis reakcji ze strony skóry i błon śluzowych, wykazując, że zależą one od wielkości dawek i wykazują związek z czasem. Rok 1922 można uznać za datę narodzin radioterapii klinicznej.

Pionierzy radioterapii nie wiedzieli, jakie stosować dawki i w jaki sposób je mierzyć, chociaż na początku XX w. zostało już dobrze udokumentowane, że określone dawki promieniowania powodują przemijający rumień skóry. Ponieważ wierzono, że guzy nabłonkowe tworzące się na określonym narządzie wykazywały taką samą radiowrażliwość, jak narząd macierzysty, skłaniano się ku podawaniu dawki pojedynczej, 10% wyższej niż dawka niezbędna do wywoływania tego rumienia. Nazwano ją HED (*Haut-Erythema-Dosis*). Zastosowanie tej biologicznej (subiektywnej) metody dozymetrii nie było możliwe w okresie stosowania pojedynczych dawek. Ostatecznie Claudius Regaud i Henri Coutard pokazali, co można osiągnąć przy stosowaniu tej metody w sposób umiejętny i oparty na doświadczeniu. Nie tylko podali liczby pacjentów i wskaźniki ich przeżycia, ale również przedstawili dokładne opisy indukowanych przez promieniowanie odczynów ze strony skóry i błon śluzowych. Przez wiele lat dawki promieniowania podawano na podstawie HED.

Zalety i wady frakcjonowania

Od lat 20. do lat 30. XX w. pomiędzy Niemcami a Francuzami toczyła się bitwa naukowa co do wartości frakcjonowania. Wyniki terapii jednodawkowej były katastrofalne i ta metoda leczenia zyskała złą sławę. W konsekwencji istniało ryzyko, że radioterapia nigdy nie wyjdzie poza okres prenatalny. W tym okresie metoda intensywnego dawkowania, w którym hipofrakcjonowanie doprowadzono do ekstremum (pojedyncza frakcja), była początkowo promowana w Niemczech przez Ludwiga Seitza i Hermanna Wintza [45] w ramach tzw. „szkoły z Erlangen” [46]. Pomimo złej sławy, jaką cieszyło się leczenie jednodawkowe, szkoła z Erlangen niezwykle długo się utrzymała. Jej metody stosowano nadal pod koniec lat 20. i na początku lat 30. XX w. Podtrzymywano paradygmat leczenia [47]. Bitwa pomiędzy zwolennikami leczenia jednodawkowego i frakcjonowania toczyła się bardzo gwałtownie i „prawda w Jenie była kłamstwem w Heidelbergu”.

Dopiero w latach 30. XX w. udało się przekonać większość radioterapeutów o wyższości leczenia frakcjono-

nowanego nad schematem podawania dawki pojedynczej. W swoim odczycie w Regaud w 1968 r. del Regato stwierdził – nie bez pewnego ubolewania – że był to „ostatni raz, kiedy udało się uzyskać *consensus* w radioterapii”.

Broniąc swojej filozofii leczenia, Wintz jeszcze w 1937 r. przekonywał: „Komórki organizmu ludzkiego wykazują zmienną radiowrażliwość i zdolność do regeneracji po uszkodzeniu radiacyjnym. Racjonalne jest również założenie, że zdrowienie po powikłaniach radioterapii zależy od metabolizmu komórkowego, a ponadto że szybko rosnąca komórka guza wykazuje większą zdolność do regeneracji po uszkodzeniu niż komórka tkanki łącznej ze swoim względnie powolnym metabolizmem. Dlatego jeżeli podczas pierwszego kursu leczenia nie zostanie podana dawka zabójcza dla nowotworu, różnica reakcji na promieniowanie będzie sprzyjać tkance guza” [48].

Bitwa zakończyła się dopiero wówczas, gdy zmarli ostatni uczniowie szkoły z Erlangen. Co przywodzi na myśl znaną prawdę: „Starzy naukowcy nigdy nie rezygnują ze swoich teorii. Jednak w końcu umierają” i dopiero wówczas pojawia się miejsce dla nowych idei.

Podczas gdy szkoła z Erlangen stosowała swoje brutalne leczenie jednodawkowe, zwiększała się świadomość istotnego znaczenia czynnika czasu.

W 1914 r. G. Schwartz, radiolog z Wiednia, zasugerował, że liczne niskie dawki będą skuteczniejsze, ponieważ jego zdaniem okresem największej radiowrażliwości komórek był okres mitozy [49]. Krytykując szkołę z Erlangen, argumentował: „W niektórych nowotworach będą znajdować się komórki bardziej radiowrażliwe niż inne, zależnie od fazy cyklu podziałowego. Dlatego nie zaleca się stosowania jednej lub kilku dużych dawek w długich odstępach czasu, ponieważ można wówczas całkowicie pominąć najkorzystniejszy okres dla napromieniowywania lub może on wystąpić w trakcie jednej z przerw w terapii. Zamiast tego zalecamy metodę stosowania niewielkich dawek dobowych”.

W 1918 r. Bernhard Krönig i Walter Friedrich wykazali konieczność zwiększenia dawki niezbędnej do uzyskania takiej samej reakcji skórnej, gdy zastosowano kilka frakcji zamiast jednej [50]. Ich obserwacja położyła podwaliny pod koncepcję regeneracji komórkowej.

Wiele z wczesnych wyników leczenia frakcjonowanego zaginęło w chaosie pierwszej wojny światowej. Tak czy inaczej, uczniowie szkoły z Erlangen uważali frakcjonowanie za „prymitywne” i „słabe”. Hipofrakcjonowanie porzucono na dobre dopiero w połowie lat 30. XX w. Musiało upłynąć trochę czasu, zanim zdano sobie sprawę z tego, że ilość promieniowania, które można zastosować w krótkim czasie, jest ograniczona.

Pojawienie się nowej nauki: radiobiologii

Charakterystyczną cechą drugiego okresu było to, że radioterapię prowadzono w warunkach ścisłej obserwacji klinicznej, bez sztywnego, z góry opracowanego planu. W trzecim okresie nacisk kładziono na dokładne badania fizyczne i dozymetrię, co pozwalało na oszczędzenie w jak największym stopniu prawidłowej tkanki. Wymaga-

ło to bardzo ścisłej współpracy pomiędzy radioterapeutą a radiofizykami, dzięki czemu powstała nowa nauka: radiobiologia.

Ten nowy paradygmat w dziedzinie radioterapii został zainicjowany i ukoronowany przez brytyjskich naukowców i klinicystów. Był on oparty na pracach i stymulowany przez prace szeregu znakomitych fizyków teoretycznych, tj. laureatów nagrody Nobla z 1933 r. – Paula Diraka, z 1935 r. – Jamesa Chadwicka i z 1937 r. – George’a P. Thomsona.

Chyba najlepszym przykładem mariażu fizyki z biologią jest przeniesienie Harolda Graya z „Laboratorium Cavendisha”, gdzie wykonywał prace z dziedziny fizyki teoretycznej pod kierunkiem Ernesta Rutherforda, do szpitala Mount Vernon w Northwood, Middlesex, Wielka Brytania [51]. Fuzja twardych zasad fizyki z miękkimi regułami biologii została uczczona przez nazwanie jednostek dawki pochłoniętej nazwiskiem ich wynalazcy: Harolda Graya. Jego nazwisko przetrwało wprowadzenie Międzynarodowego Układu Miar (SI) w latach 60. XX w. Jedną z ambicji systemu SI było wyeliminowanie jak największej liczby eponimów. Nazwisko Graya było jednym z nielicznych pozostawionych wyjątków.

Okres dojrzałości nowej nauki

W okresie od zrzucenia bomb atomowych na Japonię w sierpniu 1945 r. do dnia dzisiejszego radioterapia ewoluowała do rangi nauki ścisłej. Szytywne zasady, dokładne, a przy tym elastyczne narzędzia mechaniczne, precyzyjna dozymetria, w połączeniu z wyrafinowanymi metodami przeliczania danych, doprowadziły do pojawienia się radioterapii jako odrębnej i szczególnej specjalności klinicznej, która oddzieliła się od swojej stuletniej krewnej – radiologii diagnostycznej. Równocześnie jednak te dwie dziedziny kliniczne ściśle ze sobą współpracują: dokładne ukierunkowanie promieniowania na obszar docelowy jest całkowicie uzależnione od dokładności diagnostycznej.

Radioterapia dotarła obecnie do punktu, w którym prawie każdą dawkę można podać do prawie każdej części organizmu ludzkiego z prawie dowolną precyzją. Jednak dalej pozostają trzy źródła niedokładności: pierwszym z nich jest niedokładność maszyny (penumbra), którą mierzy się w milimetrach. Drugim jest ruchomość pacjentów w maszynie (tj. ruchy oddechowe), którą mierzy się w centymetrach. Jednak głównym źródłem błędów jest lekarz, który nie może zobaczyć mikroskopowych ognisk choroby, w związku z czym może minąć cel nawet o decymetry.

Powrót hipofrakcjonowania

Hipofrakcjonowanie – pomimo dwukrotnego uznania go za przestarzałe i odrzucenia go na początku lat 30. XX w. – zostało ponownie wprowadzone do leczenia w latach 60. XX w.

Istniały dwie przesłanki do zmiany programów frakcjonowania. Pierwszą była niedostateczna dostępność aparatury terapeutycznej w latach 60. XX w. (co dalej

stwierdza się w niektórych krajach), gdy wprowadzono do stosowania aparaty megawoltowe. Większa energia wytwarzana przez te aparaty umożliwiła leczenie głęboko położonych guzów, które wcześniej było niemożliwe ze względu na odczyny skórne. W związku z tym aparaty megawoltowe stworzyły zapotrzebowanie na leczenie, które nie mogło zostać zaspokojone ze względu na niedostateczną liczbę tych maszyn. Zaistniał niedobór czasu maszynowego. Zastosowanie mniejszej liczby frakcji na pacjenta umożliwiło leczenie większej liczby chorych w określonym przedziale czasowym. Wprowadzono hipofrakcjonowanie i zaczęto je wykorzystywać w wielu działach radioterapii. W niektórych z nich utrzymało się ono do połowy lat 80. XX w. Te oszczędzające czas schematy stosowano na wielu oddziałach radioterapii na świecie.

Istniało wiele różnych schematów frakcjonowania, z wielkością frakcji wahającą się od 2,5 do 24 Gy (!). Całkowite dawki czasem przekraczały nawet 80 Gy. W przeglądzie literatury międzynarodowej największą znaną przez nas dawką powodującą „późne skutki” promieniowania jest horrendalna ilość 2 x 24 Gy, prowadząca do niezwykle ciężkich późnych skutków dawki 259 Gy [52].

Gilbert Fletcher – dyrektor zakładu radioterapii w ośrodku M. D. Anderson Cancer Centre w stanie Teksas, USA, jeden z pierwszych ekspertów w dziedzinie radioterapii – ukuł powiedzenie: „Ze względu na to, że największą część czasu wykorzystywanego na leczenie pacjenta spędza się na ustawianiu aparatury, a rzeczywisty czas leczenia to tylko ułamek całkowitego poświęconego mu czasu, logiczne wydaje się zastosowanie niewielkiej liczby dużych frakcji w celu obniżenia czasu maszynowego” [53]. Oddział Fletchera był jednym z pierwszych, które wprowadziły hipofrakcjonowanie – zrobił to już w 1963 r. – a także była to jedna z pierwszych placówek, w których obserwowano szkody zdrowotne wywołane przez hipofrakcjonowanie i wysnuto wnioski o zależności pomiędzy nimi a schematem leczenia. Stosowany schemat został natychmiast przerwany i w 1968 r. opublikowano artykuł opisujący powikłania popromienne [28]. Od tamtej pory ukazały się ostrzeżenia ze strony wielu zakładów radioterapii z różnych krajów.

Podpierając się wzorami Strandqvista, Cohena, Ellisa i Kirka, a równocześnie pozwalając się zaślepić i wprowadzać w błąd tym wzorom, radioterapeuci w latach 60., 70. i 80. XX w. kontynuowali stosowanie hipofrakcjonowania, pomimo szybko zwiększającej się liczby pacjentów z trwałymi powikłaniami na całym świecie. Nie zdawali sobie sprawy z tego, że wszystkie istniejące modele matematyczne zostały (błędnie) opracowane na podstawie wczesnych reakcji w obrębie skóry lub błon śluzowych. A znowu trzeba przypomnieć, że wczesne reakcje nie pozwalają w żadnej mierze na przewidzenie późnych reakcji. Modele matematyczne okazały się „ślepyim zaułkiem”, prowadzącym donikąd.

Poza tym, że omawiane wzory były oparte na wprowadzających w błąd reakcjach (rumień skórny), opracowano je również na podstawie innego błędnego założenia: że ludzie reagują na promieniowanie w sposób jednolity

i identyczny. Jest to przekonanie całkowicie błędne: obecnie wiemy, że istnieje znaczna zmienność osobnicza wrażliwości na radiację (podobnie jak w przypadku ekspozycji na światło słoneczne). Ta zmienność jest zdeterminowana genetycznie [54]. Dopiero w roku 1988 hipofrakcjonowanie ponownie zostało uznane za przestarzałe i odrzucono je: podczas wygłoszonego w tym roku odczytu w Regaud Gilbert Fletcher stwierdził: „Należy chyba uznać, że dni hipofrakcjonowania dobiegły końca” [55].

Konwencjonalny (o ile takie słowo w ogóle istnieje w radioterapii) schemat leczenia dawką 2 Gy na dobę, podawaną przez 5 dni w tygodniu, może nie być optymalny w przypadku pewnych nowotworów. Najnowsze obserwacje z badań na zwierzętach i kliniczne wskazują na to, że konieczne jest uszkodzenie nie tylko całej populacji komórek guza, obecnej na początku kursu radioterapii, ale także wszystkich komórek, które mogą z nich powstać podczas tego kursu w wyniku podziałów [10].

Proste obliczenia matematyczne wykonane w odniesieniu do liczby komórek w guzie nowotworowym mogą dać bardzo interesujące rezultaty. Załóżmy, że zaczynamy od „niewielkiego” guza o średnicy 1 cm („niewielki” w cudzysłowie, ponieważ nie jest on tak naprawdę niewielki w sensie biologicznym: może liczyć sobie wiele lat i może się składać z około $10^9 = 1.000.000.000$ komórek). Załóżmy również, że komórki wykazują taką radiowrażliwość, że po podaniu każdej dawki 2 Gy obumrze 50% z nich. Po pierwszym tygodniu stosowania dawki 2 Gy/dobę przez 5 dni pozostanie 31.250.000 żywych komórek, a po podaniu dawki 50 Gy – 30 komórek. Koniecznych jest aż 12 dodatkowych grejów, żeby uśmiercić ostatnią komórkę. Aż 12 Gy do zabicia jednej komórki!?

Jeżeli zamiast tego założymy, że radiowrażliwość początkowej liczby 10^9 komórek jest taka, że jedynie 10% populacji zostanie uśmierconych przez frakcję 2 Gy/dobę, wówczas 3 x 10^6 komórek przeżyje dawkę 62 Gy i dodatkowych 400 Gy będzie koniecznych do zabicia ostatniej z nich. Jeżeli ostatnia komórka nie zostanie zlikwidowana, rozmnoży się i zabije swojego gospodarza po pewnym czasie. W przypadku wolno rosnących guzów może to trwać od kilku do nawet kilkudziesięciu lat [56, 57]. Obliczono, że „śmiertelny ładunek” komórek nowotworowych w przypadku większości nowotworów występujących u osób dorosłych wynosi około 10^{13} komórek (= 10 kilogramów).

Aspekty prawne hipofrakcjonowania

Jak można oczekiwać, wyniki stosowania radioterapii hipofrakcjonowanej w latach 60., 70. i 80. XX w. były wprost katastrofalne. U setek kobiet leczonych z powodu raka piersi wystąpiły ciężkie zmiany popromienne: porażenie całkowite kończyny górnej i ręki, potworny, przewlekły ból (w którym nie przynoszą ulgi leki przeciwbólowe, ponieważ ma pochodzenie neurogenne), liczne złamania kości ręki i/lub klatki piersiowej, martwice skóry z przewlekłymi zakażeniami, ciężka choroba serca (w przypadku napromieniowania lewej strony), czasem

wymagająca wykonania rozległej operacji klatki piersiowej i powodujący niepełnosprawność obrzęk całej kończyny. Te szkody zdrowotne rzadko występowały pojedynczo – na ogół stwierdzano kilka z nich łącznie. Negatywne konsekwencje psychiczne, społeczne i ekonomiczne były skutkami tego samego rzędu, co fizyczne.

W Wielkiej Brytanii kobiety, które doznały uszczerbku zdrowotnego w wyniku zastosowania u nich hipofrakcjonowania w okresie od 1962 r. do 1984 r. w co najmniej 14 różnych zakładach radioterapii wniosły sprawę do sądu w 1998 r. Przegrały proces, ponieważ adwokatom udało się przekonać sędziego, że hipofrakcjonowanie było wówczas „powszechnie stosowaną praktyką” [58, 59]. Wyrok ten jest zaskakujący, ponieważ według publikacji w literaturze medycznej liczba kobiet z powikłaniami po hipofrakcjonowaniu znacznie przekraczała 100 już w 1968 r., 30 lat przed procesem, przy czym odtąd liczba tych pacjentek stale się zwiększała.

Według bazy danych PUB MED, w roku procesu (1998) istniało w literaturze medycznej 85 publikacji dotyczących zagrożeń związanych z hipofrakcjonowaną radioterapią. Jak można tak zdyskredytowane leczenie uznać za „powszechnie stosowaną praktykę”?

W Norwegii hipofrakcjonowanie stosowano w jednej z placówek od 1975 r. do 1986 r. Leczenie prowadzono według schematu 4,3 Gy x 10, co prowadziło do występowania „późnych skutków” dawki 67 Gy. W 1998 r., po szczegółowym dochodzeniu, które zostało jednak opublikowane wyłącznie w języku norweskim, rząd Norwegii przyznał 89.000.000 koron norweskich (około 700.000 USD) odszkodowania 130 poszkodowanym kobietom z 230, które żyły jeszcze w 1998 r. [60]

W Szwecji istnieje specjalna firma ubezpieczeniowa dla pacjentów ze szkodami zdrowotnymi doznanyymi wskutek leczenia w ramach państwowego systemu opieki zdrowotnej: Szwedzkie Towarzystwo Ubezpieczeniowe Szkód Zdrowotnych Pacjentów. Towarzystwo to – założone w 1995 r. – w roku 2004 zleciło zbadanie sprawy autorom niniejszego artykułu. Poniżej przedstawiono krótkie podsumowanie tego dochodzenia [61, 62].

Do celów dochodzenia hipofrakcjonowanie zdefiniowano jako stosowanie dowolnych frakcji przekraczających dawkę 2,0 Gy. Autorzy są w pełni świadomi faktu, że „standardowa wielkość frakcji” 2,0 Gy nie ma żadnych solidnych podstaw naukowych: ma charakter wyłącznie empiryczny i wiąże się również z wygodą stosowania (postulat wolnych od pracy sobót lub niedziel). Istnieją liczne przykłady wprowadzania w radioterapii zarówno sprzętu technicznego, jak i filozofii leczenia bez przeprowadzenia właściwych badań naukowych. Z drugiej strony, „gdyby radioterapeuci czekali na uzyskanie pełnych naukowych podstaw do leczenia pierwszego pacjenta, do dziś nie zastosowano by radioterapii”, jak wskazał Fowler [63].

Autorzy musieli również ustalić niższy limit „późnych” skutków. Doszli do dawki 53,0 Gy. Do odszkodowania nie kwalifikowano pacjentek z późnymi skutkami dawki poniżej 53,0 Gy (wzór do obliczenia późnych skutków przedstawiono na str. 361 niniejszego artykułu).

Udało się zidentyfikować ponad 200 szwedzkich kobiet z uszczerbkiem zdrowotnym w wyniku hipofrakcjonowania. Towarzystwo Ubezpieczeniowe przyznało ogólną kwotę 30.000.000 koron szwedzkich (~ 4 milionów USD) odszkodowania dla osób poszkodowanych. Kwota pojedynczego odszkodowania jest tego samego rzędu wielkości, co w Norwegii.

Jedną z uderzających obserwacji w grupie kobiet poszkodowanych w wyniku zastosowania radioterapii hipofrakcjonowanej jest długa latencja późnych powikłań. Niektóre rozwijały się nawet dopiero po upływie 27 lat [64-66]. Ponieważ ten długi okres latencji nie jest szerzej znany w środowisku medycznym, niewielu lekarzy mogło zdać sobie sprawę z tego, że istnieje zależność pomiędzy dolegliwościami u pacjentki i leczeniem, które zostało zakończone przed kilkudziesięcioma laty. Wiele z tych kobiet niesłusznie uważano za nadmiernie roztkliwiających się nad sobą. Niektóre skierowano nawet na leczenie psychiatryczne. Inne operowano z powodu rozpoznania zespołu cieśni kanału nadgarstka. Ta interwencja chirurgiczna nie poprawiała sytuacji pacjentek. To samo zresztą dotyczy leczenia psychiatrycznego.

Wiele z kobiet, z którymi kontaktowano się w trakcie naszego dochodzenia, stwierdziło, że wielkość otrzymanej przez nie kwoty odszkodowania nie jest najważniejsza; istotniejszy jest fakt, że uznano je za pacjentki poszkodowane w wyniku leczenia, a nie za „zrzędlive i marudne stare czarownice”.

Jednym z dość niezwykłych problemów, na jakie napotkano podczas dochodzenia w sprawie szwedzkich kobiet poszkodowanych w wyniku hipofrakcjonowania było to, że okres przedawnienia roszczeń Towarzystwa Ubezpieczeniowego wynosił 10 lat. W jaki sposób towarzystwo ubezpieczeniowe powinno podejść do szkód zdrowotnych, które ujawniły się 5 lub 10 lat później?

Ponowne rozbudzenie zainteresowania hipofrakcjonowaniem: lata 90. XX w.

Pojawienie się wzoru liniowo-kwadratowego (LQ) z uwzględnieniem parametrów komórkowych α i β otworzyło drogę dla nowych wskazań do stosowania hipofrakcjonowanej radioterapii w szeregu różnych sytuacji. Ta bardzo pomysłowa fuzja dokładności matematycznej ze zmiennością biologiczną zrewolucjonizuje radioterapię.

Wydaje się, że obecnie rysuje się pięć różnych wskazań do stosowania hipofrakcjonowania w radioterapii. Niektóre z zalet i wad tej metody zostały omówione przez Cosseta [67] oraz Goffmana i Glatsteina [68].

Pierwsze wskazanie wiąże się z koniecznością zapewnienia komfortu pacjentowi poddawanemu leczeniu paliatywnemu. Krótkotrwałą radioterapię od dawna stosuje się w celach paliatywnych, zwłaszcza w przypadku bolesnych przerzutów do kości, kiedy to czasochłonne, codzienne kursy terapii przez kilka tygodni byłyby niezwykle uciążliwe dla pacjentów [69].

Po drugie, krótkotrwałą radioterapię stosuje się również w leczeniu przerzutów do tkanek miękkich. Zaczęło się od stosowania tzw. noża gamma w leczeniu pierwot-

nych i wtórnych nowotworów mózgu [70, 71]. Ta tak zwana „chirurgia stereotaktyczna” – w ramach której stosuje się bardzo wysokie frakcje (tj. 1-3 F x 10-15-20 Gy) – znalazła zastosowanie w odniesieniu do szeregu różnych narządów. Prace przeglądowe na ten temat opublikowali ostatnio Kavanagh i wsp. [72] oraz Yin i wsp. [73].

Aktualny stan stosowania hipofrakcjonowania w radioterapii stereotaktycznej został zaprezentowany podczas trzeciego sympozjum *Acta Oncologica* dotyczącego stereotaktycznej radioterapii całego ciała, które odbyło się w Kopenhadze w czerwcu 2006 r. (*Acta Oncol* 2006; 45: 771-994) [74].

Po trzecie, niektóre populacje komórek nowotworowych są niewrażliwe na „konwencjonalne” schematy dawkowania radioterapii, natomiast hipofrakcjonowanie może się okazać skuteczne. Do sugerowanych rozpoznań należą: czerniak złośliwy [75], tłuszczakomięsak [76] i rak jasnokomórkowy nerki [73].

Po czwarte, hipofrakcjonowanie pozwoliło na uzyskanie lepszych wyników niż leczenie konwencjonalne nie tylko w przypadku wyżej wymienionych rozpoznań. W badaniu nad nowotworami odbytnicy w Szwecji podanie dawki 5 Gy x 5 w trakcie tygodnia przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego pozwoliło na zredukowanie liczby miejscowych nawrotów z 20-30% do 5-10% i zwiększenie odsetka pacjentów z pięcioletnim przeżyciem z 40 do 57% [77].

Dość obiecujące są również wyniki zastosowania radioterapii hipofrakcjonowanej w leczeniu nowotworów pęcherza moczowego [78]. Może ona również odegrać istotną rolę przy raku piersi [79]. Jednak przede wszystkim wykazano skuteczność hipofrakcjonowania w leczeniu raka gruczołu krokowego. Genialne włączenie danych biologicznych do dokładności radiofizycznej otworzyło całkowicie nowe pole do zastosowań radioterapii. Wydaje się, że w pionierskich pracach Jacka Fowlera i jego współpracowników ze stosowaniem zewnętrznego promieniowania w leczeniu raka gruczołu krokowego przy użyciu frakcji o wielkości do 15 Gy uzyskano dobrą kontrolę guza i korzystne wskaźniki przeżycia, z utrzymaniem działań niepożądanych na możliwym do przyjęcia poziomie [80].

Gdy istnieje możliwość obserwowania naturalnej progresji guza z przerzutów, może upłynąć kilka miesięcy, zanim nowotwór podwoi swoją objętość. Niektóre nowotwory mogą rosnać bardzo powoli i podwoić swoją wielkość dopiero po upływie roku. Te obserwacje (ostatnio podsumowane przez Friberga [56]), w połączeniu z wiedzą o tym, że dochodzi do okresu zatrzymania mitoz po narażeniu na promieniowanie jonizujące, doprowadziły do wyrażenia przez onkologów-radioterapeutów poglądu, że wzrost komórek nowotworowych w trakcie kursu radioterapii nie ma znaczenia dla ogólnego wyniku. Jednak w świetle nowych danych dowodowych konieczna jest weryfikacja tego podejścia [81].

Najnowsze publikacje [10] sugerują, że konieczne jest zniszczenie nie tylko całej populacji komórek guza obecnych na początku kursu radioterapii, ale również tych komórek, które mogą powstać w wyniku podziałów

w trakcie tego kursu. Można stąd wysnuć wniosek, że im krótszy jest okres leczenia, tym mniej okazji do proliferacji mają komórki. Należy dołożyć wszelkich starań, aby nie wydłużać nadmiernie kursów radioterapii. Przyspieszone schematy, zakładające skrócenie ogólnego czasu trwania leczenia, mogą doprowadzić do lepszej kontroli guza.

Wartym uwagi paradoksem jest to, że argumenty uczniów szkoły z Erlangen w latach 20. XX w., przemawiające za słuszością stosowania brutalnego, jednodawkowego leczenia („komórki nowotworowe szybko rosną; trzeba je szybko zabić”), zostały sprowadzone do czegoś zupełnie odwrotnego przez zwolenników ponownego wprowadzenia do lecznictwa hipofrakcjonowania („wolno rosnące komórki nowotworowe należy uśmiercać szybko, aby zapobiec repopulacji“).

Podsumowując, można stwierdzić, że radioterapia hipofrakcjonowana była w XX wieku dwukrotnie uznawana za przestarzałą i odrzucana. Jednak ostatnio nie tylko znów się pojawia, ale również wraca do łask na szeroką skalę. Jednak tym razem jej stosowanie jest obarczone rygorystycznymi warunkami. Hipofrakcjonowanie wymaga – bezwarunkowo – dokładnego ustalenia obszaru docelowego. To z kolei wymaga starannej demarkacji guza przy użyciu wyrafinowanych technik mapowania radiograficznego, stosowania precyzyjnych aparatów leczniczych z minimalnymi penumbami, prawie całkowitego unieruchomienia pacjenta w trakcie sesji terapeutycznej, skomputeryzowanego, wcześniejszego zaplanowania leczenia i elastycznych, wielolistkowych kolimatorów w celu podania dawek promieniowania według złożonego, trójwymiarowego schematu. Większość z tych udoskonaleń nie była dostępna jeszcze około 20 lat temu. To one pozwoliły na ponowne sięgnięcie po hipofrakcjonowanie.

Wniosek: hipokratejski komentarz

„Ojciec medycyny”, Grek Hipokrates, stworzył podwaliny filozofii zawodu lekarza. Uważa się, iż to on stwierdził, że cele medycyny to: „czasem wyleczyć, czasem zapewnić opiekę, ale przede wszystkim nie szkodzić” (*primum non nocere*). Ta maksyma sprzed 2400 lat dalej obowiązuje. Niewłaściwe stosowanie hipofrakcjonowania – niezależnie od tego, czy wynika z filozofii leczenia bazującej na błędnej koncepcji mechanizmu działania omawianej techniki, obowiązującej na początku wieku XX, czy z błędnych modeli matematycznych, które pojawiły się w połowie poprzedniego stulecia – doprowadziło do powstania szkód zdrowotnych u licznych pacjentów. Niektórzy radioterapeuci winni są im przeprosiny.

Podziękowania

Dla Torbjörna Karlberga, kierownika biblioteki Radiumhemmet, Karolinska Uniwersytet Hospital w Solnej, Sztokholm, Szwecja, który z niezmiernie pozytywnym nastawieniem prowadził żmudne poszukiwania zamówionych przez nas, często niemożliwych do znalezienia publikacji.

Dla Richarda F. Moulda, który zasugerował, byśmy przygotowali niniejszą publikację i przekazał nam bardzo cenne uwagi redakcyjne oraz zapewnił pomoc w trakcie jej przygotowania.

Sten Friberg MD, PhD
Banérgatan 21^{VII}
S-115 22 Stockholm, Sweden
e-mail: S.F.: Proband@Telia.com
B-I.R.: bengt-inge.ruden@telia.com

Piśmiennictwo

1. Freund L. Ein mit Roentgenstrahlen behandelter Fall von *Naevus pigmentosus piliferous*. *Wein Med Wochenschr* 1897; 47: 428-34.
2. Stenbäck T. Fall av hudkräfta, läkt med behandling av röntgenstrålar. *HYGIEA* 1900 ("Case of skin cancer cured by treatment with X-rays", our translation).
3. Sjögren T. Beitrag zum Therapeutischen Verwerthung der Röntgenstrahlen. *Fortschr Roentgenstr* 1900-1901.
4. Schwarzschild K. On the deviations from the law of reciprocity for bromide of silver gelatine. *Astrophys J* 1900;11: 89-91.
5. Strandqvist M. Studien über die Cumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung, Erfahrungen aus dem Radiumhemmet an 280 Haut- und Lippencarcinomen. *Acta Radiol (Suppl)* 1944; 55: 1-300.
6. Cohen L. Clinical radiation dosage I. *Brit J Radiol* 1949; 22: 160.
7. Ellis F. The relationship of biological effect to dose-time fractionation factors in radiotherapy. W: Ebert M and Howard A (red.) *Current Topics in Radiation Research*. 1968.
8. Kirk J, Gray WM, Watson ER. Cumulative radiation effect. Part 1: Fractionated treatment regimes. *Clin Radiol* 1971; 22: 145-53.
9. Hall EJ, Amato JG. *Radiobiology for the radiologist*. Wyd 6. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
10. Kim JJ and Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nature Rev* 2005; 5: 516-25.
11. Sinclair WK. The shape of radiation survival curves of mammalian cells cultured *in vitro*. W: Biophysical aspects of radiation quality. IAEA, Vienna, *Technical Reports Series* 1966; 58. (IAEA = International Atomic Energy Agency).
12. Kellerer AM, Rossi HH. A generalized formulation of dual radiation action. *Radiat Res* 1978; 75: 471-88.
13. Travis EL, Tucker SL. Isoeffect models and fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 283-7.
14. Van de Geijn. Incorporating the time factor into the linear-quadratic model (letter). *Brit J Radiol* 1989; 62: 296-8.
15. Fowler JF. Review article. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy: a review. *Brit J Radiol* 1989; 62: 679-94.
16. Denekamp J. Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin. *Brit J Radiol* 1973; 46: 381-7.
17. Turesson I, Notter G. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction I. Comparison of effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984a; 10: 593-8.
18. Turesson I, Notter G. The influence of the overall treatment time in radiotherapy on the acute reaction: Comparison of the effects of daily and twice-a-week fractionation on human skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984b; 10: 607-19.
19. Thames HD, Hendry JH. *Fractionation in radiotherapy*. London: Taylor & Francis; 1987.
20. Fowler JF. Final comments on Rome Symposium on the biological bases of tumor radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 8: 115-6.
21. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-46.
22. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 457-67.
23. Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG i wsp. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol (Roy Coll Radiol)* 1996; 8: 297-307.
24. Fowler JF. Review article: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy: a review. *Brit J Radiol* 1989; 62: 679-94.

25. Cox JD. Large-dose fractionation. *Cancer* 1985; 55: 2105-11.
26. Fletcher in his Regaud lecture in 1988: Perspectives on the history of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1988; 12: 253-71.
27. Stoll BA and Andrews JT. Radiation-induced peripheral neuropathy. *Brit Med J* 1966; 1: 834-7.
28. Montague ED. Experience with altered fractionation in radiation therapy of breast cancer. *Radiol* 1968; 90: 962-6.
29. Overgaard M, Bentzen SM, Juul Christensen J i wsp. The value of the NSD formula in equation of acute and late radiation complications in normal tissue following 2 and 5 fractions per week in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Radiother Oncol* 1987; 9: 1-12.
30. Bentzen SM. Steepness of the radiation dose-response for dose-per-fraction escalation keeping the number of fractions fixed. *Acta Oncol* 2005; 44: 825-28.
31. Reisner A. Hauterythem und Röntgenbestrahlung. *Erg Med Strahlenforsch* 1933; 6: 1-60.
32. Scholz W. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn. *Z des Neurol Psychiat* 1934; 150: 765.
33. Scholz W. Über die Empfindlichkeit des Gehirn für Röntgen- und Radiumstrahlen. *Klin Wschr* 1935; 14: 189.
34. Meischer G. Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Fraktionierung auf den Späteeffekt. *Acta Radiol* 1935; 16: 25-38.
35. Holthusen H. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. *Strahlentherapie* 1936; 57: 254-69.
36. Willers H, Beck-Bornholt H-P. Origins of radiotherapy and radiobiology: separation of the influence of dose per fraction and overall treatment time on normal tissue damage by Reisner and Miescher in the 1930's. *Radiother Oncol* 1996; 38: 171-3.
37. Berry RJ, Wiernik G, Patterson RJS, Hopewell JW. Excess late subcutaneous fibrosis after irradiation of pig skin consequent upon the application of the NSD formula. *Brit J Radiol* 1974; 47: 277-81.
38. Withers HR, Thames HD i wsp. The relationship of acute and late skin injury in 2 and 5 fractions/week in γ -ray therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 595-601.
39. del Regato JA. Historical changes and time-dose relationship in therapeutic radiology. *Front Radiat Ther Oncol* 1968; 3: 1-5.
40. Buschke. In: the Janeway lecture in 1969. Radiation therapy: the past, the present, the future. *Am J Roentgenol* 1970; 108: 236-46.
41. Perthes G. Über die Behandlung des Karzinomas mit Röntgenstrahlen und über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Zellteilung. *Münchener Med Wochenschr* 1904; 51: 282.
42. Pusey WA, Caldwell EW. *Practical application of the Roentgen rays in therapeutics and diagnosis*. Philadelphia: WB Saunders & Co; 1903.
43. Regaud C. Influence de la durée d' irradiation sur les effets determines dans le testicule par le Radium. *C R Soc Biol* 1922; 86: 787-90.
44. Coutard H. Roentgenotherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. *Amer J Roentgenol* 1932; 28: 313-31.
45. Seitz A and Wintz H. Unsere Methode der Röntgentherapie und ihre Erfolge. *Strahlentherapie Suppl* 22.
46. Holfelder H. A comparison of surgical and radiological conceptions in relation to treatment of disease. *Brit J Radiol* 1932; 5: 39.
47. Pfahler GE. The saturation method in roentgenotherapy as applied to deep seated malignant disease. *Am J Roentgenol* 1925; 14: 36.
48. Wintz H. Die Einzeit Bestrahlung. *Strahlenther* 1937; 58: 545.
49. Schwartz G. Dauerbestrahlung mit täglichen kleinen Dos. *Winer Med Wochenschr* 1914a; 52. *Münchener M Wochenschr* 1914b; 61: 317.
50. Krönig S and Friedrich W. Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie. *Strahlentherapie* 1918 Suppl. 20.
51. Fowler JF. 40 year of radiobiology: its impact on radiotherapy. *Phys Med Biol* 1984; 29: 97-113.
52. Atkins HL. Massive dose technique in radiation therapy of inoperable carcinoma of the breast. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1964; 91: 80-9.
53. Fletcher GH. Hyperfractionation: Lessons from complications. *Radiother Oncol* 1991; 20: 10-5.
54. Andreasson CN. Can risk of radiotherapy-induced normal tissue complications be predicted from genetic profiles? *Acta Oncol* 2005; 44: 801-15.
55. Fletcher GH. Perspectives on the history of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1988; 12: 253-71.
56. Friberg S and Mattson S. On the growth rates of human malignant tumors. Implications for medical decision making. *J Surg Oncol* 1997; 65: 284-97.
57. Friberg S. On the growth rates of human malignant tumors. Implications for medical decision making. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 1-22.
58. Breast radiation litigation. Judgement handed down on 8th May, 1998, by the Hon Mrs Justice Ebsworth.
59. Dische S, Joslin CAF, Miller QC at al. The breast radiation injury litigation and the clinical oncologist. *Clin Oncol* 1998; 10: 367-71.
60. Erstatningsutvalget for stråleskader (In Norwegian). Sosial- og Helsedepartementet Oslo, 1999.
61. Friberg S and Rudén BI. Hypofractionation in radiotherapy. An investigation of injured Swedish women, treated for cancer of the breast. Part I. Manuscript in preparation.
62. Friberg S and Rudén BI. Hypofractionation in radiotherapy. An investigation of injured Swedish women, treated for cancer of the breast. Part II. Manuscript in preparation.
63. Fowler JF. Radiation biology as applied to radiotherapy. W: Ebert M and Howard A (red). *Current Topics in Radiation Research* North-Holland, Amsterdam 1966; 2: 303-64.
64. Johansson S. Late side-effects following radiotherapy after mastectomy in breast cancer patients. A long term follow up. Thesis 2000. Umeå University Medical Dissertations. ISBN 91-7191-877-9.
65. Galecki J, Hiczer-Grenkovicz, Grudzien-Kowalska M i wsp. Radiation-induced brachial plexopathy and hyperfractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer – a review. *Acta Oncol* 2006; 45: 280-4.
66. Johansson S. Radiation induced brachial plexopathies. *Acta Oncol* 2006; 45: 253-7.
67. Cosset JM. The come-back of hypofractionation? *Cancer Radiother* 2005; 9: 266-73.
68. Goffman TE, Glatstein E. Hypofractionation redux. *J Clin Oncol* 2004; 22: 589-91.
69. Rades D, Walz J, Stalpers LJ i wsp. Short-course radiotherapy (RT) for metastatic spinal cord compression (MSCC) due to renal cell carcinoma: results of a retrospective multi-center study. *Europ Urol* 2006; 49: 846-52.
70. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102: 316-9.
71. Wersäll DJ, Blomgren H, Lax I i wsp. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 77: 88-95.
72. Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (Stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Sem Radiat Oncol* 2006; 16: 77-84.
73. Yin FF i wsp. Physics and imaging for targeting of oligometastases. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 85-101.
74. Papers from SBRT 2006, the Third Acta Oncologica Symposium on Stereotactic Body Radiotherapy. Copenhagen, June, 2006. *Acta Oncol* 2006; 45: 771-994.
75. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD i wsp. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; 16: 169-82.
76. Reitan JB and Kaalhus O. Radiotherapy of liposarcomas. *Brit J Radiol* 1980; 53: 969-75.
77. Birgisson H, Talbäck M, Gunnarsson U i wsp. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 845-53.
78. Alonzi HP, Hoskin P. Novel therapies in bladder cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 524-38.
79. Keish M, Vicini F. Applying innovations in surgical and radiation oncology in breast conservation therapy. *Breast J* 2005; 11: S24-9.
80. Fowler JF. Practical time-dose evaluations, or how to stop worrying and learn to love linear quadratics. W: *Technical Basis of Radiation Therapy*. Red.: Lewitt SH, Purdy JA, Perz CA, Vijayakumar S. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006, 3-31.
81. Buckner CD. Intensity modulated radiation therapy. *The Cancer Center* 2005-1206.

Otrzymano i przyjęto do druku: 26 marca 2007 r.