

Izabela Wiatrowska^{1,2}, Renata Kabacińska^{1,2},
Judyta Lasota², Roman Makarewicz^{1,3}

Review article/Artykuł poglądowy

¹ Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

² Zakład Fizyki Medycznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy

³ Oddział Kliniczny Brachyterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
mgr Izabela Wiatrowska

Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, Zakład Fizyki Medycznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy ul. dr Izabeli Romanowskiej 2 85-796 Bydgoszcz
e-mail: iza.wiatrowska@onet.pl

Received: 07.09.2012

Accepted: 14.09.2012

Published: 30.09.2012

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1336/1148
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	29

Summary

Linear Quadratic Model is the most widely used mathematical formula to assess the impact of changes in fractionation scheme on the outcome of the overall therapeutic index. It is also used to predict the biological effect in tissue treated with ionizing radiation during radiotherapy, and in determining the risk doses for healthy tissues. An important factor in the LQ model is the α/β ratio, which describes the ability to repair tissues and their sensitivity to change in fractional doses.

The cells characterized by a low α/β coefficient are sensitive to a large extent to the fractional change in dose. This is an attribute of some types of cancer in which the optimal method of treatment is hypofractionation.

Key words: linear quadratic model, α/β coefficient, hypofractionation

Streszczenie

Model liniowo-kwadratowy (LQ) jest najczęściej używaną formułą matematyczną stosowaną do oceny wpływu zmiany schematu frakcjonowania, na wynik całkowitego indeksu terapeutycznego. Wykorzystywany jest również do prognozowania efektu biologicznego w tkankach, poddanych działaniu promieniowania jonizującego w radioterapii, oraz przy wyznaczaniu dawek ryzyka dla tkanek zdrowych. Istotnym czynnikiem w modelu LQ jest współczynnik α/β , który określa możliwość naprawy tkanek i ich wrażliwość na zmianę dawki frakcyjnej.

Komórki charakteryzujące się niskim współczynnikiem α/β są wrażliwe w dużym stopniu na zmianę dawki frakcyjnej. Jest to cecha niektórych typów nowotworów w których optymalną metodą leczenia jest hipofrakcjonowanie.

Słowa kluczowe: model liniowo-kwadratowy, współczynnik α/β , hipofrakcjonowanie

THE LINEAR QUADRATIC MODEL (LQ)

The linear quadratic model (LQ) belongs to the rudiments of modern radiology. It is the most frequently used method of predicting quantitative relationship between the total dose and a dose per fraction in radiotherapy [1].

An application of the LQ model in oncological radiotherapy may be useful for an assessment of the effect of changes in the fractionation system on the overall therapeutic index (e.g. on the balance between the probability of curing the tumour and complications in normal tissues) [2].

In the 1960s, a suggestion was made that a biologically effective dose could be represented quantitatively as a cell-survival curve. At the same time, *in vitro* tests demonstrated that in the low dose range the biological effect remained in linear dependence of the radiation dose (α effect, a linear dose representation) and as the dose was increased, the effect became proportional to its square value (β effect, a quadratic dose representation). Cell-survival curves are described quantitatively with numerous mathematical formulas, the LQ model being one of them [3,4,5].

In the following two decades, the linear quadratic model was used in genetics for a quantitative assessment of chromosomal aberrations caused by radiation. No interest was shown in the possibility of implementing the LQ model in tumour radiotherapy. This could have been a consequence of insufficient knowledge on radiobiology of neoplasms and normal tissues subject to radiation. It was only in the early 1980s that the LQ model and its possible application in oncological radiotherapy awoke more interest [3].

The basics of the LQ model have been extensively presented in literature [6,7]. Its origin is not clear and many of its authors differed in their points of view [8].

The LQ model may be applied for prognosing a biological effect in tissues subject to ionizing radiation in radiotherapy [9]. It may also be useful for determining risk doses for normal tissues (critical organs) in the nearest vicinity of the neoplastic lesion, exposed to high doses of ionizing radiation.

α/β COEFFICIENT AND ITS VALUES

In calculations of risk doses and biologically equivalent doses in different fractionation systems with the LQ model, one of the factors taken into account is α/β coefficient. It indicates the possibility of tissue repair and tissue sensitivity to a change of the dose per fraction.

α/β coefficient describes the shape of the cell-survival curve and is expressed in dose units [Gy]. A high value of α/β coefficient is characteristic for cells with a low repair potential (e.g. tumour cells $\alpha/\beta=5-20$ Gy) while its low value is characteristic for cells with a high repair ability (e.g. late-responding normal tissues $\alpha/\beta=1-4$ Gy) [9].

MODEL LINIOWO-KWADRATOWY LQ

Model liniowo-kwadratowy LQ (*Linear Quadratic Model*) reprezentuje podstawy współczesnej radiobiologii. Jest metodą najczęściej używaną do ilościowych przewidywań dotyczących zależności między dawką całkowitą a dawką frakcyjną w radioterapii [1].

Zastosowanie modelu LQ w radioterapii onkologicznej może być użyteczne w ocenie wpływu zmiany schematu frakcjonowania, na wynik całkowitego indeksu terapeutycznego (np. na równowagę pomiędzy prawdopodobieństwem wyleczenia guza i komplikacji w tkankach zdrowych) [2].

W latach sześćdziesiątych XX wieku wysunięto twierdzenie, że dawkę efektywną biologicznie można przedstawić ilościowo w postaci krzywej przeżycia komórkowego. W tym samym czasie prowadzono badania *in vitro*, których rezultatem było stwierdzenie, że w przedziale niskich dawek efekt biologiczny jest liniowo proporcjonalny do dawki promieniowania (efekt α , liniowe wyrażenie dawki) a wraz ze wzrostem dawki staje się proporcjonalny do kwadratu jej wielkości (efekt β , kwadratowe wyrażenie dawki). Krzywe przeżycia komórkowego są opisywane w sposób ilościowy przez wiele formuł matematycznych, a model LQ jest jedną z nich [3,4,5].

Następne dwie dekady były okresem w którym model liniowo-kwadratowy był stosowany w genetyce do ilościowej oceny aberracji chromosomowych spowodowanych działaniem promieniowania. Ponadto nie okazywano wówczas zainteresowania możliwością wdrożenia modelu LQ do radioterapii nowotworów. Mogło to być spowodowane niedostatecznym zasobem wiedzy o radiobiologii nowotworów i tkanek zdrowych poddanych napromienieniu. Jednak na początku lat 80-tych wzrosło zainteresowanie modelem LQ oraz możliwością wykorzystania go w radioterapii onkologicznej [3].

Podstawy modelu LQ zostały szeroko przedstawione w literaturze [6,7]. Pochodzenie modelu LQ nie jest jednoznaczne, a wielu jego autorów miało różny punkt widzenia [8].

Model LQ może być stosowany do prognozowania efektu biologicznego w tkankach, poddanych działaniu promieniowania jonizującego w radioterapii [9]. Ponadto może być przydatny przy wyznaczaniu dawek ryzyka dla tkanek zdrowych (organów krytycznych) znajdujących się w najbliższej okolicy zmiany nowotworowej, narażonych na wysokie dawki promieniowania jonizującego.

WSPÓŁCZYNNIK α/β ORAZ JEGO WARTOŚCI

Do obliczenia dawek ryzyka, dawek równoważnych biologicznie przy zmiennym sposobie frakcjonowania za pomocą modelu LQ, brany jest pod uwagę m.in. współczynnik α/β . Określa on możliwość naprawy tkanek i ich wrażliwość na zmianę dawki frakcyjnej.

Współczynnik α/β opisuje kształt krzywej przeżycia komórki i wyrażony jest w jednostkach dawki [Gy]. Duża wartość współczynnika α/β jest charakterystyczna dla komórek z małą zdolnością naprawczą (np. komórki guza

For acute-responding tissues where early radiation-induced complications occur within several days or weeks after the irradiation, α/β coefficient ranges from 7 to 20 Gy while for late-responding tissues where post-radiation complications occur after several months after radiotherapy has been completed, the coefficient takes the value of 0.5-6 Gy [10].

Fast-proliferating cells (a high α/β coefficient) are not very sensitive to changes of a dose per fraction or dose rate. This is a characteristic feature of most neoplasms but not of prostate cancer. Slow-proliferating cells (a low α/β coefficient) with a high repair ability are highly sensitive to fractionation changes.

The degree of proliferation of different tumours is expressed as the potential doubling time (T_{pot}). There are several types of neoplasms with a low α/β coefficient, one of them being prostate cancer, which displays the lowest value of the coefficient and the longest T_{pot} ranging from 15 to 70 days. Another type of neoplasm with long potential doubling time is breast cancer, with average $T_{pot} = 14$ days. For most neoplasms the average value of T_{pot} is 4-9 days.

That is why is it reasonable to apply a large number of small doses per fraction for neoplasms with a high α/β coefficient (10 and more) so that lesion in late-responding tissue is maintained at a relatively low level [11].

α/β coefficient takes different values according to the location of the tumour. For neoplasms located in the region of the head and neck, lungs, skin, uterine cervix it takes high values, similar to early-responding normal tissues. There are, however, several types of neoplasms that display a low value of the coefficient [12].

HYPOFRACTIONATION IN NEOPLASMS WITH A LOW α/β COEFFICIENT

There are many literature reports suggesting that in prostate cancer α/β coefficient displays a low value and reacts to alterations of a dose per fraction in a similar way as late-responding normal tissues. The pioneers of that suggestion were Brenner and Hall [13]. The assumptions were confirmed in later years [14,15]. An increased dose per fraction has an effect on the increase of therapeutic benefits between tumour control and late complications. Therefore, hypofractionation (a dose per fraction of over 2 Gy/fraction) spares tissues with a low α/β coefficient (late-responding tissues) as compared to tissues with a high coefficient value (early-responding tissues, characteristic for most neoplasms) [16].

$\alpha/\beta = 5-20$ Gy), natomiast niskie α/β jest charakterystyczne dla komórek z wysoką zdolnością naprawy (np. późno reagujące tkanki normalne $\alpha/\beta = 1-4$ Gy) [9].

Dla tkanek ostro reagujących, w których wczesne powikłania popromienne pojawiają się w odstępie kilku dni, tygodni po napromienianiu, współczynnik α/β ma zakres 7-20 Gy. Podczas gdy dla tkanek późno reagujących, w których powikłania popromienne występują po kilku miesiącach, latach od zakończonej radioterapii współczynnik ten jest rzędu 0,5-6 Gy [10].

Komórki szybko proliferujące (wysoki współczynnik α/β) nie są bardzo wrażliwe na zmiany dawki frakcyjnej czy też mocy dawki. Jest to cecha charakterystyczna większości nowotworów, lecz nie raka gruczołu krokowego. Komórki namnażające się powoli (niski współczynnik α/β) z dużą zdolnością naprawczą są wrażliwe w dużym stopniu na zmianę frakcjonowania.

Stopień proliferacji różnych nowotworów jest wyrażony jako potencjalny czas podwojenia- T_{pot} (*Potential Doubling Time*). Istnieje kilka rodzajów nowotworów z niskim współczynnikiem α/β , wśród nich rak prostaty wykazujący się najniższą jego wartością i posiadający najdłuższy T_{pot} wynoszący od 15-70 dni. Kolejnym typem nowotworu, który charakteryzuje się długim czasem podwojenia jest rak piersi z średnim $T_{pot} = 14$ dni. Większość nowotworów posiada średnią wartość T_{pot} od 4-9 dni.

Dlatego dla nowotworów z wysokim współczynnikiem α/β od 10 i powyżej sensowne jest stosowanie dużej liczby małych dawek frakcyjnych aby utrzymywać uszkodzenia w tkankach późno reagujących na względnie niskim poziomie [11].

Współczynnik α/β przyjmuje różne wartości w zależności od lokalizacji nowotworu. W przypadku nowotworów zlokalizowanych m.in. w rejonie: głowa-szyja, płuca, skóra, szyjka macicy α/β posiada wysokie wartości, podobne dla tkanek zdrowych wczesnie reagujących. Natomiast jest kilka rodzajów nowotworów, które charakteryzują się niską wartością tego współczynnika [12].

HIPOFRAKCJONOWANIE W NOWOTWORACH Z NISKIM WSPÓŁCZYNNIKIEM α/β

Istnieją liczne doniesienia literaturowe sugerujące, że współczynnik α/β w raku stercza posiada niską wartość i reaguje na zmiany dawki frakcyjnej, tak jak późno reagujące tkanki zdrowe. Pionierami tej sugestii byli Brenner i Hall [13]. Te przypuszczenia zostały potwierdzone w kolejnych latach [14,15]. Zwiększona dawka frakcyjna wpływa na wzrost terapeutycznych korzyści między kontrolą guza a późnymi powikłaniami. Z tego względu, przy zastosowaniu hipofrakcjonowania (dawka frakcyjna powyżej 2Gy/frakcje) oszczędzamy tkanki z niskim współczynnikiem α/β (późno reagujące tkanki) w porównaniu z tkankami charakteryzującymi się wysokim współczynnikiem (tkanki wczesnie reagujące, typowe dla większości nowotworów) [16].

Istnieje szereg informacji w literaturze co do stosowania metody hipofrakcjonowania w raku gruczołu kro-

The use of hypofractionation in prostate cancer has been extensively described in literature. The doses per fraction used in that method in teletherapy are 2.5-3.1 Gy, the total doses range from 52.5 Gy to 70.2 Gy [17,18,19,20]. In brachytherapy, the doses range between 7 Gy and 9.5 Gy, and the total doses: 38 Gy - 42 Gy [21]. Hypofractionation in prostate cancer is also used in stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP). Here, the doses per fraction are within the range of 6.7 Gy - 7.25 Gy, and total doses - of 33.5 Gy - 36.25 Gy [22,23].

Another type of neoplasm with a relatively low value of α/β coefficient is kidney cancer. It is a heterogeneous tumour characterized by slow growth and, probably, late response to radiation, similar to late-responding tissues. According to literature data, the values of α/β coefficient measured for two different cell lines of kidney cancer irradiated with Cs-137 isotope *in vitro* were 3 and 7 Gy [24,25]. Kidney cancer belongs to the same family of neoplasms as breast, prostate or colon cancer [26].

Another tumour characterized by a low value of α/β coefficient is breast cancer. A study of patients with breast cancer conducted by Yarnold et al. in 1986 demonstrated that α/β coefficient in breast cancer was low and its value was close to that of normal tissue of the mammary gland. The value of the coefficient was determined, basing on the differences between fractionation methods according to the lesion and toxicity in breast cancer. If late lesion occurred in breasts, $\alpha/\beta=3.6$ Gy, in breast hardening $\alpha/\beta=3.1$ Gy. Later analyses showed that the value of α/β coefficient in the case of a recurrence of the disease was 4 Gy [27].

SUMMARY

The use of hypofractionation, i.e. of a lower number of fractions but with a dose per fraction of over 2 Gy, appears to be justified in the case of tumours whose cells are characterized by slow proliferation, with a relatively low value of α/β coefficient <10 Gy.

The duration of the treatment is shorter in hypofractionation than in conventional irradiation, due to administration of a smaller number of higher doses per fraction. Still, judging by radiological rules, hypofractionated radiotherapy may hypothetically bring similar results as conventional irradiation. The aim of hypofractionated radiotherapy is to administer a high dose per fraction on a level sufficient to kill neoplastic cells but, on the other hand, low enough to minimize the risk of adverse effects occurring during or after the treatment [28].

The benefits of a given fractionation schedule partially depend on the shape of the cell-survival curve with relation to the dose curve for the tumour and the adjacent normal tissues.

The conventional fractionation schedule is successfully applied in stereotactic radiotherapy (SRT). Hypofractionation is not recommended as a more effective method

kowego. Dawki frakcyjne stosowane w tej metodzie w teleterapii są rzędu 2,5-3,1Gy, dawki całkowite 52,5Gy- 70,2Gy [17,18,19,20]. Natomiast w brachyterapii dawki wahają się w granicach 7Gy- 9,5Gy, a dawki całkowite 38Gy- 42Gy [21]. Hipofrakcjonowanie w raku stercza jest również stosowane w radiochirurgii stereotaktycznej *Stereotactic Hypofractionated Accurate Radiotherapy of the Prostate (SHARP)*. Stosowane tu dawki frakcyjne są rzędu 6,7Gy-7,25Gy a dawki całkowite 33,5Gy-36,25Gy [22,23]

Innym typem nowotworu, który charakteryzuje się względnie niską wartością parametru α/β jest rak nerki. Jest to nowotwór heterogenny, który cechuje się powolnym wzrostem i prawdopodobnie charakteryzuje go późna odpowiedź na promieniowanie, tak jak tkanki późno reagujące. Według danych z piśmiennictwa, zmierzone wartości współczynnika α/β dla dwóch różnych linii komórkowych raka nerki napromienianych izotopem Cs-137 *in vitro* wynoszą 3 i 7 Gy [24,25]. Rak nerki wywodzi się z tej samej rodziny nowotworów co rak piersi, stercza czy okrężnicy [26].

Kolejnym nowotworem, który cechuje się niską wartością współczynnika α/β jest rak piersi.

Badania przeprowadzone u chorych z rakiem piersi w 1986 roku przez Yarnold'a i wsp. pokazały, że współczynnik α/β w raku piersi jest niski i posiada zbliżoną wartość do zdrowych tkanek gruczołu piersiowego. Bazując na różnicach pomiędzy sposobami frakcjonowania w zależności od występującej zmiany i toksyczności w raku piersi, określono wartości tego współczynnika. W przypadku wystąpienia późnych zmian w piersi $\alpha/\beta=3,6$ Gy, przy stwardnieniu piersi $\alpha/\beta=3,1$ Gy. Późniejsze analizy pokazały, że wartość współczynnika α/β w przypadku nawrotu choroby wynosi 4Gy [27].

PODSUMOWANIE

Stosowanie metody hipofrakcjonowania, czyli mniejszej liczby frakcji ale z dawką frakcyjną powyżej 2Gy wydaje się być uzasadnione w przypadku nowotworów, których komórki charakteryzują się powolną proliferacją a wartość współczynnika α/β jest względnie niskie <10 Gy.

Czas leczenia w przypadku hipofrakcjonowania w porównaniu z konwencjonalnym napromienianiem jest krótszy. Jest to związane z podaniem mniejszej liczby większych dawek frakcyjnych. Jednak opierając się o reguły radiobiologiczne radioterapia hipofrakcjonowana może dać hipotetycznie podobne rezultaty jak konwencjonalna. Celem radioterapii hipofrakcjonowanej jest podanie wysokiej dawki frakcyjnej, na takim poziomie aby zabić komórki nowotworowe, a na tyle niskie aby zminimalizować ryzyko wystąpienia skutków ubocznych w trakcie lub po zakończonym leczeniu [28].

Korzyści z określonego schematu frakcjonowania częściowo zależą od kształtów krzywej przeżycia komórki w odniesieniu do krzywej dawki dla guza i znajdujących się w pobliżu zdrowych tkanek.

Schemat konwencjonalnego frakcjonowania, jest skutecznie stosowany w radioterapii stereotaktycznej SRT.

in SRT. In certain cases, however, when the risk of complications is restricted to normal tissues beyond the target area, hypofractionation may be advantageous. That type of hypofractionation is a particularly interesting method of treatment in the case of benign tumours (such as meningiomas and neuromas of the acoustic nerve) [29].

Hipofrakcjonowanie w SRT nie jest zalecane jako metoda bardziej skuteczna. Jednak w niektórych przypadkach, gdzie ryzyko komplikacji jest ograniczone do tkanek zdrowych znajdujących się poza objętością obszaru docelowego, hipofrakcjonowanie może być korzystne. Ten rodzaj hipofrakcjonowania jest szczególnie interesującą metodą leczenia w przypadku guzów łagodnych (takich jak oponiaki i nerwiaki nerwu słuchowego) [29].

References/Piśmiennictwo:

1. David J. Brenner: The Linear-Quadratic Model i san appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Seminars in Radiat Oncol* 2008.
2. Roger Dale: Use of the Linear-Quadratic Radiobiological Model for Quantifying Kidney Response in Targeted Radiotherapy. *Cancer Bioth & Radiophar* 2004; 3 (19).
3. B. Maciejewski: Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów-odczyny popromienne. Gliwice.
4. A. Gasińska: Biologiczne podstawy radioterapii. AGH Kraków 2001.
5. G. Gordon Steel: Basic Clinical Radiobiology. Third edition 2002
6. RK Sachs, PJ Hahnfeld, DJ Brenners: The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage production/repair/misrepair. *Int J Radiat Biol Phys* 1997; 72: 351-374.
7. DJ Brenner, LR Hlatky, PJ Hahnfeldt i wsp.: The Linear-Quadratic Model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationship. *Radiat Resear* 1998; 150: 83-91.
8. SFC O'Rourke, H McAnaney, T Hillen: Linear Quadratic and Tumour Control Probability Modelling in external beam radiotherapy. 2007.
9. T Naveen, Sanjay S Supe, KM Ganesh i wsp.: External beam radiotherapy for palliation of painful bone metastases: Pooled data bioeffect dose response analysis of dose fractionation. *Pol J Med Phys Eng* 2006; 12: 203-215.
10. IAEA International Atomic Energy Agency: Radiation Biology: A Handbook for teachers and students. Training Course Series 42; Vienna 2010.
11. MC Joiner, SM Bentzen: Time-dose relationship: the linear-quadratic approach. Basic Clinical Radiobiology. G Gordon Steel Third Edition;2002.
12. JF Fowler: The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44: 265-276.
13. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I i wsp.: Time dose factors in radiotherapy: a review of the human date. *Radioth Oncol* 1990; 19: 219-235.
14. Brenner DJ, Hall EJ: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Biol Phys* 1999; 43: 1095-1101.
15. Fowler J, Chappell R, Ritter M: Is the α/β for prostate tumors really low. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 50: 1021-1031.
16. David J Brenner, Alvaro A Martinez, Gregory K Edmundson i wsp.: Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Biol Phys* 2002; 52: 6-13.
17. Nicholas Rene, Sergio Faria, Fabio Cury i wsp.: Hypofractionated radiotherapy for favorable risk prostate cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 2010; 77: 805-810.
18. Lukka H, Hayter C, Julian JA i wsp.: Randomized trial comparing two fractionation Schedule for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6132-8.
19. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S i wsp.: A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 11-8.
20. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM i wsp.: Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 518-26.
21. Martinez AA, Demanes DJ, Ghilezan M i wsp.: Five-year results using HDR monotherapy for patients with favorable prostate cancer. *Brachythy* 2008; 7: 92.
22. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT i wsp.: Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1099-105.
23. King CR, Brooks JD, Gill H i wsp.: Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1043-8.
24. D. Wilson, L. Hiller, L. Gray i wsp.: The effect of Biological Effective Dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma. *Clinic Oncol* 2003; 15: 400-407.
25. Ning S, Trisler K, Wessels BW i wsp.: Radiobiological studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer* 1997; 80: 2519-2528.
26. Angel IB, Bin S Tech, Robert J Amato: Role of radiation therapy in the management of renal cell cancer. *Cancer* 2011; 3: 4010-4023.
27. Valerie Theberge, Tim Whelan, Simona F Shaitelman i wsp.: Altered fractionation: Rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 55-65.
28. Australian Government. Recommendations for use of hypofractionated radiotherapy for early (operable) breast cancer. A clinical practice guideline developed by Cancer Australia *Cancer Australia* 2011.
29. Peter W Hoban, Lois C Jones, Brenda G Clark: Modeling late effects in hypofractionated Stereotactic Radiotherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 1998; 43: 199-210.