



Title	悪性腫瘍の放射線治療と腫瘍母地との関連性に関する実験的研究
Author(s)	中塚, 春夫; 武内, 徹一; 越智, 宏暢
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(8), p. 999-1006
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16580
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

悪性腫瘍の放射線治療と腫瘍母地との関聯性 に関する実験的研究

大阪市立大学医学部放射線医学教室（主任 藤野守次教授）

中塚 春夫・武内 徹一・越智 宏暢

（昭和41年9月20日受付）

Experimental Studies on the Correlationship between Tumor Bed and Radiation Therapy

by

Haruo Nakatsuka, Tetsuichi Takeuchi and Hironobu Ochi

Dept. of Radiology, Osaka City University School of Medicine

(Director: Prof. M. Fujino)

Several experimental studies concerning the relationship between the tumor bed and radiation therapy were performed using Ehrlich ascites tumor in mice.

After pretransplantation irradiation of the tumor bed the implant of the Ehrlich ascites tumor cells showed delayed onset of palpable tumor nodule and slow growth. The histological examination revealed inability to produce new blood vessels in the tumor and the surrounding connective tissue at the preirradiated tumor bed.

The slow growing tumor in such a irradiated tumor bed showed increased resistance to the radiation treatment.

The localized irradiation of the all tissue surrounding the tumor, while the tumor itself were shielded with lead, resulted in slight inhibitory effect on the growth of the implanted tumor.

Following preirradiation injection of phenylephrine (one of a vasoconstricting agents) in the tissue surrounding the tumor resulted in the reduced radio-sensitivity of the tumor and tumor bed.

In view of these experimental results the significance of the tumor bed in radiation treatment of malignant tumors was discussed.

はじめに

悪性腫瘍の放射線治療の飛躍的向上をはかるためには、物理学的諸問題の解決と共に、放射線生物学との関聯性において治療法の発展をはかることが重要である。放射線治療に際しては腫瘍母地も同時に照射されるので、腫瘍母地と腫瘍自身との関聯性が重要であることは云うまでもない。したがって、放射線治療と腫瘍母地との関聯性については古くから問題とされてきてきたが、なお多くの問題点を残している。そこで、われわれも、

新たな観点より、この問題につき次のような実験をここみ、その問題点につき考察を加えてみた。

I 腫瘍母地に対するX線照射の腫瘍移植に及ぼす影響

A. 実験方法

使用動物としては、Na 2 純系マウス、雄性、体重20g前後を用いた。使用した腫瘍は、hypotraploid のエールリツヒ癌、マウス下肢大腿内側に、移植7日後のマウス腫瘍腹水0.05cc（腫瘍細胞数約400万個）を皮下移植する。その移植腫瘍

の発育は一定の部位に移殖する手技に熟練すれば一定の発育曲線を示し、左右同時に移殖するときには左右の発育曲線はよく一致する。腫瘍の発育状況を横径×縦径によつて表わした。腫瘍のX線照射には、マウスの片側下肢のみを露出し、他の部分を厚さ4mmの鉛板にて被覆した。X線照射条件は、東芝製TX 200KV, 20mA, 濾過板, Cu 0.5mm+Al 0.5mm, 半価層 Cu1.15mm, 皮膚焦点間距離24cm, 線量率 140R/min.

B. 実験成績

腫瘍移殖部位を一定にし、移殖手技に熟練と共に、移殖腫瘍は一定の発育曲線を示すようになった。

左右に同時に同じ腫瘍腹水より移殖した場合の腫瘍の発育曲線では、左右移殖腫瘍の発育の差は、マウスの個性差による発育の差よりも少ないと云う成績が得られた。

次に、予め2000RX線照射を行なつたのち、直後、3、24、48時間、1、2週間、1、2、3ヵ月後に照射部位に腫瘍を移殖し、同時に反対側の非照射部位に移殖した腫瘍と、その発育状態を比較してみた。その結果、照射部位と非照射部位の移殖腫瘍の発育には著明な差があつた。すなわち、照射側では移殖部位に腫瘍を触知し得るに至るまでの期間は著明に遅延し、発育も著明に抑制される。

このような照射部位における移殖腫瘍の発育抑制効果と照射後の期間との関聯性を表わすため、移殖一ヵ月後の腫瘍発育比と、照射後移殖までの期間とを表にしたのが第1表である。

$$\text{腫瘍発育比} = \frac{\text{照射側腫瘍面積}}{\text{対照側腫瘍面積}} \times 100\%$$

すなわち、腫瘍母地に対してX線照射を行ない、照射直後より1ヵ月間にわたる間において腫瘍を移殖した場合、その左右の腫瘍発育比は20～30%で抑制効果が著明であるが、2～3ヵ月後になると60～70%と抑制効果がおとろえてくる。照射1週間後に移殖した腫瘍の発育曲線を一例として第1図に掲げた。

次に照射線量と照射部位の移殖腫瘍発育抑制効果との関聯性に関する実験結果を第2表に示す。

Table 1 Growth ratio of Ehrlich tumor at the irradiated tumor bed and non-irradiated tumor bed transplanted in varying interval after irradiation.

$$\text{growth ratio} = \frac{\text{tumor area at the irradiated tumor bed}}{\text{tumor area at the non-irradiated tumor bed}} \times 100\%$$

Time after irradiation (2000R)	Growth ratio (%) (1 month after transplantation)
0 hours	26.5±14.5
3 hours	30.3±15.7
24 hours	20.2± 8.9
48 hours	20.0± 9.9
1 week	28.1± 7.6
2 weeks	18.6±11.9
1 month	23.9±12.7
2 monthsh	71.6±39.1
3 months	65.6±30.0

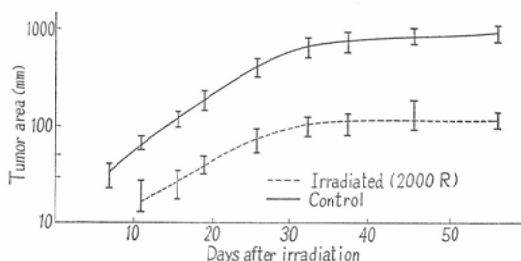


Fig. 1 Growth curves of subcutaneously transplanted Ehrlich tumor at the irradiated tumor bed. (pretransplantation irradiation of 2000R, 1 week before)

Table 2 Growth ratio of Ehrlich tumor at the irradiated tumor bed and non-irradiated tumor bed in varying dose of irradiation.

Irradiation dose (R) at the tumor bed	Growth ratio (%) (1 month after transplantation)		
	Time after irradiation		
	24 hours	1 week	1 month
500	77.5±37.8	77.8±44.6	82.3±40.2
1000	53.4±25.6	34.4±15.7	33.3±13.6
2000	20.2± 8.9	28.1± 7.6	23.9±12.7

2000R照射後1ヵ月にわたり抑制効果が最も著明であり、1000R照射では、その効果やや劣り、

Table 3 Titration of Ehrlich ascites tumor cells inoculated into the irradiated and non-irradiated tumor bed. The tumor cells were transplanted 48 hours after irradiation of tumor bed. The tumor incidence was scored at 3 months.

Number of cells inoculated	Tumor incidence (%)	
	Irradiated tumor bed	Non-irradiated tumor bed
40000	60	100
4000	0	100
400	0	0
40-	0	0

500R照射では、抑制効果は著明でなくなる。

次に移植細胞数が異なると、移植率にどのような影響を与えるか検討してみた。移植後3カ月間にわたり観察、その成績を第3表に示す。すなわち、移植細胞数が40又は400個では、腫瘍の発育は3カ月間には見られない。4000個では、照射側には腫瘍は発育せず、非照射部位には発育する。

40000個では、非照射側にも移植陽性率が高まる。

C. 組織学的所見

上述同様の実験を行ない、照射部位移植の腫瘍および非照射部位移植の腫瘍を経的に採取して、ヘマトキシリン-エオジン染色による組織学的検査を行なった。

エールリツヒ癌皮下移植24時間後では腫瘍細胞の分裂が見られ、腫瘍の周辺には顆粒白血球、リ

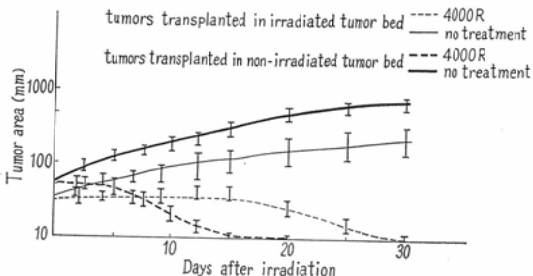


Fig. 2 Radiation sensitivity of Ehrlich tumor transplanted in the irradiated tumor bed and non-irradiated tumor bed. Growth curves of these tumors following X-irradiation of 4000R.

ンパ球様小円形細胞の浸潤が軽度認められた。X線照射部位と非照射部位における所見には大差は認められなかった。移植3日後においても、両部位における所見に大差は認められなかった。移植6日後に至ると、非照射部位においては第7図に見られるごとく、腫瘍細胞の増殖があり、腫瘍周辺の間質には線維細胞の増加、血管の新生が認められ、一部腫瘍内にも血管様構造が認められた。これに反して、照射部位においては第8図のごとく、腫瘍細胞の変性壊死が殊に中心部において著明で、周辺部に腫瘍細胞が生き残っているような状態を示し、腫瘍周辺の線維細胞の増加も僅かで、血管の新生もあまり認められなかった。腫瘍内にも血管様の構造は認められなかった。10日、14日後に至ると、照射部位と非照射部位における上述のような相違が著明に認められた。照射1カ月後にいたると、照射部位移植腫瘍細胞の増殖と、その腫瘍周辺の間質内の血管の新生も見られるようになったが、非照射部位に比して僅かしか認められなかった。

II X線照射部位に移植した腫瘍のX線感受性

上述のごとく、予めX線照射部位に移植した腫瘍の発育は遅延する。このような発育不良の状態の腫瘍のX線感受性はどうか次のような実験を行なった。すなわち、片側下肢に2000R照射後、エールリツヒ癌細胞約400万個を皮下移植し、移植腫瘍がある一定の大きさ（約 $5 \times 5 \text{ mm}^2$ ）に発育してから2000Rまたは4000Rを照射し、照射後腫瘍の面積を計測した。その腫瘍の発育曲線を第2図に示す。対照側の腫瘍の放射線による腫瘍の縮小

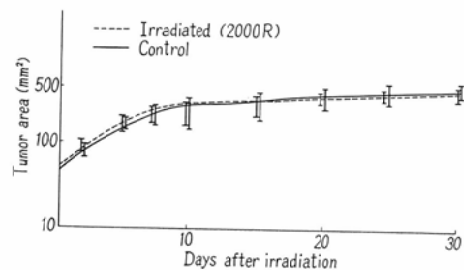


Fig. 3 Growth curves of subcutaneously transplanted Ehrlich tumor following irradiation of the surrounding area.

Table 4 Survival rate following X-ray treatment (4000R) of Ehrlich tumor transplanted in irradiated and non-irradiated tumor bed.

Tumor bed	Irradiation dose	Survival/Number of animals
Transplanted in irradiated tumor bed	4000R	3/10
Transplanted in non-irradiated tumor bed	4000R	9/10
Transplanted in irradiated tumor bed	non-irradiation	1/10

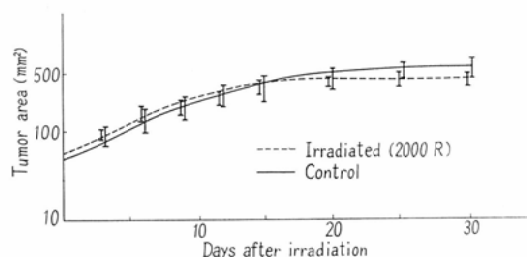


Fig. 4 Growth curves of intracutaneously transplanted Ehrlich tumor following irradiation (2000R) of the tumor bed.

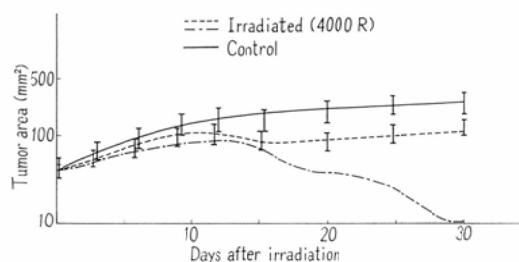


Fig. 5 Growth curves of intracutaneously transplanted Ehrlich tumor following irradiation (4000R) of the tumor bed.

に比し、前照射部位移植腫瘍では照射後の腫瘍の縮小は遅延し、消失し難い。

上記と同じ実験をマウスの片側大腿部のみに移植して行ない、X線照射後5カ月間にわたり致死率を観察した結果は第4表のごとくである。すなわち2000R照射部位移植エールリツヒ癌に対して4000R照射後のマウスの生存率は高いが、非照射部位移植マウスの生存率は低い。

III 腫瘍周辺のX線照射の腫瘍発育に及ぼす影響

悪性腫瘍X線治療に際しては腫瘍周辺の正常組織も照射されるが、この照射された正常組織の腫瘍自身に対する影響が問題となる。そこで、A群については、マウス下肢に移殖後、直径7mm前後に発育してのち腫瘍表面を3mmの鉛板で遮蔽し、その周辺のみX線照射(2000R)を行ない、対照側の移植腫瘍の発育と比較してみた。A群においては腫瘍の周囲は照射されるが、その下床は照射されない。B群については、もつとも皮下結合組織のゆるい背部の皮内に腫瘍を移植し、腫瘍の直径が7mm前後に発育してのち、この腫瘍をつまみ上げて固定し、照射に際してはこのつまみ上げた腫瘍を遮蔽し、腫瘍の下床にあたる部分に照射(2000R)を行なった。この際、腫瘍に対する血流を阻害しないように留意した。

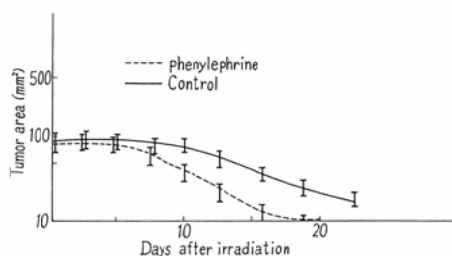


Fig. 6 Growth curves of intracutaneously transplanted Ehrlich tumor following irradiation (4000R) after preirradiation injection of phenylephrine into the tissue surrounding the tumor.

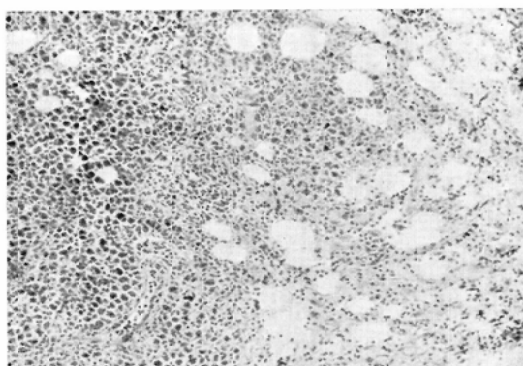


Fig. 7 Ehrlich tumor 6 days after subcutaneous inoculation in the non-irradiated tumor bed.



Fig. 8 Ehrlich tumor 6 days after subcutaneous inoculation in the irradiated (2000R) tumor bed.

A群およびB群の腫瘍の発育曲線は第3—5図のようになった。すなわち、A群においては、照射群の間にはほとんど差を認めないが、B群においては、4000R照射群における腫瘍の発育は2週間以後に軽度に抑制された。腫瘍が著明に縮小し、ほとんど消失に至った1例もあった。

IV 腫瘍周辺に phenylephrine を注射した場合の放射線感受性

エールリツヒ癌をマウス背部皮内に移植後、腫瘍の直径が7mm~10mmに達してのち、腫瘍の下床および周囲に塩酸フェニレリン(ネオシネジン(興和)) 0.1mgを注射し、注射5~10分後に腫瘍に対し4000RのX線照射を行ない、腫瘍の縮小状況および周辺の皮膚反応を観察した。その腫瘍の発育曲線は第6図のようであった。すなわち、投与群においては周辺の脱毛、浮腫、潰瘍、などの皮膚障害はかなり著明に軽減されたが、腫瘍の縮小の程度も非投与の対照群に比し低下し、X線感受性の低下していることが認められた。

V 考察

Frankle, Kimball²⁾ (1914) が、はじめて照射部位に対するマウス乳癌移植が抑制されることを報告している。Murphy および中原¹⁰⁾ (1921) は、皮膚紅斑量を照射した皮膚は癌の移植に対して抵抗性を得ると報告している。また、中原⁹⁾ (1923) は予めマウスのX線照射を行なった皮膚に腺癌を移植するときは、腫瘍細胞が変性に陥ることを認めている。Vermund¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ ら (1955,

1956, 1958) は、X線照射48時間後に照射部位に乳癌を移植し、移植乳癌の触知可能になるまでの期間の遅延、発育率の低下、動物の生存期間の延長を認めている。

われわれの実験では、マウスのエールリツヒ癌を用い、X線照射を行なった部位に移植した際の腫瘍の発育に及ぼす影響につき、照射線量および照射後の有効期間につき検討した。結果は、500Rではあまり抑制効果なく、1000Rではかなり抑制効果が認められ、2000Rでは抑制効果は著明であった。照射後2~3カ月経過すると抑制効果は減弱してくることが判った。さらに組織学的変化を検討したところ、照射部位に移植した腫瘍では毛細血管の発育が極めて不良であることが判明した。エールリツヒ癌腹水の移植の場合には血管を伴っていない故、皮下腫瘍の毛細血管はすべて宿主の方から新生される筈である。ところがX線照射部位において血管新生の阻害される事実に関してはかなりの文献がある。Takahasi¹⁴⁾ (1930) は、ラツテを用いラジウム照射部位では切傷回復に際しての毛細血管の新生が障害されることを報告している。Merwin⁷⁾ ら (1950) は transparent chamber 法を用い、マウス乳癌を観察した。移植後2~8日、平均5.2日で移植腫瘍の血管新生がはじまつたと報告している。2000~3000Rを照射した部位に腫瘍を移植した場合には、腫瘍内の血管新生は僅かであり、非照射部に移植した場合のような豊富な血管網が出来ないと述べている。Merwin⁸⁾ ら (1955) はまた、マウスの1500R照射部位に火傷による血管傷害を起こさせたところ、その部の血管新生は阻害され、また照射部位に針金を刺入すると、それをとりかむ血管新生までの期間が延長したと報告している。Grillo⁹⁾ (1963) は、モルモットの創傷の回復に際して照射部位では、線維芽細胞や毛細血管の内皮細胞の増殖が抑制されていることを³Hサイミジン負荷実験により認めている。

このようにX線照射部位での血管新生の阻害が認められているが、われわれの実験における組織学的所見によつて腫瘍移植に際しても、腫瘍に対

する栄養血管の新生が阻害されているのを見出した。このようにX線照射部位では腫瘍細胞が宿主に定着するための間質の形成や栄養血管の新生が阻害された結果、移植腫瘍の発育が遅延するのであらうと思われる。

このような血管新生の阻害された移植腫瘍では、血流もわるく酸素も不足していると推測される。したがって、このような酸素欠乏状態の腫瘍は放射線に対する感受性が低下していると考えられる。実際にこのような状態の腫瘍にX線照射を行なったわれわれの第2実験の実験成績で、この推定を裏付けるような感受性の低下が認められたのであった。すなわち、予め照射を受けた腫瘍母地に移植された発育の遅れている腫瘍に対して、4000Rの局所照射を行なうと、腫瘍の縮小が遅々としているのみでなく、担癌マウスの5カ月間における生存率は著明に減少したのであった。

一度放射線治療を行なった部に残存した腫瘍や再発した腫瘍は、2回目の放射線治療に対して抵抗性を示すことは臨床的に周腫の事実であるが、この抵抗性を示す原因は、腫瘍細胞自身よりもむしろ腫瘍母地の変化によるところが大であると考えられる。すなわち、われわれの実験でも明らかごとく、放射線照射を受けた母地に発育した腫瘍では栄養血管の新生が不十分で、酸素不足の状態にあり、したがって腫瘍の放射線感受性も低下することが考えられる。文献によれば、Windholz¹⁸⁾ (1947) も癌の放射線に対する耐性獲得につき論じ、放射線による腫瘍母地の変化は腫瘍に影響を与えるので、残存腫瘍や再発腫瘍の放射線感受性低下を来すのであろうとの意見を述べている。Nice¹¹⁾ (1957) も、マウスのリンパ肉腫の放射線耐性につき研究し、照射により耐性になった腫瘍を新しい腫瘍母地に移植するときは放射線耐性を示さないことを認め、腫瘍細胞自身の耐性よりも腫瘍母地の関与するところの大であることを認めている。

次に悪性腫瘍の放射線治療に際して、腫瘍細胞自身に対する放射線効果の他に、照射された周囲の健康組織からの腫瘍に対する影響が問題にな

る。この点について、Hoffmann⁴⁾ (1954, 1955) らは、ラツテにつき健康な組織または腫瘍組織に、X線照射すると非照射の腫瘍の退行現象が認められたと報告している。Adam, Yenprapine¹⁾ は、マウスのエールリツヒ癌を用い、腫瘍の周囲にX線照射を行なった結果、腫瘍の発育は抑制されないで、むしろ促進されたと報告している。Russ, Scott¹²⁾ はラツテのJensen肉腫を用い、腫瘍周囲にX線照射を行ない、腫瘍の発育を抑制し得たと報告している。Jolles⁸⁾ (1958) らは、節照射に関する研究の結果、放射線によりある種の物質が生成されることが節効果に役立っていると述べ、1961年⁹⁾には、この因子に対してstromatexと名付け、この物質を家鶏、及びマウスの線維芽細胞の培養組織に加えると分裂像が阻止されたと報告している。しかし、この有効物質も照射後90分以上経過すると、照射組織より採取出来なくなると云う。

われわれの実験では、腫瘍の平面的な周囲のみにX線照射した場合には、腫瘍の発育にあまり影響を与え得なかつたが、腫瘍の下床を含めて、すなわち栄養血管の存在する皮下組織を含めて照射を行なうと、腫瘍の発育にある程度の影響を与えることが出来た。上述のごとく、腫瘍周囲の組織においてstromatexのような何等かの物質が生成され、その物質により腫瘍の発育が障害される可能性が考えられる。しかしこの場合にはstromatexのごとく、その作用は一過性で、腫瘍に対する影響も即効性であらうと考えられる。しかし、われわれの実験結果では、即効性の効果はなく、しかも腫瘍の下床も含めて照射しなければはつきりした効果は認められなかつた。そこで、われわれの実験結果の作用機転として考えられるのは、前実験の考察において論じたごとく、血管に対する放射線により、血管傷害の結果腫瘍の増大がある限度に達すると、その発育は抑制されるに至るのであろう。われわれの実験で腫瘍の周囲のみ照射したA群では腫瘍の発育に影響がなかつたが、腫瘍の下床を含めて照射したB群では、照射後2週間

以上して腫瘍の発育が最大限に近づく頃に、非照射群との間に腫瘍の大きさに差が見られるに至ることは、腫瘍の栄養に関与する血管およびその新生に障害があるためであろうと考えられる。

第4実験においては、腫瘍周囲の皮下組織などに phenylephrine を局所投与することによりそれらの組織の血流を阻害し、酸素不足に陥らしめ、その結果周囲皮膚などの放射線障害を軽減しようと試みたのである。その結果、皮膚障害は軽減されたが、腫瘍自身の放射線感受性も低下した。この理由は恐らく腫瘍の栄養血管まで phenylephrine により収縮し、腫瘍自身の血流も阻害されたためであろう。この点についてはなお実験を加えていきたいと思っている。

VI むすび

以上われわれの実験結果によれば、マウスのX線照射部位にエールリツヒ癌を移植すると、その着床が困難となる。また、移植後発育が開始されるまでの潜伏期は延長され、発育も遅れる。組織学的所見によれば、X線照射部位においては、腫瘍に対する栄養血管の新生が著明に障害されていることが認められた。また、このような予め照射された母地に移植された腫瘍のX線感受性は著明に低下していることを認めた。

移植腫瘍の着床後、腫瘍の周辺を、下床を含めて完全に照射すると腫瘍の発育をある程度抑制するが、下床を含めないで照射した場合には影響をおよぼし得なかつた。また、腫瘍の周辺に（下床を含めて）血管収縮剤である phenylephrine を注射するときには、腫瘍のX線感受性および周辺の皮膚の感受性は低下した。

このような腫瘍母地とX線照射との関聯性に関する研究結果について、実際の悪性腫瘍のX線治療との関聯について考察を加えた。

稿をおえるにのぞみ恩師藤野教授の御指導、御校閥に感謝いたします。

文 献

- 1) Adam, W., Yenprapine, C.: Experimentelle Untersuchungen über die Wachstum beeinflussung des Ehrlich-tumors der Maus durch Röntgenbestrahlung der Tumorumbgebung. Strahlenther. 120 (1965), 254—260.
- 2) Frankle, O., Kimball, C.P.: Über die Beeinflussung von Mause Tumoren durch Röntgenstrahlen. Wien. Klin. Wchnschr. 27 (1914), 1448—1450.
- 3) Grillo, H.C.: Origin of fibroblasts in wound healing: an autoradiographic study of inhibition of cellular proliferation by local X-irradiation. Ann. Surg. 157 (1963), 453—467.
- 4) Hoffmann, M., Matschke, S.: Dritte Mitteilung zur Frage einer indirekten Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Walker Karzinom der Ratte. Strahlenther. 97 (1955), 594—598.
- 5) Jolles, B., Greeing, S.: Studies of indirect radiation effects with skin grafting experiments and colorimetric estimation of erythema. Brit. J. Radiol. 31 (1958), 136.
- 6) Jolles, B., Remington, M., Simon-Reuss, I. Indirect radiation effects and diffusible factors in irradiated tissue (stromatex) Act. Radiol. 55 (1961), 57—64.
- 7) Merwin, R.M., Algire, G.H., Kaplan, H.S.: Transparent chamber observations of the response of a transplantable mouse mammary tumor to local roentgen irradiation. J. Nat. Can. Inst. 11 (1950), 593—622.
- 8) Merwin, R.M., Hill, E.L.: Effect of local roentgen irradiation of the formation of new capillaries after injury. J. Nat. Can. Inst. 15 (1955), 1031—1037.
- 9) Murphy, J.B., Hussey, R.G., Nakahara, W., Strum, E.: Studies on X-ray effects. J. exptl. Med. 33 (1921), 299—313.
- 10) Nakahara, W.: Studies on X-ray effect. J. exptl. Med. 38 (1923), 309—314.
- 11) Nice, C.M.: Development and transplantation of locally radioresistant mouse lymphoma. Am. J. Roentgenol. 78 (1957), 831.
- 12) Russ, S., Scott, G.M., Growth of tumors in tissues exposed to X-rays and radium. Brit. J. Radiol. 32 (1927), 289—295.
- 13) Stenstrom, K.W., Vermund, H., Mosser, D. G. and Marvin, J.F.: Effects of Roentgen irradiation on the tumor bed. 1. The inhibiting action of local pretransplantation roentgen irradiation on the growth of mouse mammary carcinoma. Radiation Res. 2 (1955), 180—191.
- 14) Takahashi, T.: The action of radium upon the formation of blood capillaries and con-

- nective tissue. Brit. J. Radiol. 3 (1930), 439—445.
- 15) Vermund, H.: The significance of the tumor bed reaction in the radiation treatment of malignant tumors. Am. J. Roentgenol. 82 (1959), 678—687.
- 16) Vermund, H., Stenstrom, K.W., Mosser, D. G., Johnson, E.A.: Effects of roentgen irradiation on the tumor bed. Part II. Radiation Research 5 (1956), 354—364.
- 17) Vermund, H., Stenstrom, K.W., Mosser, D. G., Loken, M.K.: Effects of roentgen irradiation on tumor bed Part III. Radiation Res. 8 (1959), 22—31.
- 18) Windholz, F.: Problems of acquired radioresistance of cancer. Radiology 48 (1947),
-