

Г. В. Голдобенко

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ: ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

НИИ клинической онкологии

В последние два десятилетия были сделаны значительные шаги в улучшении результатов лечения больных злокачественными опухолями. При этом стало реальностью, что 50% и более пациентов практически излечивается. Эти достижения современной клинической онкологии в большей степени связаны с разработкой и совершенствованием мультимодальной терапии с использованием современных методов хирургического, лучевого, лекарственного и иммунологического методов лечения. Роль ионизирующих излучений в этой комплексной терапии неоднозначна и определяется прежде всего видом злокачественных новообразований, периодом и распространенностью заболевания. Изучение состояния медицинской помощи в США, Англии, Финляндии и Японии показывает, что почти 70% всех онкологических больных получает лучевую терапию либо в виде основного лечения, либо в виде паллиативного (симптоматического) метода лечения, либо в форме адъювантного средства терапии. Необходимо также отметить, что имеется тенденция к возрастанию роли лучевой терапии при раке гортани, молочной железы, прямой кишки, что связано с более широким распространением органосохраняющей терапии, которая позволяет добиться выздоровления больных на фоне хорошей семейной, общественной и трудовой реабилитации. Прогрессивное развитие современной радиационной онкологии, и в частности лучевой терапии, определяется углублением знаний о биологии возникновения и развития злокачественных опухолей, о клиническом течении заболевания, о реакциях опухоли и организма на различные виды лечебного воздействия. На основе представлений об особенностях реагирования клеток и здоровых тканей на радиационное воздействие разрабатываются и совершенствуются способы повышения эффективности противоопухолевого действия ионизирующих излучений. Большие перспективы в этом направлении связаны с использованием достижений по проблемам управления радиочувствительностью нормальных и опухолевых тканей.

Фракционирование дозы. Использование нетрадиционных методов подведения дозы представляется одним из привлекательных способов радиомодификации. В последние годы был предложен ряд новых схем фракционирования дозы, из которых наибольший интерес представляет гиперфракционное облучение. Этот вид лучевого воздействия направлен на повышение эффективности лечения первичной опухоли путем повышения очаговой дозы на 10 — 15% без повышения процента поздних повреждений.

Это положение было подтверждено нашими рандомизированными клиническими исследованиями. 177 больным

G.V.Goldobenko

RADIATION THERAPY IN CLINICAL ONCOLOGY: ACHIEVEMENTS, PROBLEMS AND PROSPECTS

Institute of Clinical Oncology

Over the last two decades there was a considerable progress in treatment for malignant blastoma. About 50% or more patients with this pathology are cured. This progress was to a large degree due to development and improvement of multiple modality treatment including surgery, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy. The role of ionizing radiation in the complex modality treatment is equivocal and depends on type, time and advance of malignant disease. In the USA, UK, Finland and Japan next to 70% of all cancer patients undergo radiotherapy as palliation (symptomatic treatment) or adjuvant treatment. There is an increasing trend in the role of radiotherapy in laryngeal, breast, rectal cancers due to a wider application of organ preservation approaches providing good familial and social rehabilitation of the patients. The progress in radiation oncology, particularly in radiotherapy, is associated with a greater knowledge of cancer biology, clinical course, response to various treatment modalities. Basing on scientific findings about normal and pathological cell and tissue response to radiation the investigators develop and improve treatment modalities involving ionizing radiation. Regulation of normal and neoplastic tissue radiosensitivity to radiation provides much promise.

Dose Fractionation. The use of non-traditional methods of dose delivery is a promising radiomodification approach. Several new schedules of dose fractionation were developed over the last years. Hyperfractionation is applied to improve radiation effect on the primary and provides a 10-15% escalation of tumor dose without increasing associated morbidity.

These good results were confirmed by several randomized clinical trials. In one of them 177 patients with bladder cancer who expected cystectomy due to local disease advance or tumor location underwent megavolt radiation therapy. The patients were stratified into 4 groups depending on irradiation modality. 43 patients from group 1 received conventional irradiation up to a total dose 60 Gy; 26 patients from group 2 received irradiation in a daily dose-splitting mode up to a total dose 60 Gy (at 1 Gy two times a day at a 4-hour interval); 61 patients from group 3 received irradiation by the same schedule as group 2; 47 patients of group 4 had 1.1 Gy twice daily at a 4-hour interval. Total tumor doses in these groups were 70 and 67 Gy, i.e. 15% greater than in groups 1 and 2. Complete or significant response was achieved in $37\pm 7\%$ in group 1, $42\pm 8\%$ in group 2, $57\pm 6\%$ in group 3 and $59\pm 7\%$ in group 4. The 3-year survival was 44% in group 1, 52% in group 2, 59% in group 3 and 66% in group 4.

раком мочевого пузыря, которым из-за местной распространенности или локализации опухоли была показана цистэктомия, проведена мегавольтная лучевая терапия. В зависимости от методики облучения больные были разделены на четыре группы: 43 пациентам 1-й группы проводилось конвенциональное облучение до суммарной дозы 60 Гр; 26 пациентам 2-й группы осуществлялось облучение с суточным дроблением дозы до суммарной дозы 60 Гр (по 1 Гр два раза в сутки с интервалом 4 ч); 61 больному 3-й группы облучение проводилось аналогично таковому во 2-й группе; 47 больным 4-й группы — по 1,1 Гр два раза в сутки с интервалом 4 ч. Суммарная доза в этих группах составляла 70 и 67 Гр, то есть она была увеличена на 15%. Полное или значительное уменьшение опухоли наблюдалось у $37 \pm 7\%$ больных 1-й группы, у $42 \pm 8\%$ 2-й, у $57 \pm 6\%$ 3-й, у $59 \pm 7\%$ 4-й группы. При анализе продолжительности жизни больных после проведенного лечения отмечено, что 3 года живут 44% больных 1-й группы, 52% — 2-й, 59% — 3-й и 66% — 4-й.

Местные и общие лучевые реакции во всех группах по частоте и тяжести течения практически были одинаковыми. Поздние лучевые повреждения также встречались одинаково часто. Так, хронический цистит был диагностирован соответственно у 38, 25, 29 и 32% больных, периодическая макрогематурия — у 32, 30, 16 и 19% и осложнения, потребовавшие хирургического лечения, — у 15, 15, 7 и 7%.

Таким образом, полученные данные показывают, что при мультифракционировании, несмотря на увеличение очаговой дозы на 15%, число ранних и поздних лучевых реакций не возрастает и отмечается достоверное увеличение эффективности лучевой терапии больных раком мочевого пузыря ($p < 0,05$).

Эти данные в определенной мере согласуются с результатами F. Edsmyr и соавт. [4], которые лечили больных раком мочевого пузыря III стадии с использованием 3-кратного дробления суточной дозы (по 1 Гр три раза в сутки через 4 ч). В этой группе больных суммарная доза 84 Гр (на 30% выше, чем при конвенциональном облучении) была эквивалентна по биоэффекту дозе 64 Гр, подведенной обычным фракционированием, которую получала другая группа больных. Пять лет наблюдались без признаков заболевания 36% больных 1-й группы и только 16% — 2-й.

Методика мультифракционирования в ОНЦ с успехом также использовалась и при лучевом лечении опухолей ротоносоглотки, гортани и новообразований у детей.

Модификаторы. В настоящее время ведется широкий поиск радиомодифицирующих средств, позволяющих изменить повреждающие эффекты ионизирующих излучений в опухолевых и нормальных тканях, к которым относятся различные физические и химические факторы, способные изменить (ослабить или усилить) радиочувствительность клеток тканей и организма.

В частности, в последние 20 лет ведутся многочисленные исследования по применению гипертермии в онкологии. Попытки применения высоких температур для лечения больных известны давно. Однако только в последнее время эта методика получила достаточное научное обоснование. Применение гипертермии основано на том, что из-за большого нагрева опухоли по сравнению с нормальными окру-

Local and general radiation morbidity was similar in all groups by frequency and severity of reactions. Late radiation complications were encountered at the same frequency too. For instance, chronic cystitis was diagnosed in 38%, 25%, 29% and 32% of patients, respectively, periodical macrohematuria in 32%, 30%, 16% and 19%, complications requiring surgical corrections were found in 15%, 15%, 7% and 7% of the cases.

Thus, multiple fractionation provides a 15% dose increase without deteriorating early and late morbidity. This method demonstrates a significant improvement of radiotherapy efficiency ($p < 0.05$).

These findings are in agreement with data of F. Edsmyr et al. [4] who split daily radiation dose into 3 fractions (at 1 Gy three times daily at a 4-hour interval) to treat stage III bladder cancer. The total tumor dose was 84 Gy, i.e. 30% greater than in conventional irradiation and equal by isoeffect to a 64 Gy dose as delivered by standard fractionation in another group of patients. The 5-year disease-free survival was 36% in group 1 versus 16% in group 2.

Multiple fractionation is successfully applied at the CRC in orofaryngeal, laryngeal cancer and in childhood malignancies.

Modifiers. There is currently an intense search of new physical and chemical radiomodifiers able to alter (to enhance or to reduce) sensitivity of neoplastic and normal tissues to ionizing radiation.

Over the last two decades there was a vast research of hyperthermia application in oncology. First attempts to use high temperature to treat cancer were made long ago. However, the scientific rationale was developed quite recently. High temperature damages tumor cells to a greater degree than normal tissue due to peculiarities of blood circulation. It was discovered that heat first destroys tumor cells in DNA synthesis phase (S) and hypoxic cells by inhibiting nucleic acid and protein synthesis, destabilizing lysosome and cell membranes. Overheating induces marked impairment of or blocks completely microcirculation due to reduction in pH, deterioration of lactate evacuation and undersupply of oxygen and other vital metabolites to cells. All these characteristics render hyperthermia a promising treatment modality.

At present thermoradiotherapy is successfully used to treat a large number of patients with cancer (melanoma, rectal cancer, head and neck cancer, bone and soft tissue sarcoma, breast cancer).

CRC achieved good results by applying thermoradiotherapy for recurrent rectal cancer. The cases were stratified into two groups. Group 1 consisted of 74 patients undergoing radiotherapy in combination with local electromagnetic hyperthermia. Group 2 (28 cases) received radiotherapy alone due to refusal of local hyperthermia or technical reasons. Adenocarcinoma was diagnosed in all the patients except 6 cases with signet ring-cell carcinoma. Radiotherapy was started with single doses 4-5 Gy twice a week up to a total dose 30-32 Gy (40 Gy as delivered at 2 Gy daily 5 times a week) in all the cases. After a two-week interval we evaluated treatment results. Radiotherapy in inoperable

жающими тканями, обусловленного особенностями кровотока в них, наблюдается повышенная термopopapaeaeмoсть опухолевых клеток. Было установлено, что тепловое излучение непосредственно разрушает в первую очередь клетки, находящиеся в фазе синтеза ДНК (S) и в состоянии гипоксии. Оно ингибирует синтез нуклеиновых кислот и белков, дестабилизирует мембраны лизосом и клеток. Перегревание вызывает резко выраженное нарушение, вплоть до прекращения, микроциркуляции, ведет к снижению pH, ухудшению оттока лактата и к снижению снабжения клеток кислородом и другими необходимыми метаболитами. Все это делает гипертермию обнадеживающим компонентом лучевой терапии.

В настоящее время терморрадиотерапия (ТРТ) с успехом используется при лечении большого числа больных злокачественными опухолями (меланомой, раком прямой кишки, новообразованиями области головы и шеи, саркомы костей и мягких тканей, раком молочной железы).

В ОНЦ обнадеживающие результаты были получены при термолучевой терапии больных рецидивным раком прямой кишки. Было прослежено две группы больных. В 1-ю вошло 74 больных, у которых лучевое лечение сочеталось с локальной электромагнитной гипертермией, 2-я состояла из 28 пациентов, которым была проведена только лучевая терапия либо из-за отказа от локального перегревания опухоли, либо из-за технических причин. У всех больных (кроме 6 с перстневидноклеточным раком) опухоль имела строение аденокарциномы. Лучевую терапию у всех больных начинали проводить разовыми дозами 4 — 5 Гр, два раза в неделю до суммарной дозы 30 — 32 Гр (40 Гр, подведенных по 2 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю). После перерыва в 2 нед оценивали эффективность проведенного лечения. При невозможности оперативного лечения продолжалась лучевая терапия в том же режиме до общей суммарной дозы 52 — 56 Гр, подведенных по 2 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю. Локальную гипертермию, используя электромагнитные излучения частотой 915, 460 или 40 МГц, выполняли на обоих этапах лечения спустя 3 ч после каждого сеанса облучения или перед ним. Температуру в опухоли поддерживали на уровне 42,5 — 43 °C в течение 60 — 90 мин. Сроки наблюдения за больными колеблются от 3 мес до 10 лет (см. таблицы)

В результате было установлено, что из 2-й группы более 3 и 5 лет прожили соответственно 11 ± 6 и $6 \pm 4\%$ больных, а из 1-й группы — соответственно 54 ± 6 и $40 \pm 5,7\%$ ($p < 0,001$). Необходимо подчеркнуть, что в 1-й группе у 13 (18%) больных удалось выполнить радикальное удаление рецидивной опухоли после I этапа термолучевого лечения вследствие значительного уменьшения ее объема. Пять лет из них прожили $61 \pm 13,5\%$.

Из 61 больного, которым была проведена только ТРТ, 3 и 5 лет прожили соответственно $48 \pm 6,4$ и $34 \pm 6\%$. Из больных 2-й группы, получивших дозу 60 Гр и более, эти сроки пережили $14 \pm 7,5$ и $7 \pm 5,5\%$ ($p < 0,05$).

Не менее значительные результаты были получены при термолучевом лечении больных саркомами мягких тканей. 138 пациентам с неоперабельными саркомами мягких тканей проведено предоперационное лучевое лечение. У 92 пациентов лучевая терапия сочеталась с локальной гипертермией

cases was continued in the same mode up to an overall dose of 52-56 Gy as delivered at 2 Gy daily 5 times a week. Local hyperthermia was performed using electromagnetic radiation at a frequency 915, 460 or 40 MHz at both treatment stages before or 3 hours after every irradiation session. Tumor temperature was maintained at 42.5-43 °C for 60-90 min. Time of follow-up ranges from 3 months to 10 years.

The 3- and 5-year survivals were $11 \pm 6\%$ and $6 \pm 4\%$ respectively in group 2 versus $54 \pm 6\%$ and $40 \pm 5.7\%$ in group 1 ($p < 0.001$). It should be noted that 13 (18%) patients from group 1 underwent radical surgery after stage I thermoradiotherapy due to considerable decrease in tumor size and $61 \pm 13.5\%$ of them survived 5 years.

Of the 61 patients receiving thermoradiotherapy alone $48 \pm 6.4\%$ and $34 \pm 6\%$ survived 3 and 5 years. The respective survival rates in group 2 receiving 60 Gy or more were $14 \pm 7.5\%$ and $7 \pm 5.5\%$ ($p < 0.05$).

Thermoradiotherapy was also efficient in soft-tissue sarcoma. Preoperative radiotherapy was given to 138 patients with inoperable soft-tissue sarcoma. In 92 cases radiotherapy was combined with local hyperthermia (TRT), 46 patients received radiotherapy (RT) alone. RT was performed twice a week at a single dose 4-5 Gy up to a total dose 30-43 Gy. Local hyperthermia was performed at 460 MHz. Tumor temperature was maintained at 41-45 °C for 60 min. Local hyperthermia was carried out immediately or at 3-4 hours after irradiation. Complete or partial response was detected in 50 cases at 2-3 weeks after TRT versus 12 cases receiving RT alone. Preservation surgery was performed in 46% of the patients receiving TRT as compared to 27% after RT.

Thermoradiotherapy is in the focus of attention of radiation oncologists. Randomized clinical trials are carried out to study overheating effect on deep lying tumors, to find optimal sequences of and intervals between irradiation and heating, heating temperature, number of heating sessions as well as to develop means to increase tumor cell thermosensitivity.

An alternative approach involves the use of agents able to reduce ionizing radiation effect on normal tissues and organs. Russian scientists A.A.Vinson [3], R.V.Strelkova [1], S.P.Yarmonenko [3] developed an original hypoxyradiotherapy modality. It was found that gas hypoxic mixtures containing 8-10% of oxygen and 90-92% of nitrogen ameliorate considerably the damaging effect of ionizing radiation in animals without increasing radioresistance of transplanted

Таблица

Результаты лечения больных рецидивным раком прямой кишки
Results of treatment of patients with recurrent rectal cancer

Группа больных	Число больных, %	Живы и наблюдаются, %	
		3 года	5 лет
1-я	74	54 ± 6	$40 \pm 5,7$
2-я	28	11 ± 6	$6 \pm 4,4$
Patient group	No of patients	3 years	5 years
		Survival, %	

(ТРТ), 46 проведено только облучение (РТ). Лучевую терапию проводили 2 раза в неделю разовой дозой 4 — 5 Гр, суммарно 30 — 43 Гр. Локальную гипертермию осуществляли на аппаратах, работающих с частотой волны 460 МГц. Температура в опухоли в течение 60 мин поддерживалась в пределах 41 — 45 °С. Локальную гипертермию проводили по двум вариантам: непосредственно перед облучением или спустя 3 — 4 ч после лучевого воздействия. Через 2 — 3 нед после ТРТ отмечена полная и частичная регрессия у 50 пациентов, а после РТ — у 12; у 46% больных после ТРТ выполнена сохранный операция, а после РТ — только в 27% случаев.

Анализ данных, полученных в последние годы, показывает, что термолучевая терапия продолжает оставаться предметом пристального внимания многих исследователей, занимающихся радиационной онкологией. При этом идет развертывание рандомизированных клинических исследований с изучением возможностей надежного нагрева глубоко расположенных опухолей, поиском оптимальной последовательности облучения и нагрева, интервалов между ними, температуры нагрева, числа сеансов теплового воздействия, а также с разработкой средств селективного повышения термочувствительности при помощи модифицирующих средств.

Альтернативной стороной проблемы изыскания методов модификации радиочувствительности является поиск средств, ослабляющих повреждающее действие ионизирующих излучений на нормальные ткани и органы. В экспериментальных исследованиях отечественных ученых А. А. Вайсона [3], Р. Б. Стрелкова [1] и С. П. Ярмоненко [3] был разработан оригинальный метод гипоксирадитерапии. Было установлено, что газовые гипоксические смеси, содержащие 8 — 10% кислорода и 90 — 92% азота, значительно снижают побочное действие ионизирующих излучений при локальном и тотальном облучении животных, не повышая радиорезистентность перевитых опухолей. Таким образом, были созданы предпосылки для клинического исследования метода гипоксирадитерапии, позволяющего увеличить противоопухолевую дозу излучения без опасности увеличения числа послелучевых осложнений.

К настоящему времени наибольший опыт клинического использования гипоксирадитерапии накоплен в клиниках России (ОНЦ РАМН, МРНЦ РАМН). Выполненные в них исследования подтвердили экспериментальные данные о преимущественной защите нормальных тканей и органов.

Результаты клинической апробации гипоксирадитерапии в ОНЦ РАМН были получены при предоперационном облучении больных раком желудка и ободочной кишки и при самостоятельной радиотерапии пациентов с забрюшинными новообразованиями. Общие вегетативные лучевые реакции при проведении облучения регистрировалось в 4 раза реже у больных, у которых оно проводилось в условиях общей газовой гипоксии по сравнению с больными, облучавшимися на воздухе (3 ± 2 и $13 \pm 4\%$ соответственно, $p < 0,01$).

Полагаем, что дальнейшие исследования, посвященные использованию газовых смесей, содержащих 8 — 9% кислорода, особенно в сочетании их с другими радиомодификаторами (например, с гипертермией), позволят получить эффективный метод лечения больных с неоперабельными

tumors. These studies made a basis for clinical trial of hypoxyradiotherapy which allowed escalation of antitumor irradiation dose without deteriorating radiation morbidity.

Russian clinics (CRC RAMS, MRRC RAMS) have a great experience of hypoxyradiotherapy for cancer. The treatment results confirmed experimental findings concerning protection of normal tissues and organs.

CRC RAMS performed clinical trial of hypoxyradiotherapy as preoperative treatment for gastric and colonic cancer and as curative treatment for retroperitoneal cancers. General vegetative radiation reactions were encountered 4 times less frequently as compared to irradiation under normal conditions ($3 \pm 2\%$ vs $13 \pm 4\%$, respectively, $p < 0.01$).

Further study of gas mixtures containing 8-9% of oxygen especially in combination with other radiomodifiers (e.g. hyperthermia) will prove the modality more effective and less damaging in treatment of inoperable cases. Cooperative multicenter studies should be carried out to test the method.

Contact Radiation Therapy. There is much interest to contact radiotherapy. This is partially due to appearance of new apparatus providing protection of medical personnel during treatment sessions and application of novel rational fractionation schedules in combination with radiomodifiers (e.g. interstitial hyperthermia using the same conductors as for radioactive sources). Since in contact irradiation the dose covers tumor growth area, and dose intensity gradient reaches maximum in the tumor-normal tissue border interstitial irradiation is mainly used for locally limited lesions as a boost in associated curative radiotherapy or to treat tumor bed after surgical operation. At the CRC the contact radiation therapy, in particular interstitial modalities, are used in association and combination modality treatment for oral mucosal cancer, breast cancer and soft-tissue sarcomas. For instance, local recurrence was only 16% after combination modality treatment of 81 patients with soft-tissue sarcoma consisting of organ preservation surgery with distant and interstitial gamma-therapy [2].

In conclusion, successful treatment for cancer to-day depends to a large degree on improvement of multiple modality therapy involving individualization of treatment regimens. Radiotherapy is mostly empirical which leads to overirradiation or unreasonable refusal of radiotherapy, e.g. in operable rectal cancer. Further research is needed to establish the role of radiotherapy in specific pathological situations.

Many acute problems of clinical radiation oncology may be resolved basing on broad-scale randomized studies performed according to common protocols with participation of both cancer research and treatment centers of Russia.

формами опухолей с меньшим числом лучевых повреждений нормальных тканей. При этом необходима организация кооперативных исследований на базе онкологических учреждений.

Контактная лучевая терапия. В последние годы вновь возрос интерес к контактными методам лучевого

лечения. Это отчасти объясняется появлением нового класса аппаратуры, позволяющей проводить облучение без опасности лучевого воздействия на медицинский персонал, а также возможностью поиска рациональных схем фракционирования в сочетании с радиомодификаторами (например, внутритканевой гипертермией с использованием тех же проводников, по которым вводятся радиоактивные источники). Вследствие того что при контактном облучении дозное поле сосредоточено преимущественно в зоне роста опухоли и градиент мощности дозы оказывается наиболее высоким на границе «опухоль — нормальная ткань», внутритканевое лучевое воздействие в основном применяется при локально ограниченных новообразованиях, в виде «буста» при сочетании куративной лучевой терапии или после оперативного удаления опухоли для облучения ее «ложа». В ОНЦ методы контактной лучевой терапии, и в частности внутритканевый ее вариант, нашли свое применение при разработке методов сочетанного и комбинированного лечения больных раком слизистой оболочки полости рта, молочной железы и саркомы мягких тканей. В частности, наблюдение за 81 больным с мягкоткаными саркомами, у которых комбинированное лечение заключалось в выполнении органосохранных операций с использованием дистанционной и внутритканевой гамма-терапии, позволило получить только 16% местных рецидивов.

В заключение необходимо отметить, что на данном уровне развития онкологии успехи в лечении в основном определяются совершенствованием мультимодальной терапии, в которой используются положительные моменты вида лече-

ния у конкретного больного. Радиотерапия во многом является эмпирической, в чем можно убедиться при рассмотрении вопросов, связанных с фракционированием. Ее роль во многих ситуациях оценивается неадекватно, что приводит иногда к неоправданно чрезмерному облучению больных или, наоборот, к необоснованному отказу от него, например при операбельном раке прямой кишки. Поэтому продолжается клинический поиск по расширению наших знаний о фактическом месте радиотерапии в конкретных лечебных ситуациях.

Полагаем, что многие острые вопросы клинической радиационной онкологии в настоящее время могут разрешаться на основании широкого внедрения рандомизированных исследований по единому протоколу с привлечением не только научно-исследовательских учреждений, но и практических онкологических диспансеров России.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Стрелков Р. Б. // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований — Обнинск, 1984. — С. 14—20.
2. Цихисели Г. Р. Радиохирургическое лечение сарком мягких тканей: Автореф. дис. (д-ра мед. наук. — М., 1993.
3. Ярмоненко С. П., Конопляников А. Г., Вайнсон А. А. Клиническая радиобиология. — М., 1992.
4. Edsmyk F., Anderson L., Esposti P. et al. // Radiotner. Oncol. — 1985. — № 4. — P. 197—203.

Поступила 05. 11. 97/Submitted 05. 11. 97