

Moje noce u Maud — pięciu jeźdźców apokalipsy w radioterapii*

Bogusław Maciejewski

Artykuł poświęcony jest milowym osiągnięciom w doświadczalnej i klinicznej radioterapii pięciu wybranych pionierów w tej dziedzinie — A. Hliniaka, A. Michałowskiego, H. Thomlinsona, G. F. Fletchera i R. H. Withersa. W opracowaniu przedstawiono nowatorskie koncepcje, hipotezy oraz badania, które zadecydowały o postępie radioterapii onkologicznej w ciągu ostatnich 50–55 lat. Przez prezentację i omówienie ich oryginalnych osiągnięć autor zamierza nie tylko przybliżyć je czytelnikowi, ale również, a może przede wszystkim uchronić tych pięciu prominentnych naukowców i lekarzy od zapomnienia.

My nights to Maud — five Apocalypse riders in radiotherapy

The paper is dedicated to milestone contributions in experimental and clinical radiotherapy by five prominent pioneers in these fields — A. Hliniak, A. Michałowski, H. Thomlinson, G. H. Fletcher, H. R. Withers. Their novel and original concepts, hypotheses and studies had a significant impact on the progress in radiation oncology in the last 50–55 years. Presenting and discussing their scientific achievements, is the intention of the author, to introduce them to the reader and above all, to protect these five scientific prophets from being forgotten.

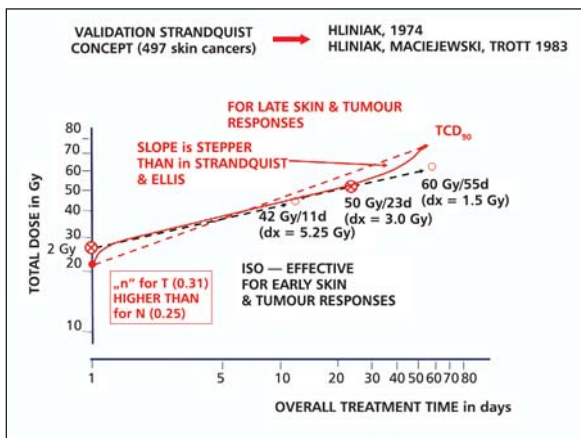
NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 2: 89–93

W połowie lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku pojawiła się „nowa fala” kina francuskiego, która w krótkim czasie zdominowała światową kinematografię. W jednym z filmów tej fali „Moje noce u Maud”, on — intelektualista — spotyka intrygującą kobietę, która wydaje się swoją otwartością ignorować wszelkie drobnomieszczańskie reguły. Jednak im bardziej jemu wydaje się, że poznaje jej osobowość i ducha, tym bardziej ona okazuje się złożoną, niedostępną i tajemniczą.

W połowie lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku w niespodziewanym tempie rozwinęła się doświadczalna radioterapia, i to głównie na bazie Gray Laboratory w Londynie. Stała się ona mekką najtęższych i najbardziej błyskotliwych umysłów, a ich odkrycia do dzisiaj stanowią kamienie milowe w rozwoju radioterapii. Pomimo ciągłego postępu w onkologii i wiary, że zwycięstwo nad rakiem jest tuż tuż, wiedza z zakresu genomiki i proteomiki wskazuje, że optymizm jest przedwczesny, bo nowotwór (tym razem on) pozostaje w swojej materii złożony, zmienny i tajemniczy.

Ta pozorna analogia dwóch światów — sztuki i nauki — uzasadnia tytuł artykułu. Pozostaje do wyjaśnienia obecność w tytule słowa „apokalipsa”. Potocznie przyjęto, że oznacza ono pasmo nieszczęść, katastrof i wojen. Tymczasem w oryginalnym rozumieniu starogreckim *apocaliptheon* oznaczało „odsłonę, ujawnienie”. Arabowie używali tego określenia dla tajemnego ruchu w szachach, który otwierał drogę do pewnego zwycięstwa. I taką interpretację przyjąłem w opracowaniu. Oczywiście tych jeźdźców — odkrywców w radioterapii — na przestrzeni dziesięcioleci jest wielu. Wybór pięciu ma charakter osobisty — każdy z nich był i pozostał mentorem autora tego artykułu i ma on zaszczyt bycia ich uczniem.

Andrzej Hliniak — w latach pięćdziesiątych, powraca on z Christi Hospital w Manchesterze do Polski, aby szerzyć tu w kraju w radioterapii szkołę Patersona. W tym czasie wybór dawki promieniowania jest „patersonowsko” sztywny i dopiero zaczyna wykorzystywać w planowaniu

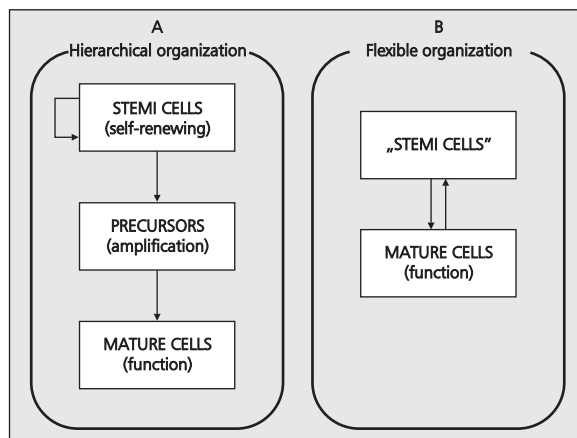


Rycina 1. Krzywa zależności „dawka-czas” dla 4 różnych schematów frakcjonowania dawki promieniowania w radioterapii raka skóry według badania Hliniaka

model Strandquista. Hliniak postanawia sprawdzić wiarygodność tego modelu w praktyce. Na klinicznym modelu raka skóry testuje 4 różne schematy frakcjonowania dawki, wyznaczone według modelu Strandquista, aby sprawdzić jego przydatność w klinice, tj. jednorazową dawkę 25 Gy, 50 Gy w 17 frakcjach oraz, wynikające z ekstra- i interpolacji krzywej Strandquista, dawki 42 Gy w 11 frakcjach i 60 Gy w 30 frakcjach. Było to pierwsze w świecie (sic!) badanie kliniczne oparte na przesłankach radiobiologicznych, obejmujące łącznie ponad 1000 chorych. Hliniak udowodni, że „Strandquist” nie sprawdza się w szacowaniu dawek jednorazowych (dla raka skóry wyniosła ona 18,5–22 Gy, a nie 25 Gy) oraz przedłużonego napromieniania. Okazało się, że według „Strandquista”, to za mało, i aby uzyskać 90% szansę wyleczenia, dawka musi być podwyższona do 70–74 Gy (ryc. 1).

Był to pierwszy w świecie sygnał o przyspieszonej repopulacji nowotworu indukowanej napromienianiem. Skromność autora i zachowawczość recenzenta były przyczyną przemilczenia tego faktu w piśmiennictwie. Dopiero po ponad 30 latach powrót do danych klinicznych tego badania dostarczył niepodważalny dowód wpływu tego mechanizmu na wybór frakcjonowanej dawki promieniowania [1]. Wyniki badania Hliniaka posłużyły również, w kolejnych latach, do wykazania silnego związku między wysokością dawki całkowitej i wyjściową objętością (powierzchnią) nowotworu oraz dla pierwszych opublikowanych oznaczeń wskaźników α/β dla raka skóry i skóry prawidłowej, potwierdzających wyższe wartości α/β dla raka niż dla późnych odczynów (martwica).

Wprawdzie zwrócenie uwagi na rolę repopulacji we frakcjonowanej radioterapii przypisuje się niektórym badaczom (Withers, Trott) oraz autorowi niniejszego opracowania, ale w rzeczywistości to Hliniak był pionierem i odkrywcą tego niekorzystnego dla wyleczalności procesu radiobiologicznego w radioterapii. Myślę, że nikt nie zakwestionuje faktu,

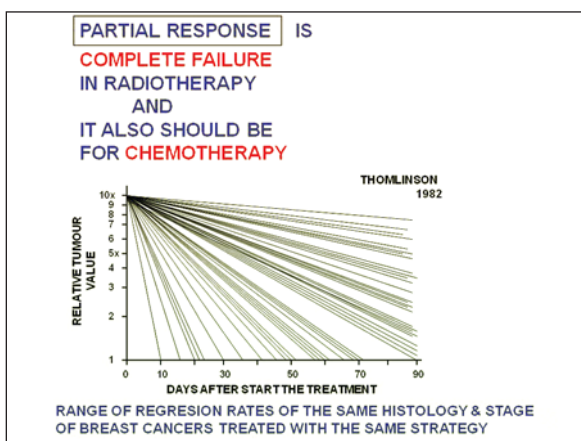


Rycina 2. Model hierarchicznej i elastycznej organizacji tkanek (narządów) zdrowych według Michałowskiego

iz Hliniak w pełni zasługuje na miano twórcy „polskiej szkoły radioterapii”. Ponadto był (niestety, w czasie przeszłym) jednym z niewielu lekarzy — humanistów, łączącym w sobie cechy wspaniałego lekarza i konesera literatury oraz znawcy malarstwa.

Adam Michałowski — wybitny polski radiobiolog, ale niestety niedoceniony w kraju. To on otworzył Polsce drzwi do europejskiej radioterapii i radiobiologii. Był autorem oryginalnej i do dzisiaj aktualnej koncepcji uporządkowania ostrych i późnych odczynów popromiennych według zachodzących procesów cytopatologicznych [2, 3]. Stworzył model tkanek hierarchicznych, odpowiadających ostrym odczynem na promieniowanie, i tkanek elastycznych, w których ujawniał się odczyn późny (ryc. 2), tłumacząc racjonalnie różnice w procesach w nich zachodzących. Michałowski uważał (również w czasie przeszłym), że ostre odczyny popromienne tylko morfologicznie sprawiają wrażenie miejscowych, ale ich powstawanie uruchamia szereg ogólnoustrojowych procesów humoralnych. Poprzez ich modyfikowanie (czynniki wzrostowe, leki przeciwzapalne), jak sugerował autor, można osiągnąć złagodzenie ich przebiegu i zmniejszyć lub eliminować skutki uboczne. Trzeba było około 20 lat, aby jego propozycje uznano za klinicznie ważne i użyteczne w praktyce.

To nie jedyne pionierskie osiągnięcie Michałowskiego. Zapomina się, że był on inicjatorem i twórcą wraz z Mederem radiobiologiczne podstawy dla wdrożenia terapii neutronowej w Krakowie. Dzięki żmudnym badaniom i oznaczeniu względnej skuteczności biologicznej neutronów ten rodzaj terapii był z powodzeniem realizowany przez lata w Krakowie. Jego pionierski krok nie został zmarnowany. W Instytucie Fizyki Jądrowej w Krakowie działa wyrafinowana terapia protonowa czerniaka oka, a działania w zakresie tworzenia ośrodka terapii hadronowej są dalece zaawansowane.



Rycina 3. Krzywe regresji raka piersi o tej samej histologii i zaawansowaniu napromieniowanych przy użyciu takiego samego schematu frakcjonowanej radioterapii według Thomlinsa

Hugh Thomlinson — Brytyjczyk, radiobiolog i radioterapeuta kliniczny był (znowu w czasie przeszłym) członkiem naukowo wpływowego zespołu Gray Laboratory (Gray, Fowler, Elkind, Alper, Denekamp, Scott, Field, Dische, Saunders).

Motto przy przejściu do Gray Laboratory głosiło:

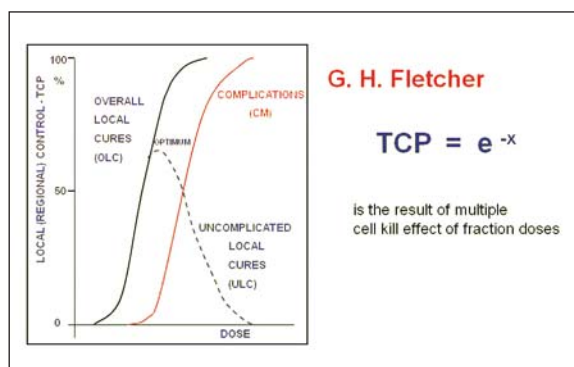
Ten, kto nie wie — i nie wie o tym, że nie wie — to głupiec — ignoruj go.

Ten, kto wie — ale nie wie o tym, że wie — to śpioch — obudz go.

Ten, kto wie — i wie o tym, że wie — to mentor — podążaj za nim.

Thomlinson był wyjątkowo mało płodnym badaczem, ale każda z jego kilku publikacji stanowiła milowy krok w postępie radioterapii. Razem z Gray'em odkryli istotny dla radioterapii „efekt tlenowy”. Dwadzieścia lat przed uznaniem potrzeby tworzenia bazy danych doświadczalnych i klinicznych Thomlinson taką bazę danych raka piersi utworzył i posiadał. Była to benedyktyńska, ale i precyzyjna praca, aby zgromadzić ponad 40 000 dokonanych pomiarów raków piersi, przed radioterapią i w trakcie jej trwania. Wyniki badań opublikował w dwóch opracowaniach na przełomie lat 70. i 80. ubiegłego wieku [4, 5]. Udowodnił, że raki piersi o tej samej histologii i klinicznym zaawansowaniu odpowiadają indywidualnie na taki sam schemat frakcjonowanej radioterapii różnym procentowym stopniem regresji (ryc. 3). Jest zatem ciągle aktualne, że ten miernik nie może być uznanym wczesnym atrybutem wyleczalności. Thomlinson uważał, że należy mierzyć i oznaczać objętość (nie wymiar liniowy) tego wszystkiego, co zmierzyć można, i to wyjściowa objętość (czytaj: wyjściowa liczba komórek nowotworowych) jest najważniejszym kryterium dla wyboru dawki i sposobu jej frakcjonowania.

Obecnie trójwymiarowe obrazowanie diagnostyczne (TK, NMR, PET) umożliwia precyzyjne oznaczenie wyjściowej objętości guza nowotworowego. Po 30 latach przesłanie



Rycina 4. Model prawdopodobieństwa miejscowego wyjąłwienia nowotworu i ryzyka powikłań w funkcji dawki promieniowania według Fletchera

Thomlinsa nie traci na ważności i zastąpienie lub uzupełnienie rangowego systemu TNM przez system wolumetryczny, przynajmniej w radioterapii i chemioterapii (w chirurgii istotnym kryterium jest operacyjność ogniska nowotworowego, a nie jego zaawansowanie TNM), jest w pełni uzasadnione. Kryterium częściowej regresji jest w radioterapii uznane za niepowodzenie, a w chemioterapii sprawia niestety wrażenie „chwytu” marketingowego firm farmaceutycznych, a nie obiektywnego kryterium jej skuteczności.

Gilbert Fletcher — Francuz, onkolog-radioterapeuta, emigrant do USA pod koniec II wojny światowej. W ciągu kilku lat stworzył najpotężniejszy ośrodek radioterapii MD Anderson Cancer Center w Houston, USA budzący respekt przez lata w całym kraju i świecie. Zespół naukowców-lekarzy, którymi otoczył się Fletcher (Montague, Delclos, Withers, Peters, Suit), to był *dream team* światowej radioterapii w latach 60–90 ubiegłego wieku.

Fletcher dokonał w latach 60. rewolucji w radioterapii, opierając ją na fundamentach radiobiologicznych [6], przyjmując za wykładnię prawdopodobieństwo miejscowego wyjąłwienia nowotworu (TCP) w wykładniczej funkcji liczby przeżywających komórek nowotworowych (ryc. 4) i odnosząc ją do ryzyka późnych powikłań popromiennych. Pionierski podręcznik Fletchera opublikowany pod koniec lat 60. do dzisiaj stanowi fundament wszystkich późniejszych podręczników z radioterapii. Spośród wielu jego nowatorskich opinii trzy zasługują na szczególną uwagę:

- każda kolejna dawka frakcyjna eliminuje (*cell kill*) stały i taki sam odsetek (nie liczbę) komórek nowotworowych;
- w radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi, w której skumulowana dawka tygodniowa nie przekracza 10 Gy, u ponad 60% chorych można oczekiwać gojenia ostrego odczynu pod koniec leczenia;
- fizyczna dawka dopełniająca (*boost*) nie jest „boostem” biologicznym.

Pierwsza z nich stanowiła przez kolejne dziesięciolecia podstawowe kryterium radioterapii z użyciem jednorodnego rozkładu dawki. Straciła ona ważność gdy okazało się, że indywidualny guz nowotworowy reprezentuje wypadkową zbioru krzywych przeżycia biologicznie odmiennych subpopulacji komórkowych guza. Obecnie zaawansowana technologia bioobrazowania guza stwarza możliwość nie tylko oznaczania łącznej objętości, ale wniknięcia w jego głąb i bioobrazowania lokalizacji i gęstości różnych subpopulacji komórkowych (hipoksycznych, spoczynkowych, proliferacyjnych, wysoce zróżnicowanych) o różnej promieniowrażliwości. Współczesne osiągnięcia genomiki i proteomiki komplikują ten obraz i skłaniają do sugestii, że i to podejście może okazać się za niewystarczające. Coraz większe zainteresowanie budzą bowiem komórki macierzyste i ich potencjał w odtworzenie nowotworu uszkodzonego cytotoksycznie. Pojawiają się opinie, że istotą skuteczności radioterapii i radiochemioterapii jest eliminacja wszystkich komórek macierzystych nowotworu. Ich identyfikacja i lokalizacja jest obecnie przedmiotem intensywnych badań w wielu ośrodkach.

Druga opinia Fletchera nie straciła na aktualności i stała się wykładnią dla modelowania szeregu niekonwencjonalnych metod frakcjonowanej radioterapii. W przypadku wyższej niż 10 Gy skumulowanej dawki tygodniowej kontynuowanej w czasie, istotnego znaczenia nabiera wczesne włączenie leczenia osłonowego w celu zmniejszenia nasilenia ostrego odczynu i dolegliwości mu towarzyszących. W tym zakresie obserwuje się powrót do koncepcji i rekomendacji Michałowskiego, tj. kompleksowej osłony przeciwwzapalnej i wykorzystania czynników wzrostu.

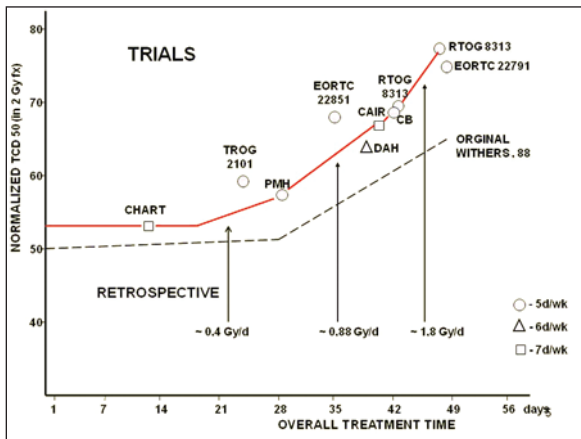
Wreszcie trzecia opinia Fletchera dotycząca „boostu”, którego biologicznie nie można uznać za *boost*. To przesłanie Fletchera znalazło pełne odzwierciedlenie w praktyce. Przekonanie, że zwiększając dawkę całkowitą o wartość dodatkową, ale związaną z wydłużeniem czasu leczenia, okazało się w praktyce naiwne. Zwiększenie dawki (eskalacja), ale w wydłużonym czasie, nie zmienia wskaźnika intensywności dawki i 60 Gy w 42 frakcjach jest równoważne 80 Gy w 56 frakcjach, pomimo że dodatkowe 20 Gy traktuje się jako *boost*. Jest to tzw. „efekt *plateau*”, którego Fletcher wprawdzie nie znał, ale zapewne intuicyjnie wyczuwał. Jego przesłanie okazało się po latach prorocze. Fletcher był nauczycielem kilkuset radioterapeutów z całego świata i wszyscy oni wraz z autorem tego opracowania są członkami towarzystwa naukowego jego imienia. Uchylając rąbek anegdot z jego życia — uważał się za człowieka niespełnionego do końca. Pomimo starości nie wyzbył się francuskiego akcentowania języka angielskiego. Ubolewał, że nie był w pełni akceptowany przez teksański *high society*. Po przejściu na emeryturę wyjaśniono mu, że bez rancza i bydła nigdy nie zyska akceptacji tej społeczności. Tak zrobił. Kupił małe ranczo i 100 sztuk bydła, chociaż tego nie cierpiał,

i natychmiast zyskał pozycję osobistości. No cóż, okazuje się, że nie zawsze wystarcza wysoka pozycja w nauce.

Rodney H. Withers — Australijczyk, radioterapeuta — radiobiolog o dość burzliwym życiorysie, od australijskiego buszu i polowania na krokodyle, przez Gray Laboratory, MD Anderson w Houston do UCLA w Los Angeles. Był przez kolejne dziesięciolecia uznanym w świecie „guru” doświadczalnej radioterapii. Trudno byłoby wymienić jego wszystkie kluczowe i pionierskie osiągnięcia. Opracowany w latach 70. przez Withersa model krypt jelitowych [7, 8] został powszechnie uznany za oryginalne i pionierskie osiągnięcie i przez lata stanowił wzór dla doświadczalnych badań radiobiologicznych. Jest również autorem „4R w radioterapii”. Na długo przed powstaniem technik modulacji intensywności dawki (IMRT) jako pierwszy zwrócił uwagę na znaczenie dawki frakcyjnej, a nie dawki całkowitej jako zasadniczego parametru decydującego w konstruowaniu schematów frakcjonowanej radioterapii. Konsekwencją tego była propozycja praktycznego wykorzystania modelu liniowo-kwadratowego, opracowana wraz z Petersem i Thamesem. To Withers wyprowadził radiobiologię z laboratoriów do kliniki. To on wskazał na ryzyko podwójnego błędu (*double-trouble*) wynikające ze zmienności dawki frakcyjnej.

Od czasów Rubina i Casaretta, którzy zaproponowali empiryczne dawki tolerancji dla różnych narządów zdrowych, Withers jako pierwszy podjął próbę racjonalnego wytłumaczenia różnic w dawkach tolerancji dla różnych tkanek i narządów proponując model organizacji komórek tarczowych w jednostki czynnościowe w tkankach zdrowych oraz ich uszeregowanie równoległe lub szeregowo [9]. Współczesne badania podważają jednak uniwersalność tej koncepcji, przypisując znaczącą rolę również czynnikowi unaczynienia, który przez Fletchera i Withersa był uznany jako wtórny.

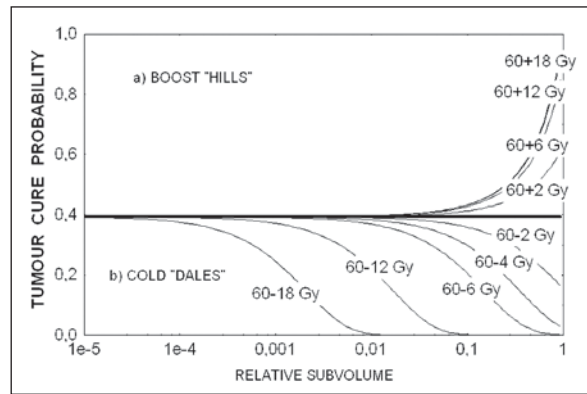
Do najistotniejszych osiągnięć należy zaliczyć badania nad przyspieszoną depopulacją, które wyznaczyły nowe horyzonty dla niestandardowej radioterapii frakcjonowanej. Zaproponowany przez niego model *dog leg curve* stał się milowym krokiem w radioterapii. Szereg badań klinicznych mających swoje źródło w tym modelu przyczyniło się z czasem do jego weryfikacji (ryc. 5). Okazało się bowiem, że tempo przyspieszonej repopulacji nie jest stałe (0,6 Gy/dzień), jak sugerował Withers na podstawie wyników badań retrospektywnych, ale jest zmienne w czasie napromieniania i równoważone przez repopulację efekt letalny kolejnych dawek frakcyjnych wzrasta wraz z czasem leczenia od 0,6 Gy/dzień po 21 dniach napromieniania do nawet 1,6 Gy/dzień w 6, 7 tygodniu leczenia. Dzisiaj wiadomo, że repopulacja jest nie jedynym, choć ważnym procesem obniżającym skuteczność kolejnych dawek frakcyjnych, ale hipoksja, genetycznie modyfikowana promieniowrażliwość oraz potencjał angiogenezy odgrywają również istotną rolę.



Rycina 5. Zależność „dawka-czas” dla 50% szansy 3-letniego miejscowego wyleczenia raka w regionie głowy i szyi wyznaczona w oparciu o wyniki wybranych kontrolowanych badań klinicznych z użyciem zmiennych, przyspieszonych systemów frakcjonowania dawki w porównaniu z krzywą Withersa (*dog leg curve*) wyznaczonej w oparciu o wyniki retrospektywnych badań nierandomizowanych

Gdy pod koniec lat 60. Fletcher logicznie, chociaż intuicyjnie, nie uznał fizycznej dawki dodatkowej za *boost* biologiczny, racjonalne wyjaśnienie zaprezentował Withers pod koniec lat 90. Wykazał, że dawka *boost* może odnieść skutek biologiczny jedynie wtedy, gdy szacowana szansa miejscowego wyleczenia jest mniejsza i nie przekracza 50%, oraz gdy obszar objęty tą dawką przekracza 50–60% objętości wyjściowej i gdy dawka dodatkowa *boost* jest nie mniejsza niż 14 Gy, a także jest to podana w bardzo krótkim czasie (najlepiej jednego dnia). Dostarczył zatem praktycznych wskazówek do stosowania tej metody w praktyce. Co więcej, Withers zwrócił uwagę na niebezpieczeństwo błędu geograficznego w realizacji podstawowej części napromieniania, podkreślając, że nawet 1% błąd geograficzny w dystrybucji planowanej dawki całkowitej, poprzedzającej metodę *boost*, całkowicie rujnuje spodziewany zysk, co wyklucza celowość jej zastosowania (ryc. 6).

W niniejszym opracowaniu autor ograniczył się do osiągnięć i odkryć, które stanowiły milowe kroki postępu w radioterapii i spośród wielu uznanych osobowości wybór pięciu „jeźdźców apokalipsy w radioterapii” był nieprzypadkowy i chyba w pełni uzasadniony. Biorąc pod uwagę fakt zbyt szybkiego przemijania osiągnięć i ich dokumentacji



Rycina 6. Krzywa miejscowego wyleczenia (TCP) raka w funkcji względnej napromienianej objętości według modelu Withersa. Dolne krzywe ilustrują efekt obniżenia TCP w wyniku błędów geograficznych, które pogarszają zysk i poprzedzają oraz eliminują spodziewany zysk terapeutyczny w wyniku podania dawki dodatkowej (*boost*)

w piśmiennictwie, głównym celem autora jest, aby uchronić pięciu pionierów i ich osiągnięcia od zapomnienia.

Prof. dr hab. med. Bogusław Maciejewski
 Centrum Onkologii — Instytut
 Oddział w Gliwicach
 ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–100 Gliwice
 e-mail: bmaciejewski@io.gliwice.pl

Piśmiennictwo

- 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: 596–598.
- Michałowski A. On radiation damage to normal tissue and its treatment. I Growth factors. *Acta Oncol* 1990; 29: 1017–1023.
- Michałowski A. On radiation damage to normal tissue and its treatment. II. Anti-inflammatory drugs. *Acta Oncol* 1994; 33: 139–145.
- Thomlinson RH. Measurement of the response of primary carcinoma of the breast. *Procc Br Inst Radioth* 1979; 52: 341–348.
- Thomlinson RH. Measurement and management of carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 1982; 33: 481–489.
- Fletcher GH. Basic principles of radiotherapy. *Textbook of Radiotherapy*. Filadelfia: Wyd. Tea I Febiger, 1968.
- Withers H.R. Regeneration of intestinal mucosa after irradiation. *Cancer* 1971; 285: 75–81.
- Withers HR, Mason KA. The kinetics of recovery in irradiated colonic mucosa of the mouse. *Cancer* 1974; 34: 896–901.
- Withers HR, Mc Bride WA. Biological Basis of Radiation Therapy. W: *Principle and Practice of Radiation Oncology*. Filadelfia: Wyd. CA Perez I LW Brady, Lippincott-Raven Publ. 1997; 79–118.