

APŽVALGINIAI STRAIPSNIAI

Vėžio išorinis spindulinis gydymas Dabartis ir ateities perspektyvos

Konstantinas Povilas Valuckas, Eduardas Aleknavičius, Mindaugas Grybauskas
Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: spindulinė terapija, konforminė radioterapija, moduluojamo intensyvumo fotonų radioterapija, chemospindulinis gydymas.

Santrauka. Vienas dažniausiai taikomų metodų onkologinėms ligoms gydyti yra spindulinė terapija (radioterapija). Spindulinio gydymo metu realizuojamos spindulių dozės dydį riboja šalia naviko esančių sveikų audinių jautrumas jonizuojančiajai spinduliutei.

Per pastaruosius 50 metų spindulinio gydymo metodikos buvo nuolat tobulinamos. Pagrindinis tokio tobulinimo tikslas – sukurti metodikas, kurias naudojant būtų galima realizuoti radikalią jonizuojančių spindulių dozę į naviką (taikinį), kartu minimaliai apšvitinti sveikus audinius ir taip išvengti su gydymu susijusių komplikacijų.

Sparti pažanga kuriant naujus švitinimo aparatus ir naujos vaizdo išgavimo technologijos suteikia galimybę tiksliau įvertinti naviko lokalizaciją, jo dydį, išplitimą, tiksliau suplanuoti spindulinį gydymą ir realizuoti didesnes švitinimo dozes. Ši nauja, ypač tiksli, spindulinės terapijos metodika vadinama trijų išmatavimų konformine spinduline terapija.

Konforminė radioterapija, kai navikas (taikinis) naudojant daugialapę kolimatorių arba individualius blokus, apšvitinamas ypač tiksliai, naudojama nuo XX amžiaus devintojo dešimtmečio. Tobulesnis šios metodikos variantas yra moduluojamo intensyvumo radioterapijos metodikos sukūrimas. Naudojant šią metodiką, galima realizuoti skirtingo dydžio spindulių dozę švitinimo lauko skirtingose zonose.

Išvadas

Tikėtina, kad jau greitai bus sukurti gydymo metodai, kuriais bus galima visiškai sunaikinti vėžines ląsteles, tačiau kol kas vėžio gydymo metodai dar nėra toboli.

Vienas dažniausiai taikomų metodų onkologinėms ligoms gydyti yra radioterapija, kurios sparti pažanga ir naujos vaizdo išgavimo technologijos (spiralinė kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija, pozitronų emisijos tomografija) suteikia galimybių daug tiksliau įvertinti navikinio proceso (naviko arba taikinio) lokalizaciją, naviko dydį ir jo santykį su šalia esančiais sveikais audiniais/organais.

Spindulinio gydymo dozę riboja šalia naviko esančių sveikų audinių tolerancija jonizuojančiajai spinduliutei. Per pastaruosius 50 metų spindulinio gydymo metodikos buvo sparčiai tobulinamos, ypač gydymo planavimo bei dozės realizavimo. Pagrindinis

tokių pastangų tikslas – realizuoti radikalią jonizuojančių spindulių dozę į naviką (taikinį), kartu minimaliai apšvitinti sveikus audinius ir taip išvengti su gydymu susijusių komplikacijų.

Spindulinio gydymo veiksmingumą galima padidinti dviem būdais:

1. Realizuoti didesnes dozes į naviką ir sumažinti apšvitinamų sveikų audinių apimtį. Ši strategija apima ne tik spindulinio gydymo planavimo ir dozės realizavimo technologijų tobulinimą, bet ir tikslesnį naviko anatominių ribų nustatymą.
2. Pakeisti sveikų audinių ir vėžinių ląstelių jautrumą jonizuojančiam poveikiui, panaudojant fizinius, cheminius, biologinius faktorius arba medžiagas, genetines arba kitas technologijas.

Jonizuojančių spindulių poveikis

Ląstelių atsakas į jonizuojančių spindulių poveikį, o kartu ir gydymo veiksmingumas, priklauso nuo

naviko radiojautrumo, oksigenacijos laipsnio, proliferacijos, ląstelių ciklo fazės (persiskirstymo), gebėjimo pašalinti subletalus ir potencialiai letalius pažeidimus, suminės dozės bei vienkartinės dozės ir daugelio kitų faktorių.

Vienas svarbesnių jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio mechanizmų yra susijęs su DNR pažeidimu, kurį sukelia laisvieji deguonies radikalai (deguonies efektas).

Maždaug iki 100 μm nuo kapiliaro sienelės nutolusios ląstelės yra gerai ar pakankamai oksigenuotos. Ląstelės, esančios 100–150 μm atstumu, yra blogai oksigenuotos (hipoksijos zona), o esančios toliau kaip už 150 μm – anoksijos ar nekrozės zonoje, todėl jų jautrumas jonizuojančių spindulių poveikiui esti sumažėjęs. Naviko viduje visada esama hipoksijos ir anoksijos zonų (net ir labai mažuose navikuose), todėl deguonies efektas tampa svarbiu faktoriumi, kuris lemia spindulinės terapijos veiksmingumą.

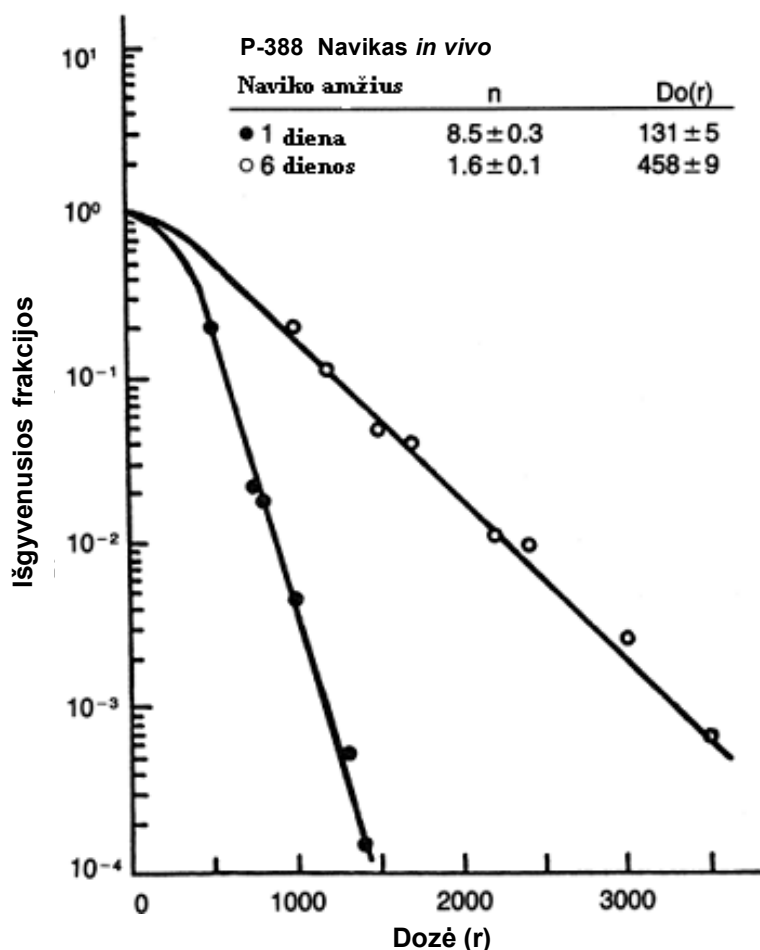
Pirmasis deguonies įtaką sistemingai ištyrė J. C. Mottram (1), o XX amžiaus penktajame dešimtmetyje

ją aprašė J. Read (2) ir J. H. Gray (3). Pirmame paveiksle pateikiamos ląstelių išgyvenimo kreivės, paveikus jonizuojančiais spinduliais, esant aerobinėms ir hipoksinėms sąlygoms (4).

Ląstelės, kurios išlieka gyvybingos po pirmos jonizuojančių spindulių dozės (kelių dozių) dažniausiai esti hipoksinėje aplinkoje. Jeigu gydymas veiksmingas ir navikas mažėja, tai normalizavusis ar pagerėjus kraujotakai, vyksta hipoksinių zonų oksigenacija (re oksigenacija) (5), todėl, ilginant gydymo laiką, galima sumažinti neigiamą hipoksijos poveikį.

Kitas būdas, kurį naudojant galima sumažinti neigiamą hipoksijos įtaką, yra hiperfrakcionavimas, kai spindulinė terapija atliekama taikant 0,5–1,0–1,2 Gy dozes, skiriant jas 2–3 kartus per dieną (6). Laikotarpis tarp frakcijų turėtų būti ne mažiau kaip šešios valandos. Per šį laiką dauguma sveikų audinių ląstelių regeneruoja subletalus ar potencialiai letalius pažeidimus (7, 8).

Pakankamai efektyvus būdas, kurį naudojant galima sumažinti hipoksijos įtaką, yra ir didelio linijinio



1 pav. Ląstelių išgyvenimo, paveikus mažo linijinio energijos perdavimo jonizuojančiais spinduliais, kreivės, esant aerobinėms ir hipoksinėms sąlygoms (4)

energijos perdavimo dalelių neutronų, lengvųjų jonų naudojimas gydymui. Nustatyta, kad, norint pasiekti tokio paties biologinio efekto hipoksiniuose audiniuose, reikia 2,5–3,0 kartus didesnių dozių negu apšvitinant gerai oksigenuotus audinius. Jei naudojamos didelio linijinio energijos perdavimo dalelės (neutronai, lengvieji jonai), šis santykis yra 1,6.

Spindulinės terapijos galimybės

Šiuolaikinių spindulinės terapijos metodikų sukūrimui didelės įtakos turėjo tobulesnės diagnostinės technologijos, kurias naudojant galima tiksliau nustatyti naviko ribas ir jo santykį su sveikais audiniais (9). Šiandien diagnostinė kompiuterinė tomografija yra neatskiriama spindulinio gydymo planavimo sudėtinė dalis. Papildomai atlikta pozitronų emisijos tomografija dažnai suteikia patikslinančios informacijos, kuria remiantis galima tiksliau nustatyti naviko ribas.

Kiti vizualizavimo metodai: radionuklidinė kompiuterinė tomografija, pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso ir pozitronų emisijos tomografija įgalina gauti informacijos ne tik apie naviko ir audinių anatomiją, bet ir funkcinę būklę. Remiantis tokiais duomenimis, galima dar tiksliau apibrėžti naviko ribas, be to, gaunama informacijos apie naviko ląstelių koncentraciją (tankį) atskirose zonose (10, 11).

Tobulėjant naviko vizualizavimo technologijoms, galima tikėtis ir genetiškai pagrįstų technologijų tobulėjimo, kurias naudojant galima bus sudaryti individualizuotą gydymo planą atsižvelgiant į navikinių ląstelių tankį bei ląstelių, esančių lėtinės ir ūminės hipoksijos būklės, kiekį (12, 13).

Norint, kad spindulinis gydymas būtų sėkmingas, būtina kasdien švitinant tiksliai atkurti paciento kūno padėtį ir švitinimo laukus, kurie buvo nustatyti planuojant spindulinį gydymą. Tam naudojamos įvairios fiksavimo sistemos (kaukės, vakuminiai čiužiniai, padėklai ir t. t.).

Švitinimo laukams patvirtinti atliekamas spindulinio gydymo plano patikrinimas. Norint užtikrinti planuotų ir švitinamų laukų atitikimą, sukurti elektroniniai švitinimo laukų vizualizavimo prietaisai, kuriuos naudojant švitinimo metu galima užfiksuoti paciento anatominių struktūrų padėtį bei švitinimo laukus.

Pažangiausias suplanuotų ir realiai švitinamų laukų atitikimo kontrolės metodas yra, kai radioterapijos seanso metu matomi švitinamo ir suplanuoto lauko vaizdai (angl. *image-guided radiotherapy*). Vaizdas sukuriamas suderintai naudojant informaciją, gau-

namą iš linijinio greitintuvo ir kompiuterinės tomografijos. Tam reikalingi specialieji detektoriai, kuriuos naudojant galima pakankamai gerai kontrastuoti vaizdus.

Kobaltas (^{60}Co), kaip jonizuojančių spindulių šaltinis, vis dar naudojamas, tačiau pagrindinis spindulinio gydymo instrumentas šiandien yra linijiniai greitintuvai, kurie įgalina gydymui panaudoti daug didesnes (4–25 MV) energijas ir apšvitinti žymiai giliau esančius navikus. Jų techninės galimybės įgalina plačiai taikyti trijų išmatavimų konforminę radioterapiją. Taigi konforminė radioterapija, kai taikinyms apšvitinamas naudojant daugialapį kolimatorių, leidžiantį suformuoti tam tikrų formų laukus, savo ribomis atkartojančius naviko (taikinio) formą, taip maksimaliai apsaugant sveikus aplinkinius audinius ir organus, naudojama nuo XX amžiaus devintojo dešimtmečio.

Tolesnis šios spindulinės terapijos metodikos tobulinimas padėjo sukurti moduluojamojo intensyvumo radioterapijos metodiką. A. Brahme (14) 1988 m. pasiūlė, naudojant kompiuterio kontroliuojamus daugialapius kolimatorius, realizuoti skirtingo intensyvumo spindulių dozes vieno švitinimo lauko skirtingose zonose.

Taikant moduluojamo intensyvumo radioterapiją, skirtingai nei trijų išmatavimų radioterapiją, planavimo procesas vyksta atvirkštine tvarka. Radioterapeutas nustato tam tikrus švitinimo parametrus ir dozės sveikiems audiniams dydžius, kurių negalima viršyti, o kompiuterinė planavimo sistema nustato optimaliausias šiam planui įgyvendinti švitinimo sąlygas. Parenka spindulių pluoštų kampus centrinės ašies atžvilgiu ir spinduliavimo intensyvumus kiekviename lauko taške. Dozės tolygumui švitinimo lauke padidinti papildomai galima švitinti ir skirtingų energijų elektronų pluoštais (15).

Švitinant tam tikrų lokalizacijų navikus (pvz., plaučių), nepavyksta išvengti natūralių organų judesių. Tokiais atvejais, norint užtikrinti, kad taikinyms būtų tolygiai apšvitintas, tenka padidinti švitinimo laukus ir taip papildomai apšvitinti sveikus audinius. Norint išvengti bereikalingo apšvitinimo, sukurtos su organų judesiais sinchronizuotos spindulinės terapijos metodikos (16, 17).

Esant plaučių navikui, speciali vaizdo kamera fiksuoja ligonio krūtinės ląstos judesius. Tam naudojami reflektoriniai žymekliai, kurie tvirtinami ant ligonio krūtinės ląstos. Sistema periodiškai įjungia linijinį greitintuvą, kuris apšvitina naviką tik tam tikroje kvėpavimo fazėje.

Įprastinei spindulinei terapijai naudojamais foto- (elektronais), kurių linijinis energijos perdavimas

audiniuose yra palyginti mažas – apie $0,2 \text{ eV/nm}$, todėl galima efektyviai apšvitinti ir giliau esančius navikus, tačiau tikimybė sukelti daugiau kaip vieną jonizacijos procesą DNR grandinėje (nutraukimą), naudojant tokią energiją, yra palyginti nedidelė, be to, šių dalelių fizikinės savybės lemia gana stiprų sveikų aplinkinių audinių apšvitinimą.

Navikinių ląstelių žuvimą lemia dvispiralės DNR pertrūkiai arba dauginiai pažeidimai, kurių ląstelės negeba pašalinti, todėl klinikinėje praktikoje bandoma taikyti spindulinę terapiją naudojant šaltinius, turinčius didesnę linijinę energijos perdavimą.

Gydymui naudojami jonizuojančiosios dalelės, kurių linijinis energijos perdavimas yra daugiau $15\text{--}20 \text{ eV/nm}$, jos vieneto radiobiologinis efektyvumas yra $3\text{--}5$ kartus didesnis negu naudojant mažo linijinio energijos perdavimo spindulinę terapiją. Šiuo atveju netiesioginis laisvųjų radikalų ir deguonies efektas mažiau reikšmingi. Dažniausiai tam naudojami protonai, neutronai ir lengvieji jonai.

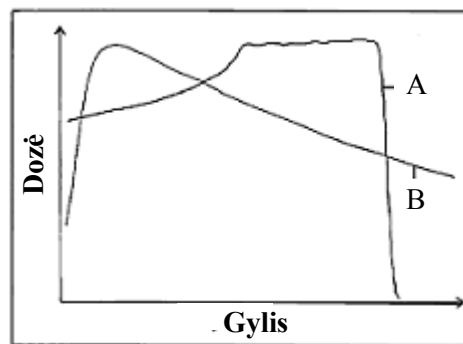
Protonų terapija pradėta taikyti dar 1950 m. Daugumoje centrų, kur buvo taikoma protonų terapija, naudojami greitintuvai, galintys švitinti tik horizontaliais protonų pluoštais. Pasaulio klinikose yra apie 30 tokių greitintuvų (18). Tik aštuoni protonų greitintuvai galėjo švitinti kintamo kampo protonų pluoštais, t. y. pasukti švytuoklę skirtingais kampais centrinės ašies atžvilgiu. Naudojant tokius greitintuvus, galima dar labiau pagerinti dozės pasiskirstymą audiniuose. Šiuo metu pasaulyje protonų terapija gydyta daugiau kaip 30 tūkst. ligonių.

Protonų naudojimas radioterapijoje grindžiamas geresniu dozės pasiskirstymu audiniuose (2 pav.) ir didesniu kaip 10 eV/nm linijinio energijos perdavimu (Brego pikas).

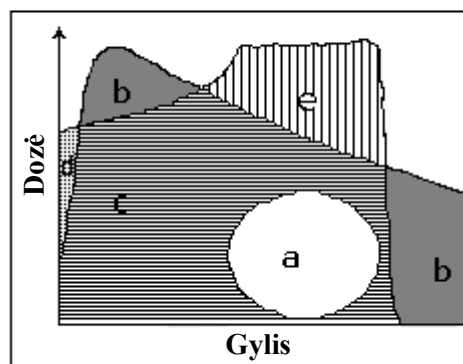
Visa tai leidžia sėkmingai juos panaudoti švitinant giliai esančius navikus, nes:

- 1) dozė taikinyje yra vienalytė,
- 2) dozė už taikinio beveik lygi nuliui (staigus dozės mažėjimas),
- 3) dozė iki taikinio (t. y. ta dozė, kurią gauna sveiki audiniai) yra mažesnė negu naudojant didelės energijos fotonus.

Antrojo poveikslo duomenimis, pagrindinis protonų spindulinės terapijos pranašumas – galimybė sumažinti švitinimo tūrius. Ji sumažėja dėl mažiau apšvitinamų sveikų audinių tūrio. Tai svarbus aspektas, nes įrodyta, kad sveikų audinių apšvitinimas mažomis jonizuojančių spindulių dozėmis lemia vėlyvą antrinio (spindulinio) vėžio atsiradimą. Taikant protonų radioterapiją, sveikiems audiniams tenkanti integralinė dozė yra maždaug du kartus mažesnė negu švitinant



a



b

2 pav. Protonų (A) ir didelės energijos fotonų (B) dozės pasiskirstymo audiniuose kreivių palyginimas

Fotonų ir protonų dozės pasiskirstymo skirtumai: a – navikas tam tikrame gylyje (apie $10\text{--}15 \text{ cm}$) nuo odos paviršiaus; b – sveikiems audiniams tenkanti dozė švitinant fotonais (bereikalingai apšvitinti audiniai); c – audiniams ir navikui tenkanti dozė švitinant fotonais arba protonais; d – papildoma dozė, tenkanti sveikiems audiniams, švitinant protonais; e – vienalytė dozė, tenkanti navikui, švitinant protonais.

fotonais ($19\text{--}26$).

Neutronų spindulinės terapijos giluminis dozės pasiskirstymas panašus į ^{60}Co , todėl kartu su naviku apšvitinami dideli plotai aplinkinių sveikų audinių. Tai ir riboja platų neutronų spindulinės terapijos taikymą.

Lengvieji jonai, kurių atominė masė yra tarp alfa dalelių ir anglies jonų, turi mažą linijinę energijos perdavimą paviršiniuose audiniuose ir didelį linijinę energijos perdavimą gilesniuose audiniuose. Naudojant specialiuosius filtrus arba skirtingos energijos įgreitintus jonų pluoštus, galima gauti platų Brego piką įvairiame gylyje. Tai sudaro sąlygas labai selektyviai apšvitinti naviką iki minimumo sumažinant sveikų audinių apšvitą. Papildomas šios spindulinės terapijos pranašumas yra tas, kad hipoksinės vėžio ląstelės yra žymiai jautresnės tokiai spindulinei terapijai.

Gydymas lengvaisiais jonais maždaug perpus ar net daugiau sumažina reikalingų švitinimo frakcijų

skaičių, nes šių dalelių radiobiologinis efektyvumas yra daug didesnis.

Anglies jonų (C-12) radioterapija plačiau taikoma Japonijoje ir Vokietijoje. Šiuo metu, naudojant šią terapiją, gydyta per 1500 pacientų. Anglies jonų radioterapijai naudojama įranga yra labai brangi (vieno terapinio komplekso įrengimas kainuoja 80–110 mln. eurų), tačiau padidėjusią vieno paciento gydymo kainą kompensuoja sutrumpėjęs visas gydymo kursas, pvz., gydant plaučių vėžį, frakcijų skaičių pavyko sumažinti nuo 18 iki 4, kitos lokalizacijos navikams gydyti pakanka 16–18 frakcijų vietoje 30–35 (27).

Taikant anglies jonų radioterapiją, atsiranda galimybė prieš gydymą atlikti diagnostinę pozitronų emisijos tomografiją, nes audiniuose C-12 jonai praranda vieną ar du neutronus, o švitinimo seanso metu – verifikacinę pozitronų emisijos tomografiją (28).

Anglies jonų terapija sėkmingai taikoma gydant nesmulkiaūstelinį plaučių vėžį, hepatoceliulinę karcinomą, galvos ir kaklo adenokarcinomas bei melanomą, kaulų ir minkštųjų audinių navikus, ypač kaukolės pagrindo navikus (29–31).

Siekiant padidinti gydymo veiksmingumą, jonų radioterapija galėtų būti taikoma papildomam lokaliui apšvitinimui, prieš ar po įprastinės fotonų ar elektronų spindulinės terapijos. Mažo ir didelio linijinio energijos perdavimo radiacijos derinys galėtų būti geriausia gydymo priemonė lokalioms mikrometastazėms sunaikinti.

Audinių jautrumo jonizuojančiam poveikiui modifikavimas

Žinoma nemažai ląstelių ir molekulinio mechanizmų, kuriuos modifikuojant cheminėmis ir biologinėmis medžiagomis, būtų galima įtakoti spindulinio gydymo veiksmingumą. Galima tikėtis, kad ateityje jie taps reikšminga navikų kompleksinio gydymo dalimi.

Toksinis jonizuojančių spindulių poveikis normaliems audiniams riboja galimybes realizuoti dideles sumines dozes, kurios reikalingos spindulinio gydymo veiksmingumui didinti. Norint sumažinti toksinį spindulinio gydymo poveikį, buvo kuriami cheminiai ir biologiniai radioprotektoriai. Radioprotektinėmis savybėmis pasižyminčios medžiagos paprastai turi tiolų, surišančių laisvuosius radikalus. Šios grupės medžiagoms būdingo selektyvumo normaliems audiniams iki šiol nepavyko nustatyti. Dabar dažniausiai tiriama galimybė radioprotekcijai panaudoti tiolo junginį amifostiną. Pastarasis gali apsaugoti ląsteles nuo mutageninių ir kancerogeninių procesų chemoprevencija ir spontaninių metastazių susidarymo. Ci-

toprotektinį efektą užtikrina amifostino gebėjimas laisvuosius radikalus, kurie susidaro chemoterapijos arba spindulinio gydymo metu, vandenilio atomo atidavimas (cheminė reparacija) ir autooksidaciniai mechanizmai.

Antidisulfidinė amifostino forma užtikrina chromatinio stabilizavimą ir DNR reparaciją. Metastazavimą slopina tiolas ir disulfidas, modifikuojantys nuo redukcijos–oksidacijos reakcijų priklausomus procesus. Toks modifikavimas turi įtakos transkripcijos faktoriaus (pvz., NFκB) aktyvacijai, genų (pvz., MnSOD) ekspresijos ir fermentų (pvz., topoizomerazės-IIα) aktyvumo pokyčiams. Šiomis savybėmis pasižymi ir kiti tiolai (N-acetilcisteinas, oltiprazas), tačiau jų koncentracijos turi būti daug didesnės.

Medicinos literatūroje yra keletas pranešimų apie tai, kad amifostinas efektyviai išsaugo seilių liaukų funkciją galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo metu, reikšmingai sumažina ūminio pneumonito ir sunkaus ezofagito dažnumą. Įrodyta galimybė vartoti amifostiną chemoprevencijai ir tokio poveikio mechanizmai (32, 33).

Nustatyta, kad radioprotektinį poveikį turi ir nitroksidai, kurie netoksinėmis koncentracijomis yra veiksmingi *in vitro* ir *in vivo* antioksidantai, kai oksidacija buvo indukuota jonizuojančiais spinduliais arba citostatikais pažeidžiančiais DNR (34).

Pateikta keletas sveikų audinių apsaugos paaškinimų: 1) superoksido dismutazės veikimą sukeliantis poveikis; 2) redukuotų metalų, galinčių turėti įtakos specifinių OH radikalų gamybai, oksidavimas; 3) laisvųjų radikalų susidarymo grandinių reakcijų slopinimas arba radikalų, susidariusių veikiant vaistams, detoksikavimas; 4) hipervalentinių toksinių metalų, pvz., ferilo ir kuprilo jonų detoksikavimas. Be to, nitroksidai stimuliuoja keletą signalo perdavimo kelių, o tai irgi gali lemti jų apsaugines savybes.

Šios cheminės medžiagos selektyviai apsaugo tik normalius audinius (nustatyta, kad naviko hipoksinė srityse nitroksidų redukcija yra daug greitesnė negu gerai oksigenuotuose audiniuose), todėl jie galėtų būti plačiai naudojami klinikinėje praktikoje.

Gydymo veiksmingumas didele dalimi priklauso nuo naviko jautrumo jonizuojančių spindulių poveikiui. Žinoma, kad hipoksija ir anoksija didina naviko atsparumą jonizuojančių spindulių poveikiui. Per pastaruosius kelis dešimtmečius buvo atliekami eksperimentiniai tyrinėjimai, tiriamos įvairios medžiagos bei metodai, galintys sumažinti hipoksiją ir padidinti navikų radiojautrumą.

Pirmiausia – tai hiperbarinė oksigenacija, hipertermija, imidazolo junginiai ir optimalus hemoglobino

koncentracijos palaikymas. Pavyko įrodyti tam tikrą šių metodų efektyvumą, tačiau dėl sunkumų pritaikyti juos praktiniame darbe ir sukeliama komplikacijų jie nėra plačiai taikomi klinikinėje praktikoje.

Vėliau labai susidomėta ūmine ir lėtine hipoksija naviko audinyje. Ūminę hipoksiją sukelia periodišką naviko kraujagyslių spazmas (35). Nustatyta, kad šio tipo hipoksijos galima išvengti, vartojant kraujagysles veikiančias medžiagas (pvz., nikotinamidą).

Norint pašalinti lėtinę (difuzijos ribojamą) hipoksiją, reikia padidinti serume ištirpusio deguonies koncentraciją (36–38). Yra duomenų, kad lėtiniame hipoksijoje esančioms ląstelėms gali būti būdingas sumažėjęs gebėjimas atsinaujinti po apšvitinimo, todėl šios ląstelės yra jautrios spinduliams (39). Pasitvirtinus šiems duomenims, kliniškai bus svarbi tik ūminė hipoksija.

Hipertemijos panaudojimas spindulinėje terapijoje tiriamas jau daugelį metų. Jos poveikis navikui ir normaliems audiniams yra skirtingas. Šio metodo pritaikymą klinikinėje praktikoje riboja techninės galimybės. Nepavyksta sukurti įrangos ir metodų, kuriuos naudojant būtų galima užtikrinti pastovią norimą temperatūrą nustatytame plote bei gylyje. Iki šiol šis metodas taikomas tik paviršiniams navikams gydyti. Norint plačiau taikyti šį metodą klinikinėje praktikoje, reikalingi nauji techniniai sprendimai.

Sprendžiant naviko ląstelių, esančių hipoksijoje, sunaikinimo galimybes, nereikėtų užmiršti galimybes sensibilizuoti navikus. Ieškoma naujų efektyvių nedidelio toksiškumo metodų. Vienas iš būdų sumažinti hipoksinių ląstelių skaičių galėtų būti nuolatinis hemoglobino koncentracijos didinimas radioterapijos metu. Maža hemoglobino koncentracija spindulinės terapijos metu beveik visada yra blogos prognozės požymis. Buvo atliekami bandymai, kai prieš spindulinį gydymą skirtas kraujo perpylimas, tačiau gauti rezultatai nuvylė.

Dabar klinikiniais tyrimais tikrinamas ir eritropoetino efektyvumas (40). Šios grupės preparatai lėtai didina hemoglobino koncentraciją, gaunama geresnė deguonies disociacijos kreivė.

Ateities perspektyvos

Hipoksija susijusi su naviko agresyvumo didėjimu, ji skatina kraujagyslių endotelio augimo faktorių VEGF, kuris palengvina naujų kraujagyslių susidarymą (41–44).

Citokinai ir augimo faktoriai reguliuoja ląstelės augimą ir proliferaciją bei palaiko architektūrinę ir funkcinę audinio pusiausvyrą. Prisijungdamos prie ląstelės membranos specifinių receptorių, šios me-

džiagos paleidžia gerai sureguliuotą signalo perdavimo, genų aktyvavimo ir transkripcijos procesų kaskadą.

Citokinų poveikio įtakojimas (modifikavimas) įvairiais preparatais gali būti tikslingas ankstyvuojui radioterapijos laikotarpiu. Didelį susidomėjimą dabar kelia augimo faktorių ryšys su atsaku į švitinimą.

H. P. Rodemann (Tübingeno universitetas, Vokietija) (34) tyrė navikų augimo faktoriaus β_1 (TGF- β_1) įtaką normalių audinių atsakui į švitinimą. Tyrimų duomenimis, TGF- β_1 yra pagrindinis mediatorius, kuris dalyvauja atsirandant molekuliniams ir ląsteliniams pakitimams audiniuose, lemiantiems normalaus audinio atsaką po švitinimo ir fibrozės išsivystymą.

Įvairių tipų navikuose yra suintensyvėjusi epidermio augimo faktoriaus receptoriaus ekspresija. Tai susiję su navikų agresyvumo padidėjimu, bloga prognoze ir atsparumu citotoksiniams vaistams (45, 46).

Vėžines ląsteles, kuriose gausiai ekspresuojami epidermio augimo faktoriaus receptoriai, jonizuojančių spindulių poveikį galėtų sustiprinti monokloniniai antikūnai (47, 48). Epidermio augimo faktoriaus receptoriaus ir kitų augimo faktorių panaudojimas, atrodo, bus perspektyvus tais atvejais, kai pagrindinis spindulinės terapijos uždavinys yra vietinė naviko kontrolė.

Genų terapija gali tapti labai svarbiu faktoriumi, turinčiu įtakos spindulinės terapijos veiksmingumui. Dabar pagrindinis dėmesys genų terapijoje skiriamas dviem būdams, kuriais būtų galima nuslopinti tam tikrų genų funkcijas. Vienas jų – priešprasmų oligonukleotidų vartojimas. Šie nukleotidai hibridizuojasi su atitinkama mRNR ir taip sustabdoma jos translacija. Kitas būdas – labai suaktyvinti baltymo, konkuruojančio su savo laukiniu tipu, ekspresiją ir taip sustabdyti laukinio tipo baltymo veikimą. Šių manipuliacijų tikslas – paveikti tam tikrus procesus, susijusius su atsaku į jonizuojančių spindulių poveikį (49). Pirmą, tai DNR pažaidų atpažinimas, ląstelės ciklo kontroliniai taškai, signalo perdavimas, transkripcijos faktoriai ir reparaciniai baltymai. Metodo pritaikymą riboja tai, kad sunku rasti priemonę, kuri galėtų pernešti geną ar geno produktą kiekvienai klonogeninio naviko ląstelei. Genų modifikacija taip pat gali užtikrinti didesnę ląstelių apoptozę po apšvitinimo labai mažomis dozėmis (43).

Norint padidinti navikų jautrumą spindulinei terapijai, pirmiausia reikia sumažinti hipoksinių zonų navike dydį, padidinti jo oksigenaciją. Naviko mikrokraujagyslių tankis yra netiesioginis rodiklis, kuriuo remiantis galima įvertinti galimą oksigenacijos lygį. Tačiau šių tyrimų duomenys yra gana prieštaringi.

Didelis mikrokraujagyslių tankis kartu yra dauge-

lio navikų agresyvumo požymis. Neseniai atspausdintame K. S. Chao ir bendraaut. (50) straipsnyje buvo pateikta moduliuojamo intensyvumo radioterapijos metodika, kurios metu hipoksija navikuose nustatoma panaudojant Cu-ATSM metodus. Šis naujas neinvazinis hipoksijos nustatymo metodas gali būti priemonė, kurią naudojant skirtingomis dozėmis galima apšvitinti hipoksines ir oksigenuotas zonas.

Bioredukuojantys vaistai iki šiol vartoti retai. Šios grupės vaistai domina savo selektyviu toksiškumu hipoksinėms ląstelėms. Jų vartojimas kompensuotų švitinimo poveikio praradimą arba net padidintų hipoksinių ląstelių jautrumą švitinimui. Atrodo, kad naviko atsaką į švitinimą leistų pakeisti monokloniniai antikūnai ir genų terapija.

Per ateinančius dešimtmečius radioterapijos praktikoje gali būti įdiegtos naujos ligočių paruošimo spindulinei terapijai bei gydymo metodikos, kurios užtikrins didesnę spindulinio gydymo veiksmingumą.

Atrandama vis naujų būdų, kaip daug tiksliau nustatyti naviko ir gretimų organų/anatominių struktūrų ribas. Tą padaryti įgalina vaizdavimo technologijų pažanga, ypač skirtingais metodais gautų vaizdų (kompiuterine tomografija, pozitronų emisijos tomografija, magnetinio rezonanso tomografija ir kt.) „suliejimas“. Sparti kompiuterinės tomografijos pažanga jau įgalina atlikti daug daugiau pjūvių vieno tyrimo metu, taip pat pagerina vaizdo ryškumą, informatyvumą.

Tikimasi, kad bus galimybė analizuoti kelis šimtus vieno paciento tam tikros anatominės srities pjūvių panaudojant naujausią vaizdo apdorojimo ir interpretavimo programinę įrangą. G. Chen (51) jau sukūrė metodą, kai naudojant skaičiavimo techniką, galima apdoroti galvos ir kaklo kompiuterinės tomografijos vaizdus, pašalinti odą ir poodinį riebalų sluoksnį ir daug lengviau vizualizuoti raumenis bei limfmazgius. Labai greitai įprastinį apšvitinimo taikinio apibrėžimą pasluoksniui pakeis erdvinė trijų matmenų apibrėžimo metodika.

Taikinio anatominių ribų nustatymas bus derinamas su funkcinės būklės įvertinimu, naudojant magnetinio rezonanso spektroskopiją, pozitronų emisijos tomografiją, netiesiogiai arba tiesiogiai išmatuojant pO_2 , intersticinio skysčio spaudimą, pH. Naudojant šias technikas, bus galima papildomai nustatyti naviko proliferacijos greitį bei klonogeninių ląstelių skaičių.

Didelį susidomėjimą kelia galimybė, kai, naudojant genomines ir proteomines technologijas, būtų galima tiksliai įvertinti ląstelių jautrumą jonizuojančių spindulių poveikiui, ląstelių proliferacijos kinetiką ir metastazavimo potencialą. Derinant įvairių tyrimų duomenis, galima būtų paskirstyti spindulių dozę atsižvelgiant į klonogenų skaičių bei jautrumą. Tai įgalintų

planuoti netolygų dozės pasiskirstymą apšvitintuose audiniuose (pvz., realizavus 65–70 Gy į naviką, būtų galima lokaliai papildomai apšvitinti tik potencialiai mažai jautrius spindulinei terapijai naviko židinius) (50).

Taigi protonų dozės pasiskirstymas gilesniuose audiniuose turi privalumų, todėl labai tikėtina, kad, didėjant gydytojų onkologų ir radioterapeutų bei visuomenės supratimui apie šiuos privalumus, protonai pakeis fotonus per artimiausias 2–3 dešimtmečius. Tokius pokyčius turėtų skatinti su gydymu susijusios komplikacijos, kurių randasi apšvitinus vėžio nepažeistus audinius bei spindulinio vėžio išsivystymo pavojus. Kad tokia tendencija egzistuoja, rodo visame pasaulyje sistemingai didėjantis vėžio gydymo centrų, kur jau įdiegta arba diegiama gydymo protonais technika (52), skaičius.

Šiuolaikinis spindulinio gydymo planavimas atliekamas taikant trijų matmenų duomenis, tačiau individualiam optimizuotam planui parengti reikia atsižvelgti ir į taikinio (naviko) judesius ir pagal juos koreguoti švitinimą. Todėl, planuojant švitinimą, reikės įtraukti ketvirtą matmenį – laiką. Tai ypač svarbu švitinant paslankius krūtinės ląstos, pilvo ertmės ir dubens organus panaudojant intensyviai moduluotos radioterapijos arba intensyviai moduluotos protonų terapijos metodikas, kurias taikant švitinimas atliekamas su daug mažesniais laukais, todėl „karšti“ ir „šalti“ taškai gali tapti santykinai daug didesni. Tai reiškia, jog tam tikru laiko momentu navikas gali būti apšvitinamas nepakankamai arba iš viso neapšvitinamas arba apšvitinamas per didele doze.

Siekiant išvengti tokių problemų, švitinant labai mažus navikus, būtina taikinio judesių ir deformacijų korekcija realiaame laike (*on-line*) sinchronizuojant juos su švitinimu. To galima pasiekti nuolat koreguojant paciento (stalo) padėtį švitinimo seanso metu, siekiant išlaikyti taikinį vienoje padėtyje arba nuolat modifikuojant spindulių pluošto parametrus, kad suplanuotas dozės pasiskirstymas taikinyje nekistų (26).

Šiuolaikinėse spindulinio gydymo planavimo sistemose įdiegta programinė įrangą, kurią naudojant galima apskaičiuoti fizikinį dozės pasiskirstymą. Tačiau įvertinti naviko kontrolės tikimybę ir sveikų audinių komplikacijų tikimybę, remiantis tik dozės pasiskirstymu, labai sudėtinga. Nėra pakankamai duomenų apie lokalaus naviko ataugimą ar komplikacijų tikimybės priklausomumą nuo dozės ar jos pasiskirstymo. Tikimasi, jog tokių duomenų pavyks sukaupti per artimiausius 10–20 metų. Kol kas biologinio dozės poveikio apskaičiavimo programinė įrangą yra ateities vizija, nors jau pasirodė duomenų apie jos kūrimą (53).

Apibendrinimas

Spindulinė terapija kartu su chirurginiu gydymu bei chemoterapija yra pagrindiniai onkologinių ligonių gydymo metodai. Taikant spindulinę terapiją, galima išgydyti iki 20 proc. visų onkologinėmis ligomis sergančių ligonių, naudojant ją kartu su chirurginiu gydymu arba chemoterapija, galima 10–15 proc. pagerinti kompleksinio gydymo rezultatus.

Dabar kasdieninėje praktikoje naudojama spindulinės terapijos įranga, kurios pagrindą sudaro linijiniai greitintuvai, trimatės kompiuterinės planavimo ir ligonių fiksavimo sistemos įgalino padidinti spindulinės terapijos efektyvumą.

Lietuvoje tokių šiuolaikinių spindulinės terapijos kompleksų yra tik du, todėl didesnė dalis Lietuvos ligoninių, sergančių onkologinėmis ligomis, šiandien dar negali gauti šiuolaikinio spindulinio gydymo. Norint pasiekti, kad Lietuvoje visi ligoniai gautų šiuolaikinį spindulinį gydymą, taip pat pasiekti geresnių gydymo rezultatų, būtina aprūpinti visus Lietuvoje esančius radioterapijos skyrius šiais naujais spindulinės terapijos kompleksais, kurie įgalina padidinti realizuojamas į naviką spindulių dozes bei sumažinti aplink naviką esančių sveikų audinių apšvitinimą.

Nepaisant pasiektos per pastaruosius 10–15 metų spindulinės terapijos pažangos, toliau naudojant ir šią naują įrangą, tikėtis dar pagerinti spindulinės terapijos efektyvumą, o kartu ir ligonių išgyvenimą, negalima. Reikalingos naujos gydymo metodikos ir nauja įranga. Atsižvelgiant į spindulinio gydymo planavimo ir dozės realizavimo technologijų pažangą, galima tikėtis, kad per artimiausią dešimtmetį bus pa-

siekta technologijos pažanga, kuri leis žymiai pagerinti gydymo rezultatus.

Greitas vaizdo technikos tobulėjimas įgalins geriau atskirti naviką (taikinį) nuo aplinkinių sveikų audinių, tiksliau nustatyti taikinio ribas, sudarys galimybę, taikant naujas technologijas, individualizuoti spindulinę terapiją ir pagerinti gydymo rezultatus, priartins spindulinės terapijos galimybes prie chirurginio gydymo galimybių.

Gydymo veiksmingumą galima padidinti, naudojant kompiuterius ir programinę įrangą, kuri apskaičiuoja dozės pasiskirstymą, kontroliuoja linijinio greitintuvo ir daugialapio kolimatoriaus darbą, atlieka paciento padėties patikrą. Optimizuoti spindulinio gydymo planai bus sudaromi naudojant atvirkštinio dozės planavimo metodiką, o realizuojami taikant modulinio intensyvumo spindulinį gydymą. Ateityje, planuojant dozės pasiskirstymą, turėtų būti atsižvelgiama į navikų bei sveikų audinių biologijos duomenis.

Taigi galima tikėtis, kad neužilgo bus plačiau taikomi protonai, lengvieji ir anglies jonai, neutronų pluoštai, naudojant boro junginius. Prognozuojant, kad per kelis dešimtmečius gydymą fotonais pakeis gydymas protonais, o trijų matmenų radioterapiją pakeis keturių matmenų (ketvirtasis matmuo – laikas) radioterapija.

Apie ląstelines ir molekulinis mechanizmus sukauptos žinios įgalins panaudoti chemines, biologines medžiagas bei genų terapiją, modifikuojant naviko ir sveikų audinių atsaką į spindulinį gydymą. Šiuolaikinėms spindulinio gydymo technologijoms įdiegti reikalingos didelės lėšos bei nauja radioterapijos įranga.

Present and future prospects of external radiation cancer treatment

Konstantinas Povilas Valuckas, Eduardas Aleknavičius, Mindaugas Grybauskas

Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania

Key words: radiotherapy, conformal radiotherapy, intensity modulated photon radiotherapy, chemoradiotherapy.

Summary. Radiotherapy is the most applicable method in the treatment of cancer patients. Rapid advances in radiotherapy and imaging techniques allow improvement in definition of target margins, volumes, and organs at risk. Conformal radiotherapy using multileaf collimator was introduced towards the end of the 1980s. Further improvements in dose distribution were possible through intensity modulation radiation therapy based on the use of computer-controlled multileaf collimators for creating the desired dose variation inside a radiation field.

The dose of definite radiotherapy is limited by dose tolerance of organs or tissues at risk near the target. In the last 50 years radiotherapy modalities achieved rapid developments, particularly in field of treatment planning and dose distribution. The main goal of that development is to apply definite radiotherapy dose to target and minimize normal tissue irradiation, leaving the patient free of treatment related morbidity.

Literatūra

- Mottram JC. Factors of importance in radiosensitivity of tumors. *Br J Radiol* 1936;9:606-8.
- Read J. The effect of ionizing radiation on the broad beam root: the dependence of the x-ray sensitivity on dissolved oxygen. *Br J Radiol* 1952;25:89-92.
- Gray LH, Cogger AD, Ebert M, et al. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26:638-41.
- Belli JA, Dicus GJ, Bonte FJ. Radiation response of mammalian tumor cells. Repair of sublethal damage *in vivo*. *J Natl Cancer Inst* 1967;38:673-7.
- Withers HR. The four R's of radiotherapy. *Adv Radiat Biol* 1975;5:241-7.
- Dasu A, Denekamp J. Superfractionation as a potential hypoxic cell radiosensitizer: prediction of an optimum dose per fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1083-94.
- Joiner C. Hyperfractionation and accelerated radiotherapy. In: Steel G, editor. *Basic clinical radiobiology*. 2nd ed. London: Arnold; 1997. p. 123-31.
- Fowler J. Biological factors influencing optimum fractionation in radiation therapy. *Acta Oncol* 2001;40:712-7.
- Rosenman JG, Miller EP, Tracton G, Cullip TJ. Image registration: an essential part of radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:197-205.
- Chapman JD, Schneider RF, Urbain JL, Hanks GE. Singlephoton emission computed tomography and positron-emission tomography assays for tissue oxygenation. *Semin Radiat Oncol* 2001;11:47-57.
- Olive PL, Banath JP, Aquino-Parsons C. Measuring hypoxia in solid tumours. Is there a gold standard? *Acta Oncol* 2001;40:917-23.
- Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol* 1988;12:129-40.
- Karlsson MG, Karlsson M, Ma CM. Treatment head design for multileaf collimated high-energy electrons. *Med Phys* 1999;26:2161-7.
- Forsell-Aronsson E, Kjelle'n E, Mattsson S, Hellström M, the Swedish Cancer Society Investigation Group. Medical imaging for improved tumour characterisation, delineation and treatment verification. *Acta Oncol* 2002;41:604-14.
- Kessler ML, Ten Haken RK. Use of MRI data for treatment planning. In: Hazle JD, Boyer AL, editors. *Imaging radiation therapy*. Medical physics monograph. Madison, WI, USA: Med Phys Publishing; 1998. p. 313-40.
- Källman P. Optimization of radiation therapy planning using physical and biological objective functions. Thesis Med Radiation Physics. Stockholm University; 1992. p. 1-40.
- Löf J. Development of a general framework for optimization of radiation therapy. Thesis Med Radiation Physics. Stockholm University; 2000. p. 1-43.
- Poljanc K, Auberger T. Derzeitiger Stand der Protonen- und Leichtenionentherapie in der Welt. In: Pötter R, Augberger T, Regler M, editors. *Med Austron ein Österreichisches Krebsforschung- und Behandlungszentrum zur Hadronentherapie in Europa*. Wien; 1998. Band 1. p. 123-8.
- Schneider U, Lomax A, Lombriser N. Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation. *Radiat Res* 2000;154:382-8.
- Pierce D, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000;154:178-86.
- Cologne J, Preston DL. Longevity of atomic-bomb survivors. *Lancet* 2000;356:303-7.
- Brenner D, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88:398-406.
- Movsas B, Hanlon AL, Pinover W, et al. Is there an increased risk of second primaries following prostate irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:251-5.
- Kleinerman R, Boice JC, Storm HH, et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer: An International Cancer Registries Study. *Cancer* 1995;76:442-52.
- Ng A, Bernardo MP, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin's disease: Long-term risk and risk factors. Presented at the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 43rd Annual Meeting; San Francisco, CA; 2001.
- Suit H. The Gray lecture 2001: coming technical advances in radiation oncology. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;53(4):798-809.
- Svensson H, Möller TR, for the SBU Survey Group. Developments in radiotherapy. *Acta Oncologica* 2003;42(5-6):430-42.
- Gross M, Pavlovic M, editors. Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy. Universitätsklinik Heidelberg DKH: Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt; 1998. p. 1-98.
- Tsuji H, Morita S, Miyamoto T, et al. Preliminary results of phase 1/2 carbon-ion therapy at the national institute of radiological sciences. *J Brachyther Int* 1997;13:1-8.
- Yamada S. The progress of HIMAC and particle therapy facilities. Chiba, Japan: National Institute of Radiological Sciences; 2001. p. 1-5.
- Tsuji H, Morita S, Miyamoto T, et al. Experiences of carbon ion radiotherapy at NIRS National Institute of Radiological Sciences. Chiba, Japan: National Institute of Radiological Sciences; 2001. p. 1-10.
- Brizel DM, Wasserman TH, Strnad V, et al. Final report of a phase III randomized trial of amifostine as a radioprotectant in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45 Suppl 3:147-8.
- Komaki R, Seiferheld W, Curran W, et al. Sequential vs. concurrent chemotherapy and radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis of failures in a phase III study (TROG 9410). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:113-7.
- Mason KA, Komaki R, Cox JD, Milas L. Biology-based combined-modality radiotherapy: Workshop report. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50(4):1079-89.
- Brown JM. Evidence for acutely hypoxic cells in mouse tumours, and a possible mechanism of reoxygenation. *Br J Radiol* 1979;52:650-6.
- Horsman MR, Nordmark M, Khalil AA, et al. Reducing acute and chronic hypoxia in tumours by combining nicotinamide with carbogen breathing. *Acta Oncol* 1994;33:371-6.
- Kjellen E, Joiner MC, Collier JM, et al. A therapeutic benefit from combining normobaric carbogen or oxygen with nicotinamide in fractionated x-ray treatments. *Radiother Oncol* 1991;22:81-91.
- Kaanders JH, Pop LA, Marres HA, et al. ARCON: experience in 215 patients with advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:769-78.
- Denekamp J, Dasu A. Inducible repair and the two forms of tumour hypoxia – time for a paradigm shift. *Acta Oncol*

- 1999;38:903-18.
40. Henke M, Guttenther R, Barke A, et al. Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: a pilot study. *Radiother Oncol* 1999;50:185-90.
 41. Pedersen MW, Holm S, Lund EL, et al. Coregulation of glucose uptake and vascular endothelial growth factor (VEGF) in two small-cell lung cancer (SCLC) sublines in vivo and in vitro. *Neoplasia* 2001;3:80-7.
 42. Sivridis E, Giatromanolaki A, Anastasiadis P, et al. Angiogenic co-operation of VEGF and stromal cell TP in endometrial carcinomas. *J Pathol* 2002;196:416-22.
 43. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Squamous cell head and neck cancer: evidence of angiogenic re-generation during radiotherapy. *Anticancer Res* 2001;21:4301-9.
 44. Denny WA, Wilson WR. Tirapazamine: a bioreductive anticancer drug that exploits tumour hypoxia. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2889-901.
 45. Mendelsohn J, Fan Z. Epidermal growth factor receptor family and chemosensitization. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:341-3.
 46. Schmidt-Ullrich R, Dent P, Grant S, et al. Signal transduction and cellular radiation responses. *Radiat Res* 2000;153:245-57.
 47. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3339-45.
 48. Lindegaard JC, Grau C. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? *Radiother Oncol* 2000;57:113-8.
 49. Weichselbaum RR, Kufe DW, Advani SJ, et al. Molecular targeting of gene therapy and radiotherapy. *Acta Oncol* 2001;40:735-8.
 50. Chao KS, Bosch WR, Mutic S, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1171-82.
 51. Lee JS, Jani AB, Pelizzari CA, et al. Volumetric visualization of head, and neck CT data for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:693-703.
 52. Sisterson J. Proton Therapy Co-operative Oncology Group newsletter, No. 28. Boston: Massachusetts General Hospital; 2001.
 53. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:1323-7.

Straipsnis gautas 2004 05 10, priimtas 2004 11 02
Received 10 May 2004, accepted 2 November 2004