

**LINEARNO-KVADRATIČNI  
MODEL FRAKCIONIRANJA U RADIOTERAPIJSKOJ PRIMJENI**

LINEAR-QUADRATIC  
MODEL OF FRACTIONATION IN RADIOTHERAPY

Bistrović M, Budihna M, Čepulić E, Habić M, Kuzmanović Z, Škrk J

**Abstract** — The new acquirements of tumor biology and radiobiology concerning the better understanding of fractionation are reviewed. The concept of the early and late responsiveness of tumors and tissues is explained. The differences of the survival curve shape were shown to be responsible for the selectiveness of the radiation action on tumor versus normal tissue. Examples of the effect evaluation using the ERD concept are demonstrated. The shape of the survival curve depends on the inherent radiosensitivity of cells, on the environmental conditions (PLD repair) as well as on the period of time left between fractions (SLD repair). The advantage of the new concept when used in clinical practice is shown. The possibility to evaluate the effect of hyper- and accelerated fractionation is discussed.

**UDC:** 616-006.6.-08:615.849.5

**Key words:** neoplasms-radiotherapy, radiotherapy dosage

**Radiol lugosl** 1989; 23: 411—29

Klinička i radiobiološka istraživanja tokom posljednjih deset godina znatno su pridonijela i našim znanjima u području kliničke radioterapije. Posljedica tog je suštinski nova koncepcija frakcioniranja zračenja — tzv. linearno-kvadratični ili LQ model — i napuštanje NSD modela iz razloga koji su često navođeni, npr. Barendsen (1982) (1). Stoga je u organizaciji Udruženja radioterapeuta Jugoslavije, u Zagrebu 22. 4. 1989. održan radni simpozij pod gornjim naslovom. Tekst pred čitaocem, osim što je jezgrovitiji, identičan je predavanjima na simpoziju.

Normalna tkiva, tumori i njihov odziv na zračenje. Razlikujemo dvije vrste normalnog tkiva. Prvoj vrsti pripadaju ona koja se razvijaju iz matičnih stanica. Naime matične stanice se podijele i nakon nekoliko uzastopnih generacija diferenciranja »sazrijevaju« za funkciju kojoj su namijenjene. Sam matični soj stanica ima dugačak ciklus i sporo se dijeli. Njegova je uloga sačuvati genetski nepromijenjena svojstva tkiva. Međutim, tranzitne stanice zriobenog slijeda imaju kratki ciklus zato da bi se u relativno kratko vrijeme formirao obnovljeni funkcionalni soj stanica koji je ograničenog vijeka i propada. Cijeli stanični sustav je u ravnoteži, u tzv. homeostazi, što znači da će smanjena produkcija zrelih stanica putem povratne sprege

stimulirati bržu diobu matičnih stanica. Uloga homeostaze je da osigurava i održava isti broj stanica tkiva. Primjeri ovako hijerarhijski organiziranog tkiva, tkiva H-tipa, je koštana srž (hematopojetički sustav), epidermis, gastrointestinalna sluznica i ostale sluznice.

Druga vrsta tkiva, fleksibilnog ili tzv. F-tipa, sastoji se od potpuno diferenciranih i funkcionalnih stanica, koje imaju vrlo dugačak životni ciklus ili su pak u  $G_0$  fazi tj. uopće se ne dijele. Odumlje stanice se nadoknađuju diobom funkcionalnih stanica, koje zadržavaju stupanj diferenciranosti stanice majke. Tkiva F-tipa su, primjerice, pluća, ledna, moždina, jetra, bubreg, mozak, ureter.

Ozračene stanice mogu se oporaviti od radijacijskog oštećenja, što znači da će zadržati reproduktivnu sposobnost. Ako su jako oštećene uginut će tokom prve mitoze, a manje oštećene ostat će bez potomstva tek poslije više mitoze. Stoga svako tkivo ima karakteristično vrijeme latencije, a to je srednje vrijeme nakon kojeg se oštećenje tkiva manifestira.

U ozračenim tkivima H-tipa relativno se brzo dijele tranzitne stanice i one će prvo stradati. Međutim, nedostatak funkcionalnih stanica osjetit će se tek nakon isteka vremena zriobenog slijeda, nakon čega će matične stanice, zbog

homeostaze, ubrzano dijeliti da bi se nadoknađio manjak. Repopulacija tkiva, kako se zove ovaj fenomen, u koštanoj srži i crijevnoj sluznici počinje dan-dva nakon zračenja, dok se u epidermisu i sluznici javlja 14—21 dan nakon početka zračenja. Stoga se ova tkiva zovu i ra-noodzivna tkiva.

Vremena latencije u tkivima F-tipa su uslijed dugačkog ciklusa i zbog velikog broja stanica u  $G_0$  fazi, vrlo duga. Tako se oštećenja mogu pojaviti tek nakon više mjeseci ili godina. Stoga su ova tkiva nazvana i kasnoodzivnim tkivima.

Tumorske stanice također prolaze kroz svojevrsni slijed diferencijacije, ali su nefunkcionalne i imaju prosječno kratak ciklus. Stoga će se ugibanje stanice nakon zračenja brzo manifestirati, pa se i tumori mogu smatrati rano odzivnim. Međutim, pored nefunkcionalnosti, bitna razlika između normalnih i tumorskih stanica je u stopi staničnih gubitaka (cell loss). U normalnim tkivima je stopa staničnih gubitaka 100 %. Naime u normalnom tkivu stalno se održava isti broj stanica, pa, koliko ih se novih producira, toliko će ih poslije nestati. U tumorima je stopa staničnih gubitaka uvijek manja od 100 %, jer je uvijek više novonastalih nego uginulih.

Kod primjene frakcioniranog zračenja, svakom se frakcijom uništi približno uvijek isti postotak vitalnih tumorskih stanica. Mjerenja su pokazala da doza od 2 Gy po frakciji uništi svaki put približno 50 % preživjelih stanica. Stoga se, za postizanje izlječenja, na masivnije tumore mora dati i veća cjelokupna doza. Tokom trajanja radioterapije tumorske stanice ne miruju nego se dalje dijele. Riječ je također o repopulaciji, međutim, ovdje je krajnji efekt repopulacije uvećanje tumorske mase pa se stoga ukazuje

potreba davanja većih tumorskih doza. Čim je dulje trajanje terapije tim će veća biti doza potrebna da uništi tumor. Zračenje, također, uništava i stanice normalnog tkiva pa ono reagira repopulacijom koja nastoji smanjiti radijacijsko oštećenje. Za uspješnu radioterapiju treba naći stanovitu srednju mjeru tj. takav režim zračenja, kojim se tumoru nanosi što veća šteta, a normalnim stanicama onoliko, koliko tkivo može najviše podnijeti a da se trajno ne ošteti.

Brzina tumorskog rasta određena je trima faktorima: a) duljinom ciklusa proliferirajućih stanica,  $T_c$ ; b) količinom proliferirajućih stanica u tumoru i c) gubitkom stanica tumora (cell loss).

a) Trajanje staničnog ciklusa različito je od tumora do tumora i reda je veličine od nekoliko dana. Zračenje za stanovito vrijeme odgađa diobu stanica (mitotic delay). Odgoda traje približno 10 %  $T_c$  po 1 Gy zračenja. Zračenje, također, može skratiti neke faze staničnog ciklusa pa time skratiti trajanje ciklusa u cjelini (Dene-kamp 1988) (2).

b) Veličina proliferirajuće ili klonogene frakcije stanica u različitim tumorima može se znatno razlikovati. Po Hallu (1978) (3) se kreće između 6 % u adenokarcinomu do 90 % u limfomâ. Kod planocelularnog karcinoma kreće se unutar granica od 20 %—50 % (Schiffer, 1987). Zračenje, također, može prouzročiti, da dio stanica iz subfrakcije vitalnih koje se ne dijele prijeđu u klonogenu subfrakciju, čime se ubrzava rast tumora (Schiffer 1987) (4).

c) Dio tumorskih stanica stalno se gubi iz tumora (cell loss). Uzrok gubitka može biti odumiranje stanica zbog slabe ishrane, prirodna smrt, defekt u reprodukcijom mehanizmu, metastatiziranje, ekfolijacija itd. Gubitak stanica iz tu-

frakcija rasta 20—30 % tumorske mase growth fraction 20—30 % of tumor mass	stanice neograničenog diobenog potencijala Cells of unlimited mitotic potential	KLONOGENE STANICE CLONOGENIC CELLS	izlječenje cure
	stanice ograničenog diobenog potencijala cells of limited mitotic potential	KLONALNA EKSPANZIJA CLONAL EXPANSION	inhibicija proliferacije proliferation inhibition
približno 50—80 % tumorske mase approx. 50—80 % of tumor mass	gubitak iz klonogene frakcije stanica cell loss from the clonogenic fraction	STANICE KOJE SE VIŠE NE DIJELE NON-DIVIDING CELLS	promjena tumorskog volumena tumor volume change
približno 70—90 % tumorske mase approx. 70—90 % of tumor mass	gubitak tj. cell-loss iz volumena tumora cell loss from the tumor volume	SMRT STANICA DRUGI GUBICI CELL DEATH AND OTHER LOSSES	

Slika 1 — Stanična kinetika u tumoru (planocelularni ca)

Fig. — Tumor cell kinetics (planocellular ca)

mora vrlo je velik i reda je veličine 70%—90%. Shema na slici 1 prikazuje staničnu kinetiku u tumoru.

Među raznim indikatorima regenerativnog potencijala tumora najdostupnija nam je brzina rasta tumora koju možemo procijeniti klinički. Izravnim promatranjem tumora ili putem rendgenograma plućnih metastaza, može se ustanoviti, da većina tumora udvostručuje svoj volumen u vremenu od 2—3 mjeseca (Hall, 1987) (3). Na osnovi podataka o trajanju staničnog ciklusa i postotku proliferacije subfrakcije vitalnih stanica, očekivali bismo bitno kraće vrijeme udvostručenja, tj. reda veličine od nekoliko dana. Uzrok razlici je gubitak velikog broja stanica (cell loss factor). Tumori s velikom frakcijom proliferirajućih stanica imaju, također, i velik regenerativni potencijal. Bezrazložno odugovlačenje trajanja radioterapije takovih tumora dopušta repopulaciju malignih stanica, zbog čega postaju neizlječivi. Međutim, u nekih tumora s velikom frakcijom proliferirajućih stanica mogu ići i veliki gubici stanica iz tumora. Stoga takovi tumori mogu klinički rasti sporije od nekog tumora s malom frakcijom proliferirajućih stanica, ali i malim gubicima stanica iz tumora. To znači da vrijeme kliničkog udvostručavanja tumorskog volumena ne mora odražavati regeneracijski potencijal tumora.

Mjerodavniji indikator regeneracijskog potencijala tumora je njegovo potencijalno reduplikacijsko vrijeme  $T_p$  (potential doubling time), tj. vrijeme udvostručenja broja vitalnih tumorskih stanica bez korekcije na stanični gubitak (cell loss).  $T_p$  se laboratorijskim putem može odrediti na slijedeći način. Komadić tumora, koji je dobiven biopsijom, uroni se na 30 min. u hranjivi medij s  $^3\text{H}$ -timidinom. Nakon fiksiranja tumora u parafinu, mikrotomom se izrežu 4  $\mu\text{m}$  debeli uzorci za mikroskopiranje i urone u fotografsku emulziju. Uzorci se drže u mraku 21 dan i potom fotografski razvijaju i fiksiraju. Rezultat ovog postupka jest, da se u stanicama, koje su tokom markiranja radioaktivnim timidinom bile u S fazi, izlučilo srebro. Nakon bojenja se brojanjem pod mikroskopom odredi indeks markiranja LI (labeling index kao

$$LI = \frac{\text{broj stanica sa srebrom}}{\text{sveukupni broj stanica}}$$

I konačno,  $T_p$  se izračuna kao

$$T_p = 0,8 \frac{T_s}{LI}$$

gdje je  $T_s$  srednje vrijeme trajanja S faze. U novije vrijeme se LI može odrediti znatno brže, ali i netočnije, pomoću flow-citometra. U tabeli 1 pri-

kazane su karakteristične vrijednosti LI za neke vrste tumora i iz njih izračunate vrijednosti  $T_p$ .

Tip tumora Tumor type	LI (%)	$T_p$ (dani/ /days)
Hodgkin Hodgkin's disease	20	3
NHL »high grade«	20	3
NHL »low grade«	1,5	40
Mielom Myeloma	2,8	22
Mokraćni mjehur, ca gr. I Urinary bladder, ca st.	4	15
II	7	9
III	22	3
Mikrocelularni ca pluća Small-cell lung ca	16	4
Glava i vrat Head and neck	15	4
Cervix ca Cervical ca	15	4
Kolorektalni ca Colorectal ca	16	4
Dojka, ca: atipija jezgara Breast ca: nuclear atypia		
— minimalna minimum	1,2	50
— srednja medium	3,5	17
— jaka large	8	8
Astroцитom gr. II Astrocytoma st.	1	60
III	5,3	17
Glioblastom Glioblastoma	10	6

Tabela 1 — Potencijalno reduplikacijsko vrijeme  $T_p$  za neke tipove humanih tumora (Kummermehr i Trott 1985). Pretpostavljeno je, da S-faza traje 18 sati.

Table 1 — Potential doubling time  $T_p$  for some types of human tumors (Kummermehr and Trott 1985). The duration of S-phase is presumed to be 18 hours.

Podaci slični onima u tabeli 1, za  $T_p$ , dobiveni su i na osnovi analize rezultata radioterapije tumora kojih je izlječenje krajnje osjetljivo na potpuno uništenje klonogene frakcije stanica. Naime, ako se prolongira radioterapija — bilo zbog manje dnevne frakcije bilo zbog pauze kod »split course« metode — treba povisiti i cjelokupnu tumorsku dozu da bi se postigla neumanjena vjerojatnost izlječenja. Tako npr. prema Budihni et al. (1980) (5) kod »split course« terapije glottisa i supraglottisa sveukupna doza od 60 Gy, dana konvencionalno u 30 frakcije tokom 40 dana, mora se povećati na približno 75 Gy tokom 70-tak dana zajedno s trojrednom pauzom. Iz razlike sveukupne doze,

$\Delta D = 75 - 60 = 15$  Gy, i vremena trajanja dvaju režima zračenja,  $\Delta T = 70 - 40 = 30$  dana, može se izračunati koliko je potrebno povećati dozu po danu produžetka radioterapije

$$\frac{\Delta T}{\Delta I} = \frac{15}{30} = 0,5 \text{ Gy/dan}$$

i otuda i reduplikacijsko vrijeme (doubling time),  $DT \approx 4$  dana, klonogene frakcije tj. proliferirajuće frakcije tumorskih stanica (vidi primjer 5). Tako procijenjena vrijednost  $DT$  vrlo je bliska vrijednosti  $T_p$  istovrsnog tumora (vidi tabelu 1). Otuda se može zaključiti da je riječ o istom parametru, pa se stoga laboratorijski određeni  $T_p$  može, umjesto  $DT$ , primijeniti pri korekciji doze za prolongiranje radioterapije.

$DT > T_c$ , tj. reduplikacijsko vrijeme klonogene frakcije je dulje od trajanja staničnog ciklusa jer se dio klonogenih stanica diferencira i ne sudjeluje više u proliferaciji. Smatra se da je  $DT$ , pa tako i  $T_p$ , parametar koji adekvatno reprezentira maksimalni regenerativni potencijal nekog tumora.

Postavlja se pitanje da li zračenje utječe na duljinu  $DT$  klonogene frakcije. Zračenje, naime, u jednu ruku, uzrokuje odgodu dobe koja traje približno 10%  $T_c$  po 1 Gy tumorske doze (Denekamp, 1988) (2), a u drugu ruku može izazvati ubranu repopulaciju tumorskih stanica (Withers et al., 1988 a, b, c) (6, 7, 8). Budući da su pokusi pokazali da se vrijednost  $T_p$  prije i poslije početka radioterapije ne razlikuju značajno, pretpostavlja se da odgoda diobe vjerojatno biva kompenzirana ubranom repopulacijom. Stoga se, u prvog aproksimaciji, može smatrati da klonogena frakcija tumorskih stanica tokom radioterapije proliferira nepromijenjenom brzinom, jednakom onoj prije početka zračenja.

Sluznica, kožni epitel i koštana srž imaju sposobnost brze regeneracije. Repopulacija u tih tkiva počinje tek poslije stanovitog vremena latencije. Naime, letalno ozračena stanica propada tek kad dospje vrijeme diobe. Duljina vremena latencije ovisi o proliferacijskoj kinetici prije zračenja, o trajanju odgode diobe i o stupnju oštećenja stanica. Tkiva poput ovih rano reagiraju na zračenje i njihova je repopulacija vrlo brza. Laboratorijski se  $T_p$  tih tkiva teško može odrediti. Međutim, brzina repopulacije, npr. sluzokože ustiju, može se odrediti slično kao i u tumora, u dodatnoj dozi po dodatnom danu prolongiranja terapije. Naime, usporede se doze zračenja dvaju režima različitog trajanja, koji daju isti učinak na sluzokožu. Npr. Wang (1987) (9) zapaža da 34 Gy danih u vremenu od 11 dana, frakcijama od po 2 Gy, dvije frakcije dnevno, daje isti stupanj radiomukozitisa koji nastaje kod

doze od 70 Gy danog konvencionalnim režimom od 47 dana. Proračun dodatne doze za isti efekt daje (Withers, 1988 a, b, c) (6, 7, 8)

$$\frac{\Delta D}{\Delta I} = \frac{70-34}{47-11} = \frac{36}{36} = 1 \text{ Gy/dan}$$

To je znatno više nego što smo procijenili za repopulaciju tumora vrata i glave ( $\approx 0,5$  Gy/dan), što ukazuje na mogućnost da je repopulacija sluznice znatno brža od one prosječnog karcinoma vrata i glave (pod pretpostavkom da je parametar  $\alpha$  isti kako za tumor tako i za sluznicu, vidi primjer 5).

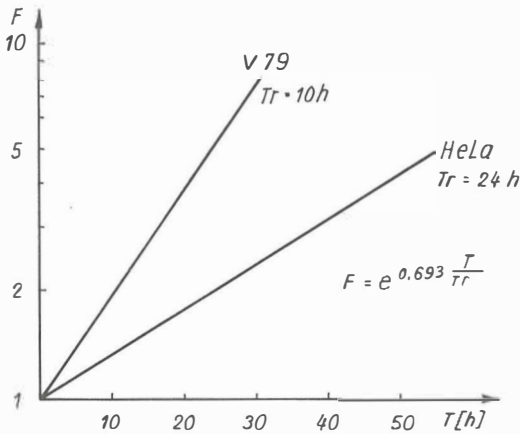
Nasuprot tome dermis, pluća, bubrezi i jetra su sastavljeni od stanica koje imaju dugu životnu dob, pa su na prvi pogled rezistentni na zračenje. Međutim, i njihove stanice propadaju, ali tek kad pristigne vrijeme diobe koje je, dakako, udaljenije. Neke stanice, također, ne ginu kod prve diobe, već poslije nekoliko njih. No, čim je doza veća, tim će biti manje dioba, pa će se utoliko ranije manifestirati oštećenje. Oštećenje se znade manifestirati poslije niza mjeseci i godina, pa je stoga, pri planiranju radioterapije, potrebno voditi računa o toleranciji ovih tkiva s obzirom na kasne efekte.

Linearno-kvadratični model krivulje preživljenja stanica. U celularnoj radiobiologiji najviše se eksperimentira umjetno izdvojenim sojevima stanica. Njima se jednostavno ostvaruju brojni radiobiološki pokusi. Lako ih je razdvojiti u pojedinačne, uzgajati u hranljivoj suspenziji i nasađivati u plastične petrijevke. Stanice u hranljivoj suspenziji potonu i zalijepe se za dno petrijevke. Ako ih inkubiramo u povoljnim uvjetima, u termostatu na 37 °C, stanice će se, nakon kraćeg zastoja zbog šoka presađivanja, dijeliti i oko svake od njih stvorit će se kolonija. Na kraju će se kolonije spojiti i stanice će prekriti cijelo dno petrijevke. Nakon početne »lag faze« mirovanja, broj stanica će eksponencijalno rasti. To znači da će se u jednakim vremenskim razmacima —  $T_r$  — njihov broj reduplicirati (slika 2). Faktor umnažanja broja stanica je:

$$F = e^{\ln 2 \cdot (T/T_r)} \quad (1)$$

gdje je  $\ln 2 = 0,693$ , a  $T_r$  vrijeme reduplikacije ili udvostručenja (doubling time). Najčešće se eksperimentira V 79 i HeLa stanicama s vremenima reduplikacije  $T_r$  ( $V 79$ ) = 10 h i  $T_r$  (HeLa) = 24 h.

Pokusi preživljenja u opisanom eksperimentalnom sustavu vrše se ozračivanjem stanica neposredno nakon nasađivanja stanica i njihova priljepljivanja za dno petrijevke. Stanice se, prema potrebi, nasađuju gušće ili rjeđe, a stanovit broj uzoraka, tzv. kontrola, ostaje nezračena. Nakon zračenja uzorci se inkubiraju u termostatu 5—10 dana da bi oko svake preživjele sta-



Slika 2 — Rast broja stanica. Nakon kraćeg zastoja broj stanica eksponencijalno raste.  
Fig. 2 — The cell number growth. After a short delay the number of cells increases exponentially.

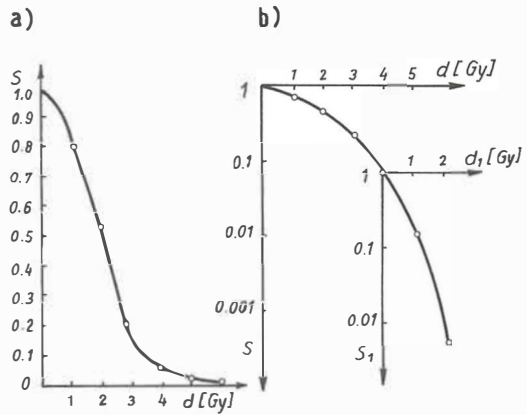
nice izrasla prostim okom vidljiva kolonija. Kolonije se oboje i prebroje. Svaka kolonija, dakako, reprezentira jednu preživjelu stanicu. Preživljanje  $S \leq 1$  se definira kao kvocijent broja kolonija izraslih u zračenju, odnosno, nezračenju, kontrolnom uzorku.  $S$  je, dakle, faktor smanjenja broja stanica zbog letalnog učinka zračenja. Nanesemo li rezultate pokusa, u kojem smo razne uzorke ozračili raznim dozama, u koordinatni sustav ( $d, S$ ), gdje je  $d$  — akutno dana doza, a  $S$  — preživljenje, dobit ćemo karakterističnu sigmoidalnu krivulju (slika 3a). Pokazalo se da je za prikazivanje rezultata većine radiobioloških pokusa najprikladniji tzv. linearno-kvadratični — LQ-model krivulje preživljanja dan funkcijom

$$S = e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \quad (2)$$

gdje je  $e = 2,713$ , a  $\alpha$  i  $\beta$  parametri karakteristični za određenu vrstu ili soj stanica. Naziv »LQ-model« dobio je po eksponentu  $\alpha d + \beta d^2$  u kojem je prvi član linearan a drugi kvadratičan po  $d$ .

U radiobiološkim pokusima može se ići i do preživljanja od  $S = 0,0001$ , što je na prikazanom grafikonu teško očitati. Stoga se krivulja preživljanja prikazuje u tzv. lin-log sustavu (slika 3b), gdje isti pomak niz os ordinatu predstavlja uvijek isti faktor smanjenja preživljanja. Na ordinati se najistaknutije označuju preživljanja uvijek za po 10-puta manja. U tom sustavu nam LQ-model za krivulju preživljanja daje odsječak parabole (kosi hitac prema bolje) i svaki dio krivulje ispod određene razine  $S$  se može promatrati kao potpuno samostalna krivulja preživljanja u novom koordinatnom sustavu ( $d_1, S_1$ ), translahiranom niz krivulju. Sve strmiji i strmiji početni nagib krivulje

ukazuje da prethodno već primljena doza zračenja senzibilizira stanice na dalje dodavano zračenje.



Slika 3 — Krivulja preživljanja a) u lin-lin i b) u lin-log koordinatnom sustavu.  
Fig. 3 — The survival curve in a) lin-lin and b) lin-log system of coordinates.

Grafički smisao parametra  $\alpha$  i  $\beta$  prikazan je na slici 4. Parametar  $\alpha$  odgovoran je za početnu strminu krivulje preživljanja, a parametar  $\beta$  za brzinu uvećanja strmine. Ako je  $\alpha \neq 0$  i  $\beta = 0$ , tada bi se krivulja preživljanja svela na

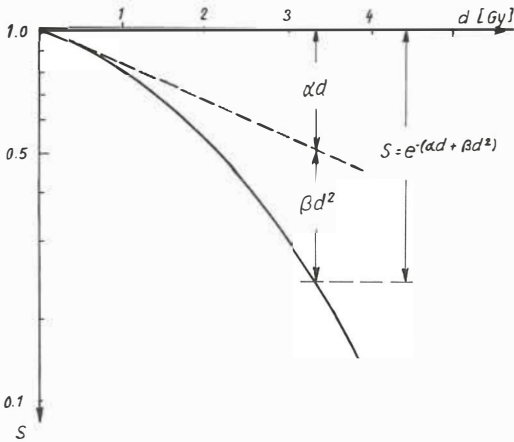
$$S = e^{-\alpha d}$$

i to je u lin-log sustavu pravac (slika 5a). Takvu krivulju preživljanja daju neutroni i teške čestice — tzv. gustoionizirajuće zračenje. Ako je  $\alpha = 0$  i  $\beta \neq 0$  tada je

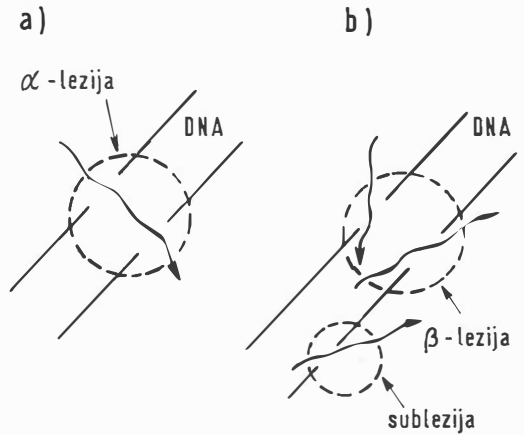
$$S = e^{-\beta d^2}$$

(vidi sliku 5b). Tada krivulja preživljanja nema početne strmine, ali se sa sve većom dozom sve jače ustrmljuje. Primjer s  $\alpha = 0$  ima čisto akademski značaj jer početne strmine imamo u svih tipova zračenja, a rijetko ionizirajuća zračenja ( $X, \gamma, e^-$ ) daju krivulje preživljanja poput one na slici 4.

LQ-model krivulje preživljanja proizišao je iz teorije o dualnom djelovanju zračenja (10, 11). Prema njoj susjedan lom oba lanca DNA je letalna, neoporavljiva ozljeda — zvat ćemo je lezija, dok je lom samo jednog lanca — zvat ćemo je sublezija — oporavljiva ozljeda, budući da je nasuprotni lanac sačuvan kao kalup za ugradnju komplementarnih nukleotida. Lezije mogu nastati na dva načina. Prvi način je tzv. jednodogađajna ili  $\alpha$ -lezija (slika 6a), u kojoj ionizirajuća čestica prolazi blizu DNA i odjed-

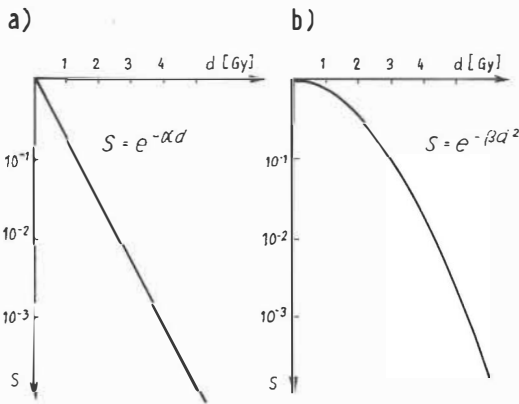


Slika 4 — Interpretacija uloge parametra  $\alpha$  i  $\beta$ .  
 Fig. 4 — Interpretation of the role of parameters  $\alpha$  and  $\beta$ .



Slika 6 — Ionizirajuće čestice mogu uzrokovati a)  $\alpha$ -lezije i b)  $\beta$ -lezije iz dviju sublezija.

Fig. 6 — Ionizing particles may cause a)  $\alpha$ -lesions and b)  $\beta$ -lesions from two sublesions.



Slika 5 — Parametar  $\alpha$  odgovoran je za eksponencijalan oblik, a parametar  $\beta$  za paraboličan oblik krivulje preživljenja.

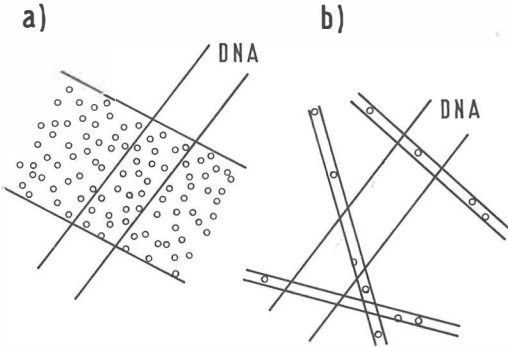
Fig. 5 — Parameters  $\alpha$  and  $\beta$  are responsible for a) the exponential and b) the parabolic shape of the survival curve, respectively.

nom prekine oba lanca DNA na približno nasuprotnim lokacijama. Drugi način je tzv. dvodogađajna ili  $\beta$ -lezija (slika 6b), do koje dolazi u dva koraka. Najprije ionizantna čestica uzrokuje subleziju. Ako se u idućih nekoliko sati ne dogodi lom na lancu nasuprot subleziji, ona će se oporaviti. Razumije se da u svakom trenutku zračenja ima ogroman broj sublezija. Definiramo vrijeme poluoporavka sublezije  $t_{1/2}$ , kao vremenski period u kojem će se polovica sublezija oporaviti ako ne zračimo dalje. Za većinu stanica o kojima će ovdje biti riječ  $t_{1/2} = 0,5 - 2$  h, što

znači da će se 87,5% sublezija oporaviti za  $3t_{1/2} = 1,5 - 6$  H. Ako, međutim nastavimo zračiti, postoji znatna vjerojatnost da će za nastavit broj sublezija lom nastati i na nasuprotnoj lokaciji i time subleziju unaprijediti u  $\beta$ -leziju.

Prema ovoj teoriji veličina parametra  $\alpha$  odgovorna je za produkciju  $\alpha$ -lezija, a veličina parametra  $\beta$  za produkciju  $\beta$ -lezija. Iz teorije dualnog djelovanja zračenja proizlazi nekoliko važnih zaključaka. Ako se događaju samo  $\alpha$ -lezije, krivulja preživljenja bit će čisto eksponencijalna, dakle čisti pravac. Takav slučaj imamo kod neutrona i ostalih gusto ionizirajućih čestica. To se objašnjava time da je širina pojasa ionizacije duž traga čestice širi od udaljenosti lanaca DNA (slika 7a), pa nastaju samo  $\alpha$ -lezije, a vjerojatnost nastanka sublezije je gotovo zanemariv. Otuda proizlazi, budući da su sve  $\alpha$ -lezije letalne, da preživjele stanice uopće nisu ozlijeđene i ponašaju se kao da zračenja nije bilo. Na to ukazuje i krivulja preživljenja — pravac — koji jednako izgleda iz bilo kojeg koordinatnog sustava transliranog duža nj. Ako, naprotiv, nastaju i  $\beta$ -lezije, dakle i sublezije, onda će u trenutku obustave zračenja postojati tim veći broj sublezija čim je veća doza već dana. Nastavimo li zračiti, tim će i vjerojatnost produkcije  $\beta$ -lezija biti veća. Otud slijedi, što je već rečeno, da prethodno dana doza senzibilizira stanice na daljnje zračenje i da se stoga krivulja preživljenja sve više ustrmljuje i da ima izraženo koljeno. Ali iz koljenastog oblika krivulje preživljenja proizlazi i to da će se sublezije potpuno oporaviti i da će preživjele stanice nakon nekoliko sati pauze reagirati na daljnje zračenje kao da prije nisu

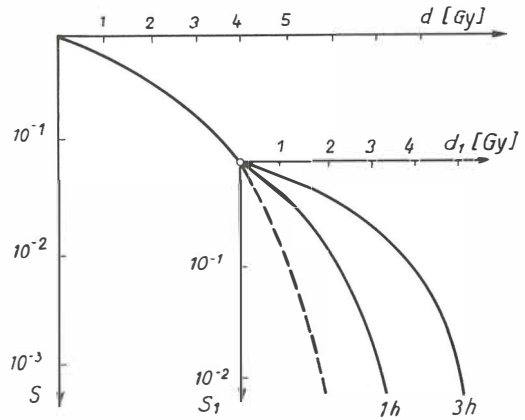
zračene. Koljeno ili parabolični oblik krivulje preživljenja karakterističan je za kvalitete zračenja u radioterapiji tj. za rijetko ionizirajuća zračenja.



Slika 7 — Razlika između a) gustoionizirajućeg i b) rijetkoionizirajućeg zračenja.

Fig. 7 — The difference between a) the densely ionizing radiation and b) the sparsley ionizing radiation.

Eksperimentalno se oporavak staničnih sublezija može registrirati na slijedeći način. Predozračimo sve uzorke npr. s 4 Gy. Time smo na krivulji preživljenja (slika 8) stigli do točke označene kružićem. Ako bismo daljnju dozu dali odmah, dobili bismo preživljenja prema sve strmijoj krivulji, zbog prisustva brojnih sublezija. Ako, naprotiv, ne zračimo stanice u slijedeća 2—3 h i dopustimo oporavak sublezija, preživjele stanice ponašat će se kao da ranije nisu zračene i preživljenja će slijediti krivulju s obnovljenim koljenom, poput one u nezračenim stanicama. Prisustvo koljena na krivulji preživljenja i sposobnost njegova obnavljanja iskazuje se u radiobiološkoj terminologiji kao »sposobnost stanica da akumuliraju i da repariraju subletalna oštećenja«. Termin »subletalno oštećenje« označava se s SLD, a njegova reparacija, zvana i Elkindova, kraticom SLDR. Kada je riječ o tkivima susrećemo se i s nazivom »brza reparacija« za razliku od »spore reparacije«, koja je povezana s reparatornom repopulacijom tkivnih stanica nakon zračenja, radi nadoknade uništenih. Zbog SLDR moramo razlikovati dva načina doziranja zračenja. Akutni način, u kojem je doza dana u vremenu  $t \ll t_{1/2}$ , pa se stanice ne dospiju reparirati za vrijeme trajanja zračenja. Drugi način je protrahirano doziranje, gdje je trajanje zračenja  $t \approx t_{1/2}$ . U takvim okolnostima efekt zračenja će biti manji zbog djelomične SLDR.



Slika 8 — Elkindova reparacija ili reparacija subletalnih oštećenja (SLDR).

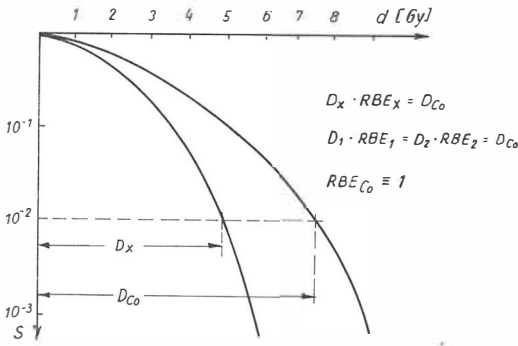
Fig. 8 — Elkind repair or the repair of sublethal damage.

Za sva rijetkoionizirajuća zračenja krivulja preživljenja ima izraženo koljeno, ali se vrijednosti parametara  $\alpha$  i  $\beta$ , tj. oblik krivulje preživljenja može mijenjati. Za sve mekše X-zrake krivulja preživljenja je sve strmija ali ne gubi koljeno. To se tumači time (slika 7b) da se gustoća ionizacija duž traga, doduše, povećava ali bez proširenja traga. Time se proporcionalno povećava efikasnost produkcije i  $\alpha$ -lezija i  $\beta$ -lezija a ne produkcija jedne na račun druge. Pokusi (Bistrović et al. 1986) (12) su pokazali da se krivulja preživljenja mijenja tako da dozu  $D_x$  dane kvalitete zračenja X, za dato preživljenje, treba pomnožiti faktorom  $RBE_x$  da bi se dobila doza koju treba dati referentnom kvalitetom za isto preživljenje. Kao referentno zračenje obično se uzima  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -zračenje:

$$D_1 \cdot RBE_1 = D_2 \cdot RBE_2 = D \text{ (} ^{60}\text{Co-}\gamma \text{)} \quad (3)$$

(vidi sliku 9). Vrijednosti izmjerenih RBE dane su u tabeli 2. Pokusi su također pokazali da, za tipove zračenja koje koristimo u radioterapiji, RBE ovisi samo o kvaliteti zračenja a ne i o veličini frakcije. Na taj način se RBE, kao korekcijski faktor, može primijeniti i na sveukupnu danu dozu.

Ekstrapolirana odzivna doza pri potpunom SLDR. Jedan od najsloženijih radiobioloških problema je kako podijeliti sveukupno dano zračenje na male, akutno dane frakcije, pa da se postigne što bolji terapijski efekt na tumor uz što bolju toleranciju zdravog okoliša. U sklopu ovog problema treba odgovoriti i na pitanje, kako usporediti razne režime frakcioniranja glede terapijskog efekta i tolerancije. Pod tolerancijom se podrazumijevaju rani i



Slika 9 — Definicija RBE u odnosu na <sup>60</sup>Co-γ zračenje kao referentno.

Fig. 9 — Definition of RBE with respect to <sup>60</sup>Co-γ radiation as reference quality.

Kvaliteta zračenja Radiation quality	RBE
<sup>60</sup> Co γ-zračenje radiation	1
elektroni 5—40 MeV electrons	1
3—42 MV X-zračenje X-rays	1
200 kV X-zračenje X-rays	1,1
70 kV X-zračenje X-rays	1,2
20 kV X-zračenje X-rays	1,4

Tabela 2 — Vrijednosti RBE za razne kvalitete zračenja  
Table 2 — RBE for various qualities of radiation

kasni efekti na zdravo tkivo. Na ovo pitanje pokušao je odgovoriti Ellis pomoću NSD-sustava, temeljenom na dugogodišnjem kliničkom iskustvu. Ellis je vremensku komponentu u NSD-sustavu tumačio »humoralnim efektom«. Barendsen je 80-tih godina predložio novi model zasnovan na LQ-krivulji preživljenja. Glavna teza novog modela jest da u osnovi oštećenja ili inaktivacije nekog tkiva stoji uništenje matičnog soja stanice iz kojeg ono izrasta i da se model tkivnog odziva na zračenje mora izvesti iz odziva pojedinačne stanice na zračenje. Drugim riječima, za svaki efekt odgovoran je status inaktivacije nekog tkiva, odnosno stupanj preživljenja njegovih matičnih stanica. Stoga se model »in vivo« ne može bitno razlikovati od uvjeta »in vitro« i mora se izvesti u skladu s LQ-krivuljom preživljenja, s podacima o reparaciji SLD i o proliferaciji stanica u toku i poslije zračenja. Na taj način, određeni efekt na tumor ili normalno tkivo

svest će se, naprosto, na istu razinu preživljenja stanica tumora ili matičnih stanica tkiva. LQ-krivulja preživljenja dana jednadžbom (1) ostaje, dakle, valjana i za neki tumor ili tkivo, s tim da su α i β karakteristični parametri za tip tumora ili tip tkiva. Jednaki efekt na tumor ili jednaka reakcija tkiva reprezentira se sada jednakom razinom preživljenja tumorskih ili matičnih stanica tkiva. Radi jednostavnosti računanja, efekt se, umjesto preživljenja S nakon akutno dane doze d, predstavlja veličinom  $ef = -\ln S$ , pa je pomoću jednadžbe (1):

$$ef = -\ln S = \alpha d + \beta d^2 = d(\alpha + \beta d) \quad (4)$$

Ako između frakcija akutno danih doza ima dovoljno vremena da se stanice potpuno oporave od subletalnog oštećenja, koljeno na krivulji preživljenja će se potpuno oporaviti. Najčešće je riječ o pauzi od 24 h, što je više nego dovoljno za potpuni oporavak. Pod uvjetima da je učinak proliferacije zanemariv, efekt ef bit će čisto aditivna veličina. Damo li N frakcija (slika 10), sveukupni efekt Ef će biti

$$Ef = N \cdot ef = N \cdot d(\alpha + \beta d) \quad (5)$$

Pomoću ove veličine definira se ekstrapolirana odzivna doza ERD (extrapolated response dose)

$$ERD = \frac{Ef}{\alpha} = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) = D \cdot RE \quad (6)$$

gdje je  $D = Nd$ , kao mjera sveukupnog radijacijskog efekta na tkivo ili tumor. ERD se jedino za faktor α razlikuje od logaritma sveukupnog preživljenja. Veličina

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} > 1 \quad (7)$$

se zove relativna efikasnost (relative efficiency) i mjera je djelotvornosti sveukupne doze D u odnosu na sveukupni efekt. Vidimo da je RE ovisna o veličini pojedine frakcije i parametra α/β, koji ima karakteristične vrijednosti za razne tipove tumora, rane i kasne kožne efekte itd. Vrijednosti prikazane u tabeli 3 dane su na osnovi podataka u literaturi i treba ih uzeti s dozom rezerve.

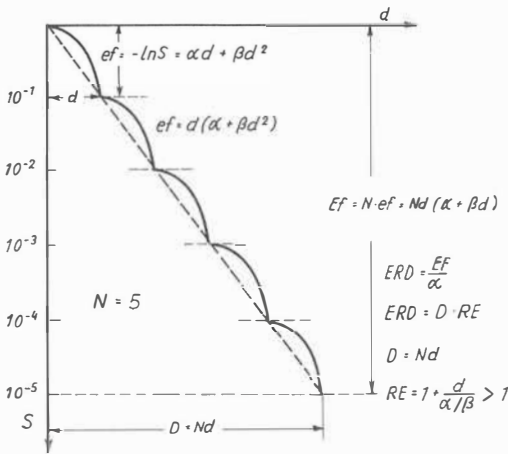
Na slici 11 prikazana je razlika dviju krivulja preživljenja, jedne za kasne efekte  $\alpha/\beta = 2,5$  Gy i druge za rane efekte  $\alpha/\beta = 10$  Gy. Vidimo da je koljeno izraženije za kasne efekte što ukazuje na veću sposobnost reparacije subletalnog oštećenja, dok je u tumora i za rane efekte ta sposobnost umanjena.

Ako dva režima zračenja daju isti efekt tj. istu razinu preživljenja, to će značiti da je  $ERD_1 = ERD_2 \equiv ERD$ , gdje se indeksi odnose na dva razna režima. Na osnovi jednadžbi (6) i (7) je

$$D_1 \cdot RE_1 = D_2 \cdot RE_2 \equiv ERD \quad (8)$$

Ako, dakle, pomoću prvog režima izračunamo  $ERD = D_1 \cdot RE_1$ , moći ćemo izračunati sve-





Slika 10 — Definicija ERD (ekstrapolirana odzivna doza).

Fig. 10 — Definition of ERD (extrapolated response dose).

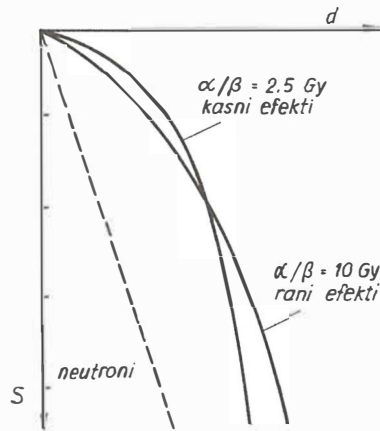
Tkiva Tissue	$\alpha/\beta$ (Gy)
ranoodzivna early-responding	
— tumor	10—20
— epiderm skin	10
— sluznica crijeva intestinal mucosa	8
— testis	12
— koštana srž bone marrow	10
kasnoodzivna late-responding	
— medula spinal cord	3
— bubreg kidney	3
— pluća lung	4
— jetra liver	3
— potkožno tkivo subcutaneous tissue	4

Tabela 3 — Orijentacijske procjene parametra  $\alpha/\beta$  za raznovrsna ranoodzivna i kasnoodzivna tkiva

Table 3 — Rough estimates of parameter  $\alpha/\beta$  for various early — and late-responding tissues

ukupnu dozu  $D_2$  za drugi, izoeftktni režim, ako znamo veličinu pojedinačne frakcije  $d_2$ :

$$D_2 = \frac{ERD}{RE_2}, \text{ gdje je } RE_2 = 1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta}$$



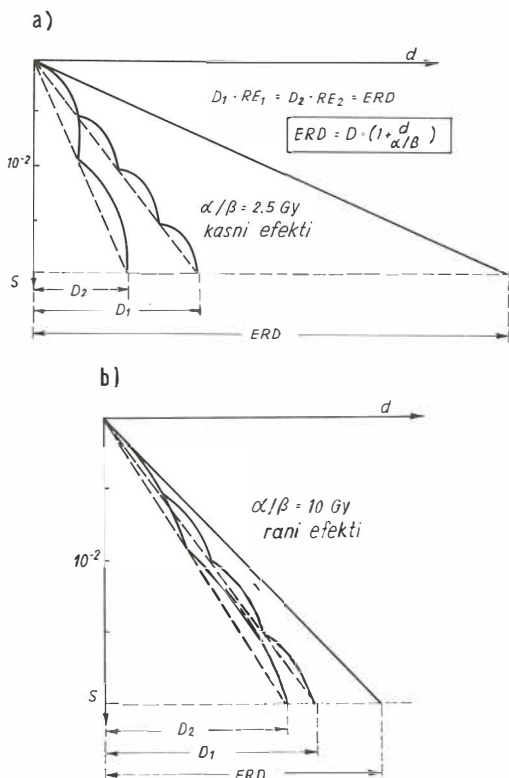
Slika 11 — Razlika krivulja preživljenja u kasnoodzivnih ( $\alpha/\beta = 2,5\text{Gy}$ ) o ranoodzivnih ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ) stanica. Crtkanom linijom prikazana je zajednička krivulja preživljenja za neutroni.

Fig. 11 — Difference between the survival curves of late responding ( $\alpha/\beta = 2,5\text{Gy}$ ) and early responding ( $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$ ) cells. The dotted straight line represents the common survival curve for neutrons.

Usporedbom jednadžbe (3) i (8) vidimo da bezdimenzionalna veličina RE ima sličnosti s RBE. Produkt  $D \cdot RE$  daje ERD, izoeftktnu dozu danu »referentnim režimom zračenja«. Referentni režim, je, zapravo, onaj za koji je  $RE = 1$ , a to je, kad veličina pojedine frakcije postaje beskrajno malenom tj.  $d \rightarrow 0$ . »Referentni režim« je, dakle, idealizirano ekvivalentna doza dana beskrajno malim frakcijama ili protrahirano, s vrlo malom jakošću doze i to uz pretpostavku da nema proliferacije. Na slikama 12a i 12b objašnjen je ERD kao izoeftktna doza dobivena ekstrapolacijom tangente na početni dio krivulje preživljenja i to a: za rane efekte i tumore i b: za kasne efekte. Tangenta je, ustvari, superpozicija beskrajno malih dijelova početnog dijela krivulje. Na slikama se također može vidjeti, kako ista promjena frakcioniranja uzrokuje drastične promjene u odnosu na kasni odziv, a neznatne glede ranog odziva i tumora.

Općenito uzevši, dva su važna preduvjeta važnosti ERD-modela. Prvi je bio — dovoljna velika udaljenost frakcija radi dovršenja SLDR — i drugi — da nema proliferacije stanica. Pod gornjim uvjetima ERD-model je neovisan o vremenu i promjena režima ovisi jedino o —  $d$  — veličini pojedine frakcije. Proliferaciju, dakako, nije moguće zaustaviti, pa se, bez korekcije, ovaj model smije koristiti samo tako da sveukupno trajanje terapije u dva režima ostane približno nepromijenjeno. U daljnjem tekstu bit će pokazano kako

se u računici mogu uključiti reparacija i proliferacija.



Slika 12 — Odnos RE i ERD u a) kasnoodzivnih i b) u ranoodzivnih stanica.

Fig. 12 — The relationship between RE and ERD for a) late and b) early responding cells.

**Primjer 1**

Izračunaj ERD za režim 30F × 2 Gy bez korekcije na proliferaciju i to za a) kasne efekte (α/β = 2 Gy) b) rane efekte (α/β = 10 Gy) i c) efekt na tumor (α/β = 10 Gy).

Rješenje:

a) kasni efekte  $RE = (1 + \frac{d}{\alpha/\beta}) = 1 + \frac{2}{3} = 1,67$

$ERD = D \cdot RE = 30 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,67 = 100 \text{ Gy}$

b) rani efekte  $RE = 1 + \frac{2}{10} = 1,2$

$ERD = 60 \text{ Gy} \cdot 1,2 = 72 \text{ Gy}$

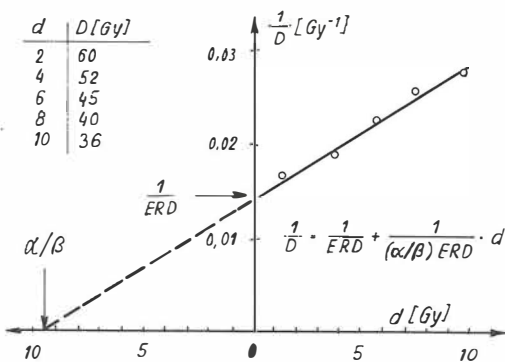
c) efekt na tumor  $ERD = 72 \text{ Gy}$

Za one koji bi se odlučili samostalno odrediti vrijednost parametra α/β za neki efekt — npr. eritem, induracije, oštećenje uretera, 90%-tna remisija tumora itd. — može se preporučiti slijedeća jednostavna metoda (Fowler 1984) (13).

Pretpostavimo da smo sa pet različitih frakcioniranja, danih u otprilike jednakom vremenskom periodu, postigli isti efekt tj. ERD ima konstantnu vrijednost. Prema Fowleru se jednačba (6) može napisati u obliku

$$\frac{1}{D} = \frac{1}{ERD} + \frac{1}{(\alpha/\beta) ERD} \cdot d$$

Budući da je ERD konstantna, ovisnost 1/D o d je linearna. To znači (slika 13) da u koordinat-



Slika 13 — Određivanje parametra α/β prema Fowleru.

Fig. 13 — Determination of the parameter α/β according to Fowler.

nom sustavu (d, 1/D) kroz dane točke mora proći pravac. Može se pokazati da je tada odsječak na osi d upravo traženi parametar -α/β, a da je odsječak na osi 1/D zapravo -1/ERD.

Ekstrapolirana odzivna doza pri nepotpunom SLDR i pri ubrzanom rastu tumora. Kada vremenska perioda t između frakcije postane reda veličine t ≈ t<sub>1/2</sub> ili ako se zrači protrahirano, stanice između frakcija ili u toku zračenja ne uspijevaju se reparirati od subletalnog oštećenja, pa u računici treba uključiti i stupanj neizvršene reparacije. Osnovna jednačba (6):

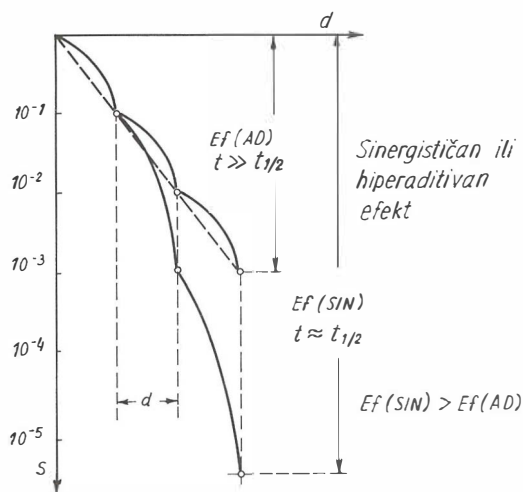
$ERD = D \cdot RE$

ostaje punovaljana s tim da je za ubrzano frakcioniranje (Dale 1986) (14) (slika 14):

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{N} \cdot \frac{N(1-k^2) - 2k(1-k^N)}{(1-k)^2} \quad (9)$$

gdje je  $k = e^{-\mu t}$ , a t — razmak među frakcijama, dok su vrijednosti za  $\mu = (\ln 2)/t_{1/2}$  dane u tabeli 4.

U uvjetima nepotpune SLDR važno je voditi računa o tom da ERD nije više aditivan, pa ga upravo stoga treba računati gornjim izrazima. Međutim, ako je između više subrežima s nepot-



$$ERD = D \cdot RE$$

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \times \frac{1}{N} \times \frac{N(1-k^2) - 2k(1-k^N)}{(1-k)^2}$$

$$k = e^{-0,693 \frac{t}{t_{1/2}}}$$

$$ERD_5 = ERD_1 + ERD_2 + \dots$$

Slika 14 — Frakcioniranje u vremenskim intervalima od  $t \approx t_{1/2}$  uzrokuje više nego aditivni efekt. Parcijalni ERD<sub>i</sub> neaditivnih subfrakcioniranja su aditivni ako je u međuvremenu dovršena reparacija SLD.

Fig. 14 — Fractionation with time intervals  $t \approx T_{1/2}$  causes more than an additive effect. partial ERD<sub>i</sub> of non additive fractionations are additive if there is sufficient time between them for a complete sld repair.

Efekt, tkivo Effect, tissue	$t_{1/2}$ (h)	$\mu$ ( $h^{-1}$ ) = $\frac{0,693}{t_{1/2}}$
rani efekti early effects	0,5	1,39
kasni efekti late effects	1,5	0,46
epiderm skin	2,17	0,32

Tabela 4 — Orijentacijske procjene parametara  $t_{1/2}$  i  $\mu$   
Table 4 — Rough estimates of parameters  $t_{1/2}$  and  $\mu$

punim SLDR proteklo dovoljno vremena za potpunu SLDR, tada je ERD cjelokupnog režima jednak zbroju

$$ERD = ERD_1 + ERD_2 + \text{itd.}$$

parcijalnih ERD<sub>i</sub> subrežima iz kojih je sastavljen.

Bliskost frakcija u ubrzanom frakcioniranju uvjetuje da je RE veći nego što bi bio aditivni RE u udaljenih frakcija, što znači da zbijanjem frakcija sveukupno dozu moramo smanjivati.

### Primjer 2 (hiperfrakcioniranje)

Plan zračenja je 30F × 2 Gy, jedna frakcija dnevno. Da bi efekt na tumor bio veći, uz istu izloženost riziku kasnih reakcija i uz isto sveukupno trajanje, davat će se dnevno po dvije frakcije s 4 h pauze između njih. Kolika će biti pojedina frakcija d i sveukupna doza? ( $\alpha/\beta = 3$  Gy,  $\mu = 0,46 h^{-1}$ )

Rješenje:

$$ERD = D_1 \cdot RE_1 = 60 \cdot (1 + 2/3) = 100 \text{ Gy}$$

a) bez uračunavanja reparacije:  $D_2 \cdot RE_2 = ERD$ ;  $60 \cdot d \cdot (1 + d/3) = 100$ ; rješenje ove kvadratne jednadžbe je  $d = 1,19$  Gy;  $D_2 = 60 \cdot d = 60 \cdot 1,19 = 71,6$  Gy.

b) s uračunavanjem reparacije:  $t = 4$  h, pa dobivamo  $k = e^{-\mu t} = e^{-0,46 \cdot 4} = 0,16$ ; s pomoću jednadžbe (9) i  $N = 2$  možemo izračunati  $RE_{2F}$  za dvije bliske frakcije:

$$RE_{2F} = 1 + \frac{d}{3} \cdot \frac{1 - 0,16^2 - 0,16(1 - 0,16^2)}{(1 - 0,16)^2} =$$

$$= 1 + \frac{d}{3} \cdot 1,16$$

$ERD_{2F} = 2d \cdot RE_{2F}$ ; budući daje dulja pauza (20 h) dovoljno duga za potpunu reparaciju,  $ERD_{2F}$  se može smatrati aditivnim:  $30 ERD_{2F} = ERD$ ; otuda se dobiva jednadžba  $30 \cdot 2d \cdot (1 + \frac{d}{3} \cdot 1,16) = 100$ ; rješenje ove kvadratne jednadžbe je  $d = 1,15$  Gy; sveukupna doza  $D = 60d = 69$  Gy.

Protrahirano zračenje, tj. ono koje se daje kontinuirano sa konstantnom jakošću doze tokom određenog vremenskog intervala, treba u jednu ruku shvatiti kao frakcionirano s vrlo malim frakcijama, a u drugu ruku s vrlo kratkim vremenskim intervalima između frakcija. Pri tom količina  $\alpha$ -lezija ne ovisi o jakosti doze već samo o sveukupnoj dozi. Naprotiv, pri nastanku  $\beta$ -lezija djeluju dva antagonistička činitelja koji ovise o jakosti doze, a to je s jedne strane produkcija sublezija — SLD — a s druge strane njihov oporavak SLDR. Čim je jakost doze veća tim manje dolazi do izražaja SLDR i efekt je sve sličniji jednokratno danoj dozi. S druge strane, čim je jakost doze manja, sve vidnije djeluje SLDR i sveukupno dana doza postaje sve bliskija ERD. Za protrahirano zračenje s konstantnom jakošću doze koristi se izraz (Dale 1985) (15):

$$RE = 1 + \frac{2R}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{\mu} \left[ 1 - \frac{1}{\mu T} (1 - e^{-\mu T}) \right] \quad (10)$$

gdje je  $R$  [ $Gy h^{-1}$ ] - jakost doze i  $T$  [h] — vrijeme trajanja terapije. Izraz (10) se za  $10 h \leq T \leq 100 h$  pojednostavnjuju u

$$RE = 1 + \frac{2R}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{\mu} \left(1 - \frac{1}{\mu T}\right) \quad (10a)$$

a za  $T > 100$  h u

$$RE = 1 + \frac{2R}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{\mu} \quad (10b)$$

**Primjer 3**

Odredi ERD za protrahirano zračenje od 60 Gy dano u vremenu od 168 h, dakle jakošću doze od  $R = 60/168 = 0,36 \text{ Gy h}^{-1}$ . Kolika su vremena za isti ERD kod jakosti doza  $R = 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$  i  $1 \text{ Gy h}^{-1}$  ( $\alpha/\beta = 4 \text{ Gy}$ ,  $\mu = 0,46 \text{ h}^{-1}$ ).

Rješenje:

Pomoću formule (10b)

$$RE = 1 + \frac{0,36}{4} \cdot \frac{1}{0,46} = 1,391;$$

$$ERD = 60 \cdot 1,391 = 83,5 \text{ Gy};$$

pomoću iste formule imamo

$$\frac{ERD}{1 + \frac{2R}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{\mu}} = D = RT, \text{ i otuda}$$

$$T = \frac{83,5}{R(1 + 1,08696 R)}$$

izračunata vremena za dane jakosti doza prikazana su u tablici 5 u drugom stupcu, a u trećem

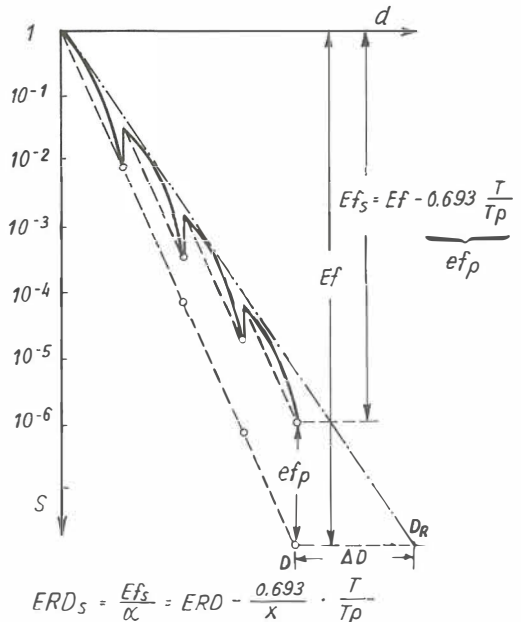
Jakost doze Dose rate $R \text{ (Gy h}^{-1}\text{)}$	Trajanje zračenja Exposure to irradiation prema LQ modelu by LQ model $T \text{ (h}^{-1}\text{)}$	Trajanje zračenja Exposure to irradiation prema Ellisu by Ellis $T \text{ (h}^{-1}\text{)}$
0,5	108,1	108
0,6	84,2	83,2
0,7	67,7	67
0,8	55,8	55
0,9	46,9	47
1,0	40,0	40

Tabela 5 — Vremena ekspozicije za postizanje istog efekta kod različitih jakosti doza, izračunate prema LQ-modelu i pomoću Ellisovih podataka

Table 5 — Exposure times for obtaining equivalent effects at various dose rates, as calculated according to LQ model or data given by Ellis

su vrijednosti koje bi se dobile primjenom Ellisovih tablica (osobno saopćenje) sastavljenih na osnovi dugogodišnje kliničke prakse; iz ovog primjera vidi se iznenađujuće dobro podudaranje kliničkog iskustva s LQ-modelom; vrijednost od  $\alpha/\beta = 4 \text{ Gy}$  upućuje na to da se ekvivalencija odnosi na kasne efekte u potkožnom tkivu.

I ranije je bilo uočeno da se produžavanjem trajanja radioterapije efekat smanjuje i da se sveukupna doza mora povećati, želi li se postići isti učinak. Riječ je o tzv. »poštednom efektu«, koji je očito povezan s izvjesnim reparatormim mehanizmima u stanicama i tkivu. Kao što smo vidjeli, za kratke vremenske razmake od nekoliko sati, kao što je udaljenost među frakcijama, presudan je činitelj stanični SLDR ili tzv. brza reparacija. Kako su vremenski razmaci među frakcijama sve dulji, stanice se sve više repariraju i treba primijeniti sve veću dozu da se inaktiviraju. Za vremenske intervale pak reda veličine tjedana, kao što je to trajanje terapije, na scenu stupa tzv. spora reparacija povezana s repopulacijom stanica oštećenog tkiva ili tumora. Proliferacija i repopulacija stanica tumora karakterizirana je potencijalnim reduplikacijskim vremenom  $T_p$  (tablica 1) definiranom kao vrijeme u kojem se diobom producira još onoliko stanica koliko je vitalnih trenutno u tumoru. Poznavanje  $T_p$  tumora omogućuje da se ERD modificira na slijedeći način. Budući da se broj stanica prema jednadžbi (1) umnožava za faktor F, adekvatni proliferacijski efekt će biti



Slika 15 — Korekcija ERD-a na proliferaciju tumorskih stanica. Treba dodati dozu  $\Delta D = D_r - D$  da bi se postigao isti efekt, zbog repopulacije.

Fig. 15 — Correction of ERD for the proliferation of tumor cells. A supplementary dose  $\Delta D = D_r - D$  is necessary for obtaining the same effect due to proliferation.

$$ef_p = \ln F = -(\ln 2) \cdot \frac{T}{T_p}$$

a sveukupni efekt korigiran za proliferaciju će prema jednadžbi (5) biti (slika 15)

$$Ef_p = N \cdot ef + ef_p$$

Otuda je, nakon dijeljenja s  $\alpha$ , korigirani  $ERD_p$ :

$$ERD_p = \frac{Ef_p}{\alpha} = ERD - \frac{0,693}{\alpha} \cdot \frac{T}{T_p} \quad (11)$$

Ako se, dakle, poznaju  $\alpha$  i  $T_p$ , moguće je uračunati korekciju na proliferaciju. Proliferacija, kao što vidimo, umanjuje sveukupni efekt na tumor, pa je ovo svojevrsna reparacija tumorske mase. Stoga je potrebna dodatna doza da se poništi efekt uvećanja broja stanica.

#### Primjer 4 (akcelerirano frakcioniranje)

Procijeniti efekt na tumor kod akceleriranog frakcioniranja od  $28F \times 2$  Gy danih u 28 dana, 2 frakcije dnevno vremenski udaljene 8 h (dovoljno za potpuni SLDR), s dvotjednom pauzom. Usporediti s konvencionalnim režimom od  $30F \times 2$  Gy u 40 dana. ( $\alpha/\beta = 10$  Gy,  $\alpha = 0,3$  Gy<sup>-1</sup>,  $T_p = 4$  dana)

Rješenje:

a) konvencionalni režim

$$ERD_p = 72 - \frac{0,693}{0,3} \cdot \frac{40}{4} = 72 - 23,1 = 48,9 \text{ Gy};$$

b) akcelerirani režim:  $D = 28 \cdot 2 = 56$  Gy;  $RE = 1,2$ ;  $ERD = D \cdot RE = 56 \cdot 1,2 = 67,2$  Gy;

$$ERD_p = 67,2 - \frac{0,693}{0,3} \cdot \frac{28}{4} = 67,2 - 16,2 = 51 \text{ Gy};$$

vidimo da je efekt u akceleriranom režimu veći iako je dana manja doza i s istim frakcijama.

#### Primjer 5

Prema Budihni et al. (1986) (5) kod »split course« terapije glottisa i supraglottisa sveukupna doza od  $D_1 = 60$  Gy dana konvencionalno, 30 frakcija tokom  $T_1 = 40$  dana, mora se, radi postizanja iste vjerojatnosti izlječenja, povećati na približno  $D_2 = 75$  Gy u  $T_2 = 70$  dana zajedno s trotjednom pauzom, uz isto frakcioniranje od 2 Gy dnevno. Odrediti  $T_p$  tj. DT klonogene frakcije.

( $\alpha = 0,3$  Gy<sup>-1</sup>)

Rješenje:

za konvencionalni režim:

$$ERD_{p1} = D_1 \cdot RE - \frac{0,693}{\alpha} \cdot \frac{T_1}{T_p};$$

za »split course« režim:

$$ERD_{p2} = D_2 \cdot RE - \frac{0,693}{\alpha} \cdot \frac{T_2}{T_p};$$

budući da je  $ERD_{p1} = ERD_{p2}$ , nakon odbijanja gornje jednadžbe od donje, uz pomoć oznake  $\Delta D = D_2 - D_1$  i  $\Delta T = T_2 - T_1$ , dobivamo

$$T_p = \frac{0,693}{\alpha \cdot RE \cdot (\Delta D / \Delta T)} \cdot \frac{\Delta D}{\Delta T} = \frac{75 - 60}{70 - 40} = 0,5 \text{ Gy/dan};$$

otuda je  $T_p = \frac{0,693}{0,3 \cdot 1,2 \cdot 0,5} = 3,85 \approx 4$  dana.

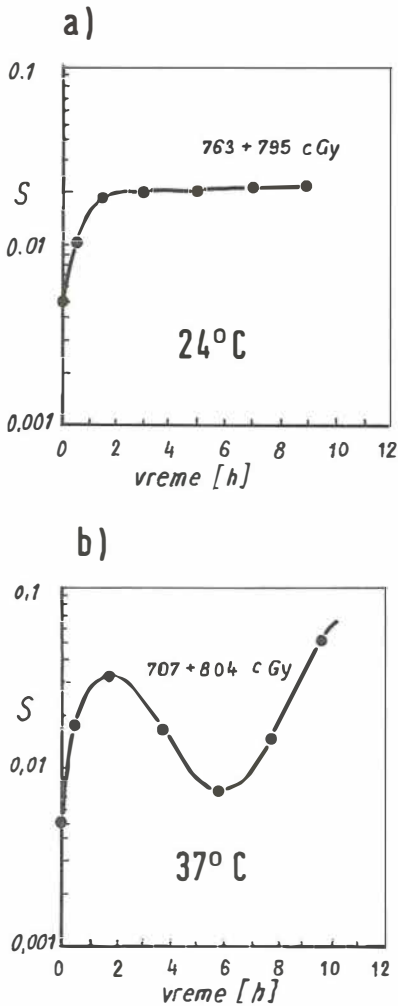
Oporavak subletalnog i potencijalno letalnog oštećenja tokom frakcioniranog zračenja. Različito frakcioniranje uzrokuje različite efekte na tkiva i stanice. Stoga su razlike postignute istom dozom, a različitim frakcioniranjem, dobra osnova za proučavanje naravi oštećenja i reparacije tkiva. Klinički je zapaženo, da određena doza X-zračenja, primijenjena brojnim frakcijama, uzrokuje manje tkivnih oštećenja nego ista doza dana manjim brojem frakcija. To je tumačeno tzv. »poštednim efektom«, kao posljedicom frakcionirano davane doze.

S druge strane, u pokusima sa stanicama »in vitro«, utvrđeno je postojanje subletalnih oštećenja — SLD — i njihova oporavka — SLDR — između dvije frakcije zračenja, a također i postojanje potencijalno letalnog oštećenja — PLD — i njegova oporavka — PLDR — pod utjecajem okolnih uvjeta u tumoru poslije zračenja.

Oštećenje stanica sisavaca možemo podijeliti u tri kategorije. Podjela se temelji na vanjskim manifestacijama navedenih oštećenja, jer još nije poznato, da li su mehanizmi djelovanja zračenja i oporavka isti i uključuju li iste stanične strukture. Ova pitanja predmetom su istraživanja. U principu se procesi oštećenja i oporavka povezuju s molekularnim mehanizmima reparacije genomnog DNA. Riječ je u slijedeće tri kategorije.

1) Letalno oštećenje. To je ireverzibilno neparabilno oštećenje koje neminovno dovodi do smrti stanice.

2) Subletalno oštećenje (SLD). To je oštećenje, koje se pod normalnim uvjetima može oporaviti u vremenu od nekoliko sati, osim u slučaju dodatnog subletalnog oštećenja (drugom dozom zračenja), s kojom se komplementira u letalno. Oporavak SLD — SLDR — možemo opisati porastom frakcije preživjelih stanica stanica S u ovisnosti o sve duljem vremenskom intervalu između dvije frakcije zračenja (slika 16). Ili pak, povećanjem ukupne doze zračenja potrebne za postizanje iste razine preživljenja (slika 8). Ako su, dakle, dvije doze zračenja primijenjene s razmakom vremena od nekoliko sati (npr. 6h), stanice su dovršile SLDR, pa će se zajednički efekt moći prikazati kao suma dvaju



Slika 16 — Preživljenje stanica kineskog hrčka ozračenih dvjema frakcijama X-zračenja u ovisnosti o vremenskom intervalu između njih. Tokom intervala stanice su bile inkubirane a) kod sobne temperature i bez proliferacije i b) kod 37°C s proliferacijom koja uzrokuje pad preživljenja S kod šestosatnog intervala zbog stanica koje su parcijalno sinhronizirane prvom frakcijom. Oporavak SLD.

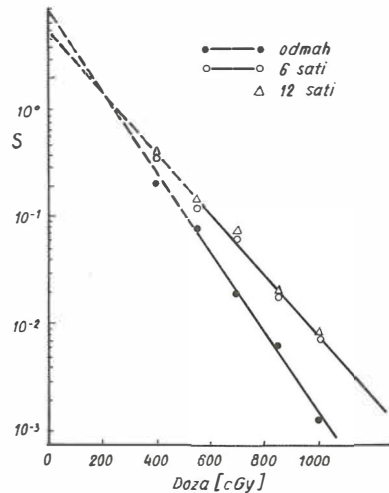
Fig. 16 — Survival of chinese hamster cells irradiated with two X-ray dose fractions as it depends on the time interval between them. During the interval cells were incubated a) at room temperature with no proliferation and b) at 37°C with proliferation which causes a decrease of S at 6h-interval due to the cells partially synchronized by the first fraction. SLD- or Elkind repair. (Hall, 1978)

neovisnih efekata svake doze za se. Naime, stanice koje prežive prvu dozu, neće, u trenutku davanja druge, sadržavati nikakvih oštećenja preostalih od prve. Npr. doza od 2 Gy reducira

broj preživjelih stanica na 50% tj.  $S=0,5$ . Doza od  $2 \times 2$  Gy, s vremenskim intervalom od 6 h, reducirat će preživljenje na 50% od 50% tj.  $S=0,5^2$ , tri frakcije na  $S=0,5^3$  i n frakcija na  $S=0,5^n$ .

Postojanje oporavka SLD dokazano je za gotovo sve stanice sisavaca uključujući i humane tumorske stanice. Potpuni SLDR traje približno 6 h.

3) Potencijalno letalno oštećenje (PLD) je ona komponenta radijacijskog oštećenja čiji oporavak ovisi o postiradijacijskim uvjetima stanične sredine. Ako npr. poslije zračenja, kulturu stanica održavamo neko vrijeme u neproliferacijskom stanju (npr. minimalan medij, kontaktna inhibicija ili medij s cikloheksamidom koji inhibira proteinsku sintezu), razina preživljenja stanica će biti veća (slika 17), nego u stanica kojima

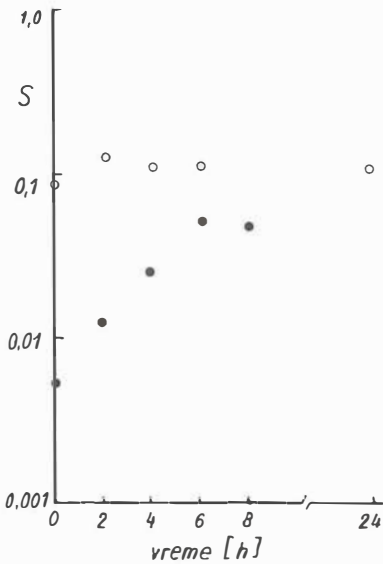


Slika 17 — Oporavak potencijalno letalnog oštećenja stanica (PLDR).

Fig. 17 — Repair of potentially lethal damage of cells (PLDR). (Hall, 1978)

smo dopustili da neometano uđu u diobeni ciklus. Metodama »in vivo« transplantacije može se, također, pokazati tzv. »in situ« PLDR, tako da se transplantacija izvrši s vremenskim zakašnjenjem nakon zračenja. Rezultati pokusa s neproliferirajućim, normalnim stanicama (hepatociti, stanice dojke) bili su slični onima »in vitro«. Rezultati, također, pokazuju veći relativni prirast razine preživljenja kod manjih, nego kod većih doza, što nije nađeno u pokusima »in vitro«. Osim toga, stupanj PLDR nakon X-zračenja nije ovisna o fazi ciklusa u kome je stanica zračena, suprotno SLDR, koji je fazno ovisan.

Važnost PLDR za kliničku radioterapiju jest, dakle, u njegovu utjecaju na odziv neproliferirajućih stanica, koji je dvojak. U jednu ruku, može povećati toleranciju neproliferirajućih stanica npr. u normalnim, kasnoodživnim tkivima. U drugu ruku, u toku radioterapije se znatno mijenjaju uvjeti unutar tumora zbog reoksigenacije ranije anoksičnih stanica, zbog odumiranja dijela uništenih stanica itd. Stoga se, uslijed promjene okoline tumorske stanice, može promijeniti frakcijska odzivnost tokom trajanja radioterapije. Slične promjene okoline, zbog nanijetog oštećenja, mogu se očekivati i u stanica ranoodzivnih normalnih tkiva. PLDR će, dakle, imati izravan utjecaj na definitivni oblik krivulje preživljenja, dakle na parametar  $\alpha/\beta$ , kako normalnih tako i tumorskih stanica »in vivo«.

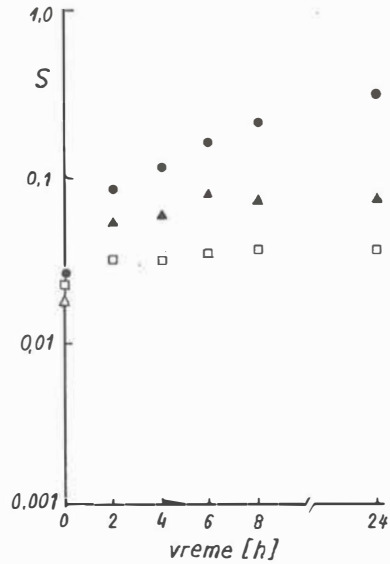


Slika 18 — Vremenski tok PLDR za različite inherentne radiosenzitivnosti tumorskih stanica i s istim krajnjim preživljenjem.

Fig. 18 - PLDR with different inherent radiosensitivities of tumor cells and the same final survival. (Weichselbaum et al. 1985)

Sposobnost tumorskih stanica za SLDR i PLDR utječe, svakako, na radioterapijsku izlječivost tumora. SLDR i PLDR staničnih kultura humanih malignoma »in vitro« traje 6—8h. Weichselbaum i Little (1985) (17) ukazali su na mogućnost izravnog utjecaja sposobnosti PLDR tumora na njegovu izlječivost. Naime, tumorske stanice, različite inherentne radiosenzitivnosti,

nakon iste doze zračenja, mogu se odazvati istom konačnom razinom preživljenja, 24 h nakon zračenja (slika 18). Uzrok tome bila je veća sposobnost PLDR senzitivnijih stanica. Slično tome, stanice jednake inherentne radiosenzitivnosti mogu dati razno konačno preživljenje 24h nakon zračenja zbog različite sposobnosti PLDR (slika 19). U slučaju pak, da frakcionirano zračenje inducira tumorsku repopulaciju, slijedeći stanični ciklus brzo će fiksirati PLDR u letalno oštećenje i PLDR će izostati. Prisustvo PLDR pokazano je, također, i na humanim tumorima transplantiranim na miševe, koji su prethodno imunološki suprimirani. Pokusi, također, pokazuju, da hipoksične stanice imaju, doduše, reduciranu sposobnost SLDR, ali im je potpuno očuvana sposobnost PLDR.



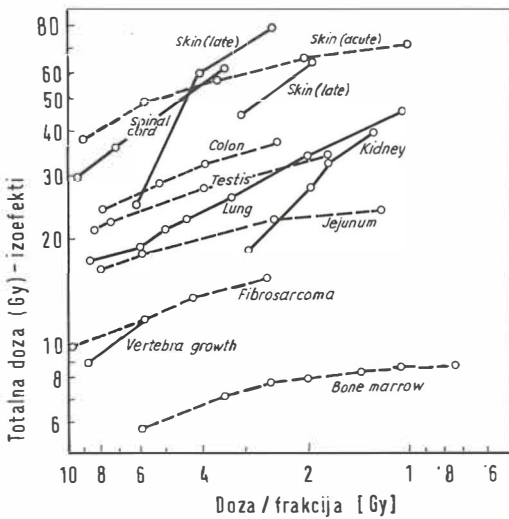
Slika 19 — Vremenski tok PLDR za jednake inherentne radiosenzitivnosti tumorskih stanica i s različitim krajnjim preživljenjem.

Fig. 19 — PLDR with same inherent radiosensitivities of tumor cells and different final survival. (Weichselbaum et al. 1985)

Naposlijetku, moramo imati na umu da se proces SLDR i PLDR zbiva istovremeno i u tumoru i u normalnom tkivu. Najpovoljnije frakcioniranje bit će ovisno kako o razlici sposobnosti SLDR i PLDR, tako i razlici njihova trajanja. Stoga je eventualno uključivanje suprimiranja SLDR i PLDR u strategiju radioterapije moguće jedino u slučaju diferencijalno većeg učinka na tumor nego na normalno tkivo.

Kliničke implikacije linearno-kvadratičnog modela. Odziv tkiva na frakcionirano davanje zračenje ovisi o njegovoj sposobnosti SLDR koja je različita za razna tkiva. Kasnoodzivna tkiva pokazuju veću sposobnost SLDR nego li ranoodzivna tkiva. Moguće objašnjenje te razlike je u tome što su uvjeti pod kojim se stanica nalazi unutar kasnoodzivnog tkiva drugačiji nego unutar ranoodzivnoga. Naime, unutar kasnoodzivnog tkiva je gotovo potpuno inhibirana proliferacija uslijed čega je izraženiji PLDR, koji će formirati krivulju preživljenja s vrlo izraženim koljenom. Vrlo izraženo koljeno, pak, znači veću sposobnost akumulacije SLD, tj. sublezijsa, a time i veću sposobnost SLDR.

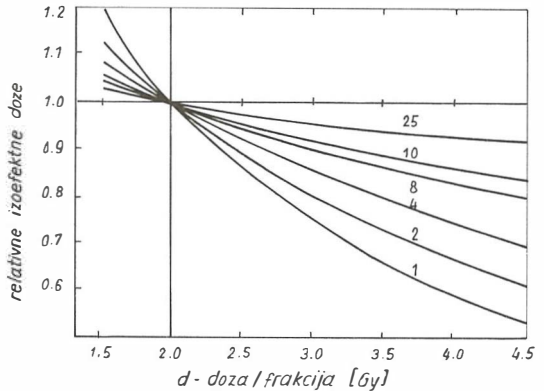
Na slici 20 prikazane su tzv. izoeftne krivulje u log-log (d, D) dijagramu, dobivene različitim frakcioniranjem, za različita tkiva. Strme izoeftne krivulje dobivene su za kasnoodzivna tkiva, u kojih dominiraju  $\beta$ -lezije, dakle ona s većom sposobnošću akumulacije SLD. Naprotiv,



Slika 20 — Izoefektna krivulja za različita normalna tkiva.  
Fig. 20 — Isoeffective curves for various normal tissues.

položene krivulje pripadaju ranoodzivnim tkivima, u kojih dominiraju  $\alpha$ -lezije i sposobnost akumulacije i reparacije SLD je umanjena. Usporedba krivulja preživljenja prikazana je na slici 11, a odgovarajuće vrijednosti parametra  $\alpha/\beta$  dane su u tabeli 3. Iz prikazanih krivulja proizlazi da se povećanjem doze po frakciji iznad stanovite doze praga, naglo povećava letalni efekt u stanica kasnoodzivnih tkiva. Visoke doze po frakciji, dakle, štetnije su za kasnoodzivna tkiva nego za ranoodzivna. To potvrđuju i kliničke studije. Npr. 20F×3Gy umjesto 20F×2Gy,

može prouzrokovati jake efekte na kasnoodzivno, npr. potkožno tkivo, dok, istovremeno, 60 Gy sveukupne doze daje gotovo isti učinak na tumor bila frakcija 2 Gy ili 3 Gy. To je još očitije prikazano na slici 21. Izoefektna krivulje kompa-



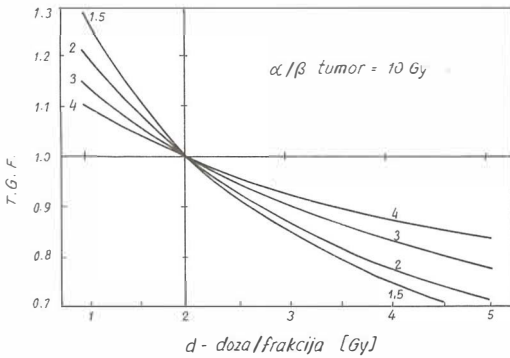
Slika 21 — Omjer tolerirane doze kod proizvoljnog frakcioniranja u odnosu na onu kod konvencionalnog režima ( $d = 2$  Gy), za razne vrijednosti  $\alpha/\beta$ , u ovisnosti o veličini frakcije d.

Fig. 21 — The ratio of the tolerance dose with respect to that one at classical regime ( $d = 2$  Gy) for various  $\alpha/\beta$  as it depends on the fraction size d.

riraju sveukupno dane doze u ovisnosti o veličini pojedinačne frakcije d. Sveukupna doza kod režima od 2 Gy/frakciji reprezentirana je jedinicom, a razne krivulje predstavljaju tkiva s raznim  $\alpha/\beta$ . Otuda proizlazi da manje frakcije ( $d < 2$  Gy) uvijek idu na ruku toleranciji, dok, naprotiv, veće frakcije ( $d > 2$  Gy) na štetu tolerancije kasnoodzivnog tkiva. Stoga se frakcijama  $d < 2$  Gy doza na tumor ( $\alpha/\beta \approx 10$  Gy) može povećati za faktor terapijskog dobitka  $TGF > 1$  (therapeutic gain factor), s tim da efekt na kasnoodzivno normalno tkivo ostane nepromijenjen (slika 22), a za frakcije  $d > 2$  je  $TGF < 1$ , u odnosu na konvencionalno frakcioniranje od po  $d = 2$  Gy. Tako npr. za  $d = 1$  Gy,  $TGF = 1,28$  ako imamo u vidu kasni efekt s  $\alpha/\beta = 1,5$  Gy, dok je dobitak manji tj.  $TGF = 1,1$  za kasni efekt s  $\alpha/\beta = 4$  Gy. Strategiju zračenja moramo, dakle, prilagoditi vrijednosti parametra  $\alpha/\beta$  kritičnog kasnoodzivnog tkiva.

Smanjenje veličine frakcije omogućilo bi, dakle, davanje vrlo visokih doza na tumor, ali bi, s druge strane, vodilo u odugovlačenje radioterapije, što ne bi bilo povoljno za brzo rastuće tumore. Stoga se za svaki tumor mora pažljivo odabrati režim koji bi adekvatno uravnotežio toleranciju normalnog tkiva i efekt na tumor. LQ-





Slika 22 — Faktor terapijskog dobitka (TGF) u ovisnosti o veličini frakcije  $d$ , pri nepromijenjenom trajanju radioterapije i  $\alpha/\beta$  (tumor) = 10 Gy.

Fig. 22 — The dependence of the therapeutic gain factor (TGF) on the fraction size  $d$  at unchanged total duration of radiotherapy and  $\alpha/\beta$  (tumor) = 10 Gy.

model nam omogućuje da procijenimo slijedeća dva režima frakcioniranja kao alternative konvencionalnom načinu: a) hiperfrakcioniranje i b) akcelerirano frakcioniranje.

**Hiperfrakcioniranje** znači primjenu povećanog broja frakcija s malim dozama u istom ili produženom vremenu, uz ukupno danu dozu koja može biti veća od standardne. Na taj način se može smanjiti kasno oštećenje uz isti efekt na tumor ili se pak može povećati efekt na tumor sa zadržavanjem rizika kasnih oštećenja na istoj razini. Rezultati liječenja postignuti ovakvim frakcioniranjem mogu biti i do 15 % bolji od standardnih. U primjeru 2 ilustriran je režim frakcioniranja u kojem je dnevna doza od 2 Gy podijeljena na dvije frakcije od po 1 Gy, što omogućuje znatno povećanje sveukupne doze na tumor. Naravno, ako je  $T_p$  tumora velik, frakcioniranje se može protegnuti i na dulje vrijeme. Tipična indikacija za hiperfrakcioniranje je rezistentan i voluminozan tumor čiji je  $T_p$  reda veličine trajanja radioterapije, npr.  $T_p \approx 40$  dana i više.

**Akcelerirano frakcioniranje** znači primjenu konvencionalnih doza po frakciji (1,8–3 Gy) danih u skraćenom ukupnom vremenu i u 2–3 frakcije dnevno. Vremenski interval između frakcija ne bi smio biti kraći od 6 sati radi dovršenja SLDR. Naime, rana repopulacija većine zračenih tumora zahtijeva skraćivanje cjelokupnog trajanja radioterapije, jer se dobar dio tumorske doze troši u kompenziranje repopulacije (slika 15). S jednom frakcijom dnevno, trajanje radioterapije možemo skratiti jedino povećanjem dnevne frakcije. Ako, međutim, ne želimo previše oštetiti kasnodzivna tkiva, povećanu dozu valja podijeli-

liti u dvije ili više frakcija čime dobivamo — akcelerirano frakcioniranje. Njome su dobiveni povoljniji rezultati kod brzo rastućih tumora poput Burkittova limfoma (Norin 1977) (18), inflamatornog karcinoma dojke (Barker et al. 1980) (19), tumora glave i vrata (Van den Bogaert et al. 1982) (20), (Maciejewski et al. 1983) (21), (Parsons et al. 1984) (22), (Wang et al. 1987) (19), melanoma (Choi et al. 1985) (24). Akcelerirano frakcioniranje, najvjerojatnije, nije u prednosti kod karcinoma prostate (Parsons et al. 1980, Pino et al. 1981). Naravno da će akcelerirano frakcioniranje prouzročiti veća oštećenja tkivima s ranom repopulacijom t.j. ranodivnim tkivima. Kod planiranja ne smijemo prekoračiti njihovu toleranciju na zračenje što, dakako, ograničuje visinu sveukupne doze. Međutim, kod akceleriranog frakcioniranja može se značajnije smanjiti sveukupna doza zbog kraćeg trajanja repopulacije tumora. Time se, također, manje oštećuje i normalno tkivo.

U primjeru 4 ilustriran je režim akceleriranog frakcioniranja u kojem se frakcija od 2 Gy daje dvaput dnevno kroz 7 dana, a zatim, nakon 14 dana pauze, još jednom ponovi sedmodnevni režim. 14-dnevnu pauzu potrebno je napraviti da bi se smirile vrlo jake rane reakcije. Ako je u pitanju koža ili sluznica, u prvih 14 dana zračenja ne smije se premašiti doza od 40 Gy. Znamo, naime, da 14 dana poslije početka radioterapije počinje repopulacija epiderma i ona će se u pauzi morati oporaviti prije druge serije frakcija. Premašimo li tu dozu, epiderm se neće moći oporaviti i kod daljnjeg zračenja izazvat ćemo teška oštećenja kože. Tipična indikacija za akcelerirano frakcioniranje je radiosenzitivniji tumor, čiji je  $T_p$  reda veličine tjedna ili kraći.

Poznavanje repopulacijske kinetike stanica tumora i normalnog tkiva bitni su za određivanje radioterapijske strategije. U skoroj budućnosti, vjerojatno ćemo za svaki individualni tumor laboratorijski određivati  $T_p$  radi računice planiranja. Međutim, dok to nije dostupno, dobro će nam poslužiti i podaci o prosječnim  $T_p$  za razne vrste tumora (tabela 1). Bitno je voditi računa o tome da je rani odziv normalnog tkiva prvenstveno uvjetovan »vremenskim korakom«, tj. tempom frakcioniranja, dok je za kasni odziv odgovoran »dozni korak«, tj. veličina pojedine frakcije.

**Završna napomena.** Linearno-kvadratični model nam omogućuje da znatno bolje razumijemo što se događa s tumorom i s normalnim tkivima tokom radioterapijskog frakcioniranja. Vidjeli smo da za procjenu efekta u konkretnom slučaju treba poznavati nekoliko parametara  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $T_p$ ,  $\mu$  karakterističnih za svaki

poseban tumor i normalno tkivo. Najpovoljniji slučaj bio bi da su ti parametri točno poznati za svaki individualan slučaj i da se ne mijenjaju tokom trajanja radioterapije. To, dakako, ne odgovara stvarnom stanju stvari. Vrijednosti parametara danih u tabelama treba shvatiti prvenstveno kao srednje vrijednosti u vremenu trajanja terapije, a zatim, kao dosta grube procjene, dakle s rezervom, jer novija mjerenja mogu ukazati na veće ili manje odstupanje od predočenih vrijednosti.

### Sažetak

Prikazane su novije spoznaje s područja biologije i radiobiologije tumora radi boljeg razumijevanja frakcioniranja zračenja. Objašnjena je koncepcija kasne i rane odzivnosti tumora i normalnog tkiva. Pokazano je da su razlike u obliku krivulja preživljenja odgovorne za selektivnost djelovanja zračenja na tumor odnosno normalno tkivo. Prikazani su primjeri procjenjivanja efekta pomoću ERD koncepcije. Oblik krivulje preživljenja ovisi o inherentnoj radiosenzitivnosti stanica, o uvjetima okoline (PLD reparacija), kao i o vremenskom periodu između frakcija (SLD reparacija). Pokazana je prednost nove koncepcije u kliničkoj primjeni. Raspravljena je mogućnost procjene efekta pri hiper- i ubrzanom frakcioniranju.

### Riječnik termina

cell loss, cell loss factor — stanični gubitak, faktor staničnog gubitka  
 densely ionizing radiation — gustoionizirajuće zračenje  
 doubling time — reduplikacijsko vrijeme — DT  
 early responding tissue — ranoodzivno tkivo  
 extrapolated response dose — ekstrapolirana odzivna doza — ERD  
 fast repair — brza reparacija (oporavak)  
 F-type tissue — tkivo F-tipa, fleksibilnog tipa  
 growth fraction — frakcija rasta, klonogena frakcija  
 H-type tissue — tkivo H-tipa, hijerarhijskog tipa  
 labeling index — indeks markiranja — LI  
 late responding tissue — kasnoodzivno tkivo  
 linear-quadratic model — linearno-kvadratični model — LQ model  
 PLD repair — reparacija (oporavak) potencijalno letalnog oštećenja — PLDR  
 potential doubling time — potencijalno reduplikacijsko vrijeme —  $T_p$   
 potentially lethal damage — potencijalno letalno oštećenje — PLD  
 radiobiological effectiveness — radiobiološka efektivnost — RBE  
 relative efficiency — relativna efektivnost — RE  
 SLD repair — reparacija (oporavak) subletalnog oštećenja, Elkindov oporavak — SLDR  
 slow repair — spora reparacija (oporavak)  
 sparsely ionizing radiation — rijetkoionizirajuće zračenje  
 sublethal damage — subletalno oštećenje — SLD  
 survival curve — krivulja preživljenja  
 surviving fraction — frakcija preživljenja, preživljenje  
 therapeutic gain factor — faktor terapijskog dobitka — TGF

### Reference

- Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationships for normal tissue response. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982; 8: 1981—1997.
- Denekamp J. Normal tissue response to radiation: experimental. U: Bleehen NM ed. *Radiobiology in radiotherapy*. London: Springer, 1988: 17—29.
- Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. 2nd ed. New York: Harper & Row, 1978: 247—72.
- Schiffer LM. Cellular proliferation in tumor and in normal tissues. U: Perez CA, Brady LW eds. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1987: 56—66.
- Budihna M, Škrk J, Šmid L, Furlan L. Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie* 1980; 156: 402—8.
- Withers HR. Biology of altered fractionation. U: Karcher KH ed. *Progress in radio-oncology IV*. Vienna: ICRO, 1988a: 181—4. (Proceedings of the fourth meeting on progress in radiooncology Vienna, 1988).
- Withers HR, Thames HD. Dose fractionation and volume effects in normal tissues and tumors. *AM J Clin Oncol* 1988b; 11: 313—329.
- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988c; 27: 131—46.
- Wang CC. Accelerated hyperfractionation. U: Withers HR, Peters LJ eds. *Innovations in radiation oncology*. Berlin: Springer, 1987: 239—43.
- Kellerer AM i Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Current Topics in Radiation Research Quarterly* 1972; 8: 85—158.
- Chadwick KH i Leenhouts HP. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol* 1973 18: 78—87.
- Bistrović M, Bišćan M i Viculin T. RBE of 20 kV and 70 kV X-rays determined for survival of V 79 cells. *Radiother Oncol* 1986; 7: 175—180.
- Fowler JF. Review: Total doses in fractionated radiotherapy — implications of new radiobiological data. *Int J Radiat Biol* 1984; 46: 103—120, 1984.
- Dale RG. The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions, and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. *Brit J Radiol* 1986; 59: 919—927.
- Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Brit J Radiol* 1985; 58: 515—528.
- Budihna M, Šmid L. Deljeno (split-course) obsevanje karcinoma epifarinksa. *Radiol Jugosl* 1986; 20: 391—8.
- Weichselbaum RR et al.: Inherently radioresistant cells exist in some human tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4732—4735.
- Norin T, Onyango J. Radiotherapy in Burkitt's lymphoma: conventional and superfractionated regime — early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 399—406.
- Barker JT, Montaque ED, Peters LJ. Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy. *Cancer* 1980; 45: 625—9.
- Bogaert van den W, Schuere van der E, Horiot JC et al. The feasibility of high-dose multiple daily fractionation and its combination with anoxic cell sensitizers in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1649—55.
- Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott K-R. The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication

rate in squamous cell carcinoma of the larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 321—8.

22. Parsons JI, Cassisi NJ, Million RR. Results of twice-a-day irradiation of squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10: 2041—51.

23. Choi KN, Withers HR, Rotman M. Metastatic melanoma in brain: rapid treatment of large dose fractions. Cancer 1985; 56: 10—5.

24. Hliniak A, Maciejewski B, Trott KR. The influence of the number of fractions, overall treatment time and field size on the local control of cancer of the skin. Br J Radiol 1983; 56: 596—8.

Adresa autora: Matija Bistrović, Središnji institut za tumore i slične bolesti, Ilica 197, 41000 Zagreb.

SEKCIJA ZA DEČJU RADIOLOGIJU JUGOSLAVIJE

**PRVI JUGOSLOVENSKI SIMPOZIJUM  
IZ PEDIJATRIJSKE RADIOLOGIJE  
BEOGRAD 2. 11. 1989.**

Tema: Radiologija dojenčeta

- radiološki pregledi srca, gastrointestinalnog i uro trakta
- ultrazvučni pregledi centralnog nervnog sistema i abdomena

Predavači su eminentni jugoslovenski stručnjaci iz Ljubljane, Zagreba, Rijeke, Beograda i Skoplja

**ORGANIZACIONI ODBOR**

Predsednik: Prof. dr Nada Grivčeva-Janošević (Skoplje)

Sekretar: dr Pravdoljub Komar (Beograd)

Adresa: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta SR Srbije  
11070 Novi Beograd, Radoja Dakića 6