

## Artykuł na zaproszenie redakcji

### „Back from the ranch to bed-side” – dyskusja o praktycznej aplikacji badań nad niekonwencjonalną radioterapią chorych na raka regionu głowy i szyi

Andrzej Hliniak<sup>1</sup>, Bogusław Maciejewski<sup>2</sup>

*Prezentowano krytyczną dyskusję i opinie dotyczące kontrolowanych badań klinicznych nad niekonwencjonalną radioterapią chorych na raka regionu głowy i szyi. Celem dyskusji jest ocena praktycznego wykorzystania wyników tych badań. Zwrócono uwagę na niebezpieczeństwa i trudności w merytorycznym i statystycznym planowaniu triali oraz na trudności interpretacyjne. Ze względu na niejednorodność materiału klinicznego i dużą zmienność parametrów frakcjonowania porównanie i ocena wyników jest trudna, a przydatność kliniczna kontrowersyjna. Niemniej wyniki badań wskazują, że znaczenie czynnika czasu, odzwierciedlającego udział i tempo repopulacji komórek klonogennych guza i zdrowych tkanek, jest większe niż 0,6 Gy/dzień, zaproponowane przez Withersa. Dlatego każda próba zwiększenia intensywności dawki bez skrócenia czasu lub zbyt duże obniżenie dawki, związane z jego skróceniem, dawało w efekcie niewielki zysk terapeutyczny. Wysokość tego zysku nie jest precyzyjnie określona, ponieważ uzasadnione wątpliwości budzi jakościowa i ilościowa ocena powikłań wczesnych i późnych. Zwrócono uwagę, że ocena skuteczności standardowego leczenia w grupie kontrolnej jest generalnie ignorowana. Ma ona zasadniczy wpływ na wiarygodność wyników i może prowadzić do niedoszacowania lub przeszacowania zysku terapeutycznego.*

*Prezentowana dyskusja zwraca uwagę na trudności i błędy interpretacyjne, aby ustrzec czytelnika przed zbyt pochopnymi i niewłaściwymi wnioskami. Pomimo wieloletnich badań i kilku tysięcy włączonych do nich danych mają one ciągle większe znaczenie poznawcze niż pożytek praktyczny, tj. tylko nieliczne sposoby niekonwencjonalnego frakcjonowania włączono do rutynowej praktyki i to w niewielu ośrodkach.*

#### „Back from the ranch to bed-side” – discussion on practical applicability of randomized trials on altered radiotherapy for head and neck cancer

*Critical discussion and comments concerning randomized trials on altered radiotherapy for head and neck cancer are presented. The main goal of the discussion is an assessment of practical value of these studies. Discussion is focused on the uncertainties and biases of the merits and statistics of the trials, and on different difficulties of the results interpretation. Heterogeneity of clinical data and wide variation of fractionation parameters make comparison of the results difficult or almost impossible, and clinical applicability becomes controversial. Nevertheless the results of all trials likely suggest that the power of time factor reflecting tumour and normal mucosa repopulation is higher than 0.6 Gy/day proposed by Withers. Thus, any test to intensify the dose without overall treatment time reduction or time contraction with too high reduction in total dose produces small or even no therapeutic gain. It is difficult to quantify the exact value of therapeutic gain because in many studies quantitation and recording of acute and late effects are uncertain. It is also pointed out that the importance of efficacy of conventional radiotherapy used in the control arm is generally ignored, although it has a significant impact on interpretation of the results. The lack of such information may cause therapeutic gain under- or overestimated. The present discussion concentrated on the interpretation traps and biases to warn the readers against too optimistic and misleading conclusions. Despite large number of the trials involving thousands of patients the results improve our scientific knowledge rather than they are clinically applicable, and only a few altered fractionation regimens are used in a few centres as a routine daily practice.*

**Słowa kluczowe:** raki regionu głowy i szyi, triale zmiennego frakcjonowania dawki, wartość praktyczna, wątpliwości i błędy

**Key words:** head and neck cancer, trials on altered fractionation, practical application, uncertainties and biases

**Mistrz (prof. Hliniak – AH)  
i Uczeń (prof. Maciejewski – BM)**

**BM:** W radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi, ostatnie lata obfitują w podsumowanie wyników dużych kontrolowanych badań klinicznych nad niekonwencjonalnymi sposobami frakcjonowanego napromieniania. Powstała sytuacja, w której wyniki kilku triali\* są wielokrotnie prezentowane na różnych konferencjach lub kongresach, często z optymizmem, a nawet entuzjazmem. Krytyczną ocenę wyników tych badań przedstawiliśmy w jednym z poprzednich wydań *NOWOTWORÓW*. Ale obok ścisłego języka naukowego prowadziliśmy, przy różnych okazjach, dyskusję o wielu aspektach tych badań, wyrażając nierzadko odmienne opinie i starając się odpowiedzieć na podstawowe pytanie – co wnoszą i czy w ogóle coś wnoszą wyniki tych badań do codziennej praktyki? Uznaliśmy, że treść tej dyskusji może być interesująca dla czytelnika, i dlatego, aby zachować klimat tej dyskusji, postanowiliśmy ująć ją w formie rozmowy Mistrza ze swoim Uczniem, podsumowując niejako ponad 25 lat wspólnych doświadczeń i współpracy. Taka forma umożliwia posługiwanie się ścisłym językiem prac naukowych, jak i swobodnym językiem zdrowego rozsądku praktyka.

**AH:** Zbulwersowała Cię, mój Uczniu, moja prowokująca uwaga, że po 20 latach badań randomizowanych i retrospektywnych, różnego rodzaju spekulacji, dochodzimy z powrotem do stwierdzenia Coutard'a, że istnieją granice możliwości poprawy wyników, wyznaczone głównie przez ostry odczyn popromienny. Obecna sytuacja przypomina mi trochę tę, kiedy przechodziła do historii – jakby chyłkiem, bez uogólnionego podsumowania – era fascynacji efektem tlenowym. Sądzę, że takie przemijanie jest rzeczą naturalną – ważne jest natomiast, co z tego okresu zostało na stałe, na jakie pytania nie znaleziono satysfakcjonującej odpowiedzi i co zostawiliśmy sobie na później. Czy nadal masz w sobie ten entuzjazm i optymizm odnośnie triali, poszukujących zwiększonego zysku terapeutycznego poprzez testowanie coraz to nowych niekonwencjonalnych metod frakcjonowanego napromieniania?

**BM:** Znając Mistrza, jakbym widział ironicznie zamyślnego Stańczyka pobrękującego kadyceuszem. Ale odrzucając ironię, patrzę dzisiaj z dystansem na wcześniejsze moje naukowe zauroczenia. Pamiętam moją fascynację, najpierw modelem Nominalnej Dawki Standardowej (NSD), a potem modelem liniowo-kwadratowym. Z perspektywy lat, mogę to dzisiaj porównać do kija w ręku ślepeca, dzięki któremu może pewniej poruszać się w nieznanym kierunku.

**AH:** Zgoda, ale nie zapominajmy, że w tym czasie ślepiec nie miał nawet kija. Przecież „NSD” w swoim pierwotnym wydaniu, odnoszącym się do radioterapii raków regionu głowy i szyi, pomimo wszystkich niedoskonałości, był próbą wprowadzenia ładu do praktyki radioterapeutycznej i myślę, że uchroniło to wielu ludzi przed powikłaniami. Dopiero kiedy zaczęto ją uważać za „jedynie słuszną zasa-

de” we wszystkich lokalizacjach i sytuacjach klinicznych, idea „NSD” zawałiła się z hukiem, jak zresztą inne „jedynie słuszne” koncepcje, nie koniecznie związane z radioterapią.

**BM:** Ale przynajmniej zwróciła naszą uwagę na potrzebę oddzielenia czynnika czasu od liczby frakcji (N). W krótkim czasie okazało się to niezmiernie istotne dla radioterapii, bo przecież N to nic innego tylko iloraz dawki całkowitej (D) i dawki frakcyjnej (d), a ta stała się w ostatnich latach kluczowym parametrem w radioterapii. Wracając do triali, dotyczących zmiennej radioterapii nowotworów głowy i szyi, to w okresie ostatnich 20 lat opublikowano wyniki ponad 60 z nich. Podobno liczba niepublikowanych jest dwukrotnie większa. Dlaczego? Czy nie opublikowano ich, bo nie uzyskano poziomu znamienności? Wyniki były negatywne? Czy też odstępstwa od protokołu były tak duże, że badania przestały mieć cechy badań kontrolowanych?

**AH:** Pomijając politykę edytorską, mam również wrażenie, że w pogoni za udowodnieniem własnej tezy i za sukcesem, zapominamy trochę o chorym, który zaczyna być czasem traktowany jak materiał doświadczalny, zwłaszcza wtedy, kiedy w grę wchodzi ryzyko ciężkich powikłań popromiennych. Najbardziej bulwersującym jest jednak fakt, że duży procent nowych schematów leczenia, o „udowodnionej” w badaniach prospektywnych skuteczności, nie został wprowadzony do codziennej praktyki, również w zakładach uczestniczących w doświadczeniu – „*ars pro arte*”. W takich przypadkach udział w badaniu miał chyba na celu jedynie wpis do naukowego „*curriculum vitae*”. Tak myślałem, ale potem częściowo zmieniłem zdanie. W czterech zakładach, z dziesięciu biorących udział w naszym trialu, nie zdecydowano się na włączenie do codziennej praktyki nowej metody frakcjonowania. Przyczyna była prozaiczna. Otóż w zakładach, przeciążonych pracą, wprowadzenie skomplikowanego schematu frakcjonowania (nawet jeden raz w tygodniu dwie frakcje) było trudne organizacyjnie. Nowe schematy powinny być albo bardzo proste, albo w sposób bardzo przekonujący zapewnić lepsze wyniki leczenia. Myślę, że praktyczne zastosowanie powinno być głównym celem badań klinicznych.

**BM:** Czy „bardziej proste” nie oznacza mało skuteczne?

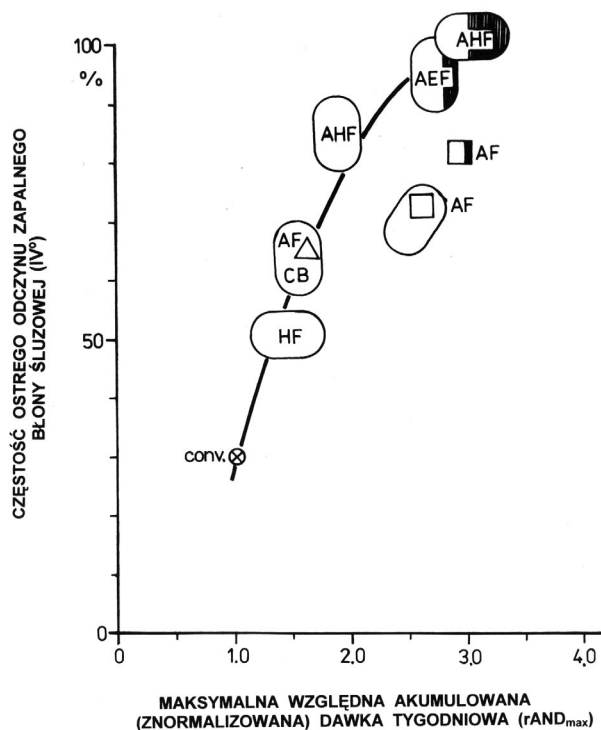
**AH:** Nie oznacza. Przez „prostotę” rozumiem wprowadzenie do doświadczenia możliwie niewielkiej liczby zmiennych, np. całkowity czas czy dawka frakcyjna. Wprowadzenie kilku zmiennych, o często hipotetycznym znaczeniu, do niczego nie prowadzi, oprócz myślowego bałaganu. Będziemy o tym jeszcze mówili.

**BM:** Powołuje się Mistrz na Coutard'a i ostry odczyn popromienny jako czynnik ograniczający intensywność frakcjonowania dawki. Uważam to za nieudowodniony, wręcz nieprawdziwy i ciężący od lat dogmat, że – i tu opowiadam się za opinią Denhama [1] – większość radioterapeutów planuje taki system frakcjonowania dawki, aby tego limitu nie przekroczyć, a tak naprawdę jest on nieznanym.

**AH:** Oczywiście, jest to dogmat. Nie są to sprawy możliwe do ścisłego przeliczania i są wynikiem lekarskiego doświadczenia i poczucia odpowiedzialności.

\* W tekście używane jest słowo „trial” zamiast poprawnego określenia „kontrolowane (randomizowane) badanie kliniczne”, aby uniknąć częstego powtarzania tak długiego określenia.

**BM:** Zgadzą się, że odczynów nie można „ściśle” wymierzyć, ale na pewno sposoby i formy ich oceny wymagają uściślenia. Wyniki wielu triali dowodzą (Ryc.1), że ostry odczyn nie może być tolerowany, gdy wiąże się z wysokim ryzykiem następczego odczynu późnego (*consequential late effect*) – ilustrują to dwa górne owale na Ryc. 1 związane z  $rAND_{max}$  powyżej 2,5. Takie systemy przyspieszonego agresywnego frakcjonowania [Nguyen, Peracchia, Jackson, 2-4] nie wyszły poza zakres badań pilotowych i nigdy nie weszły do praktyki. We wszystkich ważnych praktycznych trialach ostry odczyn był nasilony i częsty, ale przejściowy. Tak więc dla  $rAND_{max} < 2,5$  napromienianie można uznać za bezpieczne. Co oznacza  $rAND_{max} = 2,5$ ? – mniej więcej to, że po 4-5 tygodniu leczenia akumulowana dawka jest 2,5-krotnie wyższa niż w konwencjonalnej radioterapii (po uwzględnieniu korekcji dla dawki frakcyjnej i repopulacji błony śluzowej), a więc wynosi około 60 Gy, które można podać w ciągu 4 tygodni. Tę sugestię dobitnie potwierdzają wyniki trialu TROG 9101 [6]. Należy jednak pamiętać, że dawka frakcyjna musi być niższa niż 2 Gy (1,6-1,8 Gy), bo wyższe stają się bardzo niebezpieczne [5]. Tak więc przesłanie Withersa – „*don't kill with kindness*” – ma jednak praktyczne zastosowanie. Obawa i unikanie ostrego odczynu autentycznie obniża szansę wyleczenia.



Ryc.1. Częstość silnych ostrych odczynów błony śluzowej (IV° EORTC) w funkcji maksymalnej względnej Akumulowanej Znormalizowanej Dawki tygodniowej –  $rAND_{max} = AND$  obliczono jako równoważną dla frakcjonowania dawkę frakcyjną ( $\alpha/\beta = 15$  Gy), z uwzględnieniem korekcji dla repopulacji 1,0 Gy/dzień od 14 dnia napromieniania.  $rAND_{max}$  jest ilorazem  $AND_{exp}$  i  $AND_{konw}$  w tygodniu, w którym  $AND_{exp}$  osiąga najwyższą wartość. Zakreślony obszar znaków graficznych oznacza ryzyko następczego odczynu późnego (CLE). [HF – hiperfrakcjonowanie, AF – przyspieszone frakcjonowanie, AHF – przyspieszone hiperfrakcjonowanie, CB – przyspieszone uzupełnienie].

**AH:** Odczyn – prawidłowa reakcja na promieniowanie – jest nie do uniknięcia i powinien być przejściowy. Cała nasza praktyka wskazuje, że im wyższa dawka lub jej „intensywność” (cokolwiek by to słowo miało znaczyć) to odczyny są silniejsze. W podsumowaniu wyników badania EORTC Horiot stwierdził, że „odczyny doszły do granic tolerancji”. Gliwickie doświadczenie z CAIR-em też o tym świadczy. CAIR w pierwszej wersji przerwano, zmniejszając dawkę frakcyjną z 2 Gy na 1,8 Gy. Dało to efekt domina, bo w konsekwencji doszło do wydłużenia całkowitego czasu leczenia i, jak przypuszczam, do podwyższenia dawki całkowitej. Przyczyną mogły być tylko zbyt silne odczyny. Czyli odpowiedzialność lekarska kazała w połowie doświadczenia zmienić prawie wszystkie zasadnicze parametry, istotne w rozważaniach radiobiologicznych, z zachowaniem jedynie podstawowego przedmiotu badania, czyli leczenia bez przerw sobotnio-niedzielných. I chwala wam za to. Nie ma co tyle wydziwiać nad ograniczającą odczyn dawką-funkcją. No to jak? Czy tylko ciężkie powikłanie ogranicza dawkę dla „czystości” eksperymentu? Wszędzie trzeba trochę zdrowego rozsądku.

**BM:** Czy nie wypływamy czasem na morze „niewymierności”? – odczyn, tolerancja, rozsądek – w tym trochę tego ostatniego. Co to znaczy „odczyny” doszły do granic tolerancji”? Co jest tą granicą? Uważam, że należy ją określić, jak również te typy odczynów, których należy zdecydowanie unikać. Na pewno należą do nich wszelkie poważne (niekoniecznie tylko ciężkie) powikłania. Powiedzmy sobie otwarcie, że poszukując coraz to większej skuteczności radioterapii, zapomnieliśmy o zdrowych tkankach i nasza wiedza w tym zakresie jest nikła i ogólnikowa. I dlatego posługujemy się ogólnikami, żeby w końcu móc się odwołać do zdrowego rozsądku. A co do efektu domina w CAIR-rze, wzrost dawki całkowitej i wydłużenie czasu o 4 dni dotyczyły obu ramion, a więc nie zostało zmienione główne założenie trialu. Nauczyliliśmy się stosować wcześniej leczenie osłonowe i to bardziej skuteczne, co wypłynęło na znaczną poprawę tolerancji występujących ostrych odczynów. Nie zrezygnuję z opinii, że wzrost zysku terapeutycznego nie obędzie się bez zwiększenia nasilenia ostrych odczynów. Każde ustępstwo i asekuracja (powołując się na zdrowy rozsądek) zdecydowanie zmniejsza skuteczność.

Ale wracając do triali, moje wątpliwości budzi dobór materiału klinicznego. Wrzucając do jednego „worka” różne lokalizacje i różne stopnie zaawansowania, od  $T_1N_0$  do  $T_4N_3$ , i stosując jeden system frakcjonowania, niewiele można chyba osiągnąć.

**AH:** Pełna zgoda – takie właśnie uzasadnienie było podstawą naszego warszawskiego trialu. Bardzo mało miejsca, poświęca się w opisie metodyki, napromienianemu obszarowi. Obszar ten jest różny w poszczególnych lokalizacjach pod względem wielkości, głębokości punktu referencyjnego, struktur anatomicznych, narządów krytycznych, itp. Z tych właśnie przyczyn ograniczyliśmy badanie tylko do chorych na raka krtani. Wychodziliśmy z założenia, że ocena głębokości punktu referencyjnego jest trudna w jednym zakładzie, a co dopiero w dziesięciu, biorących udział w badaniu. Te problemy i wątpliwości wydały

mi się szczególnie istotne w doświadczeniu, w którym jednym z dwóch zasadniczych parametrów, będących przedmiotem analizy, była dawka. Drugim czynnikiem, który wydał mi się istotnym, był przebieg ostrego odczynu popromiennego, który jest szczególnie trudny do oceny w jednolity sposób w różnych obszarach głowy i szyi.

**BM:** Ba!, bo i systemy ilościowej klasyfikacji odczynów są różne i często nieprecyzyjne. Nie wspomnę już o zbyt rzadkiej ocenie (1 raz w tygodniu to za mało) i subiektywnych różnicach oceniających.

A jeżeli jesteśmy przy dawce, to skąd wiara, że to co zapisane, jest również podane? Przecież dozymetria *in vivo* jest nadal stosowana incydentalnie, a tylko ona, lub głównie ona, jest wiarygodnym audytem dawki. Dlatego mam ograniczone zaufanie do triali wieloośrodkowych, w tym również warszawskiego. A już największe do tych „chwalonych” triali J.C. Horiot EORTC 22791 i 22851 [6, 7]. Objęły one 26 ośrodków, ale ponad połowa zasiliała trial tylko w 1-2 przypadki w ciągu 10 lat. Czy to nie jest „selection bias”? Ośrodek w Leuven (v.d. Schueren i Leunens) był orędownikiem dozymetrii *in vivo*. I co? – nie stosowali jej we własnych trialach. Dziwne. Ponadto, wyniki tych badań odnoszą się do jednej średniej dawki całkowitej, np. 72 Gy (EORTC 22851), ale zakres stosowanych dawek wyniósł 66-76 Gy. Przyjmując 5% błąd dozymetryczny, to zakres ten wyniósł w rzeczywistości od 62,7 Gy do 80,4 Gy. Toż to przecież zakres całej krzywej zależności „dawka – czas”, a nie relacja „jeden punkt – jeden efekt”. I co Mistrz na to?

**AH:** Masz dużo racji w twoich wywodach, ale jest w nich pewna niekonsekwencja, bo przecież bardzo wysoko cenisz – i słusznie – badania retrospektywne, a tam możliwości błędów diagnostycznych, dozymetrycznych, interpretacyjnych jest dużo więcej. Dla mnie największym zagrożeniem, związanym z „clinical trial” jest bezkrytyczna wiara w prawidłowość wynikających z niego wniosków.

**BM:** Zarzut niekonsekwencji to trochę cios poniżej pasa. A przecież nauczył mnie tego (konsekwencji, a nie ciosu) sam Mistrz, tworząc przed laty swoją szkołę gliwicką. Tak, rzeczywiście cenię, ale tylko dobre, dogłębne badania retrospektywne, których podstawą jest rzetelny i duży materiał kliniczny. Jak Mistrz zwykł mawiać – „karta napromieniania to dokument, który musi być nawet bardziej precyzyjny i strzeżony niż rachunek bankowy”. To przecież nic innego, jak kontrola jakości i audyty już w latach 60. (no może trochę w bardziej podstawowej formie). Ostatnio porównywałem stare, „ręczne”, gliwickie wykresy izodozowe z obecnymi wydrukami izodozowymi z komputerowego systemu planowania leczenia. Błąd okazał się niewielki. Czy zatem konieczna jest dozymetria *in vivo*? Uważam, że bezwzględnie tak! Im bardziej skomplikowana technika, tym większe ryzyko błędu dawki podanej w stosunku do zapisanej (krytyczna jest również wielkość pola, nawet przy takiej samej lokalizacji nowotworu – górne i środkowe piętro krani to dwa różne objętościowo obszary). Jest jeszcze jedno niebezpieczeństwo, jakże często lekceważone – zauroczenie techniką. Czy pamięta Mistrz, jak mnie wysyłał po zakup drutów do szydełkowania? – „Będziesz się uczył techniki „cross fire” Patersona! Jak

nie wyćwiczysz przestrzennej wyobraźni rozkładu dawki, to będzie marnie”. No i ćwiczylem do znudzenia. A dzisiaj? „Cross fire” ma nową nazwę – technika niekoplanarna. Zamiast ręcznych rozkładów dawek są opcje i „to-ol’e”, a rękopisy prac zastąpiły pliki, itd. Uważam jednak, że klawisze komputera nie zastąpią nabytego doświadczenia. Ale chyba odbiegam od tematu. Wracając więc do triali, zaryzykuję stwierdzenie, że żaden z dotychczasowych triali nie dostarczył jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, dla jakich chorych (lokalizacja, zaawansowanie) testowana metoda leczenia jest bardziej skuteczna niż standardowa? I co Mistrz na tę małą prowokację?

**AH:** „Jestem za, a nawet przeciw”, bo myślę, że triale to jeden z pozytywów ostatniego dwudziestolecia, ale tylko pod warunkiem ścisłego trzymania się zasad „evidence based”. Natomiast jednym z zagrożeń jest przemożna chęć autorów do udowodnienia jakiejś z góry założonej tezy. Trudna do wyobrażenia jest manipulacja materiałem, ale w interpretacji wyników jest to bardziej możliwe. Na Twoje pytanie – co myślę o wieloośrodkowych badaniach prospektywnych, odpowiem, że są to badania trudne organizacyjnie. Wydaje mi się, że niewiele triali w poprzednich latach spełniało te wyśrubowane warunki.

**BM:** Mistrz jakby unikał jasnej opinii odnośnie rzeczywistego zysku, płynącego z triali. Może w ogóle brak jest jednoznacznej opinii.

**AH:** Zasadniczą zaletą badań wieloośrodkowych jest oczywiście szybkie gromadzenie materiału. Bardzo niewiele ośrodków ma możliwości zgromadzenia w krótkim czasie tylu przypadków raka regionu głowy i szyi, jak w Gliwicach. Za największy sukces naszego, warszawskiego badania randomizowanego uważam, nie wykazanie 9% zysku w ramieniu doświadczalnym, co było dla mnie zresztą zaskoczeniem – ale spełnienie celów drugoplanowych, a mianowicie podniesienie standardów i ujednoczenie systemu kontroli jakości w ośrodkach biorących udział w badaniu i wypracowanie organizacyjnego wzorca międzyośrodkowych, prospektywnych badań klinicznych, prowadzonych według zasad „evidence based” oraz nawiązanie rzeczywiście dobrej współpracy z ośrodkami, zapewniającymi usługi radioterapeutyczne.

**BM:** Tu mnie Mistrz zaskakuje – trial ma służyć celom organizacyjnym? Od tego są przecież wdrożenia procedur kontroli jakości oraz odpowiednich audytów wewnętrznych i zewnętrznych. Wytyczne są jasno sprecyzowane. Pozostaje tylko je stosować i na to niepotrzebne są triale. Wtedy dyscyplina realizacji radioterapii jest zarówno przestrzegana w trialach, jak i po ich zakończeniu. Ja natomiast mam wrażenie, może niesłuszne, że w części ośrodków zespół po zamknięciu trialu oddycha z ulgą i stwierdza „no to teraz wracamy do codziennej praktyki”. Oddając ukłon zespołom, a nie ośrodkom, przyczyną tego jest ciągle jeszcze ogromny niedostatek nowoczesnej aparatury, który zmusza niektóre zespoły do przyjęcia realiów wyposażenia i pewnie dlatego, do rezygnacji z wprowadzenia napromieniania 2 x dziennie – o czym Mistrz wspominał wcześniej.

**AH:** Patrzymy na te rzeczy zupełnie z innych punktów widzenia. W oparciu o nasze obserwacje, wskazujące na

pewną możliwość poprawy wyników w granicach bezpiecznego leczenia, rozpoczynamy następne badania również w innych umiejscowieniach nowotworów. Dysponujemy obecnie dużymi możliwościami gromadzenia materiału, sprawdzoną kadrą uczestników, systemem audytów w zakresie dozymetrii i przestrzegania protokołu. Uczestniczący w doświadczeniu stanowią rodzaj rady nadzorczej, czuwającej nad przebiegiem i dyscypliną w prowadzeniu wspólnego badania. Nie ma tu fajerwerków, ale jest dużo dobrej roboty.

**BM:** Przekonują mnie, chociaż nie do końca, argumenty Mistrza i może rzeczywiście „dyscyplina” trialu służy wypracowaniu rzetelnych standardów. Przejdę jednak do innego problemu, który mnie nurtuje. Otóż mam wrażenie, że w trialach czuje się przewagę statystyków (no może trochę przerysowują tę sprawę, ale celowo). Wielkość próby (liczba chorych w ramieniu) i zakłęta litera „p” dominują. Model wielowariantowej regresji Cox'a zaczyna odbijać się czkawką. Czy nie są to zgrane karty, które mają czytelnika przekonać, że ich obecność jest gwarantem rzetelności trialu? Czy z drugiej strony, wyniki, które nie osiągnęły poziomu  $p = 0,05$ , nie są dyskredytowane? Jaka jest różnica, gdy 10% różnica zysku jest znamienna na poziomie  $p = 0,05$ , czy  $p = 0,0001$ ? Żadna! 10% zysku pozostaje 10% zysku. Czasami czytam, że to wskazuje na bardzo silną znamienność. Nic chyba błędniejszego. Szereg wyników może wykazywać wysoką znamienność związku z efektem, ale siła tego związku może być różna, nawet bardzo słaba, chociaż zawsze powtarzalna. Niewiele jest badań, w których przestrzegana jest hierarchizacja siły badanych czynników. Negacja wartości znanego czynnika klinicznego może prowadzić do klinicznego nonsensu. I co zostaje? – zdrowy rozsądek praktyka – jak to Mistrz zwykł powtarzać. Nieliczna jest grupa biostatystyków prezentujących „klinikzny sposób myślenia statystycznego” (Thames, Taylor, Bentzen, może jeszcze Beck-Bornholdt i Dubben, chociaż ci dwaj ostatni to raczej statystycy-prowokatorzy).

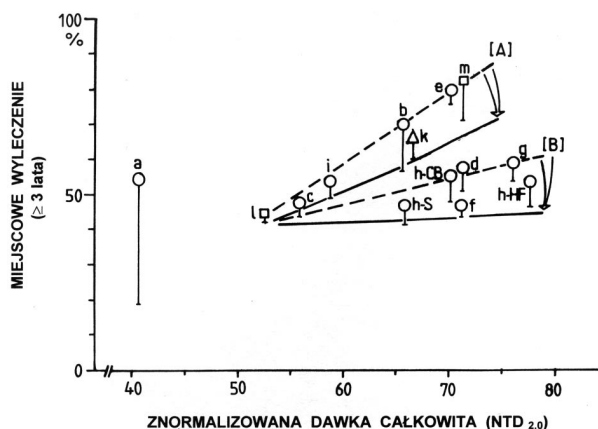
**AH:** Masz rację, że statystyka to ważny problem i jeszcze ważniejsze są jej konsekwencje praktyczne. Największym kłopotem jest to, że często statystyk mało zna się na problemach klinicznych. Fetysz „ $p = 0,05$ ” wynika również z tego, że klinicysta często niewiele więcej o tej statystyce wie, o celu jej stosowania, możliwościach i ograniczeniach. Pozycja statystyka powinna być autonomiczna. Statystyk powinien spełniać rolę nadzorującego konstrukcję, przebieg i interpretację wyników doświadczenia. Ale skończmy tę część dyskusji, bo bez udziału statystyków ma ona jednostronny charakter, co nie ma dużego sensu.

Wróć raczej do błędu, czy przekłamania publikacyjnego, o których, mój Uczniu, wspominałeś wcześniej. Autorzy chętniej wysyłają do druku, a redaktorzy drukują wyniki badań z pozytywnymi, według aktualnych poglądów, rezultatami. Migracja stopni (*stage migration*), wynikająca np. z wprowadzenia nowych, bardziej efektywnych metod diagnostycznych (np. tomografii komputerowej), może mieć istotne znaczenie. Można dodać do tego kilka własnych uwag. Za mało jest w badaniach informacji o chorych nie wprowadzonych do doświadczenia.

Nie znamy również często własnych wyników historycznych, których znajomość stanowiłaby cenny układ odniesienia dla badań prospektywnych.

**BM:** Przejdźmy więc do konkretnych, czyli wyników. Krytyczna, wielokrotna i szczegółowa lektura tych tzw. „triali – top-hitów” jest zaskakująca i dezorientująca. Czuję się jak wędrowiec na rozdrożu z drogowskazem, który ma wiele tablic wskazujących kierunek, ale na każdej z nich jest jedna i ta sama miejscowość. *Quo vadis* praktyku? Niejednorodność materiału klinicznego, duża zmienność parametrów frakcjonowania prawie wyklucza możliwość ich porównania.

W Tabeli I starałem się przedstawić tylko te triale, które najbardziej mogą dezorientować. Jak to jest, że trial, który uznany jest za pozytywny, staje się negatywny, jeżeli zamiast odsetka późnych powikłań do oceny włączy się wskaźnik przeżycia bez późnych powikłań (EORTC 22851). CHART jest korzystny w zaawansowanych rakach, a PMH na odwrót [8,9]. Zysk w EORTC 22791 [7] jest dla  $T_{3,4}$ , ale nie  $T_2$ , za to dla  $T_2$  zapomniano jakoś o ocenie powikłań w grupie zaawansowania T. A już zupełnym zaskoczeniem są wyniki trialu amerykańskich. W jednym (MDACC) lepszy jest *concomitant-boost* (CB), w innym „*split-course*” (RTOG 8809), a w ostatnim (RTOG 9003) CB znowu okazuje się najbardziej korzystny [10-12]. Ten sam materiał kliniczny, ten sam sposób hiperfrakcjonowania, ale EORTC 22791 z niższą dawką efektywną biologicznie (NTD) ma 2,5-krotnie wyższy zysk terapeutyczny niż trial RTOG 9003, w którym stosowano wyższą NTD. Generalnie, z wszystkich trialu wynika, że wzrost NTD<sub>2,0</sub> o 1 Gy wiąże się ze wzrostem lokoregionalnego wyleczenia (LRC), średnio o 3%. To mniej więcej znaczy generalnie tyle, co „średnia płaca w Polsce jest średnia”. I jakie z tego przesłanie dla praktyka? Bardziej wnikliwa analiza wyników trialu (Ryc. 2) wskazuje, że można wyróżnić co najmniej dwie tendencje. Jedna (Ryc. 2A), której odpowiada wzrost LRC o 2-3% / 1 Gy NTD i dru-



Ryc. 2. Odsetek miejscowych wyleczeń w funkcji Znormalizowanej Dawki Całkowitego NTD [b – Jackson [4], c – PMH [9], d – EORTC 22851 [6], e – MDACC [10], f – RTOG 8809 [11], g – EORTC 22791 [7], h – RTOG 9003 [12], i – TROG 9101 [1, 13], k – DAHANCA-7 [14], l – CHART [8], m – CAIR [15]]. Linie przerywane opisują odpowiednie odsetki miejscowych wyleczeń, a linie ciągłe ostateczny zysk terapeutyczny, po uwzględnieniu częstości późnych powikłań. Przestrzeń między dwoma rodzajami krzywych odpowiada ryzyku powikłań.

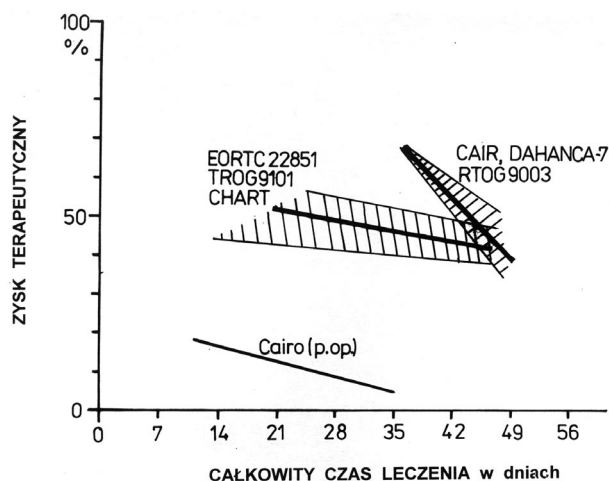
**Tab. I. Rozbieżności w wynikach kumulowanych badań klinicznych nad niekonwencjonalną radioterapią chorych na raka regionu głowy i szyi**

TRIAL	Zysk terapeutyczny Rozbieżności i wątpliwości w ocenie wyników	
Cairo (Awwad)	<p>↑ LRC – 15% i T.G. ~15%, ale wynika z różnicy LRC – LEF = 19,5% → 5%, ale ramiona poniżej 39% LRC w kontroli</p> <p>↓</p> <p>trial negatywny</p>	
CHART (Dische)	ZYSK w T <sub>3,4</sub> , krtań; brak dla j. ustnej i gardła	
PMH (Cummings)	ZYSK we wczesnym T <4 cm, głównie gardło dolne	
EORTC 22851 (Horiot)	<p>↑ LRC – 13%, ale ↑ 18% dla T1-4N2-3, T<sub>4</sub>N<sub>0-3</sub></p> <p>brak dla T<sub>2</sub></p> <p>T.G. = 6.5%, gdy uwzględniono LE ↑ 0%</p> <p>i = -2%, gdy uwzględniono LEFS ↑</p> <p>↓</p> <p>trial negatywny?</p>	
RTOG 8809 (Fu)	↑ LRC dla split-course – nie dla CB	
MDACC (Ang)	↑ LRC dla CB	
RTOG 9003 (Ang)	↑ LRC dla CB i HF, a nie dla <i>split-course</i>	
RTOG 9003- vs. MDACC vs. RTOG 8809	<p>CB – LRC = 54%</p> <p>CB – LRC = 79%</p> <p>CB – LRC = 31%</p>	ta sama lokalizacja, zaawansowanie i dawka
RTOG 9003 EORTC 22791	<p>HF – ↑ LRC = 7.6%</p> <p>HF – ↑ LRC = 19%</p>	ta sama lokalizacja, zaawansowanie i dawka

[↑ LRC – wzrost lokoregionalnego wyleczenia w stosunku do grupy kontrolnej; T.G. – zysk terapeutyczny (LRC-LE); LRC-LEF – lokoregionalne wyleczenie bez późnych powikłań; LE – wskaźnik późnych powikłań; LEFS – przeżycie bez późnych powikłań; CB – „concomitant boost”; HF – hiperfrakcjonowanie]

ga (Ryc. 2B), dla której wzrost LRC jest znikomy. Ta pierwsza jest wynikiem zwiększonej intensywności dawki, z równoczesnym skróceniem czasu leczenia, a w drugiej pozorną – fizyczną, ale nie biologiczną – eskalację dawki niestety rozmywa długi czas radioterapii OTT lub skróceniu OTT towarzyszy nadmierna redukcja dawki.

Ocena znaczenia OTT jeszcze bardziej gmatwa sprawę (Ryc. 3). Jeżeli OTT jest skrócone z 6 do 4 tygodni to LRC wzrasta o 1,5-2% / 1 dzień leczenia. Ale skrócenie OTT do 1,5-2 tygodni jakoś dziwnie zmniejsza ten zysk tylko do 0,1-0,4% / 1 dzień (np. CHART). Ale przecież to nieprawda, bo zapomniano dodać, że skrócenie OTT wiązało się ze zbyt znacznym obniżeniem dawki całkowitej, – i to zwróć proszę uwagę Mistrzu – w obawie przed zbyt dużym nasileniem ostrego odczynu. I jaki był tego efekt? – W trialu CHART ostry nasilony odczyn wystąpił tylko u 73% i był generalnie tolerowany, a że ceną tego „ustępstwa” w dawce był bardzo niski 5% zysk terapeutyczny. Czyż nie kłania się przestroga – „don't kill with kindness”?



Ryc. 3. Zależność zysku terapeutycznego od całkowitego czasu napromieniania (OTT). Z analizy wyłączone te triale, w których OTT był taki sam w obu ramionach trialu. Trial Cairo [Awwad, 16] reprezentuje trial „negatywny”, w którym ostateczny zysk terapeutyczny był niższy niż odsetek wyleczeń w ramieniu kontrolnym.

**AH:** No, zgoda. Staram się w naszej dyskusji jak najmniej teoretyzować i zajmować raczej stanowisko praktyka, krytycznego odbiorcy nowych tez i różnych rozwiązań.

**BM:** A czy to nie były wskazówki praktyczne, o których przed chwilą mówiłem.

**AH:** Zgoda, jednak dużo wniosków jest hipotetycznych i nie do końca udowodnionych. Nagromadzenie hipotez nie zwiększa siły dowodowej. Przyznam się, że trochę mnie nużą radiobiologiczno – kliniczne rozważania, które zresztą Ty też ostro krytykujesz, będące często grą intelektualną, a nie wskazówką do konkretnych sytuacji klinicznych. Mogą one jedynie sugerować ewentualne nowe kierunki badań klinicznych, których zresztą zakres i repertuar coraz bardziej się kurczy. Takie właśnie refleksje były podstawą mojej prowokacyjnej tezy o zbliżającym się końcu ery „repopulacji”.

**BM:** Umie Mistrz zaskakiwać, prawie tak jak trial EORTC 22851. Znużenie radiobiologią kliniczną? koniec ery „repopulacji”? Jeżeli to nie prowokacja, to pachnie mi intelektualną kokieterią. I kto to mówi? Ten, który tą erę zapoczątkował już pod koniec lat 60-tych.

**AH:** Dziękuję, że pamiętasz moją pracę habilitacyjną. Był to czas, kiedy nie znaliśmy pojęcia radiobiologii klinicznej, 4R, itd. Dopiero powstawała praca o NSD Franka Ellisa, a podstawą dla bezpiecznej radioterapii były krzywe zależności „dawka – pole”, wyznaczone dla kilku schematów frakcjonowania w Patersonowskiej biblii dla radioterapeutów. Moja próba sprawdzenia krzywej Strandquista była pomysłem rozpoznawczym, ale bez ścisłej, obowiązującej dzisiaj metody. Tyle tylko, że dawała do myślenia.

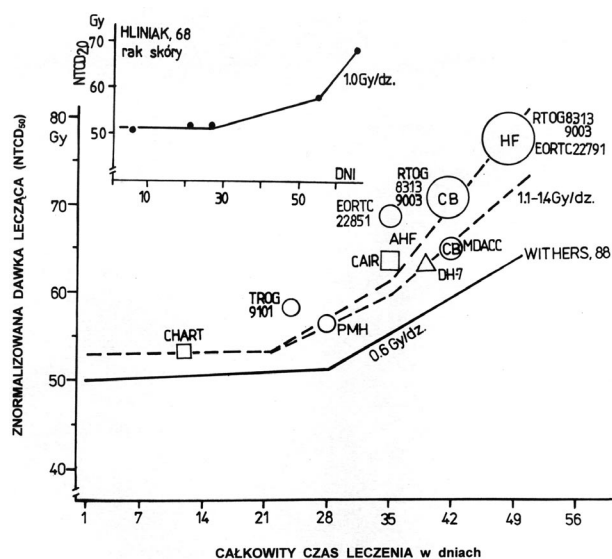
**BM:** Cóż za skromność Mistrza! Ładne mi rozpoznanie, które przez lata dowodziło słuszności klinicznej wielu hipotez radiobiologicznych. Myślę, że należy przypomnieć to badanie i trochę odświeżyć jego kulisy. Otóż badanie to objęło ogromny materiał kliniczny ponad 600 raków skóry (nie ma chyba bardziej prostego i równocześnie precyzyjnego modelu klinicznego) i zakładało ocenę skuteczności 4 różnych sposobów napromieniania: dawki jednorazowej 22-26 Gy, Patersonowskich 51 Gy w 57 frakcjach, a inter- i – ekstrapolacja krzywej Strandquista wskazała dwa następne – 42 Gy w 8 frakcjach i 60 Gy w 30 frakcjach. I tylko ten ostatni okazał się mniej skuteczny, prowadząc, o ile pamiętam, do około 50% wczesnych wznów miejscowych [17, 18]. Wtedy Mistrz zwiększył dawkę całkowitą do 70-72 Gy w 40 frakcjach i wreszcie ten sposób okazał się jednakowo skuteczny, jak trzy pozostałe. To była pierwsza w świecie sugestia, i to już w 1968 roku, że krzywa izoeffektu powyżej 6 tygodni jest znacznie bardziej stroma, niż to wynikało z krzywej Strandquista (Ryc. 4<sub>x</sub>). Podobno recenzent sugerował, aby tę, na ówczesne czasy, „herezję” usunąć z pracy habilitacyjnej. Czyż nie?

**AH:** No cóż, ważna jest pokora habilitanta, ale to niezupełnie było tak. Chorzy leczeni 40 frakcjami stanowili grupę najbardziej zaawansowanych przypadków. To przedłużenie leczenia miało przeciwdziałać zbyt silnym odczynom, a podwyższenie dawki całkowitej miało wyrównać zmniejszenie skuteczności. Teraz to brzmi naiwnie, ale trzeba pamiętać, że to badanie w planach naukowych szło

przez kilka lat pod hasłem „rak skóry”, bo nikt nie chciał zaakceptować nazwy „radiobiologia kliniczna”. Takie to były początki.

**BM:** A szkoda, bo ta „herezja” stała się później cennym i rzetelnym drogowskazem. Zobaczmy, jak ona wygląda w obecnej wersji (Ryc. 4<sub>x</sub>), w której dawki całkowite tych 4 sposobów frakcjonowania znormalizowano do izoelektywnej dawki frakcyjnej 2,0 Gy (NTD). Okazuje się, że to w 1968 r. stromy odcinek krzywej pomiędzy 55 i 65 dniem wskazywał, że efekt połowy 2,0 Gy dawki frakcyjnej jest równoważony przez przyspieszoną repopulację (tj. 1 Gy/dzień). Potem były moje badania nad repopulacją i wspólny powrót do oryginalnego materiału raka skóry i udowodnienie, że wielkość guza (objętość, a nie stopień T) jest podstawowym parametrem, decydującym o wyborze sposobu frakcjonowania radioterapii oraz wyznaczenie wskaźnika  $\alpha/\beta$ , po raz pierwszy na bazie danych klinicznych, dla późnego odczynu skórnoo oraz wykazanie, że czynnik czasu jest co najmniej tak ważny, jak czynnik frakcji. I to wszystko w oparciu o ten sam zbiór danych klinicznych. Czy to mało? Trudno ocenić tych wyników zarzucić teoretyzowanie – to jasne wskazówki praktyczne.

Dopiero po 20 latach, razem z Withersem wróciliśmy do krzywej izoeffektu i powstała krzywa „dog leg” ze średnim wskaźnikiem repopulacji 0,6 Gy/dzień (Ryc. 4). Trzeba było następnych ponad 15 lat i wielu triali, które zresztą były modelowane na założeniach wynikających z krzywej Withersa, aby okazało się, że dawki znormalizowane do poziomu 50% wyleczenia, stosowane w tych trialach (NTD<sub>50</sub>), są znacznie wyższe niż odpowiednie, wyznaczo-



Ryc. 4. Zależność pomiędzy Znormalizowaną Dawką Leczącą dla 50% prawdopodobieństwa lokoregionalnego wyleczenia (NTCD<sub>50</sub>) i całkowitym czasem napromieniania. NTCD<sub>50</sub> obliczone na podstawie odsetka wyleczeń w doświadczalnym ramieniu trialu ze wzoru  $NTCD_{50} = NTCD_x + n \cdot n_{eff}$  Do w którym „n” oznaczono z  $n = L_n (L_n 0,5 / L_n P_x)$ . Dla  $n_{eff}$  Do przyjęto wartość 5,0 Gy, opisującą nachylenie krzywej „dawka – efekt”, dla niejednorodnego materiału klinicznego krzywa ciągła jest oryginalną krzywą Withersa [19], a krzywe przerywane najkorzystniej opisują zbiór danych trialowych.

Ryc.4(x) ilustruje oryginalną krzywą „dawka – czas”, wyznaczoną przez Hliniaka [17] w 1968 r. i w której całkowitą dawkę fizyczną przeliczono na równoważną dla frakcjonowania konwencjonalnego 2.0 Gy.

ne z krzywej Withersa (Ryc. 4). Powyżej 5-go tygodnia leczenia dawka równoważąca repopulację wynosi zatem prawdopodobnie 1,1-1,4 Gy/dzień, a w trakcie weekendu może nawet wynosić 1,6-2 Gy/dzień. Co ciekawe, to że krzywa izoeffektu 2000 jest prawie taka sama, jak krzywa Hliniaka 1968. I to ma być koniec ery repopulacji? – według mnie to dopiero początek. I chyba jedno z większych osiągnięć wszystkich dotychczasowych triali. Myślę, że wrócimy jeszcze do tego problemu.

**AH:** Repopulacja oczywiście jest tak samo ważna, jak problemy utlenowania (genialne 4R Withersa), ale próby wykorzystania tego czynnika w praktyce zbliżają się do końca. Kilkadziesiąt triali i nic. Miejmy nadzieję, że Twój pomysł leczenia bez przerw sobotnio-niedzielných da nową nadzieję.

**BM:** No nie powiedziałbym, że nic. Zysk ze skrócenia czasu wynikał z wielu triali, chociaż nie bezpośrednio. Myślę, że to dopiero początek, lub jak Mistrz woli – drugie okrażenie. Ale zostawmy czynnik czasu. To, czym mnie Mistrz zaintrygował, to uwaga, że w ogóle nie zwraca się uwagi na skuteczność radioterapii w grupie kontrolnej. Rzeczywiście nie zwróciłem na to uwagi. Może Mistrz rozszerzy tę myśl?

**AH:** Pytasz Uczniu, dlaczego mnie tak interesuje grupa kontrolna, tak zwana konwencjonalna, która powinna odzwierciedlać codzienny poziom leczenia. Otóż wydaje mi się, że ona lepiej określa wiarygodność doświadczenia, niż ramię eksperymentalne. Wyniki w tej grupie mogą być ze względu na nadselkcję lepsze, niż w grupie historycznej. Wyniki natomiast, gorsze od przeciętnych, mogą źle świadczyć o poziomie codziennej pracy w zakładzie, a jednocześnie mogą wykazać niezwykle wysoki zysk terapeutyczny w porównaniu z ramieniem doświadczalnym. Im gorsze wyniki w ramieniu konwencjonalnym, tym lepszy wynik „clinical trial”. (*BM: Myślę, że to jest kluczowy i ważny komentarz do interpretacji triali*). Wydaje mi się ponadto, że badania prospektywne powinny być poprzedzone badaniem retrospektywnym. Takie zestawienie opracowań w naszym badaniu porównawczym dało bardzo ciekawy, kompleksowy obraz doświadczalny i kliniczny zarazem.

**BM:** Muszę przyznać, że nie dostrzegałem tego problemu wcześniej, ale oceniając wyniki triali pod tym kątem, w pełni uznaję słuszność argumentów Mistrza. Wzrost LRW teoretycznie o 15% w stosunku do wyjściowych 30% LRW w grupie kontrolnej poprawia wyniki o 50% ( $45\% / 30\% = 1,5$ ), podczas gdy jeżeli LRW w grupie kontrolnej wynosi 50%, to ten sam 15% wzrost LRW daje tylko zysk 1,3. I to rzeczywiście znajduje potwierdzenie w porównaniu wyników niektórych triali (Tab. II). Nawet proste porównanie krzywych przeżycia bezobjawowego wskazuje, że wyniki niektórych grup doświadczalnych (Ryc. 5) mieszczą się w przedziale wyników grup kontrolnych. Tak więc 19% wzrost LRW w EORTC 22791 jest w rzeczywistości znacznie słabszy niż 16% wzrost LRW w trialu RTOG 8809. Zupełną dezorientację wprowadza porównanie RTOG 8809 z DAHANCA-7. Dla prawie tych samych dawek NTD2.0, zysk pierwszego z nich, w porównaniu do grupy kontrolnej, jest prawie 2,5-krotnie wyższy niż

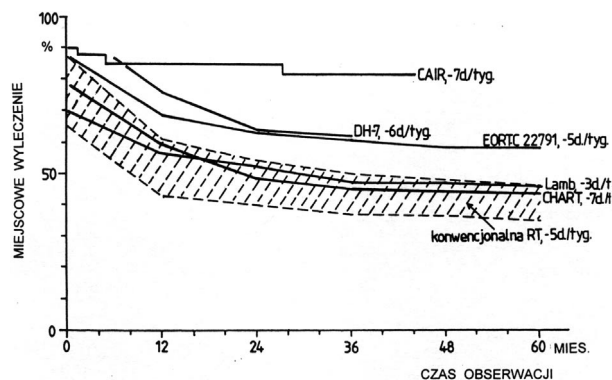
**Tab. II. Porównanie względnego zysku terapeutycznego (w stosunku do grupy kontrolnej), uzyskanego w kontrolnych badaniach klinicznych**

TRIAL	Wskaźnik zysku terapeutycznego w stosunku do grupy kontrolnej
RTOG 8809 – split vs.	1.53 vs. 1.43, chociaż bezwzględny zysk LRC jest odwrotny $\Rightarrow$ 16% vs. 19%
EORTC 22791 – HF CHART vs. DAHANCA-7	1.17 vs. 1.16, chociaż bezwzględny zysk LRC jest wyższy dla DH-7 – 6% vs. 9%
PMH vs. DH-7	1.3 vs. 1.16, chociaż bezwzględny zysk LRC jest taki sam (9% vs. 9%)
RTOG 8809-S vs. DH-7	WTG = 43% / 16% (2.5 x bardziej skuteczny? dla prawie takich samych NTD <sub>2,0</sub> )

Zysk terapeutyczny (TG) oznaczono w oparciu o co najmniej 3-letnie wskaźniki aktualizowanego lokoregionalnego wyleczenia (LRC) i późnych powikłań (LE) ze wzoru  $TG = LRC(1 - LE)$ . Wskaźniki zysku terapeutycznego (WTG) w odniesieniu do wyników w grupie kontrolnej wyznaczono ze wzoru  $WTG = TG_{exp.} / TG_{kontr.}$

w drugim. Nie przychodzi mi na myśl żadna sensowna interpretacja.

**AH:** Zrobiłeś wielką robotę. Z takim krytycznym opracowaniem nie spotkałem się dotychczas, a przecież Twoje uwagi dotyczą badań prospektywnych, wykonanych w ostatnich latach przez najlepsze zespoły badawcze. W każdym z analizowanych przez Ciebie triali jest kilka czynników, mogących mieć wpływ na wyniki doświadczenia klinicznego. Ich znaczenie praktyczne i współzależności między nimi nie mają jednoznacznego liczbowego przeliczenia. Myślę, że wyniki każdego z omawianych przez Ciebie doświadczeń odnoszą się głównie, o ile nie wyłącznie, do tego jednego, konkretnego badania i nie mają dużego znaczenia uogólniającego. Jeżeli do tego dodamy wątpliwości, wynikające z różnej lokalizacji guzów w obrębie głowy i szyi, napromienianego obszaru, jego wielkości, wrażliwości struktur objętych leczeniem – no to mamy, to co mamy. Taka właśnie gra, dla mnie w jakiejś mierze gra pozorów, była podstawą moich malkontenckich refleksji. I nigdzie w piśmiennictwie nie spotkałem tak przekonującego jak Twoje, poparcia dla tej niewesołej tezy, że po 20 latach wróciliśmy do punktu wyjścia,



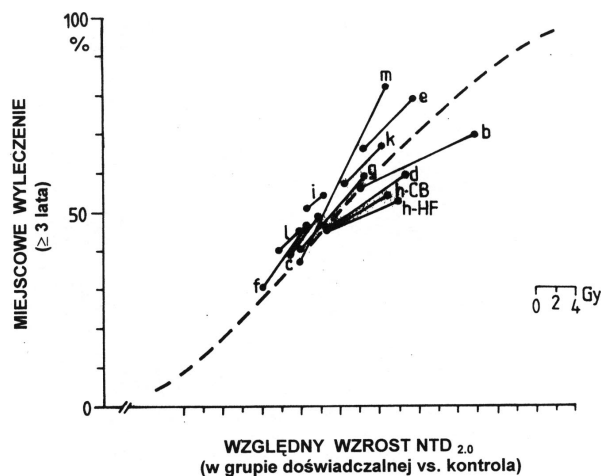
Ryc. 5. Wybrane krzywe aktualizowanego miejscowego wyleczenia w funkcji czasu obserwacji po leczeniu. Wskaźniki wyleczenia niektórych triali mieszczą się w przedziale wyników konwencjonalnej radioterapii.



gdzie dla poprawy wyników możemy jedynie poszukiwać niewielkich, pozostałych rezerw, bez przekraczania granicy lekarskiej odpowiedzialności. A swoją drogą, nasz własny, wielośrodkowy „clinical trial” dał mi dużo do myślenia, ponieważ był spośród wielu innych najbardziej klarowny (BM: mam wątpliwości, co do tej klarowności), dotyczył bowiem jednej lokalizacji i jednej zmiennej, którą był czas leczenia. Bez przywiązywania nadmiernej uwagi do 9% zysku (BM: dlaczego nie, 9% zysku to duże osiągnięcie, szczególnie w świetle mizernych wyników tak reklamowanego trialu RTOG 9003), ale w ramach 5-dniowej radioterapii ten kierunek poszukiwania poprawy wyników jest racjonalny.

**BM:** Nie podzielam malkontentstwa Mistrza, chociaż zgadzam się, że należy bardzo ostrożnie podchodzić do publikowanych wyników triali i konieczna jest często kilkakrotna lektura. Mam kilka przemyślanych uwag:

- a. Ocena licznych triali wskazuje na dużą niejednorodność w doborze materiału klinicznego, szeroki zakres stosowanych sposobów frakcjonowania dawki, nierzadko przeciwstawne wyniki. Dobitnie ilustruje to bardzo pochyla krzywa zależności „dawka – efekt”, skonstruowana z cząstkowych krzywych zysku terapeutycznego w różnych trialach (Ryc. 6). To może przemawiać za niewłaściwym doбором wysoce niejednorodnego modelu klinicznego. Jak w takiej sytuacji można oczekiwać klarownej odpowiedzi? To skłania raczej do wniosku, że dotychczasowe triale nie wnoszą jasnych i jednoznacznych wskazań do codziennej praktyki i prawdopodobnie określona lokalizacja i zaawansowanie raka wymaga indywidualnego sposobu napromieniania. Jakiego? Na to brak dotychczas odpowiedzi.
- b. Spośród wielu badań, najbardziej czytelne i praktyczne przesłanie wnosi, w mojej opinii, trial Trans-Tasman (TROG 9101), wykazując, że 60 Gy (b.i.d.) w 24 dniach jest jednakowo skuteczne, jak 70 Gy w 6 tygodniach, stwarzając około 50% szansę trwałego miejscowego wyleczenia (dawki prawie odpowiadają TCD<sub>50</sub>). Jest to jedyny trial, który prezentuje precy-



Ryc. 6. Średnia krzywa zależności „dawka – efekt”, wyznaczona na podstawie krzywych „cząstkowych”, reprezentujących triale zmiennego frakcjonowania dawki.

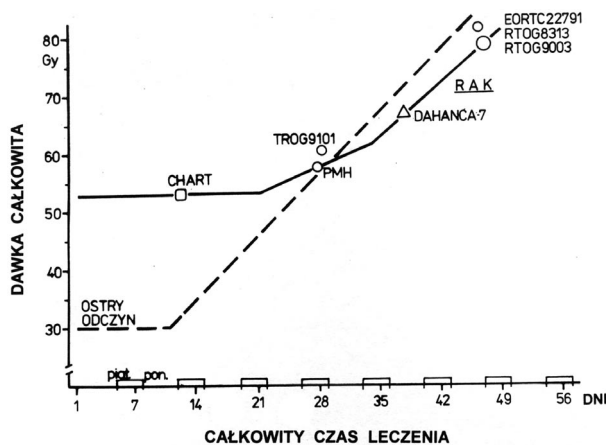
zyzną i szczegółową ocenę ostrych i późnych odczynów popromiennych. Wynika z niej, że ostry odczyn w przyspieszonym frakcjonowaniu nie ogranicza możliwości jego realizacji.

- c. Opinia K. Anga, że zakończony trial RTOG 9003 wskazał, iż „concomitant boost” jest najlepszym z testowanych sposobów frakcjonowania, nie wytrzymuje krytyki, a 5% zysk terapeutyczny to raczej mierny argument.
- d. Wyższej niż 50% szansy wyleczenia być może należy, między innymi, szukać w przedłużeniu napromieniania z 5 do 7 dni w tygodniu. DAHANCA-7 i CAIR stanowią zachętę do kontynuacji tego kierunku. Ale równocześnie CAIR należy traktować jako przestrożę przed zbyt intensywną eskalacją dawki. Niewielki wzrost dawki frakcyjnej może wywołać poważne konsekwencje.

Tak więc niewiele jest przesłanek czysto praktycznych, ale jedna ma chyba znaczenie zasadnicze. Repopulacja w guzie jest po 4-tym tygodniu bardziej intensywna, niż dotychczas sądzono i przybiera na sile, szczególnie w czasie weekendów. Jeżeli więc zakończenie konwencjonalnej RT przypada na poniedziałek lub wtorek, korzystniej jest zakończyć ją w poprzednim tygodniu. I to przesłanie jest chyba najczęściej stosowane w praktyce. I czy trzeba było na to aż 60 triali?

**AH:** Twoje opinie stanowią rodzaj podsumowania dotychczasowych doświadczeń, są wynikiem przedstawionej przez Ciebie analizy i jak myślę, doświadczeń związanych z CAIR-em. Mam pewne wątpliwości. Teoretyczne podstawy dla spodziewanego zysku 10% do 15% upatrujesz w eliminowaniu „sobotnio-niedzielnej” repopulacji komórek guza. Ale wydaje mi się, że dużą niewiadomą w tych kalkulacjach jest repopulacja w tkankach zdrowych. Jej znaczenie i rozmiary jakoś unikają naszej uwagi. A przecież dopiero te dwa czynniki, repopulacja komórek nowotworowych i prawidłowych, są racjonalną podstawą końcowego efektu, mierzonego indeksem terapeutycznym. Propozycja nowego schematu frakcjonowania łączy kilka niewiadomych, na przykład, co to znaczy frakcja niższa od 2 Gy? (BM: sprzecyżuję – 1,6-1,8 Gy). Czy 6-godzinna przerwa między frakcjami nie jest za krótka, zwłaszcza w schemacie intensywnego leczenia, kiedy i tak istnieje ryzyko bardzo silnego odczynu?

**BM:** No, nie jest aż tak źle. Coś tam wiemy o repopulacji zdrowej błony śluzowej (Ryc. 7). Wspomniałem o tym wcześniej. Generalnie jest ona bardziej intensywna, niż raka. I gdybym miał dawać praktyczną wskazówkę, to powiedziałbym, że brak repopulacji w zdrowej błonie śluzowej, to pierwsze 12 dni napromieniania, a w przypadku komórek raka nie dłużej niż 21 dni, chociaż 14 dni może też być również realne. Potem jeden i drugi mechanizm nabiera tempa i po 4 tygodniach około 1.6 Gy/dzień jest wyrównywane w śluzówce i około 0,9 Gy/dzień w guzie nowotworowym. Natomiast w czasie weekendu więcej, odpowiednio 2,5 Gy/dzień i 1,1-1,4 Gy/dzień. Zgadzam się, że 6-godzinna przerwa między frakcjami może okazać się zbyt krótka, ale póki co, jest to raczej intuicja nie poparta dowodami, chociażby pośrednimi.



Ryc. 7. Krzywe jednakowej skuteczności dla miejscowego wyleczenia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (linia ciągła) i ostrego odczynu popromiennego (linia przerywana) w funkcji całkowitego czasu leczenia promieniami (OTT). Krzywe wyznaczono w oparciu o wszystkie dane kliniczne, cytowane w opracowaniu, ale na Rycinie uwzględniono tylko te, które są „kluczowe” dla przebiegu odpowiednich krzywych. Optymalny zysk terapeutyczny można prawdopodobnie osiągnąć, podając dawkę całkowitą (DC) 55-60 Gy w ciągu OTT = 28. Dalsze skrócenie OTT, bez zmiany DC, wyraźnie przekracza pułap tolerancji błony śluzowej. Ryzyko następczego odczynu późnego może istotnie obniżyć zysk terapeutyczny. Z kolei wydłużenie OTT >28 dni wiąże się z koniecznością wzrostu DC >60 Gy, przy czym część przyrostu dawki zrównoważy przyspieszona repopulacja i wprawdzie ostry odczyn może być w granicach tolerancji, ale zysk terapeutyczny może okazać się niższy od założonego.

**AH:** Zgadząm się, że o „repopulacji” zdrowych tkanek wiemy więcej niż „coś”. Uważam tylko, że w szerokiej dyskusji jesteśmy tak pochłonięci problemem repopulacji w guzie, że krzywa zależności „dawka – czas” dla tkanek prawidłowych mieści się gdzieś w tle, a nie w centrum dyskusji – może się mylę?

**BM:** To jest słuszna i ważna opinia i całkowicie ją popieram.

**AH:** Wracając do siedmiodniowego cyklu napromieniania, mówisz, że próby takiej radioterapii należy podejmować w przypadkach zaawansowanych (zgadzam się, ale nie wiem, czy  $T_3$  zaliczysz do przypadków zaawansowanych? Czy bierzesz również pod uwagę przypadki z N+). Domyślam się, że jest to myśl rzucona, jako pewna kontynuacja CAIR-u i wymaga, żeby ją szczegółowo opracować. Wyniki CAIR-u, w ramieniu doświadczalnym, wymagają sprawdzenia. Trzeba to zrobić bardzo skrupulatnie (*BM: czy to ma być wątpliwość, że CAIR był prowadzony nieskrupulatnie?*), według wszelkich reguł „evidence based”. Konieczne będzie jednoznaczne określenie celu takiego doświadczenia: czy chcemy sprawdzić CAIR, czy tezę o wyższości leczenia bez przerw sobotnio-niedzielnych. Ja opowiadam się za drugą alternatywą.

**BM:** Jestem za drugą alternatywą. A co do sprawdzenia CAIR-u, to nic nie stoi na przeszkodzie, aby ktoś podjął to wyzwanie. Ale chyba jednak to „coś” stoi na przeszkodzie, np. rutynowa dozymetria *in vivo*, precyzyjny system oceny odczynów co drugi dzień. Natomiast nic nie stoi na przeszkodzie wdrożenia tych procedur do rutynowej praktyki.

**AH:** Niech będzie, ale nie zupełnie się zgadzam z Twoim stwierdzeniem, że „nie należy oczekiwać jakiegokolwiek poprawy po terapii konwencjonalnej w zaawansowanych rakach głowy i szyi”. Myślę, że istnieją pewne możliwości, wynikające z podniesienia poziomu dyscypliny w przestrzeganiu protokołu terapeutycznego. Zdają się na to wskazywać wyniki naszego badania, porównującego leczenie konwencjonalne w badaniu prospektywnym z wynikami leczenia w opracowaniu historycznym. W obydwu porównywanych grupach chorych obowiązywał taki sam protokół terapeutyczny. Wyniki w grupie prospektywnej były znacznie lepsze niż w historycznej. Mogło to być wynikiem nadselkcji i częściowo wynikiem lepszej dyscypliny przestrzegania protokołu trialu. Uważam, że warto było w naszej dyskusji zwrócić uwagę na rzecz tak „przyziemną”, jak możliwe ściśle przestrzeganie protokolarnych zasad. Twoja słuszna uwaga o zasadach rozpoczęcia i zakończenia leczenia promieniami, łączy się ściśle z tym zagadnieniem. Nie mogę się natomiast zgodzić z tym, że odczyn popromienny nie jest czynnikiem ograniczającym dawkę całkowitą (*BM: – zależy jaki?*).

Jeżeli ktoś choć raz widział chorego cierpiącego z powodu bardzo silnego odczynu, to będzie wiedział, co to znaczy przekroczyć granice tolerancji (*BM: dolegliwości związane ze stopniem odczynu to przecież jeszcze nie jest przekroczenie poziomu tolerancji*). Proponowane przez Ciebie, jako kryterium graniczne dopuszczalnego odczynu „consequential late effect”, nie jest odczynem, ale bardzo ciężkim powikłaniem popromiennym. W dobie terapii ortowoltowej to powikłanie zdarzało się względnie często, po podaniu wysokich dawek. Długo trwający obrzęk, stan zapalny, nie gojące się długo owrzodzenie, często przechodzące w martwicę (co często wymagało interwencji chirurgicznej), to obraz tego powikłania. Wprowadzenie do leczenia bomb kobaltowych i przyspieszaczy zmniejszyło niemal do zera występowanie tych ciężkich uszkodzeń. Teraz pojawiają się znowu, pod bardzo uczoną nazwą, pewnie w związku z tendencją do stosowania coraz wyższych dawek. Nie wydaje mi się słusznym, aby przyjmować ciężkie powikłanie za czynnik limitujący.

**BM:** To jakieś nieporozumienie. „Następczy odczyn późny” jest oczywiście nie do przyjęcia. Natomiast każdy, nawet silny, przejściowy ostry odczyn w mojej opinii, tak. Uważam za niesłuszną i ogólnikową opinię, że „ostry odczyn popromienny” powinien ograniczać wysokość planowanej dawki. To stwarza realne niebezpieczeństwo, że poprzeczka dla modyfikacji frakcjonowania dawki może być postawiona zbyt nisko i wtedy żegnaj zysku terapeutyczny.

Ale chciałbym na chwilę wrócić do uwagi Mistrza o terapii konwencjonalnej. Pewnie sam sobie teraz zaprzeczę, ale mamy wiele obserwacji u indywidualnych chorych, że wydłużone w czasie do 7-8 tygodni (Baclesse) frakcjonowanie jedną dzienną dawką frakcyjną 1,5-1,6 Gy jest szczególnie korzystne, np. w przypadku zaawansowanego raka krtani z naciekaniem i obrzękiem chrząstek. I o dziwo, nawet zupełnie skuteczne. Podobna sytuacja dotyczy zaawansowanego raka pęcherza u starszych mężczyzn. Dlaczego tak jest – nie wiem, bo przecież podważa to sens przyspieszonej repopulacji.

**AH:** Bo widzisz Uczniu, medycyna, a w tym i radioterapia, to nie tylko racjonalne przesłanki, kryteria, reguły (czyste rzemiosło), ale też intuicja, doświadczenie, precedens, mieszanina obaw, odwagi i ryzyka. I może właśnie te wszystkie niewiadome, przed którymi staje lekarz, czyni ją tak pociągającą. Chyba jednak wypada już kończyć, bo i tak nie wyczerpiemy poszczególnych tematów.

**BM:** Ano chyba tak, bo i Uczniowi nie wypada sprzeciwić się Mistrzowi. Tak więc...

**AH i BM:** Podsumowując naszą dyskusję, zdajemy sobie sprawę, że nie uwzględniliśmy wielu ważnych problemów, związanych z radioterapią. Ta dyskusja nie była polemiką dwóch „przeciwników”, a wprost przeciwnie. Chcieliśmy przedstawić różne punkty widzenia tego samego problemu i, co najważniejsze, zwrócić uwagę na potrzebę nie pochopnej, ale bardzo wnikliwej i krytycznej interpretacji wyników badań klinicznych dla potrzeb codziennej praktyki. Uważamy, że znacznie bardziej uzasadnione i bezpieczne dla indywidualnego pacjenta jest zadawanie sobie i partnerom pytań, niż formułowanie stwierdzeń. Droga pacjenta od zadawania pytań do uzyskania wiarygodnej odpowiedzi jest rzeczywiście bardzo długa i czasami kończąca się ślepym zaułkiem lub powrotem do punktu wyjścia, chociaż stajemy się bogatsi w doświadczenie i wiedzę kliniczną. Każda własna porażka powinna być zapamiętana, aby stała się punktem wyjścia do nowych prób i poszukiwań, a każdy sukces – wyleczony chory – uważany jako obowiązek, a nie powód do samozadowolenia. Ważna jest również świadomość, że kontrolowane badania kliniczne nie są jedynym sposobem poszukiwania właściwej drogi odpowiedzi. Podstawowym warunkiem wiarygodności informacji jest rzetelność oraz precyzja obserwacji i oceny odpowiedzi guza nowotworowego i zdrowych tkanek oraz tolerancji pacjenta na stosowaną metodę leczenia. Codzienna rzetelna praktyka jest zatem bardziej wartościowa, niż niejeden pozornie błyskotliwy trial.

**Prof. dr hab. med. Bogusław Maciejewski**  
Centrum Onkologii-Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Gliwicach  
ul. Wybże Armii Krajowej 15  
44-101 Gliwice  
E-mail: bmaciejewski@io.gliwice.pl

## Piśmiennictwo

- Denham JW, Peters LJ, Johansen J i wsp. Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? *Radiother Oncol* 1999; 52: 157-164.
- Nguyen T, Demange L, Froissart D i wsp. Rapid hyperfractionated radiotherapy. Clinical results in 178 advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1985; 56: 16-19.
- Peracchia G, Salti C. Radiotherapy with thrice-a-day fractionation in a short overall time. Clinical experience. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 99-104.
- Jackson SM, Weir LM, Hay JH i wsp. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 43: 39-46.
- Kaanders JHAM, van Daal WAJ, Hoogenraad WJ i wsp. Accelerated fractionation for laryngeal cancer, acute and late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 497-503.
- Horiot JC, Bontemps P, Van der Bogaert W i wsp. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 44: 111-121.
- Horiot JC, LeFur R, Nguyen A i wsp. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma. Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-241.
- Dische S, Saunders MC, Barret A i wsp. A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123-136.
- Cummings B, O'Sullivan B, Keane T i wsp. 5-year results of 4 week/twice daily radiation schedule – The Toronto trial. *Radiother Oncol* 2000; suppl. 1, 56: 58.
- Ang KK, Peters LJ, Weber RS i wsp. Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1339-1345.
- Fu KK, Clery MC, Ang KK i wsp. Randomized phase III trial of two variants of accelerated fractionated radiotherapy regimes for advanced head and neck cancer: Results of RTOG 88-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 589-597.
- Ang KK. RTOG phase III trial on altered fractionation for advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2000; suppl.1, 56: 58.
- Denham J, Pausen M, Lamb NA i wsp. The TROG 9101 randomized controlled trial addressing the question of accelerated fractionation. *Radiother Oncol* 2000; suppl. 1, 56: 58.
- Overgaard J, Hansen HS, Grau C i wsp. The DAHANCA 6&7 trial A randomized multicenter study of 5 versus 6 fraction per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck. *Radiother Oncol* 2000; suppl. 1, 56: 54.
- Skladowski K, Maciejewski B, Goleń M i wsp. Randomized clinical trial on 7-day-countinuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer – report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000; 55: 101-110.
- Awwad HK, Khafagy Y, Barsoum M i wsp. Accelerated versus conventional fractionation in the postoperative irradiation of locally advanced head and neck cancer; influence of tumour proliferation. *Radiother Oncol* 1992; 25: 261-266.
- Hliniak A. Dose-time relationship in cancer of the skin. *Radiobiol Radiother* 1968; 1: 22-26.
- Hliniak A, Maciejewski B, Trott K.R. The influence of the number of fractions, overall treatment time and field size on the local control of cancer of the skin. *Brith J Radiol* 1983; 56: 596-598.
- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1989; 27: 131-146.

Przyjęto do druku: 10 stycznia 2001 r.