



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

## **Ακτινοθεραπεία μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ζαγγελίδου Όλγα

(Α.Μ. 19678069)

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Μπαλαφούτα Μυρσίνη

Επίκουρη Καθηγήτρια

Αθήνα, 2023



# UNIVERSITY OF WEST ATTICA

FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

DIVISION OF RADIOLOGY & RADIATION THERAPY

## **Radiation therapy for Non-small lung cancer**

DISSERTATION

Olga Zangelidou

(S.N.: 19678069)

Supervisor:

Myrsini Balafouta

Associate Professor

Athens, 2023



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

## **Ακτινοθεραπεία μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ ΜΥΡΣΙΝΗ, Επικ. Καθηγήτρια Επιβλέπων

ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΠΕΡΙΚΛΗΣ, Επικ. Καθηγητής Μέλος

ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ Αναπλ. Καθηγήτρια Μέλος

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα Μυρσίνη Μπαλαφούτα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την πολύτιμη καθοδήγησή της κατά την εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την ανιδιοτελή τους προσφορά όλα αυτά τα χρόνια και τη στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

## Περίληψη

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ - Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) είναι υπεύθυνος για το 80% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα, και επιφέρει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα δημοσιονομικά ταμεία υγείας των χωρών. Τα ποσοστά θνητότητας και νόσησης παραμένουν υψηλά, ενώ το προσδόκιμο ζωής ιδιαίτερος χαμηλό για ασθενείς με ΜΜΚΠ, λόγω του γεγονότος ότι η διάγνωση γίνεται όταν ο καρκίνος είναι σε προχωρημένο στάδιο, αλλά και λόγω της πολυπλοκότητάς του που καθιστά δύσκολη τη διαχείρισή του.

Η κύρια μέθοδος αντιμετώπισης του ΜΜΚΠ είναι η ακτινοθεραπεία. Το είδος ακτινοθεραπείας που θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από τον τύπο, το στάδιο και τη θέση του όγκου. Οι κυριότερες μέθοδοι ακτινοθεραπείας του ΜΜΚΠ είναι: 1) η εξωτερική ακτινοθεραπεία, κυριότερες υποκατηγορίες της οποίας είναι η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) και η θεραπεία με πρωτόνια και 2) η βραχυθεραπεία.

**Λέξεις κλειδιά:** Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, ακτινοθεραπεία, εξωτερική ακτινοθεραπεία, στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος, θεραπεία με πρωτόνια, βραχυθεραπεία

## **Abstract**

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is responsible for 80% of lung cancer cases and imposes a significant financial burden on the economy globally. Despite the advances in science and diagnostic and therapeutic techniques, mortality rates remain high, and survival rates extremely low for patients with NSCLC due to its complexity. As patients with NSCLC are diagnosed when the cancer is at an advanced stage, radiation therapy is preferred.

Radiotherapy is the main treatment method for NSCLC. The main radiation therapies used for NSLC are external beam radiation therapy, with the main representatives of this category being stereotactic body radiation therapy (SBRT) and proton therapy, and brachytherapy.

**Key words:** non-small cell lung cancer, radiation therapy, external beam radiation, stereotactic body radiation therapy, proton therapy, brachytherapy

## Περιεχόμενα

Εισαγωγή.....	9
ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ .....	11
Κεφάλαιο 1. Ανατομία και φυσιολογία πνεύμονα.....	12
1.1. Ανατομία αναπνευστικού συστήματος .....	12
1.1.1. Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα .....	13
1.1.2. Κατώτερη αναπνευστική οδός .....	13
1.2. Φυσιολογία του πνεύμονα .....	14
Κεφάλαιο 2. Καρκίνος του Πνεύμονα.....	16
2.1. Επιδημιολογία .....	17
2.2. Αιτιολογικοί Παράγοντες .....	21
2.3. Συμπτωματολογία .....	22
2.4. Ιστολογικοί Τύποι καρκίνου του πνεύμονα .....	22
2.5. Σταδιοποίηση .....	23
2.6. Διάγνωση.....	31
2.7. Θεραπεία.....	31
ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ.....	33
Κεφάλαιο 3. Ακτινοθεραπευτική προσέγγιση για τη θεραπεία του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα.....	34
3.1 Εξωτερική ακτινοθεραπεία .....	35
3.1.1. Σχεδιασμός εξωτερικής ακτινοθεραπείας.....	35
3.1.2. Τεχνικές εξωτερικής ακτινοθεραπείας.....	41
3.1.2.1. Συμβατική (δισδιάστατη) ακτινοθεραπεία (2D).....	43
3.1.2.2. Σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D-CRT) .....	44

3.1.2.3. Τετραδιάστατη ακτινοθεραπεία (4D-RT).....	46
3.1.2.4. Διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT).....	50
3.1.2.5. Τοξοειδής ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (VMAT) .....	54
3.1.2.6. Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT) .....	55
3.1.2.7. Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) .....	57
3.1.2.8. Stereotactic radiosurgery (SRS).....	61
3.1.2.9. Ακτινοθεραπεία με πρωτόνια.....	61
3.1.2.10. Προσαρμοστική ακτινοθεραπεία .....	64
3.2 Εσωτερική ακτινοθεραπεία .....	67
Συζήτηση .....	73
Βιβλιογραφία .....	74



## Εισαγωγή

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ - Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) είναι ένας από τους δύο ιστολογικούς τύπους καρκίνου του πνεύμονα, και μάλιστα αυτός με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης. Ευθύνεται για το 80% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα, και επιφέρει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα δημοσιονομικά ταμεία υγείας των χωρών [1]. Παρά την πρόοδο της επιστήμης και των διαγνωστικών και θεραπευτικών τεχνικών, τα ποσοστά θνησιμότητας παραμένουν υψηλά, ενώ το προσδόκιμο επιβίωσης σε χαμηλά επίπεδα για ασθενείς με ΜΜΚΠ. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η διάγνωση γίνεται όταν ο καρκίνος είναι σε προχωρημένο στάδιο, αλλά και λόγω της πολυπλοκότητάς του που καθιστά δύσκολη τη διαχείρισή του.

Ως κύρια μέθοδος αντιμετώπισης του ΜΜΚΠ συνίσταται η ακτινοθεραπεία, η οποία έχει εξελιχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, οπότε επιτρέπει την καλύτερη διαχείριση των περιστατικών. Χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις ακτινοβολίας που στοχεύουν επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα και αφήνουν άθικτα την πλειονότητα των φυσιολογικών κυττάρων, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα της μεθόδου [2], [3].

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία ερευνώνται οι διάφορες ακτινοθεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΜΜΚΠ. Στο πρώτο μέρος γίνεται αναφορά στο αναπνευστικό σύστημα και στον καρκίνο του πνεύμονα, ενώ στο δεύτερο μέρος στις μεθόδους ακτινοθεραπείας.

Αναλυτικότερα, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται περιγραφή της ανατομίας και φυσιολογίας του πνεύμονα. Το δεύτερο κεφάλαιο αναφέρεται στον καρκίνο του πνεύμονα. Συγκεκριμένα αναφέρονται τα επιδημιολογικά στοιχεία, η αιτιολογία, οι ιστολογικοί τύποι, και οι διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις για αυτόν τον τύπο καρκίνου. Εν συνεχεία, στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των μεθόδων ακτινοθεραπείας για το ΜΜΚΠ. Αναφέρονται οι βασικές αρχές της ακτινοθεραπείας, από την διάγνωση μέχρι και την θεραπευτική συνεδρία. Ερευνώνται οι διαφορετικοί τύποι τεχνικών ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούνται και αξιολογούνται ως προς την αποτελεσματικότητά τους και τις πιθανές παρενέργειές τους.

Επιπλέον, διερευνώνται οι αναδυόμενες τάσεις στην ακτινοθεραπεία, όπως για παράδειγμα η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT), και η θεραπεία με πρωτόνια. Η χρήση αυτών των νέων προσεγγίσεων θεωρείται ότι ελαχιστοποιεί την τοξικότητα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Συμπερασματικά, η παρούσα πτυχιακή εργασία επιδιώκει να παρέχει μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση των μεθόδων ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ.

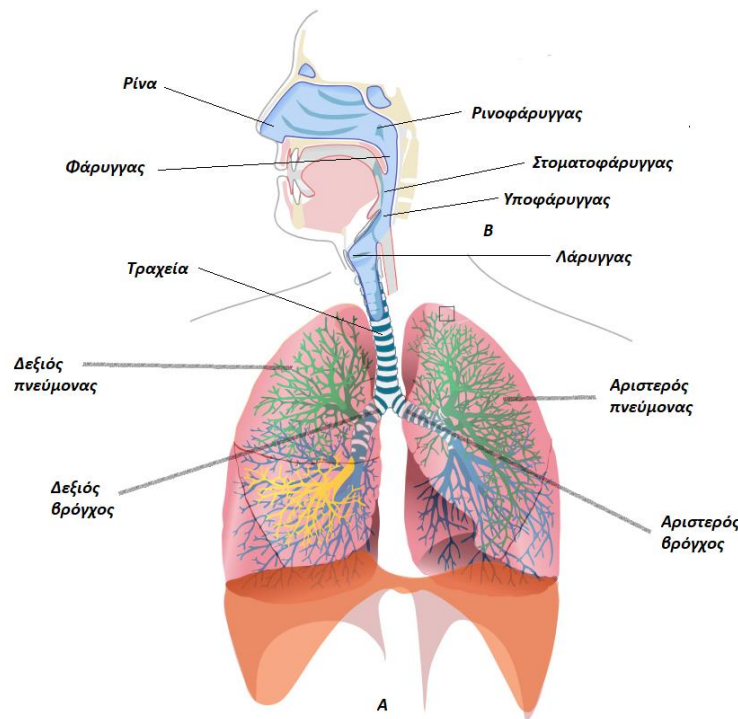
## **ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ**

## Κεφάλαιο 1. Ανατομία και φυσιολογία πνεύμονα

Όλοι οι άνθρωποι για να επιβιώσουν χρειάζονται οξυγόνο. Το σύστημα οργάνων που είναι υπεύθυνο για την τροφοδοσία του οργανισμού με οξυγόνο από την ατμόσφαιρα είναι το αναπνευστικό σύστημα μέσω της διαδικασίας της αναπνοής. Η αναπνοή διακρίνεται στην εισπνοή και την εκπνοή. Μέσω της εισπνοής προσλαμβάνεται οξυγόνο με το οποίο τροφοδοτούνται όλοι οι ιστοί, και μέσω της εκπνοής αποδίδεται το παραγόμενο από τον οργανισμό διοξείδιο του άνθρακα στην ατμόσφαιρα [4].

### 1.1. Ανατομία αναπνευστικού συστήματος

Το αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνει τη ρίνα, το ρινοφάρυγγα, το στοματοφάρυγγα, τον υποφάρυγγα, το λάρυγγα (άνω αναπνευστικό σύστημα), την τραχεία, τους δυο βρόγχους και τους δυο πνεύμονες (κάτω αναπνευστικό σύστημα) (Εικόνα 1). Τα όργανα αυτά, που απαρτίζουν το αναπνευστικό σύστημα, χωρίζονται στις δύο ακόλουθες κατηγορίες: i. Όργανα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ii. Όργανα της κατώτερης αναπνευστικής οδού.



Εικόνα 1. Στην εικόνα απεικονίζεται το σύστημα οργάνων που απαρτίζουν το αναπνευστικό σύστημα [5].

### **1.1.1. Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα**

Στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα ανήκουν η ρίνα, ο φάρυγγας, που χωρίζεται στον ρινοφάρυγγα, στον στοματοφάρυγγα και τον υποφάρυγγα, και ο λάρυγγας [6].

Η ρίνα ή μύτη αποτελεί το σημείο εισόδου του ατμοσφαιρικού αέρα. Μέσω του ρινικού διαφράγματος χωρίζεται σε δύο κοιλότητες, τις επονομαζόμενες ρινικές θαλάμους. Το εσωτερικό των ρινικών θαλάμων καλύπτεται από μικρές τρίχες, οι οποίες λειτουργούν ως φίλτρα εμποδίζοντας τη διέλευση βλαβερών ουσιών· καθώς και νευρικές απολήξεις, επιτρέποντας στη μύτη να λειτουργεί ως όργανο όσφρησης. Επιπροσθέτως, η παρουσία των ρινικών κόγχων, επιτρέπει τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του αέρα [4], [6].

Ο φάρυγγας χωρίζεται στον ρινοφάρυγγα, το στοματοφάρυγγα και τον υποφάρυγγα. Αποτελεί κομμάτι τόσο του αναπνευστικού, όσο και του πεπτικού συστήματος. Παρεμβάλλεται μεταξύ της ρινικής κοιλότητας και του λάρυγγα και του οισοφάγου, οπότε επιτρέπει τόσο τη διέλευση της τροφής, όσο και του αέρα. Η επιγλωττίδα, που βρίσκεται στο πάνω τμήμα του λάρυγγα, είναι αυτή που επιτρέπει τη δίοδο μόνο του αέρα προς το λάρυγγα, ενώ των τροφών προς τον οισοφάγο. Οπότε παρεμποδίζεται η είσοδος τροφών στην τραχεία που ελλοχεύει κίνδυνο πνιγμού [4], [6].

Ο λάρυγγας αποτελεί τόσο τμήμα του αναπνευστικού συστήματος, οπότε και συμβάλει στη διαδικασία της αναπνοής, όσο και φωνητικό όργανο, οπότε και είναι υπεύθυνο για την παραγωγή ήχων. Αναλυτικότερα, ο λάρυγγας συνδέει το φάρυγγα με τους πνεύμονες επιτρέποντας τη δίοδο του αέρα, αλλά και προστατεύει την κατώτερη αναπνευστική οδό από τη διέλευση τροφών, λόγω της παρουσίας της επιγλωττίδας, όπως προαναφέρθηκε παραπάνω. Επιπροσθέτως, διαθέτει φωνητικές χορδές, οι οποίες τίθενται σε παλμική κίνηση από τον εκπνεόμενο αέρα, οπότε παράγεται ήχος. Η κοιλότητα του φάρυγγα καλύπτεται με βλεννογόνο [4], [6].

### **1.1.2. Κατώτερη αναπνευστική οδός**

Στην κατώτερη αναπνευστική οδό ανήκουν η τραχεία, οι δυο βρόγχοι και οι δυο πνεύμονες [6].

Η τραχεία αποτελεί έναν ινοχόνδρινο κυλινδρικό σωλήνα μήκους 10 έως 13 εκατοστών. Οι ατελείς κυκλικοί χόνδρινοι δακτύλιοι κατά μήκος της τραχείας καθιστούν τα τοιχώματά της άκαμπτα και τη διατηρούν ανοιχτή για τη διόδο του αέρα. Αποτελεί συνέχεια του λάρυγγα και χωρίζεται σε δύο βρόγχους που καταλήγουν στους πνεύμονες. Οι βρόγχοι συνεχώς διακλαδιζόμενοι στο εσωτερικό των πνευμόνων καταλήγουν στις κυψελίδες. [4], [6].

Οι βρόγχοι έχουν την ίδια μορφολογία με την τραχεία με μικρότερη, όμως, διάμετρο. Διατίθενται δύο βρόγχοι που προεκβάλουν λοξά προς τα κάτω από την τραχεία προς τους πνεύμονες. Ο δεξιός βρόγχος είναι μικρότερος και φαρδύτερος από τον αριστερό [4], [6].

Οι πνεύμονες εκτείνονται στη θωρακική κοιλότητα δεξιά και αριστερά από την καρδιά, και χωρίζονται στον δεξιό και τον αριστερό [7]. Ο δεξιός πνεύμονας έχει 3 λοβούς (τον άνω, τον μέσο, τον κάτω) και ο αριστερός έχει 2 λοβούς (τον άνω, τον κάτω). Επίσης, ο δεξιός πνεύμονας είναι μεγαλύτερος σε όγκο και βάρος από τον αριστερό. Συγκεκριμένα, ο δεξιός πνεύμονας επιτελεί το 55% της αναπνευστικής διαδικασίας, ενώ ο αριστερός το 45% [4], [8]. Ο αέρας εισέρχεται από τους βρόγχους στους πνεύμονες, μέσω της πύλης που βρίσκεται στην έσω επιφάνεια κάθε πνεύμονα [4], [6].

## **1.2. Φυσιολογία του πνεύμονα**

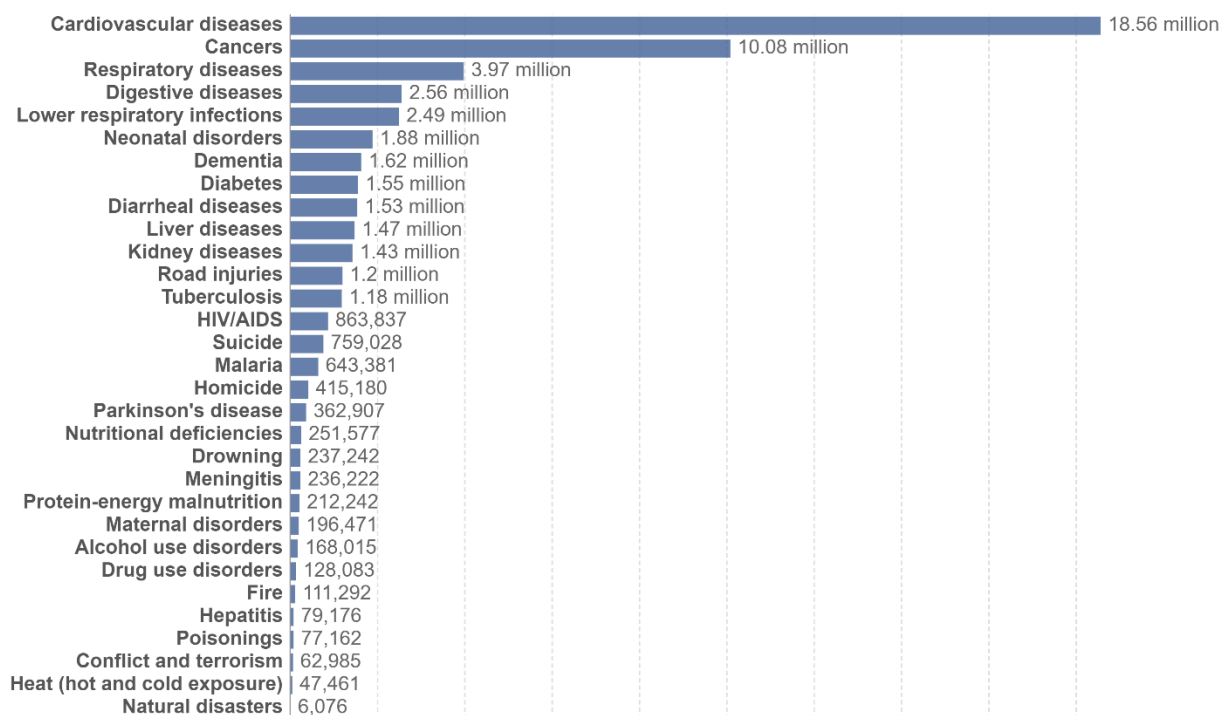
Οι πνεύμονες αποτελούν το τμήμα του αναπνευστικού συστήματος στο οποίο το διοξείδιο του άνθρακα ανταλλάσσεται με οξυγόνο, το οποίο εν συνεχεία προωθείται μέσω του κυκλοφορικού συστήματος σε όλους τους ιστούς.

Όπως προαναφέρθηκε, ο ατμοσφαιρικός αέρας εισέρχεται στους πνεύμονες διαμέσου των βρόγχων. Οι βρόγχοι διακλαδίζονται μέσα στους πνεύμονες και καταλήγουν στις κυψελίδες, που μοιάζουν με μικρούς σάκους. Οι πνεύμονες αποτελούνται από 300 εκατομμύρια κυψελίδες, που περιβάλλονται από τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία. Τα τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία είναι τμήμα της μικρής κυκλοφορίας του αίματος, όπου αίμα πλούσιο σε διοξείδιο του άνθρακα εξωθείται από τη δεξιά κοιλία της καρδιάς στους πνεύμονες για να εκδιωχθεί από τον οργανισμό.

Το οξυγόνο μέσω της εισπνοής καταλήγει στις κυψελίδες, από όπου μεταφέρεται μέσω των αιμοφόρων αγγείων αρχικά στον αριστερό κόλπο της καρδιάς, στην συνέχεια στην αριστερή κοιλία και από εκεί σε όλους τους ιστούς και τα κύτταρα του οργανισμού. Κατά την εναπόθεση του οξυγόνου στους ιστούς και τα κύτταρα, παράλληλα απομακρύνεται το διοξείδιο του άνθρακα από αυτά, που αποτελεί προϊόν του μεταβολισμού τους και μεταφέρεται στις κυψελίδες, από όπου και θα αποβληθεί στην ατμόσφαιρα μέσω της εκπνοής [9], [10].

## Κεφάλαιο 2. Καρκίνος του Πνεύμονα

Η ανάπτυξη καρκίνου σχετίζεται με την διατάραξη του κύκλου ζωής των κυττάρων, και μπορεί να οφείλεται είτε στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό αυτών είτε στη διαταραχή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Μάλιστα, ο καρκίνος αποτελεί μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) (Εικόνα 2) [11].



Εικόνα 2. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, ενώ ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη. Το διάγραμμα αφορά δεδομένα που είχαν συλλεχθεί μέχρι το 2019 [12].

Αναφορικά με τον καρκίνο του πνεύμονα, είναι ένας τύπος καρκίνου που οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων των πνευμόνων. Αποτελεί ιδιαίτερος σοβαρό πρόβλημα υγείας που μπορεί να επιφέρει σοβαρές δυσλειτουργίες στον οργανισμό και να οδηγήσει ακόμη και στο θάνατο. Μάλιστα, τα ποσοστά θνησιμότητας είναι ιδιαίτερος υψηλά [13].

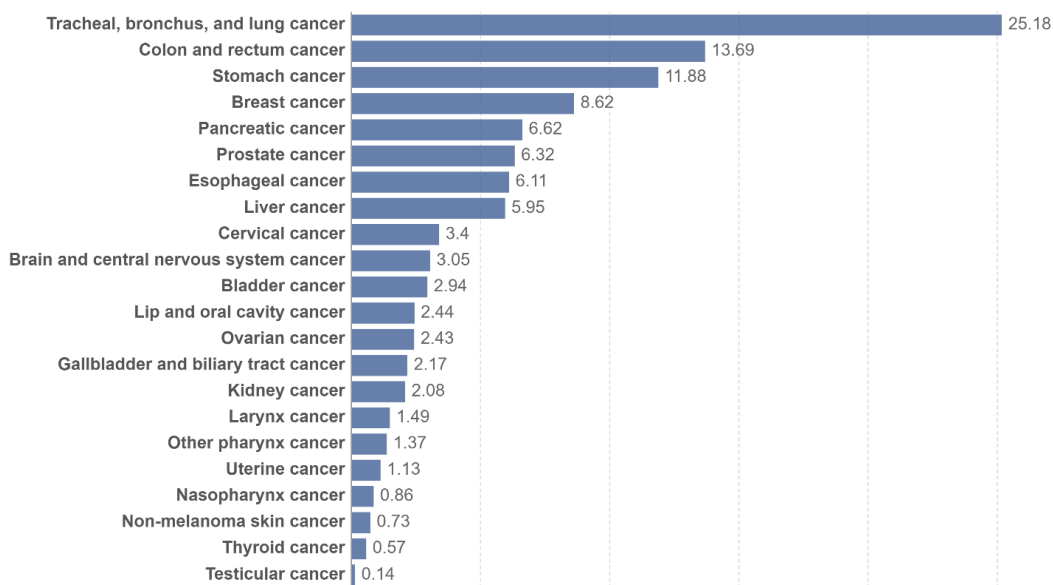
Σημαντικός παράγοντας που συμβάλει στη σοβαρότητα της νόσου και στα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας είναι το γεγονός ότι εξαπλώνεται με ταχείς ρυθμούς ήδη από τα πρώτα στάδια



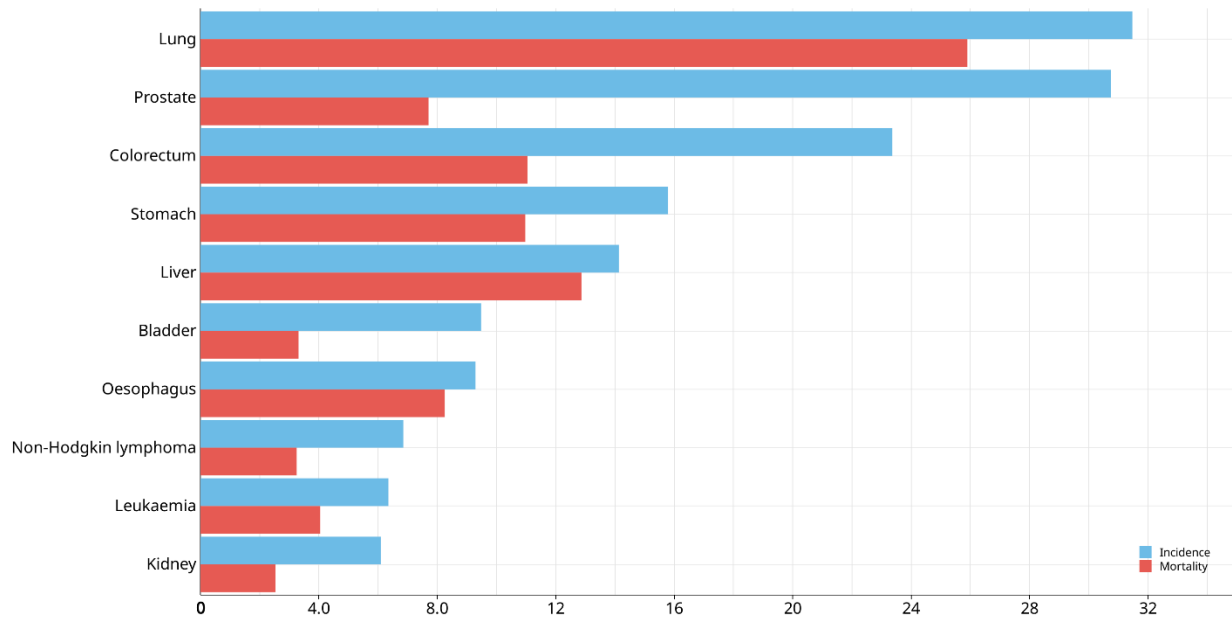
δημιουργώντας μεταστάσεις στα υπόλοιπα όργανα του ασθενούς. Οι μεταστάσεις ευνοούνται από την ανατομία και τα γενετικά χαρακτηριστικά του όγκου [14].

## 2.1. Επιδημιολογία

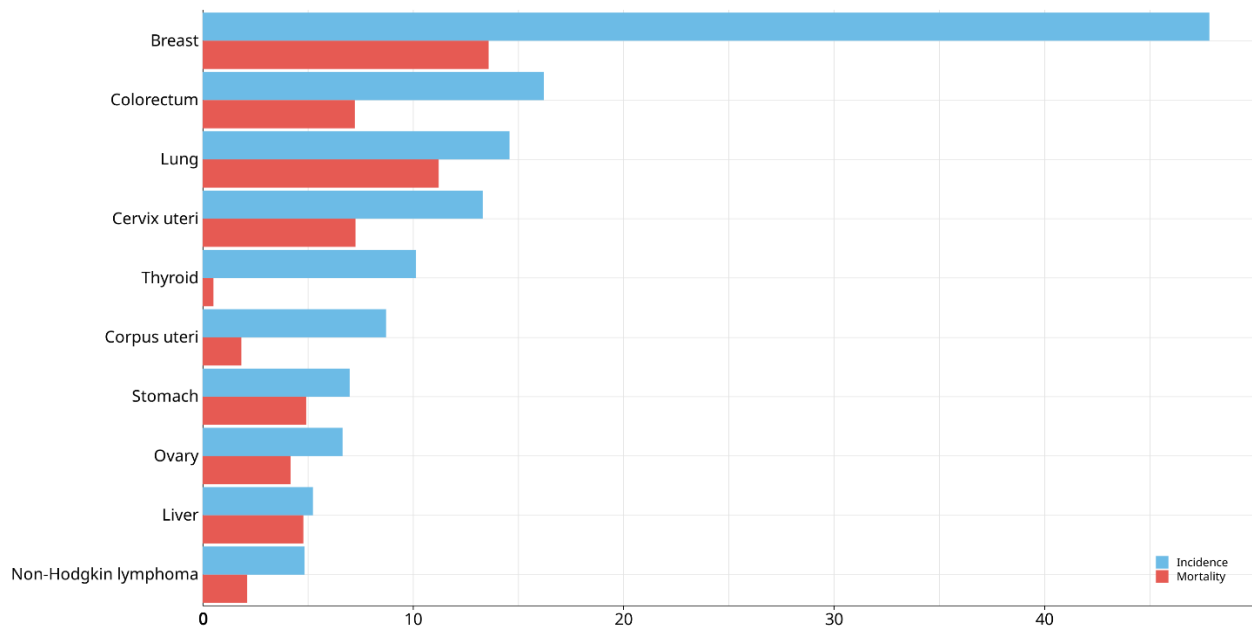
Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. η κύρια αιτία θανάτου είναι ο καρκίνος του πνεύμονα με 1,8 εκατομμύρια θανάτους να σημειώνονται τόσο μεταξύ των γυναικών όσο και των αντρών καρκινοπαθών το 2020 [13] (Εικόνα 3). Επιπροσθέτως, είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στους άνδρες (Εικόνα 4) και ο τρίτος πιο συχνός τύπος καρκίνου στις γυναίκες, μετά τον καρκίνο του μαστού, που είναι ο συχνότερος (Εικόνα 5) [13], [15], [16]. Εξαίρεση αποτέλεσε το 2017, κατά το οποίο οι διαγνώσεις καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες υπερέβησαν αυτές του καρκίνου του μαστού [17]. Στους άντρες εμφανίζεται σε διπλάσια ποσοστά από ότι στις γυναίκες [13], [15], [16]. Μόνο το 2020 αναφέρθηκαν 2,09 εκατομμύρια νέες υποθέσεις καρκίνου του πνεύμονα, που αντιστοιχούν στο 18,4% των συνολικών περιπτώσεων καρκίνου [18].



Εικόνα 3. Παρατηρείται ότι ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως [12].



Εικόνα 4. Παρατηρείται ότι στους άντρες ο καρκίνος του πνεύμονα κατέχει τόσο τα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας, όσο και τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης. Το διάγραμμα αφορά δεδομένα που έχουν συλλεχθεί μέχρι το 2020 [19].

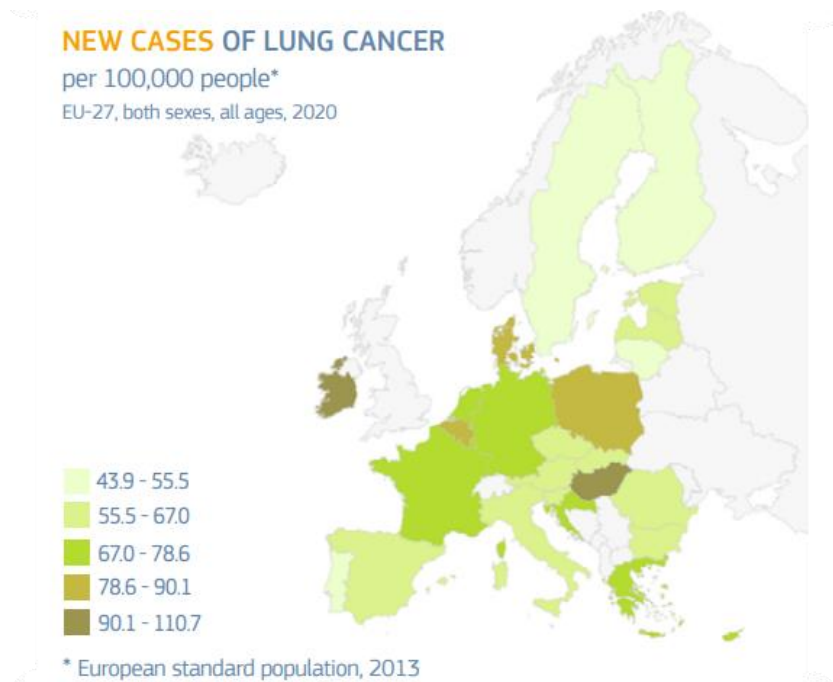


Εικόνα 5. Παρατηρείται ότι στις γυναίκες ο καρκίνος του μαστού κατέχει τόσο τα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας, όσο και τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, με τον καρκίνο του πνεύμονα να ακολουθεί. Διαφέρουν αρκετά στη συχνότητα εμφάνισης, με αυτή του καρκίνου του μαστού να είναι σχεδόν τριπλάσια, αλλά στα ποσοστά θνητότητας είναι παρόμοια. Το διάγραμμα αφορά δεδομένα που έχουν συλλεχθεί μέχρι το 2020 [19].

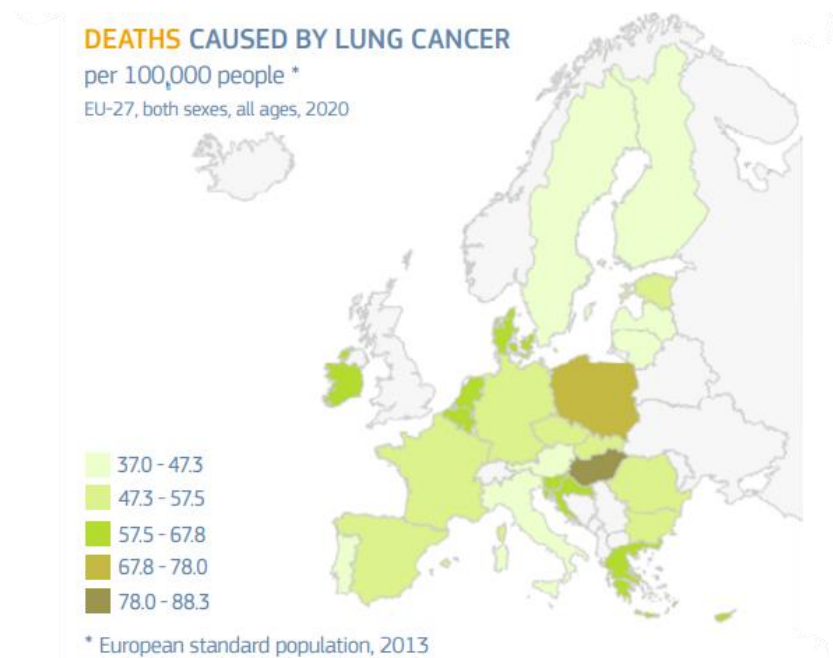
Αξιοσημείωτο είναι ότι τόσο η θνησιμότητα, όσο και η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα τείνει να μειωθεί με την πάροδο των χρόνων στις ανεπτυγμένες χώρες στις μεγαλύτερες ηλικίες [17]. Στην Αμερική, μάλιστα, οι περιπτώσεις εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα μειώθηκαν κατά 2,6% μεταξύ των γυναικών, και κατά 1,1% στους άντρες [20]. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι έχουν αναπτυχθεί κοινωνικές και πολιτικές δράσεις δημόσιας ενημέρωσης, έχουν απαγορευτεί οι διαφημίσεις καπνικών προϊόντων, και έχει απαγορευτεί το κάπνισμα σε δημόσιους κλειστούς χώρους. Επιπλέον, όμως να σημειωθεί ότι η συνήθεια του καπνίσματος διαδίδεται και υιοθετείται από άτομα όλο και μικρότερης ηλικίας [17].

Αναφορικά με τα ποσοστά επιβίωσης, τα άτομα με καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζουν χαμηλά ποσοστά. Υπολογίζεται ότι το 18% των ατόμων επιβιώνουν σε βάθος πενταετίας. Σε άτομα με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα βέβαια, η επιβίωση σε βάθος πενταετίας δεν ξεπερνά το 5% [17].

Αναφορικά με τα ποσοστά νέων διαγνώσεων καρκίνου του πνεύμονα, όσο και θανάτων στην Ευρώπη το 2020 ήταν ιδιαίτερα υψηλά. Οι νέες διαγνώσεις άγγιξαν το 11,9% και οι θάνατοι που οφείλονταν σε καρκίνο του πνεύμονα αντιστοιχούσαν στο 20,4% του συνόλου των θανάτων. Οι καταγεγραμμένες νέες υποθέσεις έφτασαν τις 113.074 για τις γυναίκες και τις 205.253 για τους άντρες. Ενώ οι θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα άγγιξαν τους 86.731 για τις γυναίκες και τους 17.652 για τους άντρες. Μεταξύ των χωρών της Ευρώπης, οι περισσότερες νέες υποθέσεις παρατηρούνται στην Ουγγαρία και την Ιρλανδία με την Πολωνία, το Βέλγιο και τη Δανία να ακολουθούν, και οι λιγότερες στην Πορτογαλία, τη Σουηδία, τη Φινλανδία και τη Λιθουανία (Εικόνα 6). Ενώ αναφορικά με τους θανάτους οι περισσότεροι σημειώνονται στην Ουγγαρία με την Πολωνία να ακολουθεί και οι λιγότεροι στην Πορτογαλία, τη Σουηδία, τη Φινλανδία τη Λετονία και τη Λιθουανία (Εικόνα 7) [21].



Εικόνα 6. Μεταξύ των χωρών της Ευρώπης, οι περισσότερες νέες υποθέσεις παρατηρούνται στην Ουγγαρία και την Ιρλανδία με την Πολωνία, το Βέλγιο και τη Δανία να ακολουθούν, και οι λιγότερες στην Πορτογαλία, τη Σουηδία, τη Φινλανδία και τη Λιθουανία [21]



Εικόνα 7. Μεταξύ των χωρών της Ευρώπης, οι περισσότεροι θάνατοι σημειώνονται στην Ουγγαρία με την Πολωνία να ακολουθεί και οι λιγότεροι στην Πορτογαλία, τη Σουηδία, τη Φινλανδία τη Λετονία και τη Λιθουανία [21].

## 2.2. Αιτιολογικοί Παράγοντες

Το 90% των περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα έχει συσχετιστεί με το κάπνισμα και τη χρήση καπνικών προϊόντων. Άλλοι παράγοντες που έχουν χαρακτηριστεί ως καρκινογόνοι και συσχετίζονται με την εμφάνιση αυτού του τύπου καρκίνου είναι το ραδόνιο στον αέρα, τα πολυβινυλοχλωρίδια, το αρσενικό, ο αμίαντος, το χρώμιο, το κάδμιο, το βηρύλλιο, το πυρίτιο, το νικέλιο, οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, η ατμοσφαιρική ρύπανση, καθώς και οι χρόνιες αναπνευστικές λοιμώξεις [2], [22]. Ο κυριότερος, όμως, παραμένει το κάπνισμα [22].

Μάλιστα, σήμερα, έχει βρεθεί ότι ο καπνός ευθύνεται για το 30% των συνολικών θανάτων ασθενών από καρκίνο του πνεύμονα. Το κυριότερο συστατικό του καπνού που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα είναι η νικοτίνη, η οποία, επιπροσθέτως, προκαλεί και εθισμό στον καπνό. Εκτός αυτής, τουλάχιστον ακόμα 60 ουσίες έχουν βρεθεί να έχουν καρκινογόνο δράση. Τα καρκινογόνα αυτά κατηγοριοποιούνται σε ετεροκυκλικές αρωματικές αμίνες, αρωματικές αμίνες, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, N-νιτροζαμίνες, αλδεΐδες, αζααρένια και πίσσα [23].

Κίνδυνος, όμως, ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα ελλοχεύει και για τον παθητικό καπνιστή, εκτός του ενεργητικού. Ο παθητικός καπνιστής εκτίθεται άθελά του στις δυσμενείς επιδράσεις του καπνού όταν βρίσκεται σε χώρο καπνιστών είτε στον εργασιακό χώρο είτε στο οικογενειακό περιβάλλον [23].

Αναφορικά με την πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα μετά από έκθεση σε ραδόνιο, το μεγαλύτερο κίνδυνο αντιμετωπίζουν οι εργάτες ορυχείων εξόρυξης ουρανίου. Επιπροσθέτως, η έκθεση στα υπόλοιπα καρκινογόνα μέταλλα (όπως το πυρίτιο) σχετίζεται με επαγγελματική έκθεση, που μπορεί να είναι ελεγχόμενη [22].

Τα τελευταία χρόνια ως υπαίτιοι για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα έχουν θεωρηθεί και διάφοροι κληρονομικοί παράγοντες, καθώς και πολυμορφισμοί του γονιδιώματος. Πολυμορφισμοί που έχουν συσχετιστεί με αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στην Ευρώπη είναι οι 5p15.33, 6p21.33 και 15q25.1 [24].

Τέλος, το άσθμα, η χρόνια βρογχίτιδα, το εμφύσημα, η φυματίωση και γενικότερα τα φλεγμονώδη νοσήματα του πνεύμονα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα [25], [26].

### **2.3. Συμπτωματολογία**

Τα συμπτώματα των ατόμων που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα ποικίλουν και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα [13]:

- Επίμονος βήχας
- Πόνος στο στήθος
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Κόπωση
- Αιμόπτυση
- Απώλεια κιλών
- Επίμονες λοιμώξεις του αναπνευστικού

### **2.4. Ιστολογικοί Τύποι καρκίνου του πνεύμονα**

Ο καρκίνος του πνεύμονα διαχωρίζεται σε δύο ιστολογικούς τύπους, το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ) και το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Ο ΜΜΚΠ εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης και αναπτύσσεται με αργούς ρυθμούς, ενώ ο ΜΚΠ εμφανίζεται σπανιότερα, αλλά είναι επιθετικότερος και αναπτύσσεται με γρηγορότερο ρυθμό [2], [13].

Οι κυριότερες μορφές ΜΜΚΠ είναι το αδενοκαρκίνωμα, το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτοί οι τύποι ΜΜΚΠ υποκατηγοριοποιούνται περαιτέρω. Για παράδειγμα υπότυπο του αδενοκαρκινώματος αποτελεί το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα Το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται συχνότερα σε βαρείς καπνιστές και άντρες. Το αδενοκαρκίνωμα εμφανίζεται συχνότερα στις ακόλουθες ομάδες ατόμων: καπνιστές, γυναίκες

και άτομα μικρότερης ηλικίας. Το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο εμφανίζεται συχνότερα σε καπνιστές, και μάλιστα με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι οι άλλοι δύο τύποι, και σε άντρες. [27], [28].

Ο ΜΜΚΠ αποτελεί το 80% περίπου των συνολικών κακοήθων νεοπλασμάτων του πνεύμονα, με το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα να αποτελεί το 5-10% των περιπτώσεων, το αδenoκαρκίνωμα να αποτελεί το 40-50% και το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο το 20-30%. Συνήθως η διάγνωση των ατόμων που πάσχουν από ΜΜΚΠ γίνεται σε προχωρημένο στάδιο με αποτέλεσμα να είναι αδύνατη η χειρουργική αντιμετώπισή τους [1].

## 2.5. Σταδιοποίηση

Το πιο ευρέως διαδεδομένο σύστημα ταξινόμησης του ΜΜΚΠ είναι το διεθνές σύστημα TNM (Tumor Node Metastasis – Όγκος Λεμφαδένες Μεταστάσεις). Λαμβάνει υπόψη την τοπική διήθηση με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου (T), τα χαρακτηριστικά των επιχώριων λεμφαδένων (N), και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, δηλαδή την πιθανή εξάπλωση του καρκίνου σε άλλους ιστούς ή όργανα (M). Με βάση, λοιπόν, το σύστημα αυτό διακρίνονται οι ακόλουθες υποκατηγοριοποιήσεις:

- T0: Δεν υπάρχει πρωτοπαθής όγκος
- Tis: Καρκίνωμα in situ
- T1: Εμπίπτουν όγκοι με μέγεθος μικρότερο ή ίσο των 3 εκατοστών περιβαλλόμενοι από πνευμονικό παρέγχυμα ή σπλαγχνικό υπεζωκότα.

T1α: Κατηγοριοποιούνται όσοι εκ των όγκων της κατηγορίας T1 είναι μικρότεροι ή ίσοι του 1 εκατοστού.

T1α (mi): Υποκατηγορία της T1α στην οποία εμπίπτουν τα μικροδιηθητικά αδenoκαρκινώματα.

T1α (ss): Υποκατηγορία της T1α όπου εμπίπτουν οι όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους με επιφανειακή ανάπτυξη που περιορίζεται στην τραχεία ή το τοίχωμα των βρόγχων.

T1b: Κατηγοριοποιούνται όσοι εκ των όγκων της κατηγορίας T1 είναι μεγαλύτεροι του 1 εκατοστού αλλά μικρότεροι ή ίσοι των 2 εκατοστών.

T1c: Κατηγοριοποιούνται όσοι εκ των όγκων της κατηγορίας T1 είναι μεγαλύτεροι των 2 εκατοστών αλλά μικρότεροι ή ίσοι των 3 εκατοστών.

- T2: Εμπίπτουν όγκοι με μέγεθος μεγαλύτερο των 3 εκατοστών, που να μην υπερβαίνει, όμως, τα 5 εκατοστά ή θα πρέπει να πληρείται ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: 1) να έχει επεκταθεί στον στελεχιαίο βρόγχο, αλλά όχι στην τρόπιδα, 2) να έχει εισβάλει στον σπλαχνικό υπεζωκότα, 3) παρουσία ατελεκτασίας με έκταση έως την πύλη. (Εικόνα 8).

T2a: Κατηγοριοποιούνται όσοι εκ των όγκων της κατηγορίας T2 είναι μεγαλύτεροι των 3 εκατοστών αλλά μικρότεροι ή ίσοι των 4 εκατοστών. (Εικόνα 8).

T2b: Κατηγοριοποιούνται όσοι εκ των όγκων της κατηγορίας T2 είναι μεγαλύτεροι των 4 εκατοστών αλλά μικρότεροι ή ίσοι των 5 εκατοστών.

- T3: Εμπίπτουν όγκοι μεγέθους μεγαλύτερου των 5 εκατοστών αλλά μικρότεροι ή ίσοι των 7 εκατοστών ή όγκοι που πληρούν ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: 1) διηθούν το θωρακικό τοίχωμα, το περικάρδιο, το φρενικό νεύρο, 2) ύπαρξη δορυφορικών οζιδίων στον ίδιο λοβό με τον πρωτοπαθή όγκο. (Εικόνα 9).
- T4: Εμπίπτουν όγκοι μεγέθους μεγαλύτερου των 7 εκατοστών ή όγκοι που να πληρούν ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: 1) έχουν προσβάλλει το μεσοθωράκιο, την καρδιά, την τραχεία, την τρόπιδα, το διάφραγμα, τα μεγάλα αγγεία, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, τον οισοφάγο, την σπονδυλική στήλη, 2) ύπαρξη δορυφορικών οζιδίων σε διαφορετικό λοβό από τον πρωτοπαθή όγκο, αλλά ομόπλευρα (Εικόνα 10).
- Nx: Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν.
- N0: Δεν έχουν υπάρχουν επιχώριοι λεμφαδένες.
- N1: Εμπίπτουν οι όγκοι που έχουν κάνει μετάσταση σε περιβρογχικούς ή πυλαίους λεμφαδένες ομοπλεύρως ή και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου (Εικόνα 11).
- N2: Εμπίπτουν οι όγκοι που έχουν κάνει μετάσταση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου στην ίδια πλευρά ή σε λεμφαδένες της τρόπιδος. (Εικόνα 12).



- N3: Εμπίπτουν οι όγκοι που έχουν κάνει μετάσταση σε: 1) ετερόπλευρους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ή πυλαίους, 2) ετερόπλευρους ή ομόπλευρους υπερκλείδιους ή σκαληνούς λεμφαδένες.
- M0: δεν έχουν εντοπιστεί μεταστάσεις.
- M1a: Εμπίπτουν οι πρωτοπαθείς όγκοι που έχουν κάνει μεταστάσεις στον ετερόπλευρο πνεύμονα, στον υπεζωκότα ή στο περικάρδιο ή υπάρχει θετική-κακοήθης συλλογή (πλευριτική ή περικαρδιακή).
- M1b: Εμπίπτουν οι πρωτοπαθείς όγκοι που έχουν κάνει μονήρη μετάσταση έξω από τον θώρακα
- M1c: Εμπίπτουν οι πρωτοπαθείς όγκοι που έχουν κάνει πολλαπλές μεταστάσεις έξω από τον θώρακα σε ένα ή σε περισσότερα όργανα.

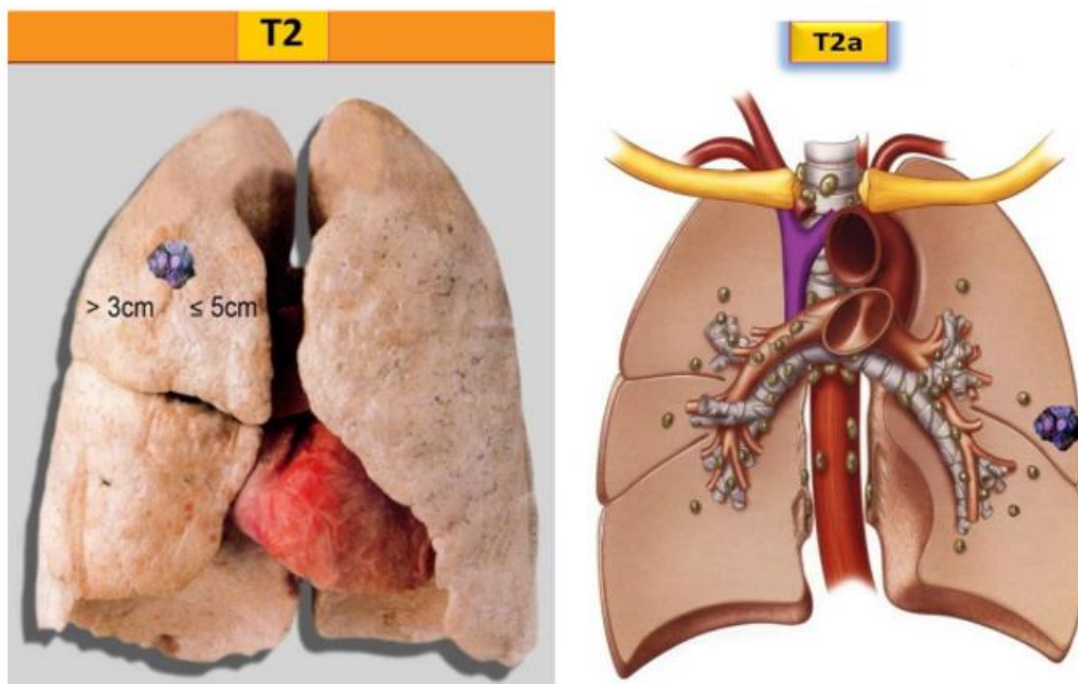
Αφού προσδιοριστούν οι συνδυασμοί T, N και M, τότε ακολουθεί η σταδιοποίηση, κατά την οποία οι παραπάνω συνδυασμοί ομαδοποιούνται περαιτέρω σε στάδια από το I έως το IV (Πίνακας 1). Σε κάποια στάδια συναντώνται και υποδιαίρεσεις (A, B, C). Τα στάδια αυτά χρησιμοποιούνται για το χαρακτηρισμό καρκίνων που έχουν παρόμοια πρόγνωση, άρα και ακολουθείται παρόμοιο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Οι ασθενείς αρχικών σταδίων έχουν καλύτερη πρόγνωση σε αντιδιαστολή με του ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο. Τα στάδια και τα κριτήρια κατάταξης είναι τα ακόλουθα:

- Στάδιο I: Ομαδοποιούνται ασθενείς, στους οποίους ο καρκίνος εντοπίζεται είτε στον δεξιό είτε στον αριστερό πνεύμονα, και δεν έχει διεισδύσει έξω από τον πνεύμονα ή στους λεμφαδένες. Ο όγκος είναι μικρού μεγέθους (Εικόνα 13).
- Στάδιο II: Ομαδοποιούνται ασθενείς, στους οποίους ο καρκίνος έχει διεισδύσει σε λεμφαδένες και σε περιοχές γύρω από τους πνεύμονες (Εικόνα 13).
- Στάδιο III: Ομαδοποιούνται ασθενείς, στους οποίους ο όγκος είναι μεγάλος σε μέγεθος ή έχει διεισδύσει σε λεμφαδένες ανάμεσα στους πνεύμονες (Εικόνα 14).
- Στάδιο IV: Ομαδοποιούνται ασθενείς, στους οποίους ο όγκος εντοπίζεται και στους δύο πνεύμονες και έχει κάνει μεταστάσεις και σε άλλα όργανα του σώματος, όπως το ήπαρ, ο εγκέφαλος, τα οστά (Εικόνα 15).

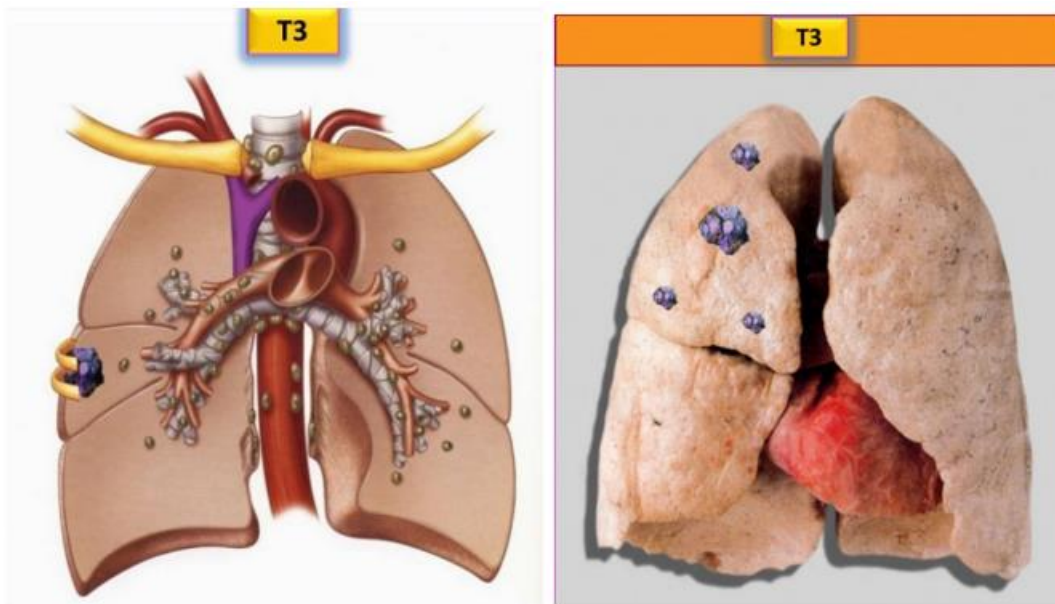
[29], [30], [31], [32]

Πίνακας 1. Στον πίνακα φαίνεται η ομαδοποίηση των διαφόρων τύπων καρκίνων σύμφωνα με το διεθνές σύστημα TNM και τα τέσσερα στάδια σε συνδυασμό [31].

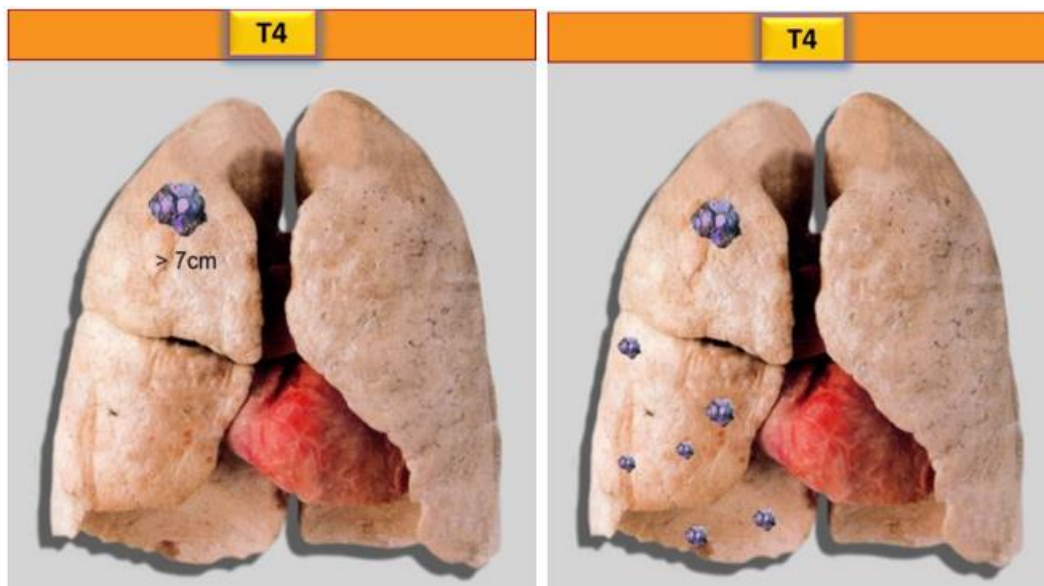
T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB



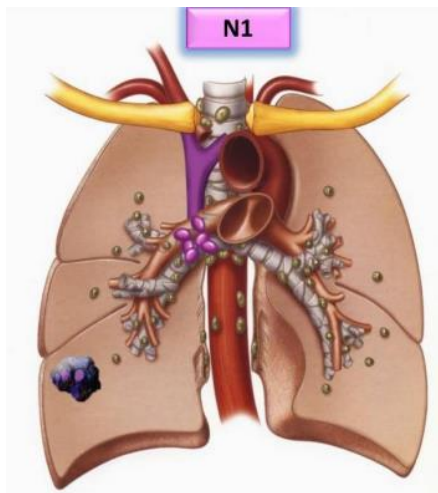
Εικόνα 8. Αναπαράσταση όγκου κατηγορίας T2 και T2α [32].



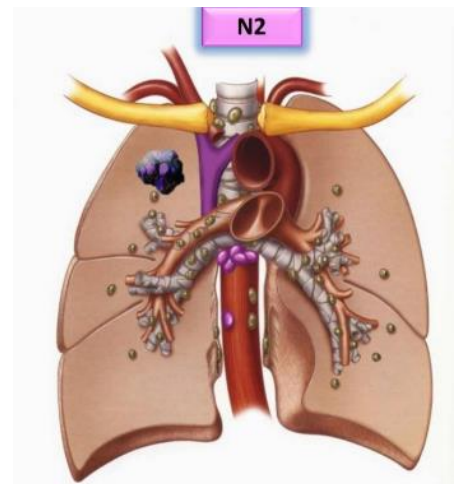
Εικόνα 9. Αναπαράσταση όγκου κατηγορίας T3 [32].



Εικόνα 10. Αναπαράσταση όγκου κατηγορίας T4 [32].

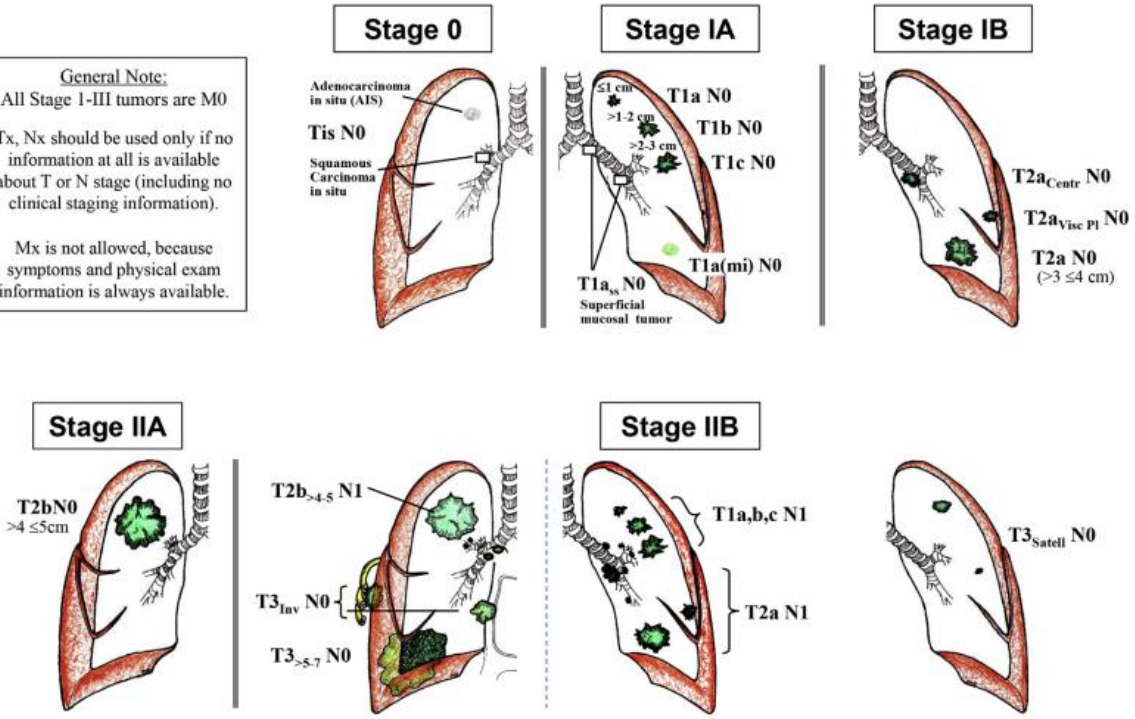


Εικόνα 11. Αναπαράσταση όγκου κατηγορίας N1 [32].

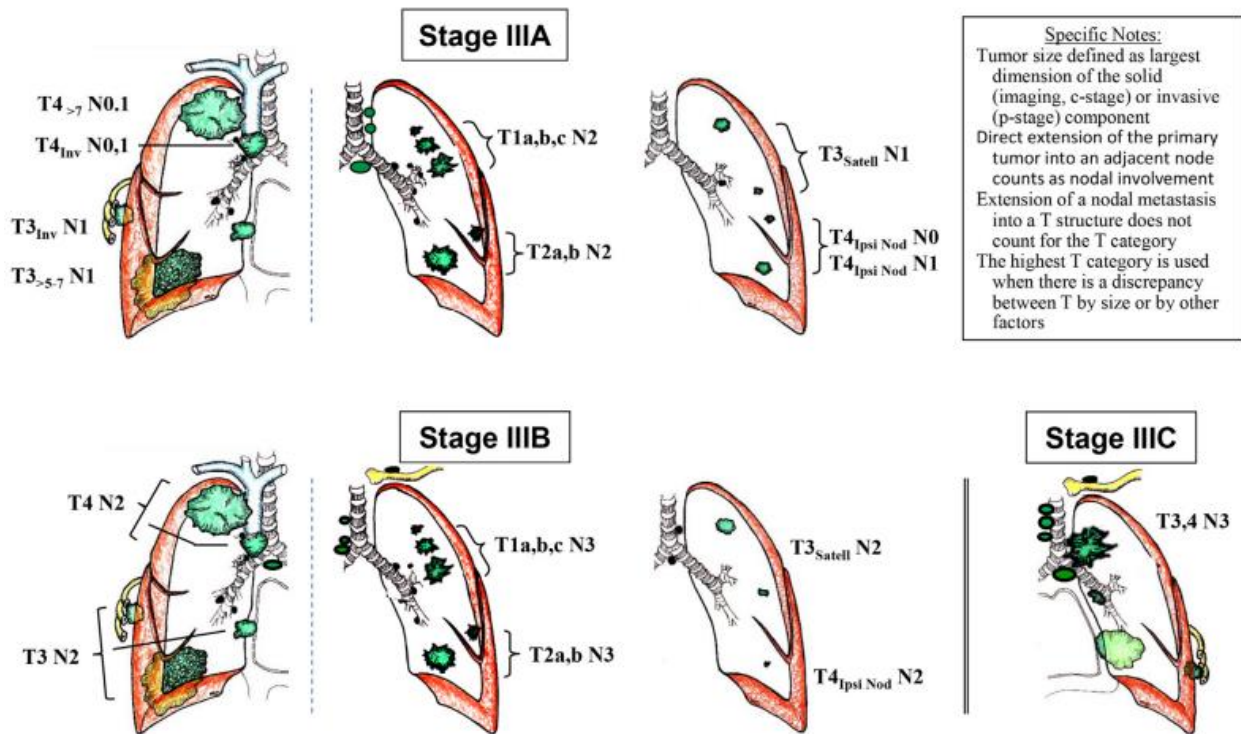


Εικόνα 12. Αναπαράσταση όγκου κατηγορίας N2 [32].

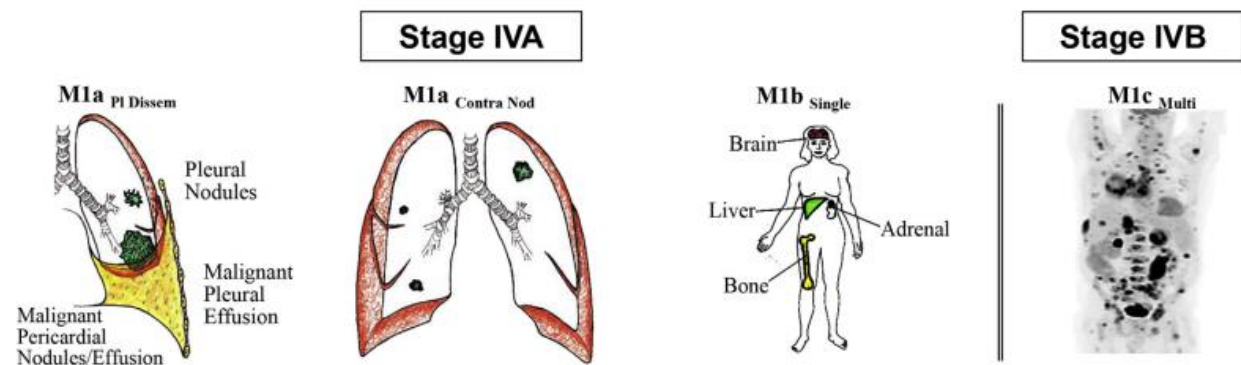
**General Note:**  
 All Stage I-III tumors are M0  
 Tx, Nx should be used only if no information at all is available about T or N stage (including no clinical staging information).  
 Mx is not allowed, because symptoms and physical exam information is always available.



Εικόνα 13. Αναπαρίστανται τα στάδια I και II καρκίνου του πνεύμονα [33].



Εικόνα 14. Αναπαρίσταται το στάδιο III καρκίνου του πνεύμονα [33].



Εικόνα 15. Αναπαρίσταται το στάδιο IV καρκίνου του πνεύμονα [33].

Μετά τη διάγνωση του καρκίνου, είναι σημαντική, λοιπόν, η απεικονιστική σταδιοποίηση του καρκίνου, δηλαδή η κατανομή σε στάδια, ανάλογα με το βαθμό επέκτασης του καρκίνου στον οργανισμό. Η σταδιοποίηση δίνει άμεση περιγραφή του καρκίνου καθορίζοντας άμεσα και τη θεραπευτική προσέγγιση.

## 2.6. Διάγνωση

Οι διαγνωστικές μέθοδοι για τον καρκίνο του πνεύμονα περιλαμβάνουν κλινική εξέταση, απεικονιστικές μεθόδους (όπως ακτινογραφίες θώρακος, αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων συζευγμένη με αξονική τομογραφία (PET-CT)), εξέταση του εσωτερικού του πνεύμονα με βρογχοσκόπηση, λήψη δείγματος ιστού (βιοψία) για ιστοπαθολογική εξέταση προκειμένου να γίνει κυτταρολογική διάγνωση και να διαπιστωθεί ο βαθμός της κακοήθειας και ο υπότυπος (ΜΜΚΠ έναντι ΜΚΠ), και μοριακό έλεγχο για τον εντοπισμό συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων ή βιοδεικτών [3], [13].

Τα αποτελέσματα των διαγνωστικών μεθόδων καθοδηγούν το θεράποντα ιατρό στην επιλογή της καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης [13].

## 2.7. Θεραπεία

Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου, το ποσοστό εξάπλωσης, το ιστορικό του ασθενούς και το στάδιο στο οποίο βρίσκεται. Η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου οδηγεί σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Οι θεραπείες που συνιστανται είναι η χειρουργική προσέγγιση, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, και η ανοσοθεραπεία [13], [2].

Η θωρακική χειρουργική συνίσταται στα αρχικά στάδια του καρκίνου του πνεύμονα στην περίπτωση που δεν έχει λάβει χώρα μετάσταση [2], [13]. Η πιο σύγχρονη και λιγότερο επεμβατική χειρουργική προσέγγιση είναι η βίντεο-καθοδηγούμενη θωρακοσκοπική χειρουργική (VATS) [3].

Σκοπός της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας είναι η υποσταδιοποίηση του όγκου, δηλαδή η σμίκρυνση αυτού [2], [13]. Επιπροσθέτως, η ακτινοθεραπεία, και η χημειοθεραπεία χρησιμοποιούνται τόσο συνδυαστικά μεταξύ τους όσο και με τη χειρουργική παρέμβαση. Όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη χειρουργική παρέμβαση σε προεγχειρητικό επίπεδο, τότε η σμίκρυνση του όγκου καθιστά ευκολότερη τη χειρουργική εκτομή του όγκου. Σε

μετεγχειρητικό επίπεδο αποσκοπεί στην καταστροφή τυχόν εναπομεινάντων καρκινικών κυττάρων [2].

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic ablative radiotherapy - SABR), που αναπτύχθηκε στις αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα, χρησιμοποιεί υψηλές δόσεις ακτινοβολίας και είναι κατάλληλη για όγκους μικρού μεγέθους (1 έως 3 cm). Συνίσταται σε άτομα αρχικού σταδίου που, λόγω ιατρικών συννοσηροτήτων, δεν επιτρέπεται η χειρουργική αφαίρεση του όγκου [3].

Η ανοσοθεραπεία στηρίζεται στη χρήση του ίδιου του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς για την αντιμετώπιση της νόσου. Στοχεύει στην τροποποίηση της δράσης αυτού με σκοπό την παρεμπόδιση της ανάπτυξης μόνο των καρκινικών και όχι των φυσιολογικών κυττάρων του ασθενούς.

Παρόλη την πρόοδο που έχει καταγραφεί στην επιστήμη, το προσδόκιμο ζωής για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα παραμένει μικρό [2]. Βέβαια, η καλύτερη θεραπεία παραμένει η πρόληψη, η οποία σε αυτό τον τύπο του καρκίνου είναι η αποφυγή του καπνίσματος που μειώνει κατά πολύ την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα [13].



## **ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ**

### **Κεφάλαιο 3. Ακτινοθεραπευτική προσέγγιση για τη θεραπεία του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα**

Η πρώτη μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία του καρκίνου και αποτελεί, ακόμα και σήμερα, την βασική μέθοδο αντιμετώπισης του καρκίνου του πνεύμονα όλων των σταδίων είναι η ακτινοθεραπεία [34], [35]. Η ακτινοθεραπεία κατατάσσεται στις τοπικές θεραπείες, εφόσον δεν ακτινοβολείται όλο σώμα του ασθενούς, αλλά συγκεκριμένα μόνο σημεία του σώματος με υψηλές δόσεις ενέργειας (ιοντίζουσα ακτινοβολία). Η ιοντίζουσα ακτινοβολία έχει την ικανότητα να θανατώνει τα κύτταρα προκαλώντας βλάβες στο DNA αυτών. Στη συγκεκριμένη περίπτωση καταστρέφονται κατά βάση τα καρκινικά κύτταρα και όχι τα γειτονικά φυσιολογικά κύτταρα, αφού ακτινοβολείται μόνο η περιοχή του όγκου.

Στόχος της ακτινοθεραπείας είναι κατά βάση η σμίκρυνση του όγκου. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επιτευχθεί ακόμα και η εξαφάνιση αυτού. Σε αυτή την περίπτωση η ακτινοθεραπεία χαρακτηρίζεται ως ριζική. Σε αντίθετη περίπτωση, που η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για ανακούφιση του πόνου σε όγκο προχωρημένου σταδίου, όπου δεν υπάρχει ίαση, χαρακτηρίζεται ως ανακουφιστική. Συχνά, η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χειρουργική εκτομή του όγκου ή με χημειοθεραπεία. Εφ' όσον έχει επιτευχθεί σμίκρυνση του όγκου με την ακτινοθεραπεία καθίσταται δυνατή η χειρουργική αφαίρεσή του, που υπό άλλες συνθήκες θα ήταν αδύνατη. Επίσης, η ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνει και μετά τη χειρουργική εκτομή του όγκου, συμπληρωματικά, για την καταστροφή τυχόν καρκινικών υπολειμμάτων.

Οι ακτινοθεραπευτικές τεχνικές διαχωρίζονται σε εξωτερικές και εσωτερικές. Κατά την εξωτερική ακτινοθεραπεία, ο ασθενής ακτινοβολείται εξωτερικά με ακτινοβολία υψηλής ενέργειας που παράγεται από ειδικά μηχανήματα (γραμμικός επιταχυντής, επιταχυντής σωματιδίων, μηχανήμα κοβαλτίου) με κατεύθυνση προς τον όγκο. Κατά την εσωτερική ακτινοθεραπεία (βραχυθεραπεία), τοποθετούνται ραδιενεργές πηγές μέσα ή δίπλα στον όγκο. Συχνότερα χρησιμοποιείται η εξωτερική ακτινοθεραπεία [34]. Ο καθορισμός της θεραπευτικής προσέγγισης για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ προϋποθέτει τη σταδιοποίηση της νόσου [36].

Αναλόγως του σταδίου της νόσου και της κλινικής εικόνας του ασθενούς, επιλέγεται και το κατάλληλο πλάνο ακτινοθεραπείας. Κατά βάση, σε ασθενείς σταδίου I και II συνίσταται η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία. Η θεραπευτική στρατηγική σχεδιάζεται στοχευμένα για κάθε ασθενή με βάση την κλινική του εικόνα, δηλαδή είναι προσωποποιημένη [37]. Σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, δηλαδή σταδίου IV, η ακτινοθεραπεία λειτουργεί περισσότερο ανακουφιστικά, παρά θεραπευτικά με σκοπό την ανακούφιση των πόνων και την μικρή παράταση ζωής του ασθενούς [36].

### **3.1 Εξωτερική ακτινοθεραπεία**

#### **3.1.1. Σχεδιασμός εξωτερικής ακτινοθεραπείας**

Οι βασικές προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν κατά την εξωτερική ακτινοθεραπεία του πνεύμονα είναι δύο. Πρώτον έχει μικρότερη πυκνότητα από τους υπόλοιπους μαλακούς ιστούς και το νερό, και δεύτερον λόγω της αναπνοής δε διαθέτει σταθερή θέση, αλλά κινείται διαρκώς. Κατά το σχεδιασμό της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν αυτές οι δύο παράμετροι - πυκνότητα και κίνηση - για να επιτευχθεί το μέγιστο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Αναφορικά με την πυκνότητα, να τονιστεί ότι οι μετρήσεις των δεσμών του γραμμικού επιταχυντή γίνονται στο νερό, οπότε θα πρέπει να γίνουν οι απαραίτητες μετατροπές για τους πνεύμονες για να αποφευχθεί ο υπερδοσιασμός. Επιπροσθέτως, στον καρκίνο του πνεύμονα το Tumor Control Probability (TCP) είναι χαμηλό, ακόμα και για δόσεις >70 Gy, γι' αυτό απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις.

Κατά την εξωτερική ακτινοβολήση ακολουθούνται κάποια συγκεκριμένα βήματα, τα οποία είναι τα ακόλουθα:

#### **1. Εξομοίωση**

Ο ασθενής υποβάλλεται σε εξομοίωση, η οποία πραγματοποιείται κατά βάση με τη βοήθεια αξονικού τομογράφου εξομοιωτή. Ο ασθενής τοποθετείται και ακινητοποιείται πάνω στην κλίνη, όπως ακριβώς θα συμβεί και κατά την ακτινοβολήσή του, και ακολουθεί σάρωση της περιοχής που επρόκειτο να ακτινοβοληθεί. Της σάρωσης προηγείται η τοποθέτηση ακτινοσκιερών

δεικτών, που ορίζουν τα σημεία αναφοράς. Μετά την σάρωση τα σημεία που τοποθετήθηκαν οι δείκτες, μαρκάρονται προκειμένου να χρησιμεύσουν ως βάση αναφοράς για την τοποθέτηση του ασθενούς στο ακριβώς ίδιο σημείο κατά την θεραπεία. Οι αξονικές τομογραφίες, που λαμβάνονται είναι απαραίτητες για την σχεδίαση του πλάνου θεραπείας.

Στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, κατά την απεικόνιση του όγκου τροχοπέδη συνιστά η κίνηση των πνευμόνων και κατ' επέκταση του όγκου, λόγω της αναπνοής. Οπότε η αξονική τομογραφία δεν μπορεί να διενεργηθεί με τον κλασικό τρόπο. Αντ' αυτού εφαρμόζονται οι ακόλουθες δύο τεχνικές:

1) Slow CT scan: Στοχεύει στην απεικόνιση του όγκου σε όλες τις φάσεις του αναπνευστικού κύκλου. Για να επιτευχθεί αυτό, αυξάνεται ο χρόνος περιστροφής της λυχνίας σε 4 sec/ανά περιστροφή. Εντός αυτού του χρονικού διαστήματος ο ασθενής πραγματοποιεί 1-2 αναπνευστικούς κύκλους, με αποτέλεσμα να απεικονίζεται ο όγκος σε όλες τις φάσεις του αναπνευστικού κύκλου, αλλά θολωμένος λόγω της κίνησης.

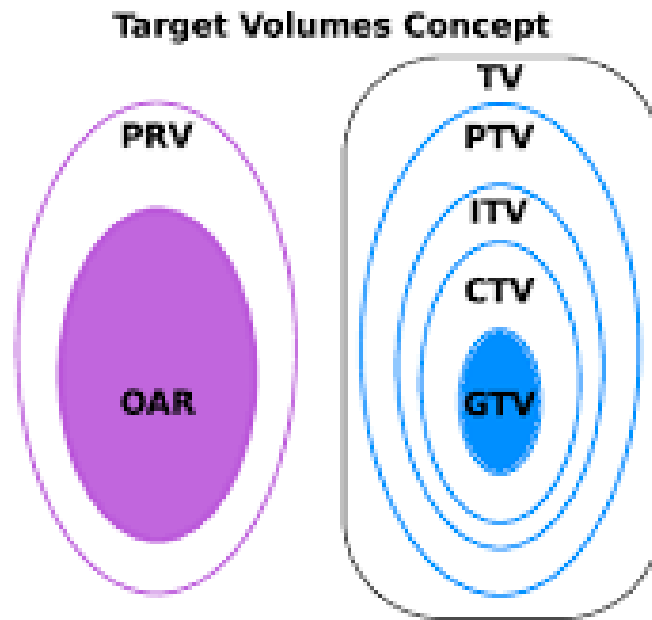
2) 4D-CT: Σε αυτή την τεχνική, μέσω ειδικού εξοπλισμού ο αξονικός τομογράφος συγχρονίζεται με τον αναπνευστικό κύκλο του ασθενούς, οπότε λαμβάνει τομές στις διάφορες φάσεις του. Μετά από επεξεργασία των τομών αυτών, λαμβάνεται εικόνα του όγκου σε κάθε χρονική στιγμή του αναπνευστικού κύκλου [38].

Στον καρκίνο του πνεύμονα, δεν αρκεί μόνο η αξονική τομογραφία. Συμπληρωματικά γίνεται εξέταση PET και πραγματοποιείται σύντηξη των εικόνων που προκύπτουν από τις δύο απεικονιστικές μεθόδους.

## 2. Σχεδίαση πλάνου ακτινοθεραπείας

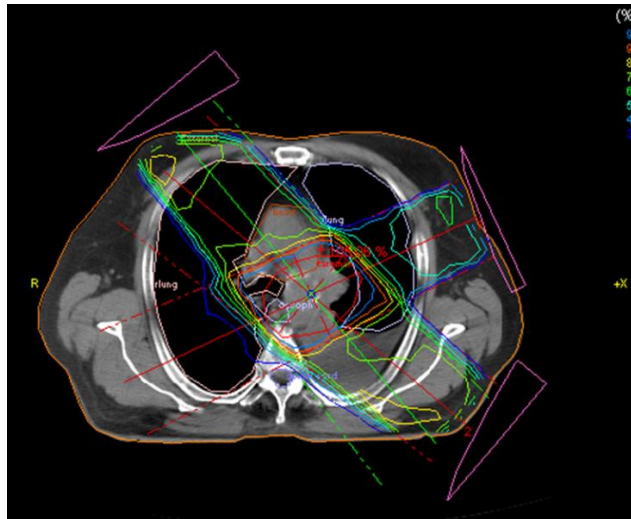
Μετά την εξομοίωση ακολουθεί η σχεδίαση του πλάνου ακτινοθεραπείας με βάση το σύστημα treatment planning system (TPS). Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει πρώτον τον σχεδιασμό του όγκου στόχου και των OAR πάνω στις εικόνες αναφοράς που λήφθηκαν κατά την εξομοίωση, δεύτερον τον καθορισμό των πεδίων ακτινοβολήσης και τρίτον τον υπολογισμό της τρισδιάστατης κατανομής δόσης στο σώμα του ασθενούς [39].

Ο σχεδιασμός περιλαμβάνει τις εξής δομές όγκων (volumes): Planning Organs at Risk Volume (PRV), Organ At Risk (OAR), Gross Tumor Volume (GTV), Clinical Target Volume (CTV), όπου  $CTV = GTV + 6mm - 10mm \text{ margin}$ , Internal Target Volume (ITV), Planning Target Volume (PTV), όπου  $PTV = CTV + 10mm - 15mm \text{ margin}$ , Treated Volume (TV) (Εικόνα 16) [40].



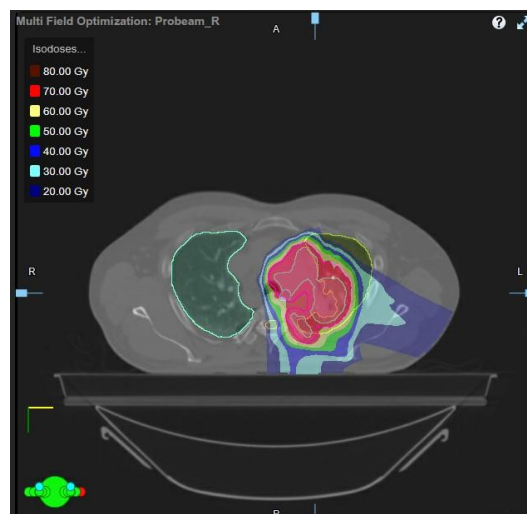
Εικόνα 16. Απεικόνιση των δομών όγκων κατά το σχεδιασμό του πλάνου ακτινοθεραπείας [40].

Αφού σχεδιαστούν οι δομές όγκων, καθορίζονται τα πεδία ακτινοβόλησης, η ενέργεια των δεσμών, ώστε ο όγκος στόχος να λάβει την κατάλληλη δόση, με παράλληλη προφύλαξη των παρακείμενων υγιών ιστών (Εικόνα 17) [39].



Εικόνα 17. Στην εικόνα φαίνεται ο καθορισμός των πεδίων ακτινοβολήσης σε ένα τυπικό πλάνο ακτινοθεραπείας καρκίνου του πνεύμονα με την τεχνική 3D-CRT.

Στη συνέχεια υπολογίζεται, η τρισδιάστατη κατανομή δόσης στο σώμα του ασθενούς, που προκύπτει από τις ισοδοσιακές γραμμές που είναι σχεδιασμένες πάνω σε κάθε τομή/εικόνα. Η κάθε ισοδοσιακή γραμμή αντιστοιχεί σε κάποια δόση. Η περιοχή που περικλείεται εντός μιας ισοδοσιακής γραμμής, παίρνει τουλάχιστον την δόση που αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη ισοδοσιακή γραμμή (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Απεικονίζονται οι διάφορες ισοδοσιακές γραμμές, σε πλάνο ακτινοθεραπείας για καρκίνο του πνεύμονα [41].

### 3. Αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας

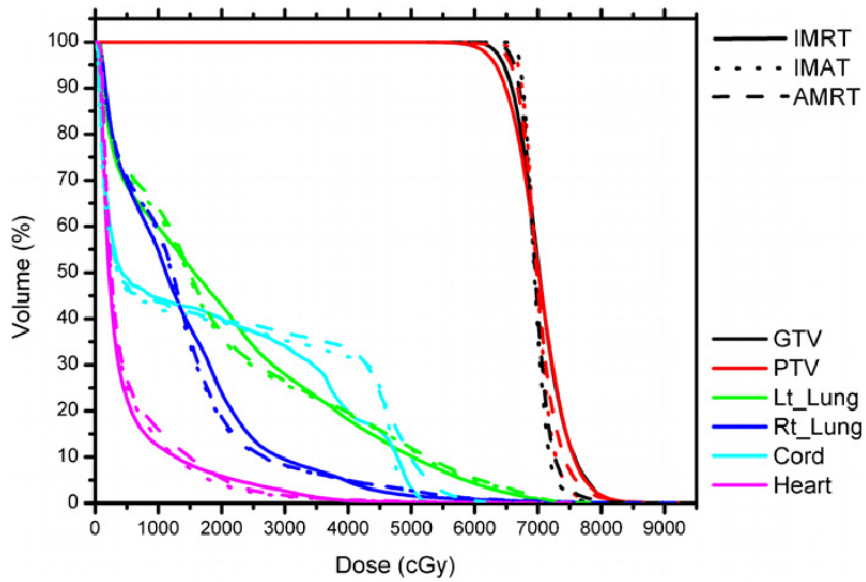
Ο ακτινοθεραπευτής αξιολογεί εάν έχει εξασφαλισθεί η επαρκής στόχευση του επιθυμητού ΡΤV. Επιπροσθέτως, ελέγχει την ισοδοσιακή κατανομή όσων αφορά την επαρκή κάλυψη του όγκου-στόχου και την όσο το δυνατόν τη μικρότερη ακτινοβόληση των υγιών ιστών που περιβάλλουν το ΡΤV. Τα εργαλεία για να ελεγχθεί η κατανομή της δόσης είναι τα εξής:

**Ισοδοσιακές καμπύλες:** Το πλάνο είναι αποδεκτό αν η αναλογία μεταξύ της ισοδοσιακής καμπύλης που καλύπτει την περιφέρεια του στόχου και της ισοδοσιακής καμπύλης στο ισόκεντρο, είναι μέσα σε επιθυμητό εύρος (95%-100%), εφόσον η δόση στα OAR δεν έχει υπερβεί τα όρια.

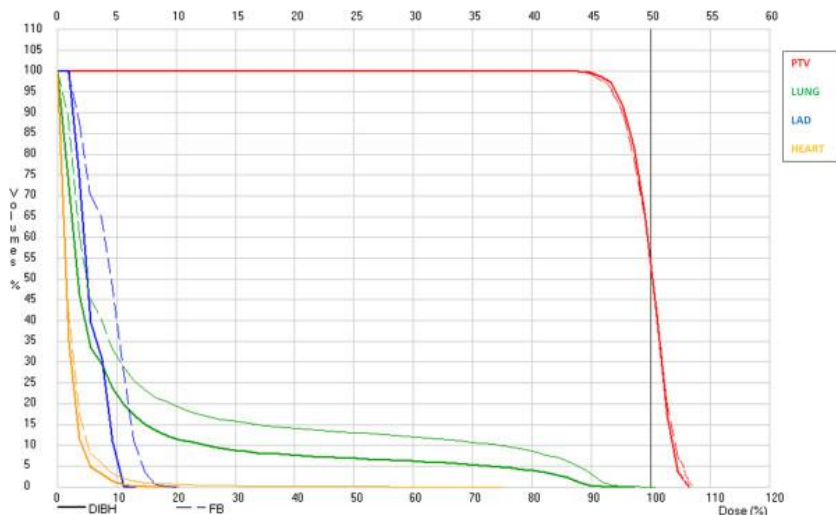
**Στατιστικά της δόσης:** Υπολογίζονται τα βασικά στατιστικά στοιχεία της δόσης στον όγκο συνολικά και όχι σε επίπεδο τομών. Τα στατιστικά στοιχεία είναι: η ελάχιστη, μέγιστη και μέση δόση στον όγκο, καθώς επίσης και η δόση στο 95% του όγκου. Επιπλέον υπολογίζεται ο όγκος που ακτινοβολείται με τουλάχιστον το 95% της συνιστώμενης δόσης [39].

**Ιστογράμμα δόσης όγκου (Dose Volume Histogram-DVH):** Όπως φαίνεται στην Εικόνα 19 μια καμπύλη ιστογράμματος προκύπτει εάν στην τετμημένη μπει η δόση και στην τεταγμένη η επί τοις εκατό του συνολικού όγκου. Το μειονέκτημα είναι η έλλειψη χωρικών πληροφοριών. Υπάρχουν δύο τύποι DVH, τα direct και τα cumulative, εκ των οποίων τα δεύτερα χρησιμοποιούνται ευρέως για την αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας [39].

Αναφορικά με το Cumulative DVH (Εικόνα 20) δίνει την δυνατότητα να διαπιστωθεί αν ο όγκος στόχος προσλαμβάνει τουλάχιστον το 95% της δόσης, σε σχέση με τα direct DVH. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι χρήσιμο, να σχεδιάζεται ο όγκος σε απόλυτη τιμή σε σχέση με τη δόση, για να αποφευχθούν τυχόν λάθη [39].



Εικόνα 19. Ιστόγραμμα δόσης όγκου που αφορά πλάνο ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του πνεύμονα [42].



Εικόνα 20. Απεικονίζεται cumulative DVH από πλάνο ακτινοθεραπείας καρκίνου του πνεύμονα [43].

### Ποσοτικοί δείκτες επαγόμενων βλαβών:

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του πλάνου θεραπείας και των πιθανών επαγόμενων βλαβών, ιδιαίτερη βαρύτητα έχουν και οι παρακάτω δείκτες



- MLD (Mean Lung Dose)
- V20: ποσοστό όγκου του υγιούς μέρους των πνευμόνων που λαμβάνει δόση > 20 Gy
- TCP (Tumor Control Probability)
- NTCP (Normal Tissue Complication Probability)
- EUD (Equivalent uniform dose)

[44]

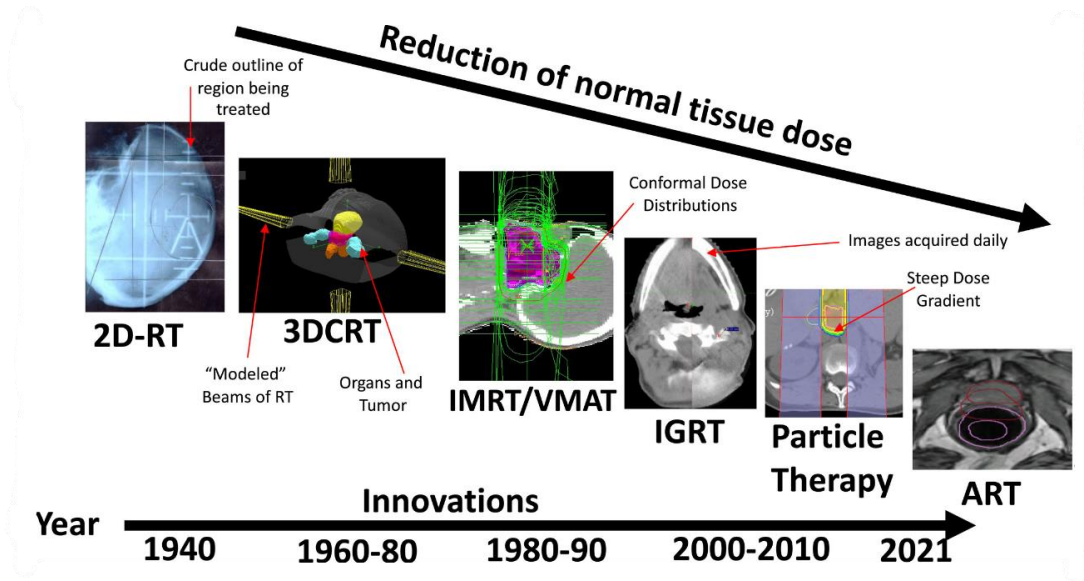
### 3.1.2. Τεχνικές εξωτερικής ακτινοθεραπείας

Στην εξωτερική ακτινοθεραπεία ανήκουν οι ακόλουθες: συμβατική (δισδιάστατη) ακτινοθεραπεία (2D-RT, Two Dimension - Radiation Therapy), σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D-CRT, Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy), τετραδιάστατη ακτινοθεραπεία (4D-RT, Four-dimensional Radiation Therapy), διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy), απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT, Image-guided Radiation Therapy), ογκομετρική διαμορφωμένη ακτινοθεραπεία τόξου (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy), στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy), στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS, Stereotactic Radiosurgery), ακτινοθεραπεία με ηλεκτρόνια, πρωτόνια, νετρόνια, βαρέα ιόντα (Particle Radiation Therapy) και η προσαρμοστική ακτινοθεραπεία (ART, Adaptive Radiation Therapy) [34].

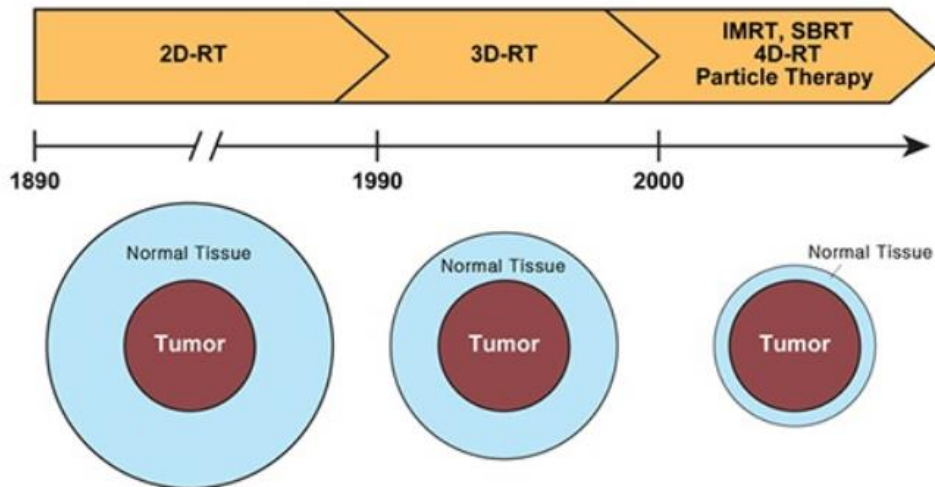
Τα τελευταία 30 χρόνια έχει σημειωθεί ραγδαία εξέλιξη των ακτινοθεραπευτικών τεχνικών [45]. Στην Εικόνα 21 απεικονίζεται η εξελικτική πορεία των μεθόδων ακτινοθεραπείας με την πάροδο των χρόνων και την πρόοδο της επιστήμης, ενώ στην Εικόνα 22 παρατηρείται η βελτίωση της αποτελεσματικότητας των μεθόδων ακτινοθεραπείας.

Οι σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές μέθοδοι επιτρέπουν την εναπόθεση του μεγίστου της δόσης ακτινοβολίας στον όγκο, και ελαχιστοποιούνται οι καταστρεπτικές επιδράσεις της ακτινοβολίας προς τους παρακείμενους υγιείς ιστούς (organ at risk, OAR). Όσον αφορά το καρκίνο του πνεύμονα τα OAR είναι ο υγιής πνεύμονας, ο νωτιαίος μυελός, ο οισοφάγος, η καρδιά. Η ανοχή

που έχουν τα OAR στην ακτινοβολία, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη κατά τον σχεδιασμό των πλάνων θεραπείας [45], [46].



Εικόνα 21. Εξελικτική πορεία μεθόδων ακτινοθεραπείας [45].



Εικόνα 22. Με την πρόοδο των μεθόδων ακτινοθεραπείας, έχει αυξηθεί η αποτελεσματικότητα αυτών, καθώς μειώνεται η δόση της εναποτιθέμενης ακτινοβολίας στους γειτονικούς υγιείς ιστούς [46].

Στην Εικόνα 23 απεικονίζεται μία μονάδα εξωτερικής ακτινοθεραπείας εξοπλισμένη με γραμμικό επιταχυντή σε ογκολογική κλινική. Στη μονάδα αυτή μπορούν να διενεργηθούν οι πιο εξελιγμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των IMRT, IGRT και VMAT [47].



*Εικόνα 23. Μία σύγχρονη μονάδα εξωτερικής ακτινοθεραπείας εξοπλισμένη με γραμμικό επιταχυντή σε ογκολογική κλινική. Στη μονάδα αυτή μπορούν να διενεργηθούν οι πιο εξελιγμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των IMRT, IGRT και VMAT [47].*

### **3.1.2.1. Συμβατική (δισδιάστατη) ακτινοθεραπεία (2D)**

Η συμβατική (δισδιάστατη) ακτινοθεραπεία (2D-RT, Two Dimension – Radiation Therapy) νοείται ως παρηγορητική θεραπεία. Σε αυτή τη μορφή ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούνται γραμμικοί επιταχυντές ή μηχανήματα κοβαλτίου. Εκπέμπονται δέσμες ακτινοβολίας τετράγωνου ή παραλληλογράμμου σχήματος με αποτέλεσμα να επηρεάζεται τόσο ο όγκος, όσο και τα περιφερειακά υγιή κύτταρα (Εικόνα 28). Για την προστασία στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό των υγιών κυττάρων, χρησιμοποιείται δόση χαμηλής έντασης αποσκοπώντας στην άμβλυση των συμπτωμάτων και όχι στην πλήρη θεραπεία.

Η ακτινοβολία χορηγείται μόνο εμπρός, οπίσθια ή πλάγια βασιζόμενη στις οστικές δομές. Η ακτινοβολήση γίνεται με τέτοιο τρόπο, ώστε να επικεντρωθεί το μέγιστο της δόσης στον όγκο, αλλά επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό και οι παρακείμενοι υγιείς ιστοί [46].

Πλέον δε χρησιμοποιείται ιδιαιτέρως ως μέθοδος ακτινοθεραπείας, αλλά άκμαζε το διάστημα 1950 – 1980, που χαρακτηρίστηκε και ως 2D εποχή (2D era). Αν και χαρακτηρίζεται σήμερα ως μία απλοϊκή τεχνική, προσέφερε σημαντικά δεδομένα για την ανάπτυξη του τομέα της ακτινοθεραπείας [45].

### **Πλάνο θεραπείας**

Η 2D ακτινοθεραπεία δεν απαιτεί κάποια ιδιαίτερη προετοιμασία. Γίνεται η διάγνωση και ο εντοπισμός της περιοχής του όγκου με τη χρήση ακτινών Χ, μαρκάρεται με έναν μαρκαστή η περιοχή που θα ακτινοβοληθεί και εν συνεχεία ο ασθενής ακτινοβολείται [45], [46].

### **3.1.2.2. Σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D-CRT)**

Η σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D-CRT, Three Dimension – Conformal Radiotherapy) αποτελεί εξέλιξη της 2D ακτινοθεραπείας. Κατέστη δυνατή η μετάβαση στην 3D-CRT, μετά την ανάπτυξη της υπολογιστικής τομογραφίας (CT, Computed Tomography), που επέτρεψε την τρισδιάστατη απεικόνιση της ανατομίας των οργάνων του ανθρώπου. Πλέον οι θεράποντες ιατροί είναι σε θέση να γνωρίζουν τη δόση που απορροφάται από τον κάθε ιστό, αφού ο αξονικός τομογράφος παρέχει πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση των ιστών με τις ακτίνες Χ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να είναι σε θέση να καθορίζουν με ακρίβεια τη θεραπευτική δόση. Άρχισε να εφαρμόζεται το 1990 και χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα σε ορισμένα νοσοκομεία. Προτείνεται για όλα τα στάδια ΜΜΚΠ.

Σε αυτή την τεχνική, δέσμη ομοιόμορφης και υψηλής έντασης ακτινοβολίας φθάνει στην ακριβή περιοχή του όγκου υπό διάφορες γωνίες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μεγιστοποιηθεί η δόση στην περιοχή του όγκου και να ελαχιστοποιηθεί η ακτινοβολήση των γειτονικών φυσιολογικών

ιστών. Βέβαια, παρακείμενοι υγιείς ιστοί υφίστανται ακτινοβόληση, αλλά όχι σε τόσο μεγάλο ποσοστό όσο στην 2D ακτινοθεραπεία (Εικόνα 28) [45], [48].

Η κατεύθυνση των πολλαπλών δεσμών, η ένταση της κάθε δέσμης, και το σχήμα του πεδίου ακτινοβολίας καθορίζονται με ακρίβεια μέσω ειδικού λογισμικού του συστήματος σχεδιασμού της θεραπείας με βάση τα δεδομένα που παρέχονται από τον αξονικό τομογράφο εξομοιωτή. Η αύξηση της εναποτιθέμενης στον όγκο ακτινοβολίας και η ελαχιστοποίηση των παρενεργειών επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης εξατομικευμένων εκμαγείων διαμόρφωσης της δέσμης ή πολύφυλλων κατευθυντήρων μολύβδου (MLC), που παρεμβάλλονται μεταξύ της δέσμης και του ασθενούς, τροποποιώντας την πορεία της δέσμης με γνώμονα τη θέση του όγκου και την αποφυγή των φυσιολογικών ιστών [49].

Η ακτινοβόληση υπό πολλές διαφορετικές γωνίες καθίσταται δυνατή λόγω του περιστρεφόμενου ειδικού κριώματος (gantry) που επιτρέπει στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή να περιστρέφεται. Ο ασθενής τοποθετείται στην κλίνη κάτω από την κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή, η οποία διαθέτει τη δυνατότητα περιστροφής γύρω από αυτόν με αποτέλεσμα να ακτινοβολείται υπό διαφορετικό προσανατολισμό κάθε φορά (Εικόνα 24).

Συμπερασματικά, η 3D-CRT χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ακρίβεια, με αποτέλεσμα να παρέχεται μεγαλύτερη προστασία των γειτονικών υγιών ιστών σε σχέση με τη παλαιότερη συμβατική (2D) ακτινοθεραπεία.

### **Πλάνο Θεραπείας**

Αρχικά, ο γιατρός ογκολόγος παραλαμβάνει τις αξονικές τομογραφίες εξομοίωσης και πραγματοποιεί τη χαρτογράφηση του όγκου με τη χρήση ειδικών υπολογιστικών προγραμμάτων. Εν συνεχεία, από τον ακτινοφυσικό, καθορίζεται το πλήθος και ο προσανατολισμός των πεδίων, η ένταση και η συχνότητα της ακτινοβολίας. Ο ακτινοφυσικός, μέσω της διαδικασίας trial and error, προβαίνει σε χειροκίνητη τροποποίηση των απαιτούμενων παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένου της διάστασης και του σχήματος του πεδίου, της γωνίας πρόσπτωσης των δεσμών ακτινοβολίας και της βαρύτητας των πεδίων. Με αυτό τον τρόπο

καταλήγει στον τελικό υπολογισμό της κατανομής της δόσης ανά δέσμη. Η διαδικασία αυτή μπορεί να επαναληφθεί αρκετές φορές προκειμένου να επιτευχθεί το βέλτιστο θεραπευτικό πλάνο. Πριν γίνει η ακτινοβολή του ασθενούς, προηγείται η προσομοίωση της διαδικασίας με τη βοήθεια υπολογιστή. Τέλος, ο ασθενής ακτινοβολείται [48].



*Εικόνα 24. Γραμμικός επιταχυντής με ενσωματωμένη περιστρεφόμενη κεφαλή [50]*

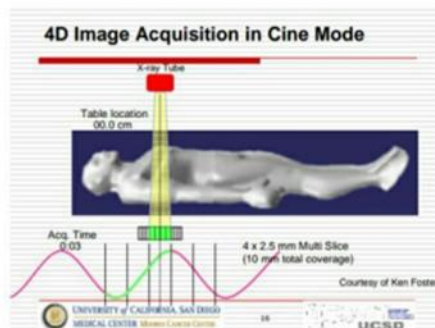
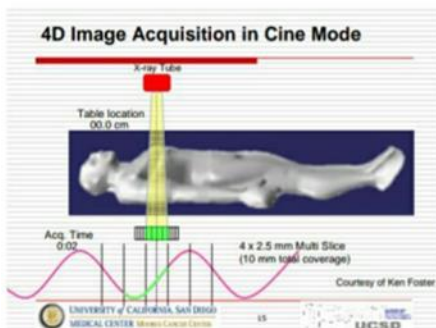
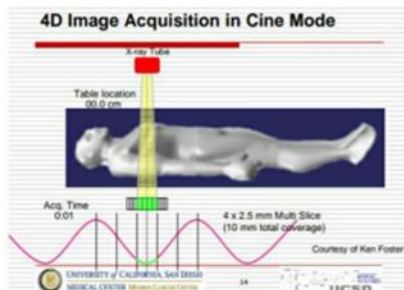
### **3.1.2.3. Τετραδιάστατη ακτινοθεραπεία (4D-RT)**

Η κινητικότητα του θώρακα, λόγω των αναπνευστικών κινήσεων (εισπνοή-εκπνοή) αποτελούν τροχοπέδη κατά το σχεδιασμό της ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης του ασθενούς. Είναι αναμενόμενο, λοιπόν, να ακτινοβοληθούν και υγιείς πνευμονικοί ιστοί πλησίον του όγκου· γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση μετακινικής πνευμονίτιδας, παρενέργεια της ακτινοβολίας [40].

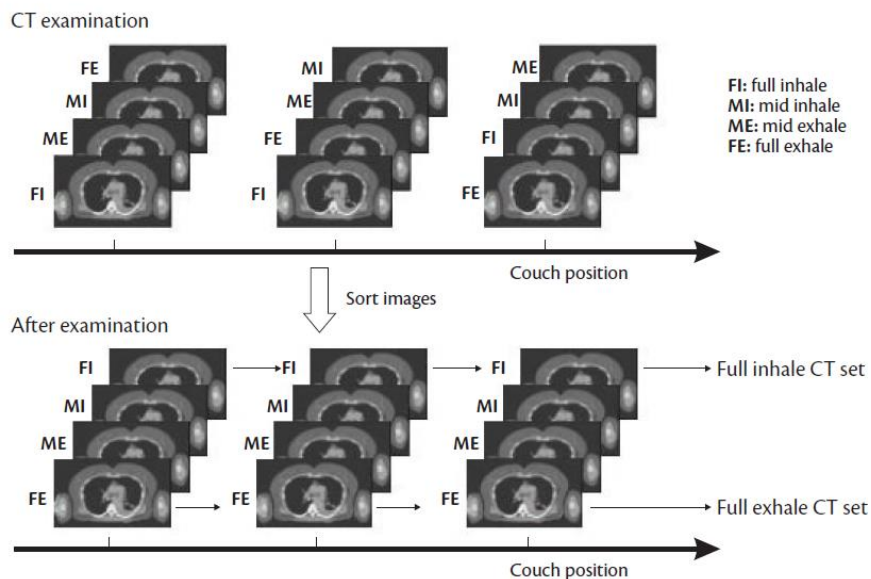
Ως απάντηση σε αυτό το πρόβλημα ήρθε η τετραδιάστατη ακτινοθεραπεία (4D-RT, Four Dimension – Radiotherapy), η διάδοση της οποίας ξεκίνησε το 2010. Διαθέτει «αισθητήρες» κίνησης, που επιτρέπουν τη χαρτογράφηση των πνευμόνων, ενώ αυτοί είναι εν κινήσει λόγω της αναπνοής. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης του ακόλουθου εξοπλισμού: ANZAI Belt TM ή Real-time Position Management TM (RPM), που επιτρέπει τη διαπίστωση της επακριβούς θέσης του όγκου κάθε στιγμή. Επιπροσθέτως, απαιτείται η χρήση υπολογιστικής τομογραφίας (CT), που επιτρέπει τη λήψη βίντεο, οπότε την καταγραφή της κίνησης [46]. Δηλαδή ο υπολογιστικός τομογράφος λειτουργεί ως μια μορφή κάμερας.

Για την δημιουργία του βίντεο, αρχικά, λαμβάνονται εικόνες (τομές) σε κάθε φάση ενός αναπνευστικού κύκλου, σε ένα συγκεκριμένο bed position (Εικόνα 25). Στην συνέχεια αλλάζει το bed position και η προαναφερθείσα διαδικασία επαναλαμβάνεται. Η αλλαγή του bed position, συνεχίζεται μέχρι να σαρωθεί όλος ο απαραίτητος όγκος του θώρακα. Οι εικόνες (τομές), από όλα τα bed positions, που έχουν ληφθεί στην ίδια φάση του εκάστοτε αναπνευστικού κύκλου, ομαδοποιούνται μεταξύ τους (Εικόνα 26). Με αυτόν τον τρόπο αποκτούνται στιγμιότυπα του όγκου σε όλες τις θέσεις στις οποίες βρίσκεται ανάλογα με την φάση του αναπνευστικού κύκλου και είναι δυνατή η οπτικοποίηση της κίνησής του με την δημιουργία βίντεο [51].

Τέλος, σύμφωνα με τα 4D δεδομένα που παράγονται από τον 4D αξονικό τομογράφο εξομοιωτή, σχεδιάζεται το πλάνο του εκάστοτε ασθενούς και συγχρονίζεται, αναλόγως, ο γραμμικός επιταχυντής, εφόσον είναι διαθέσιμος ο κατάλληλος εξοπλισμός, πραγματοποιώντας ακτινοβολήση με τους τρόπους που απεικονίζονται στην Εικόνα 27 [46].

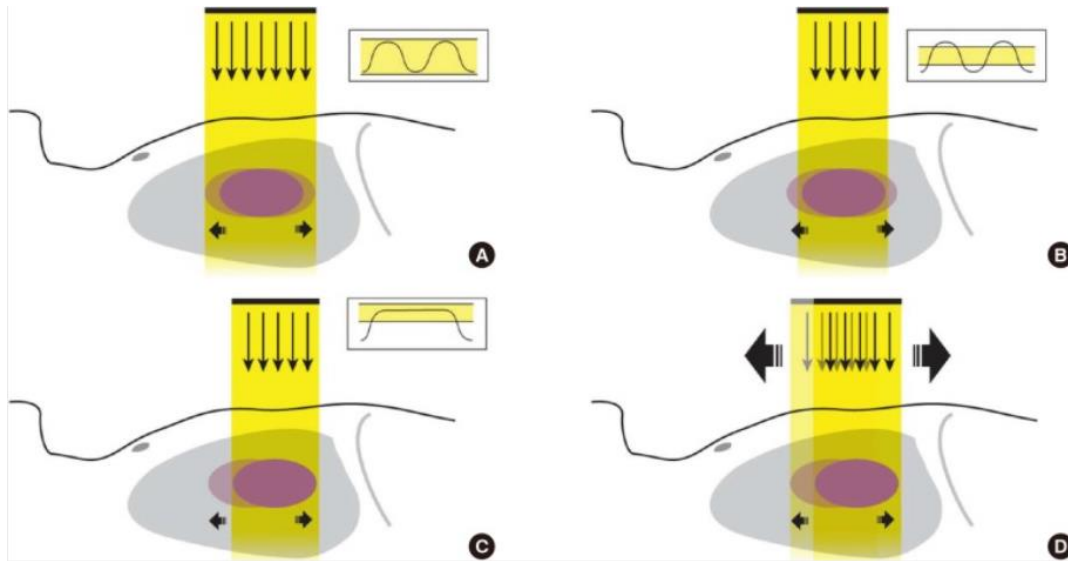


Εικόνα 25. Λήψεις τομών σε διάφορες φάσεις του αναπνευστικού κύκλου σε συγκεκριμένο bed position. [46].



Εικόνα 26. Ομαδοποίηση των τομών που λήφθηκαν στις ίδιες φάσεις των εκάστοτε αναπνευστικών κύκλων στα διάφορα bed positions [51].





Εικόνα 27. Διαγραμματική απεικόνιση της διαδικασίας που ακολουθείται κατά την 4D-RT. (Α) Ακτινοθεραπεία κατά τη φυσική ελεύθερη αναπνοή. Σε αυτή την περίπτωση, οι περιφερειακοί φυσιολογικοί ιστοί των πνευμόνων ακτινοβολούνται σε όλο το εύρος του άξονα Y. (Β) Διακοπτόμενη ακτινοβολία ασθενούς. Η δέσμη ακτινοβολίας εκπέμπεται περιοδικά από την πηγή με βάση τον αναπνευστικό κύκλο του ασθενούς, έτσι ώστε να αποφευχθεί η ακτινοβολία της πάνω και κάτω περιοχής του υγιούς ιστού. (C) Διακοπτόμενη ακτινοβολία ασθενούς. Η δέσμη ακτινοβολίας εκπέμπεται όταν ο ασθενής κρατά την αναπνοή του, προκειμένου να ακτινοβοληθεί κατά το δυνατό λιγότερο ποσοστό υγιούς ιστού. (D) Ο ασθενής ακτινοβολείται καθώς η δέσμη μετακινείται ρυθμικά σύμφωνα με την κίνηση των πνευμόνων του ασθενούς. Σε αυτή τη μέθοδο, ακτινοβολείται το ελάχιστο δυνατό ποσοστό των γύρω φυσιολογικών πνευμονικών ιστών. Αποτελεί την ιδανική μέθοδο ακτινοθεραπείας. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση, απαιτούνται αρκετά αυστηρά πρωτόκολλα διασφάλισης ποιότητας, επειδή υπάρχει μικρή ανοχή σφαλμάτων [46].

## Πλάνο Θεραπείας

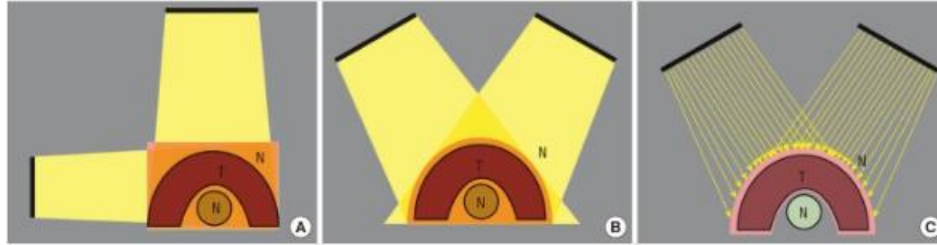
Για το σχεδιασμό του πλάνου της θεραπείας είναι απαραίτητη η παρακολούθηση και καταγραφή του εύρους κίνησης των πνευμόνων με τη χρήση 4D-CT. Όταν διαπιστωθεί η θέση του όγκου και το εύρος κίνησης των πνευμόνων, άρα και τα όρια εύρεσης του όγκου μέσω του συστήματος RPM, τότε ο ασθενής είναι έτοιμος να δεχτεί την ακτινοβολία. Θα ακτινοβοληθεί η επιθυμητή περιοχή όταν ο πνεύμονας είναι πλήρως διατεταμένος. Για την ακτινοβολία απαραίτητη είναι

η χρήση ειδικού εξοπλισμού, όπως το Cyber-Knife, το οποίο επιτρέπει την εστίαση της δέσμης με ακρίβεια 0,2 - 0,3 mm στον στόχο-βλάβη. Οι δέσμες με τις οποίες ακτινοβολείται ο ασθενής έχουν διάμετρο 5 - 60 mm. Πριν την ακτινοβόληση του ασθενούς προηγείται η προσομοίωση του πλάνου ακτινοθεραπείας με τη βοήθεια υπολογιστή. Μέσω της προσομοίωσης καθίσταται δυνατή η αξιολόγηση του πλάνου. Εάν το πλάνο είναι αποδεκτό, τότε ο ασθενής ακτινοβολείται, ενώ αν όχι γίνεται επανασχεδιασμός της θεραπείας. Απαιτούνται 1 έως 5 συνεδρίες συνήθως. [46], [52].

#### **3.1.2.4. Διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT)**

Αν και η 3D-CRT χρησιμοποιεί πολλαπλά πεδία ομοιόμορφης έντασης για την ακτινοβόληση του όγκου-στόχου σε σχήμα προσαρμοσμένο σε αυτό του όγκου-στόχου, συνεχίζει να εναποτίθεται σημαντικό ποσοστό ακτινοβολίας στους φυσιολογικούς πνευμονικούς ιστούς που γειτνιάζουν με τον όγκο [53].

Η διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (Intensity modulated radiation therapy - IMRT) αποτελεί τύπο της σύμμορφης τρισδιάστατης ακτινοθεραπείας (3D-CRT) [48], που παρουσιάστηκε αρκετά σύντομα μετά την εμφάνιση της 3D-CRT [45]. Σε αυτό τον τύπο ακτινοθεραπείας, ο όγκος ακτινοβολείται, επίσης, υπό πολλές γωνίες. Προσφέρεται η δυνατότητα ρύθμισης της έντασης της δόσης, με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται η δόση στους παρακείμενους υγιείς ιστούς [48] και να επιτυγχάνεται καλύτερος τοπικός έλεγχος [54]. Σε αντίθεση με την 3D-CRT, που χρησιμοποιείται μονή δέσμη ακτινοβολίας, στην IMRT ο ασθενής ακτινοβολείται με πολλαπλές δέσμες (Εικόνα 28, Εικόνα 29). Αυτού του τύπου η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται κατά βάση σε όγκους που εντοπίζονται κοντά σε σημαντικές δομές του σώματος, όπως για παράδειγμα η σπονδυλική στήλη [48].



Εικόνα 28. (Α) Απεικόνιση της δέσμης με την οποία ακτινοβολείται ο ασθενής στην περίπτωση της 2D ακτινοθεραπείας. Η ακτινοβολία χορηγείται μόνο εμπρός, οπίσθια ή πλάγια βασιζόμενη στις οστικές δομές. Η ακτινοβολία γίνεται με τέτοιο τρόπο, ώστε να επικεντρωθεί το μέγιστο της δόσης στον όγκο, αλλά επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό και οι παρακείμενοι υγιείς ιστοί. (Β) 3D ακτινοθεραπεία: Προηγείται προσομοίωση της διαδικασίας στον υπολογιστή και η ακτινοβολία μπορεί να χορηγηθεί υπό διάφορες γωνίες, έτσι ώστε να μεγιστοποιηθεί η δόση στην περιοχή του όγκου και να ελαχιστοποιηθεί η ακτινοβολία στους γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς. Βέβαια, παρακείμενοι υγιείς ιστοί υφίστανται ακτινοβολία, αλλά όχι σε τόσο μεγάλο ποσοστό όσο στην 2D ακτινοθεραπεία. (C) IMRT: Σε αντίθεση με την 3D ακτινοθεραπεία στην οποία η ακτινοβολία είναι μονής δέσμης, στην IMRT ο ασθενής ακτινοβολείται με πολλαπλές δέσμες υπό όλες τις γωνίες. Με αυτό τον τρόπο ελαχιστοποιείται η εναποτιθέμενη δόση στους υγιείς ιστούς [46].

Η IMRT επιτρέπει την οριοθέτηση του όγκου-στόχου με μεγάλη ακρίβεια, με αποτέλεσμα να μειώνεται η τοξικότητα της ακτινοβολίας στους γειτονικούς φυσιολογικούς πνευμονικούς ιστούς και να επιτρέπεται η αύξηση της τοπικά στον όγκο-στόχο χορηγούμενης δόσης. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα, λοιπόν, βελτιώνεται [55].

Ο γραμμικός επιταχυντής που χρησιμοποιείται στην IMRT είναι εξοπλισμένος με πολύφυλλο κατευθυντήρα μολύβδου (MLC-Multileaf collimator) που τοποθετείται στην πορεία της δέσμης φωτονίων, όπως και στην περίπτωση της 3D-CRT. Ο MLC απαρτίζεται από δύο σύνολα πολλαπλών φύλλων βολφραμίου, των οποίων ο αριθμός κυμαίνεται μεταξύ 30 και 70. Ένας υπολογιστής καθορίζει την κίνηση αυτών των δύο ομάδων πολλαπλών φύλλων σύμφωνα με το σχήμα του όγκου-στόχου. Οι δύο ομάδες πολλαπλών φύλλων μπορούν να κινούνται ανεξάρτητα μεταξύ τους, ώστε να δημιουργείται ένα ακανόνιστο πεδίο και η κάθε δέσμη να καλύπτει μόνο τον όγκο-στόχο (Εικόνα 29).

Η IMRT, ανάλογα με το αν τα MLC διαμορφώνονται ή όχι κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας, χωρίζεται σε στατική (ss-IMRT) και δυναμική (dMLC-IMRT). Η κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή

(gantry) καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής συνεδρίας περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή και λαμβάνει συγκεκριμένες θέσεις από τις οποίες ακτινοβολεί τον ασθενή.

Στην περίπτωση της ss-IMRT τα MLC διατηρούν την αρχική τους διαμόρφωση καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοβολήσης. Το gantry καθώς περιστρέφεται ακτινοβολεί τον ασθενή όταν βρεθεί σε συγκεκριμένες θέσεις ως προς αυτόν. Όταν βρίσκεται στις ενδιάμεσες θέσεις, ο ασθενής δεν ακτινοβολείται.

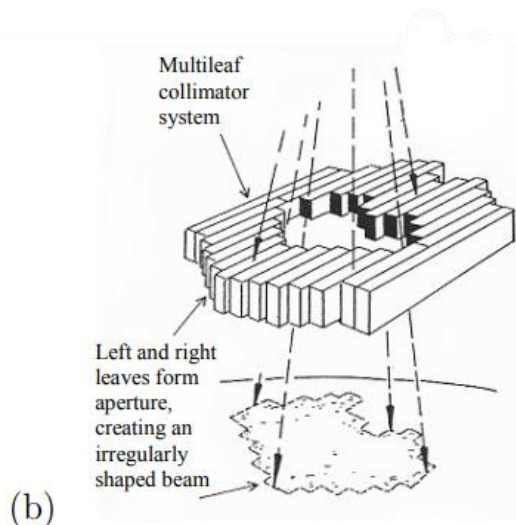
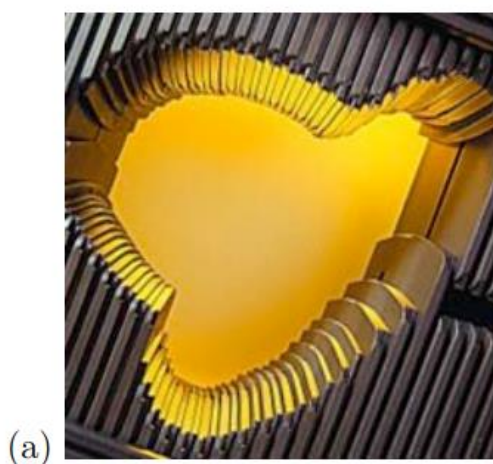
Στην περίπτωση της dMLC-IMRT, η διαφορά είναι, ότι τα MLC διαρκώς διαμορφώνονται καθώς το πεδίο ακτινοβολείται. Σκοπός και στις δύο περιπτώσεις είναι να ακτινοβοληθεί το πεδίο με τέτοιο τρόπο ώστε κατανομή της δόσης να μην είναι παντού η ίδια σε αντίθεση με 3D-CRT [53], [56]).

Στις δύο παραπάνω μεθόδους, μέσω ειδικού συστήματος σχεδιασμού θεραπείας, καθορίζεται η κατανομή δόσης ανά δέσμη ακτινοβολίας. Μάλιστα, στην κάθε δέσμη αντιστοιχεί διαφορετικής έντασης ακτινοβολία. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διαχωρισμού της δέσμης σε υποπεδία, καθένα από τα οποία έχει διαφορετικό σχήμα και επίπεδο έντασης ακτινοβολίας. Το τελικό πεδίο διαμορφωμένης έντασης, με το οποίο ακτινοβολείται ο ασθενής προκύπτει από το άθροισμα των υποπεδίων. Ο ασθενής, λοιπόν, ακτινοβολείται υπό 7-9 γωνίες και το πεδίο διαμορφωμένης έντασης της εκάστοτε γωνίας καθορίζεται από 3-15 υποπεδία [55], [57].

Στα πλεονεκτήματα της τεχνικής IMRT, συγκαταλέγονται η βελτίωση της πορείας των ασθενών. Ο όγκος μπορεί να δεχτεί μεγαλύτερη δόση, ενώ οι φυσιολογικοί πνευμονικοί ιστοί πολύ μικρότερη, χάρη στη δυνατότητα διαμόρφωσης της έντασης της δέσμης. Είναι κατάλληλη για όγκους κοντά σε κρίσιμα όργανα, όπως ο νωτιαίος μυελός, αφού η τοξικότητα της παραγόμενης ακτινοβολίας είναι μικρή. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιείται έχει την ικανότητα βελτιστοποίησης της θεραπείας, δηλαδή επιλογής της καταλληλότερης δόσης για την εκάστοτε περίπτωση με βάση τα δεδομένα που προκύπτουν από κάθε ακτινοβολήση (το ποσοστό του όγκου που ακτινοβολήθηκε, τη μέγιστη δόση των κρίσιμων οργάνων, την περιοχή του όγκου-στόχου κ.α.).

Στα μειονεκτήματα της τεχνικής IMRT, συγκαταλέγονται οι υψηλές απαιτήσεις αυτής, και κάποιες παρενέργειες. Απαιτεί αρκετό χρόνο καθώς σε κάθε πεδίο αντιστοιχούν αρκετά

υποπεδία. Στο σύνολο τα υποπεδία αγγίζουν τα 70 περίπου. Οπότε για να καθοριστεί η ένταση σε όλα τα πεδία απαιτείται αρκετός χρόνος. Επιπροσθέτως, το γεγονός ότι αναπτύσσονται τόσα πολλά πεδία, προϋποθέτει τη μεγαλύτερη θωράκιση του χώρου. Επιπλέον, ο εξοπλισμός είναι ιδιαίτερος ακριβός, και απαιτείται η διενέργεια συχνών ελέγχων ποιότητας [58]. Τέλος, υπάρχει η πιθανότητα δευτερογενούς καρκινογένεσης, καθώς ναι μεν απορροφάται μικρότερο ποσοστό ακτινοβολίας από τους υγιείς ιστούς, αλλά χαμηλή δόση ακτινοβολίας φτάνει σε αυτούς [57].



Εικόνα 29. Αναπαράσταση των πολύφυλλων κατευθυντήρων μολύβδου (MLC) [59].

## Πλάνο Θεραπείας

Στα πλαίσια της θεραπείας μπορεί να διαμορφωθούν δύο πλάνα.

Στο πρώτο πλάνο, γνωστό ως ανατομικό σχέδιο, δεν ενσωματώνονται δεδομένα για την αναπνευστική κίνηση. Ο ασθενής ακτινοβολείται με μία ομοιογενή δόση που αντιστοιχεί τουλάχιστον στο 95% της συνολικά απαιτούμενης ακτινοβολίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου κατά 35%, 50% και 65% όταν ακτινοβολείται ο όγκος-στόχος με 5, 10 και 20 Gy αντίστοιχα.

Στο δεύτερο πλάνο, γνωστό ως λειτουργικό, ενσωματώνονται και οι αναπνευστικές πληροφορίες. Δηλαδή προσομοιάζει σε μεγάλο βαθμό στην 4D-RT. Απαιτείται η λήψη δεδομένων μέσω 4D-CT για το σχεδιασμό της θεραπευτικής προσέγγισης.

Αφού ληφθούν τα απαραίτητα δεδομένα, και στα δύο πλάνα το πρώτο βήμα είναι η επιλογή του πλήθους και του προσανατολισμού των δεσμών. Γίνεται προσομοίωση της ακτινοθεραπείας, βελτιστοποιήσεις όπου απαιτούνται, και ακτινοβολήση τους ασθενούς [59]. Η ακτινοθεραπευτική συνεδρία διαρκεί μεταξύ 15 και 30 λεπτών [60].

### **3.1.2.5. Τοξοειδής ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (VMAT)**

Η τοξοειδής ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy) αποτελεί υποκατηγορία της IMRT [61]. Η VMAT θα μπορούσε να θεωρηθεί και ως εξέλιξη της IMRT. Σε αυτή την περίπτωση ο γραμμικός επιταχυντής ακτινοβολεί συνεχώς καθώς η κεφαλή περιστρέφεται κατά 360° γύρω από τον ασθενή και η χορηγούμενη δόση διανέμεται στις 3 διαστάσεις. Η διαφορά με την IMRT είναι ότι η κεφαλή περιστρέφεται συνεχώς και δεν απαιτούνται στάσεις της κεφαλής για να γίνει η ακτινοβολήση υπό συγκεκριμένες θέσεις, με αποτέλεσμα η δόση στους υγιείς ιστούς να είναι πολύ μικρότερη, καθώς και ο χρόνος της θεραπευτικής συνεδρίας.

Μία πλήρης περιστροφή της κεφαλής διαρκεί περίπου δύο λεπτά. Η ταχύτητα περιστροφής της κεφαλής μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας αναλόγως των αναγκών. Στη VMAT υπάρχει, επίσης, η δυνατότητα μεταβολής και της χορηγούμενης δόσης. Όλα αυτά είναι εφικτά μέσω του λογισμικού που βρίσκεται ενσωματωμένο στον γραμμικό επιταχυντή. Ο αλγόριθμος του λογισμικού επιτρέπει, λοιπόν, τον καθορισμό όλων των παραμέτρων της ακτινοθεραπείας με μεγάλη ακρίβεια. Επιπροσθέτως, η παρουσία των MLC, που συνεχώς αναδιαμορφώνονται καθώς ανοιγοκλείνουν κατά την περιστροφή της κεφαλής επιτρέπει την προστασία των φυσιολογικών πνευμονικών ιστών [54].

## **Πλάνο θεραπείας**

Το πλάνο θεραπείας προσομοιάζει σε αυτό της IMRT, με τη διαφορά ότι υπάρχει συνεχής ακτινοβολή του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας [54].

### **3.1.2.6. Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT)**

Η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT, Image Guided Radiation Therapy) πραγματοποιείται, κατά βάση, με υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης, προκειμένου να λαμβάνονται τρισδιάστατες εικόνες (Εικόνα 30). Για τη λήψη των τρισδιάστατων αυτών εικόνων συχνή είναι και η χρήση της ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας. Τα μηχανήματα που πραγματοποιούν την προαναφερθείσα, ονομάζονται Helical tomotherapy devices. Οι τρισδιάστατες εικόνες που καταγράφονται αφορούν την ανατομία των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της αναπνοής. Επίσης, κάποια ακτινοθεραπευτικά μηχανήματα διαθέτουν μαγνητικό τομογράφο (MRI), σύστημα απεικόνισης με δύο ακτινολογικές λυχνίες και δύο ανιχνευτές (cyberknife), υπερηχογράφο, υπέρυθρες κάμερες σε συνδυασμό με ειδικούς δείκτες στο σώμα του ασθενούς [62], [63].

Κατά την IGRT, λοιπόν, λαμβάνονται εικόνες σε πραγματικό χρόνο, δηλαδή κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Αυτές οι εικόνες χρησιμοποιούνται για το σχηματισμό και το σωστό προσανατολισμό των δεσμών ακτινοβολίας. Οπότε, η IGRT καθιστά εφικτή τη διόρθωση του προσανατολισμού της δέσμης άμεσα κατά την ακτινοβολή του ασθενούς, που μπορεί να κριθεί απαραίτητο λόγω πιθανής μετακίνησης του ασθενούς κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η χορήγηση της κατάλληλης θεραπευτικής δόσης στον όγκο-στόχο και μειώνεται η πιθανότητα να υπερδοσιαστούν οι φυσιολογικοί πνευμονικοί ιστοί. Οπότε μειώνονται οι τυχόν παρενέργειες της ακτινοβολίας [64].



*Εικόνα 30. Δωμάτιο ακτινοθεραπείας με τη χρήση IGRT [54].*

Οι εικόνες που λαμβάνονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοβολήση μέσω του υπολογιστικού τομογράφου που βρίσκεται ενσωματωμένος στον ακτινοθεραπευτικό μηχανήμα συγκρίνονται με τις εικόνες που λήφθηκαν για τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας. Με βάση τα δεδομένα της σύγκρισης γίνονται οι απαραίτητες διορθώσεις και προσαρμογές με βάση το σχήμα και τη θέση του όγκου, αλλά και των κοντινών στον όγκο-στόχο κρίσιμων οργάνων (π.χ. μυελός των οστών) που διαφαίνονται στην τρισδιάστατη εικόνα κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης. Για να γίνουν οι απαραίτητες διορθώσεις μπορεί να χρειαστεί να μετακινηθεί και η κλίνη του ασθενούς [65].

Η IGRT πλεονεκτεί στο γεγονός ότι λαμβάνει υπόψη την ανατομία των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της αναπνοής. Επιπροσθέτως, παρέχεται ανατροφοδότηση μέσω των εικόνων που λαμβάνονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοβολήση του ασθενούς, που επιτρέπει τη βελτίωση των συνιστωσών της ακτινοθεραπείας τόσο κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας, όσο και σε κάθε επόμενη συνεδρία ακτινοβολήσης [65]. Τέλος, λόγω της τοποθέτησης δεικτών στο σώμα του ασθενούς, το μηχανήμα λαμβάνει σήματα από αυτούς γνωρίζοντας κάθε στιγμή επακριβώς τη θέση του σώματος του ασθενούς, οπότε μπορούν να πραγματοποιηθούν οποιεσδήποτε αναπροσαρμογές είτε της κλίνης του ασθενούς είτε του προσανατολισμού της δέσμης άμεσα [66].



## **Πλάνο Θεραπείας**

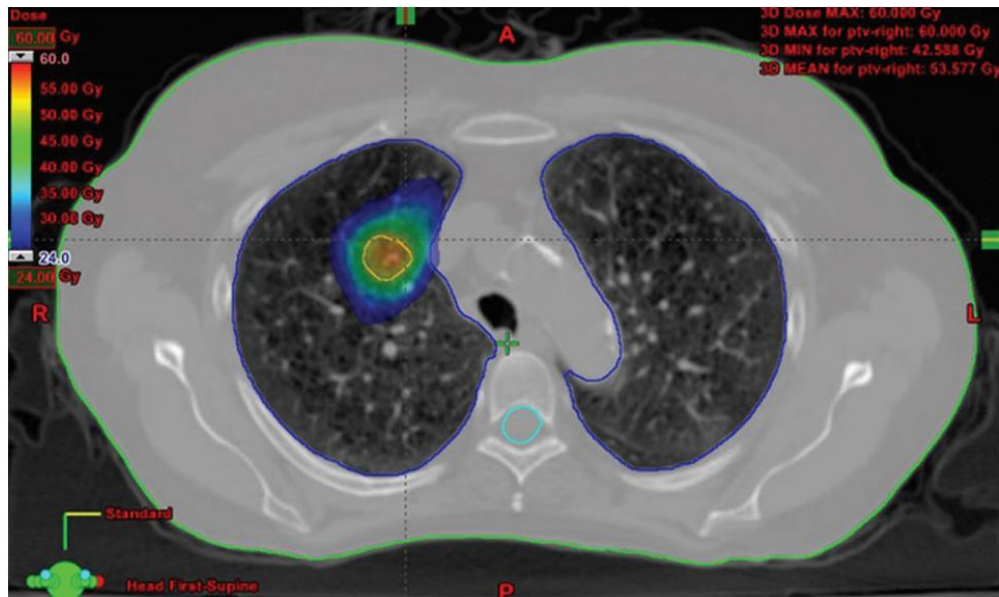
Στο πλάνο θεραπείας που αφορά ασθενείς με ΜΜΚΠ ενσωματώνονται και τα δεδομένα που καταγράφονται από τον υπολογιστικό τομογράφο και αφορούν την λειτουργική απεικόνιση του πνεύμονα. Αυτό επιτρέπει την τροποποίηση του προσανατολισμού και της δόσης της δέσμης ανάλογα με την ανατομία του πνεύμονα και του όγκου-στόχου. Η μόνη διαφορά, λοιπόν, με την IMRT κατά το σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου είναι οι ενσωμάτωση στο πλάνο των εικόνων που λαμβάνονται κατά την θεραπεία και η πραγματοποίηση των απαραίτητων τροποποιήσεων με βάση αυτές. Όλο το υπόλοιπο πλάνο θεραπείας είναι ακριβώς το ίδιο [62].

### **3.1.2.7. Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT)**

Σε ασθενείς σταδίου I και II, συνίσταται η χειρουργική παρέμβαση. Σε περίπτωση, όμως, που αυτή δεν καθίσταται δυνατή, τότε προτείνεται η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (stereotactic ablative radiotherapy - SABR). Φυσικά, η ακτινοθεραπεία συνδυάζεται με χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας [37].

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy), γνωστή και ως Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) [67], αναπτύχθηκε στις αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα για την καταπολέμηση του καρκίνου του πνεύμονα [3]. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη ακρίβεια και αποτελεσματικότητα, καθώς ακτινοβολείται επιλεκτικά ο όγκος με ακτινοβολία υψηλής έντασης [67].

Στη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος ο ασθενής ακτινοβολείται με πολλαπλές στενές δέσμες ακτινοβολίας, που κατευθύνονται υπό διαφορετικές γωνίες στον όγκο. Στον όγκο εναποτίθενται υψηλές δόσεις ακτινοβολίας με τους παρακείμενους ιστούς να λαμβάνουν χαμηλή δόση, οπότε να μειώνεται η πιθανότητα πρόκλησης βλαβών στα υγιή κύτταρα. Η ένταση της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας, καθώς και η κλασματοποίηση της δόσης καθορίζονται με βάση τη θέση και το μέγεθος του όγκου (Εικόνα 31) [68].



Εικόνα 31. Στην εικόνα απεικονίζεται το πλάνο της θεραπείας του ασθενούς με τη βοήθεια υπολογιστικής τομογραφίας [3].

Σε αντίθεση με την κλασική ακτινοθεραπεία, στην SBRT ο ασθενής τοποθετείται εντός ειδικά διαμορφωμένου πλαισίου προκειμένου να μειωθούν στο ελάχιστο οι κινήσεις των πνευμόνων κατά την αναπνοή και η μέγιστη δόση ακτινοβολίας να φτάσει στον όγκο και να επηρεαστούν κατά το δυνατόν λιγότερο τα γειτονικά υγιή κύτταρα (Εικόνα 32) [61]. Επιπροσθέτως, η δυνατότητα κίνησης τμημάτων του οργάνου ακτινοβόλησης στον τρισδιάστατο χώρο, επιτρέπει τη σύνδεση των κινήσεων αυτών σύμφωνα με την κίνηση των πνευμόνων, με αποτέλεσμα το μέγιστο της δόσης να φθάνει στον όγκο [3]. Με αυτό τον τρόπο, ο ασθενής υπόκειται σε λιγότερες συνολικά συνεδρίες, συνήθως 1 έως 5 [61].

Έχουν παρατηρηθεί υψηλά ποσοστά επιτυχίας της SBRT, καθώς το ποσοστό επιβίωσης ασθενών που έχουν υποβληθεί σε SBRT είναι εμφανώς αυξημένο έναντι αυτών που έχουν υποβληθεί σε απλή ακτινοθεραπεία [3].



*Εικόνα 32. Χώρος στον οποίο πραγματοποιείται η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy), γνωστή και ως Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) [67].*

### **Πλάνο Θεραπείας**

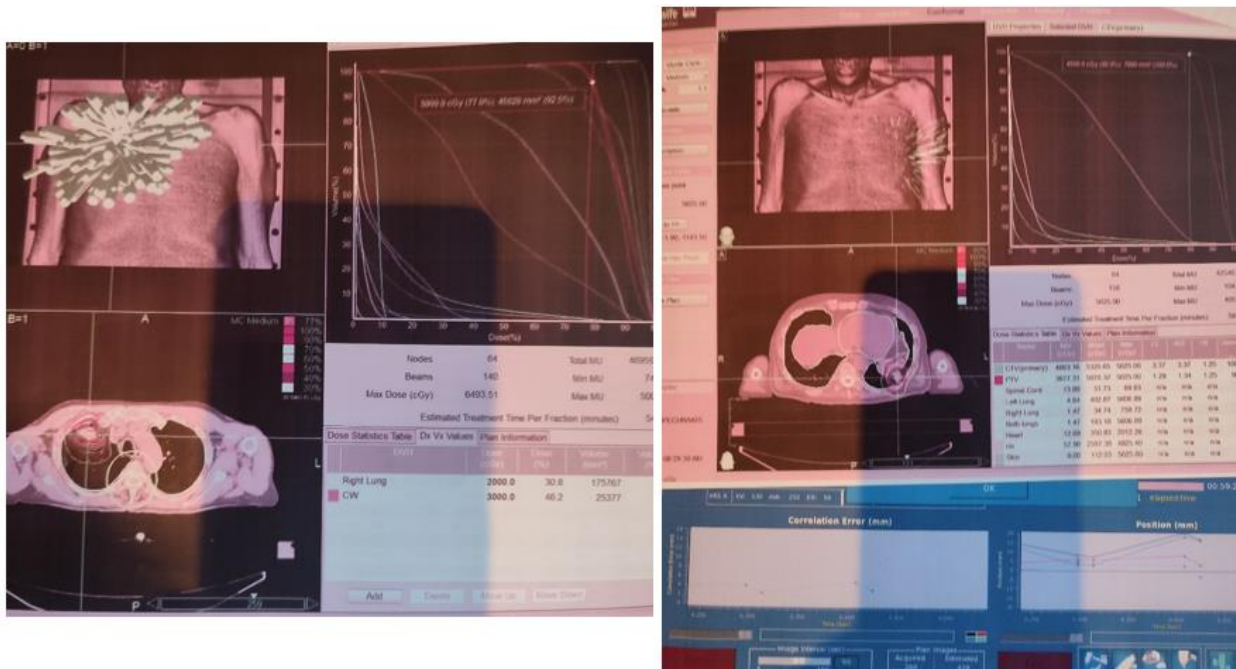
Για τον καθορισμό του πλάνου ακτινοθεραπείας αξιολογείται το σχήμα, η θέση, η ιστολογία, το στάδιο και το μέγεθος του όγκου, καθώς και τυχόν συννοσορότητες. Το πρώτο βήμα κατά την ακτινοβολήση του ασθενούς είναι η ακινητοποίηση αυτού. Αυτή επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης μαξιλαριών κενού και συσκευής συμπίεσης της κοιλιάς. Επιπροσθέτως, ζητείται από τον ασθενή για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα να κρατήσει την αναπνοή του.

Μέσω του λογισμικού εντοπισμού που είναι ενσωματωμένο στο μηχάνημα ακτινοθεραπείας εντοπίζεται η περιοχή του όγκου και επιτρέπεται η παρακολούθηση αυτού καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η μείωση της έκθεσης των φυσιολογικών πνευμονικών ιστών και αυξάνεται το ποσοστό της εναποτιθέμενης δόσης στον όγκο-στόχο.

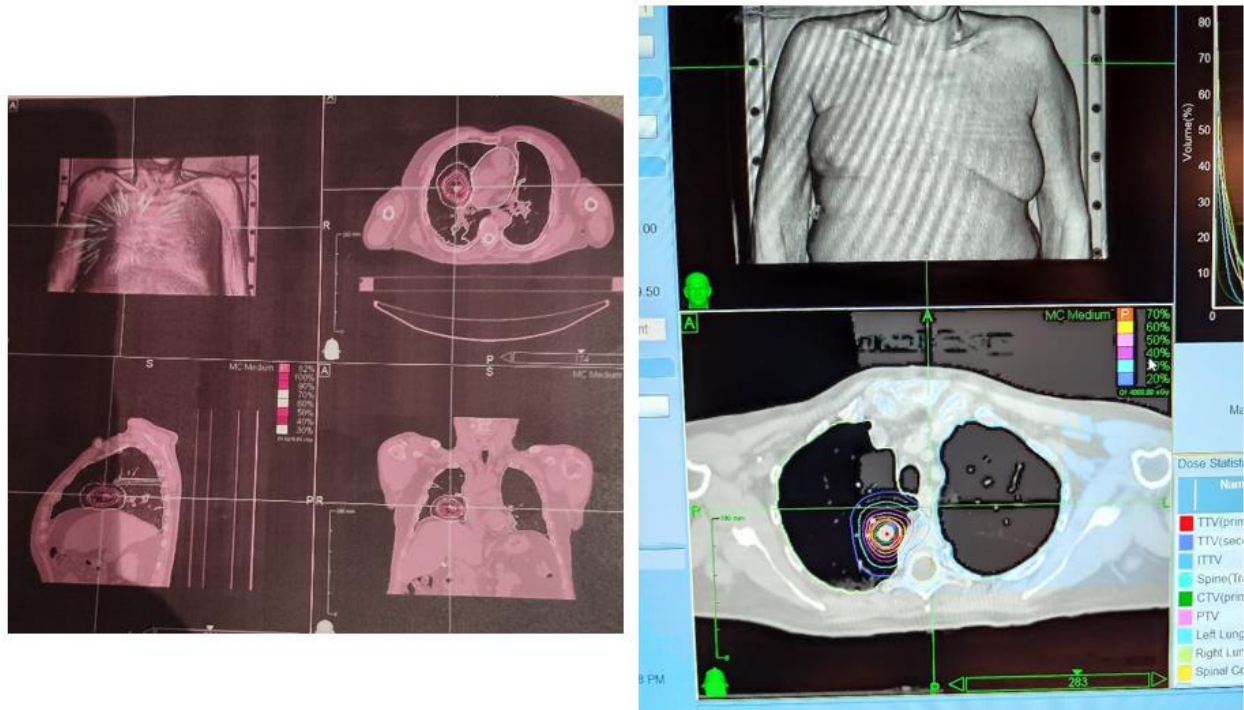
Συνήθως οι τυπικές ενέργειες στις οποίες κυμαίνονται οι δέσμες φωτονίων ακτινών X που χρησιμοποιούνται είναι 6 – 10 MV για SBRT [69]. Για παράδειγμα ένας ασθενής σταδίου T2N0M0

ακτινοβολείται με δέσμη ενέργειας 6 MV. Η συνολική δόση αντιστοιχεί σε 45 Gy, που χορηγούνται σε τρία ισόποσα κλάσματα, δηλαδή 15 Gy/κλάσμα κάθε δεύτερη μέρα [70].

Στην Εικόνα 33 και Εικόνα 34 απεικονίζεται το πλάνο θεραπείας για έναν ασθενή με ΜΜΚΠ. Απεικονίζονται οι δέσμες και τα πεδία ακτινοβολήσης, τα στατιστικά της δόσης, τα ιστογράμματα δόσης – όγκου, καθώς και οι ισοδοσιακές γραμμές πάνω σε τομές.



Εικόνα 33. Αντιπροσωπευτικό πλάνο SBRT με cyberknife για ΜΜΚΠ. Ο ασθενής ακτινοβολείται με πολλαπλές δέσμες μικρής διαμέτρου. Απεικονίζονται οι ισοδοσιακές γραμμές που δείχνουν την γεωμετρική κατανομή της δόσης. Επιπροσθέτως απεικονίζονται και τα dose volume histogram μέσω των οποίων γίνεται γνωστό, το ποσό της δόσης λαμβάνει κάθε ποσοστό του όγκου. Όπως παρατηρείται ο όγκος λαμβάνει τεράστια δόση κατά τη συνεδρία.



Εικόνα 34. Αντιπροσωπευτικά πλάνα SBRT με cyberknife για ΜΜΚΠ, όπου απεικονίζονται οι ισοδοσιακές γραμμές για διάφορες τομές για τον ασθενή της αριστερής εικόνας, όπως και για τον ασθενή της δεξιάς εικόνας.

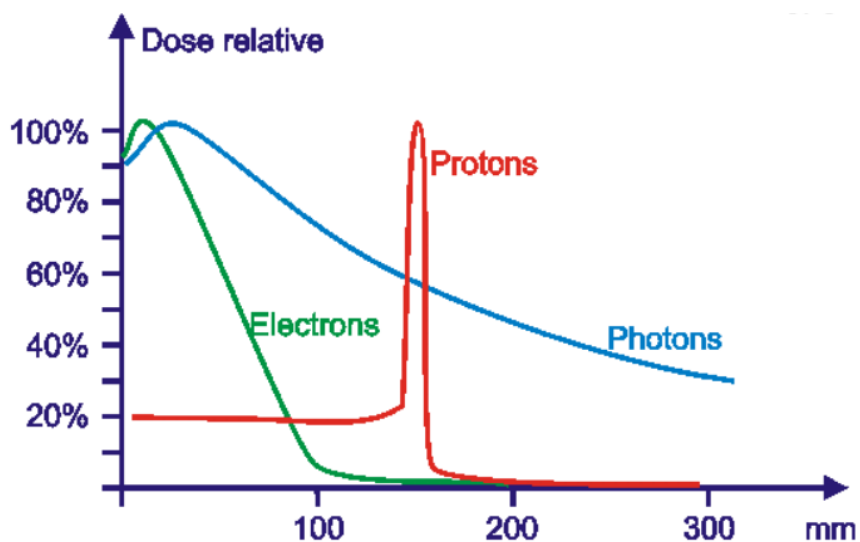
### 3.1.2.8. Stereotactic radiosurgery (SRS)

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Stereotactic radiosurgery - SRS) αποτελεί ένα τύπο ακτινοθεραπείας κατά το οποίο το σύνολο της δόσης δίνεται σε μία και μοναδική συνεδρία. Χρησιμοποιείται συνήθως συμπληρωματικά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση όγκων που έχουν κάνει μετάσταση στον εγκέφαλο. Ο όγκος ακτινοβολείται υπό διάφορες γωνίες, ενώ ο ασθενής βρίσκεται ακινητοποιημένος εντός ειδικού μηχανήματος. Η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί εάν κριθεί αναγκαίο [48].

### 3.1.2.9. Ακτινοθεραπεία με πρωτόνια

Η χρήση πρωτονίων στα πλαίσια της ακτινοθεραπείας είναι μία εξαιρετικά πολύπλοκη, σχετικά καινούρια και ιδιαίτερως ακριβή μέθοδος. Για αυτούς τους λόγους ακόμα δεν είναι ιδιαίτερως διαδεδομένη και διαθέσιμη για το ευρύ κοινό.

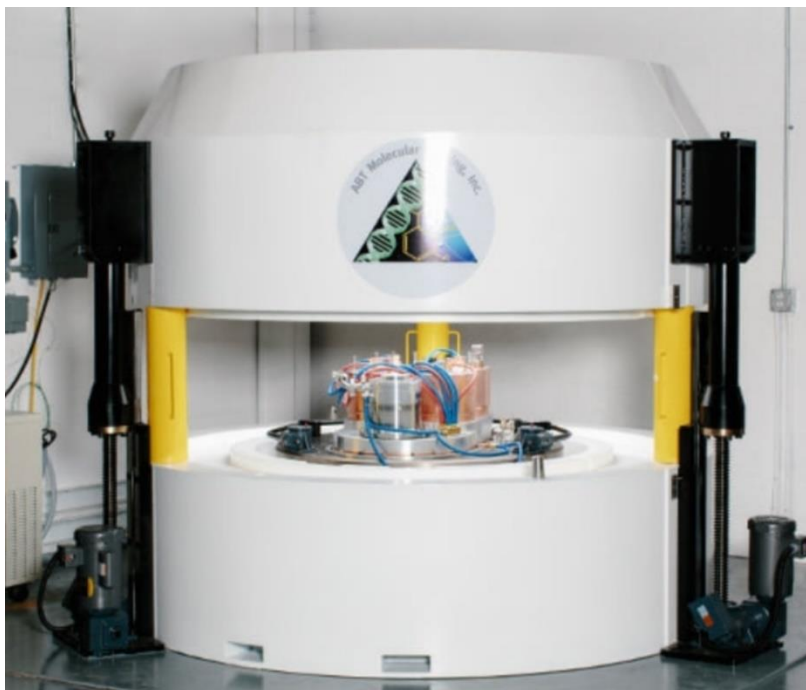
Τα πρωτόνια είναι φορτισμένα σωματίδια που έχουν την ικανότητα εναπόθεσης του μεγαλύτερου μέρους της ενέργειάς τους σε μεγάλο βάθος, με αποτέλεσμα το μέγιστο της δόσης να απορροφάται από τους όγκους που βρίσκονται σε μεγάλο εστιακό βάθος και οι γειτονικοί υγιείς ιστοί να μην επηρεάζονται [71]. Μάλιστα η εναποτιθέμενη δόση στους παρακείμενους υγιείς ιστούς είναι μειωμένη κατά 50% όταν χρησιμοποιείται η θεραπεία με δέσμη πρωτονίων σε σχέση με τα υπόλοιπα είδη ακτινοθεραπείας, όπου χρησιμοποιούνται δέσμες φωτονίων ή ηλεκτρονίων [72]. Η κατανομή της δόσης των πρωτονίων δίνεται από την καμπύλη Bragg, που απεικονίζεται στην Εικόνα 35 [73]. Όπως παρατηρείται, η δέσμη πρωτονίων είναι η πλέον διεισδυτική και ιδανική για τη διατήρηση της ακεραιότητας των γειτονικών υγιών ιστών, καθώς το μέγιστο της δόσης εναποτίθενται στον όγκο σε προκαθορισμένο βάθος και δεν υπάρχουν απώλειες κατά την πορεία της δέσμης.



*Εικόνα 35. Η μέγιστη δόση των πρωτονίων εναποτίθενται σε προκαθορισμένο βάθος εντός του όγκου αφήνοντας σχεδόν ανεπηρέαστους τους γειτονικούς υγιείς ιστούς σε αντίθεση με τις δέσμες ηλεκτρονίων και φωτονίων που χρησιμοποιούνται στις εναλλακτικές μορφές ακτινοθεραπείας [73].*

Για να δημιουργηθεί η δέσμη πρωτονίων που θα χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του όγκου χρησιμοποιείται κατά βάση κύκλοτρο (Εικόνα 36). Το κύκλοτρο είναι ένας επιταχυντής. Μέσα σε αυτό τα φορτία συγκρατούνται και εκτελούν κυκλική κίνηση λόγω της επίδρασης του κάθετο

στην τροχιά τους ομογενούς μαγνητικού πεδίου. Για να σχηματιστεί η δέσμη πρωτονίων απαιτείται η επιτάχυνση αυτών που επιτυγχάνεται μέσω του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού πεδίου. Ο συνδυασμός, λοιπόν, του μαγνητικού και του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού πεδίου προκαλούν την επιτάχυνση των πρωτονίων σε μία σπειροειδή τροχιά. Όταν τα πρωτόνια έχουν αποκτήσει την επιθυμητή ταχύτητα εξέρχονται από το κύκλοτρο [74], [75].



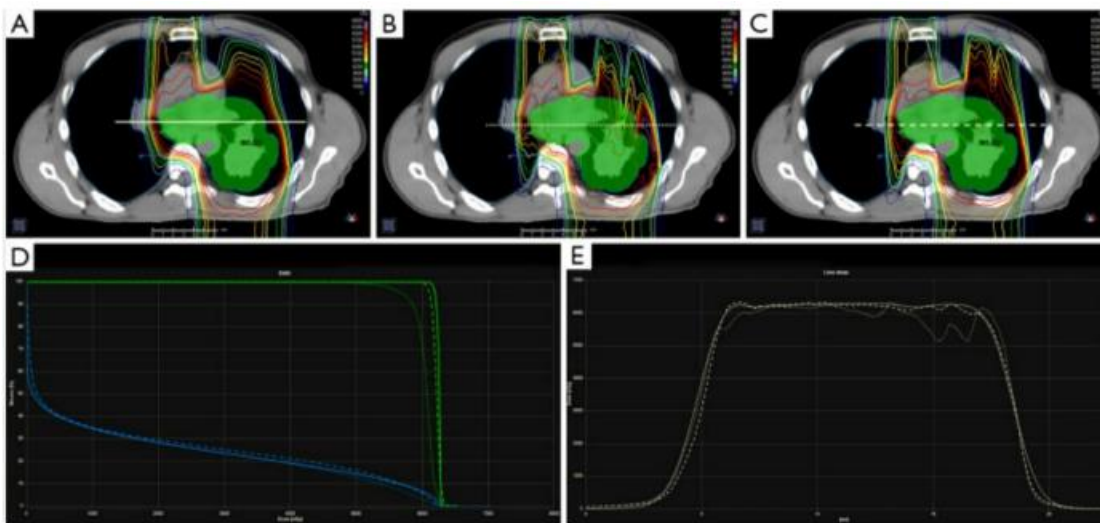
Εικόνα 36. Το νοσοκομειακό κύκλοτρο “Baby Cyclotron BG-75” [76].

### **Πλάνο θεραπείας**

Το πλάνο της θεραπείας εξαρτάται από τον τύπο του όγκου. Οι συνεδρίες διαρκούν έως και 8 εβδομάδες και λαμβάνουν χώρα καθημερινά από Δευτέρα έως Παρασκευή. Η διάρκεια του κάθε ραντεβού ποικίλει και κυμαίνεται στα 30 – 45 λεπτά, αλλά αμιγώς η ακτινοβολήση διαρκεί λίγα λεπτά.

Η παραγωγή της δέσμης βασίζεται σε προηγμένους υπολογιστικούς αλγόριθμους που επιτρέπουν τον καθορισμό της ενέργειας της δέσμης. Η ενέργεια της δέσμης με τη σειρά της καθορίζει το εστιακό βάθος της καμπύλης Bragg. Όσο μεγαλύτερη είναι η ενέργεια της δέσμης

πρωτονίων σε τόσο μεγαλύτερο εστιακό βάθος εναποτίθενται η μέγιστη δόση ακτινοβολίας. Μείζονος σημασίας είναι ο υπολογισμός της δόσης, καθώς θα κρίνει την επιβάρυνση των γειτονικών υγιών ιστών. Από όσο μεγαλύτερη ακρίβεια διακατέχονται οι υπολογισμοί, τόσο μικρότερη θα είναι η επιβάρυνση των παρακείμενων ιστών. Στην Εικόνα 37 απεικονίζεται η θεραπευτική προσέγγιση ασθενή με ΜΜΚΠ με χρήση δέσμης πρωτονίων. Χρησιμοποιούνται τρεις διαφορετικοί υπολογιστικοί μέθοδοι για την επίτευξη της μεγαλύτερης δυνατής ακρίβειας [77].



*Εικόνα 37. Απεικόνιση των αποτελεσμάτων μετά τη χρήση τριών υπολογιστικών αλγορίθμων για τον καθορισμό της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων που θα χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια θεραπείας ασθενούς με ΜΜΚΠ. A: Χρήση κλινικά εγκεκριμένης ανάλυσης pencil beam, B: pencil beam ανάλυση μετά τη βελτιστοποίηση, C: συνδυασμός pencil beam ανάλυσης με Monte Carlo ανάλυση, D: διαγραμματική απεικόνιση εστιακού βάθους όγκου και E: Καμπύλη Bragg [77].*

### 3.1.2.10. Προσαρμοστική ακτινοθεραπεία

Η κίνηση των πνευμόνων κατά την αναπνοή αποτελεί τροχοπέδη στην ανάπτυξη των θεραπευτικών μεθόδων ακτινοθεραπείας, καθώς συχνά μπορεί να παρατηρηθούν αλλαγές στην ανατομία των πνευμόνων από τη στιγμή της προσομοίωσης έως αυτή της ακτινοθεραπείας. Λύση σε αυτό το πρόβλημα έρχεται να δώσει η προσαρμοστική ακτινοθεραπεία (ART, Adaptive



Radiation Therapy) [78], η οποία πρωτοσυστήθηκε το 1977 και μέχρι το 2010 είχε εδραιωθεί ως μία από τις καλύτερες μεθόδους ακτινοθεραπείας [45].

Η προσαρμοστική ακτινοθεραπεία (ART, Adaptive Radiation Therapy) αποτελεί μία μέθοδο ακτινοθεραπείας που έχει αναπτυχθεί το τελευταίο διάστημα. Αποτελεί σημείο σταθμό στην εξέλιξη των ακτινοθεραπευτικών τεχνικών καθώς επιτυγχάνεται η μέγιστη προστασία των γειτονικών υγιών ιστών [45], και επιτρέπει περιοδικές αλλαγές του πλάνου θεραπείας ακόμα και κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας [78].

Η ART κατηγοριοποιείται στις τρεις ακόλουθες κατηγορίες: offline προσαρμοστική ακτινοθεραπεία, online προσαρμοστική ακτινοθεραπεία, προσαρμοστική ακτινοθεραπεία σε πραγματικό χρόνο (real-time adaptation). Κατά την offline προσαρμοστική ακτινοθεραπεία η ενημέρωση του πλάνου θεραπείας του ασθενούς γίνεται μετά τη χορήγηση ενός ή πολλαπλών κλασμάτων ακτινοθεραπείας. Συνήθως περιλαμβάνουν εκ νέου προσομοίωση και επανασχεδιασμό του στόχου. Η online προσαρμοστική ακτινοθεραπεία, που αποτελεί ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο, προσαρμόζει καταλλήλως το πλάνο θεραπείας αμέσως πριν την έναρξη της ακτινοβολήσης. Περιλαμβάνει τον επανασχεδιασμό του περιγράμματος του όγκου-στόχου με βάση το σύνολο δεδομένων απεικόνισης που έχουν προέλθει από την IGRT. Η προσαρμοστική ακτινοθεραπεία σε πραγματικό χρόνο, που αποτελεί και πραγματική καινοτομία στο χώρο, επιτρέπει την κατάλληλη προσαρμογή του πλάνου θεραπείας κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης του ασθενούς. Επιτυγχάνεται μέσω της παρακολούθησης και λήψης εικόνων της περιοχής του όγκου και της ανατομίας των πνευμόνων και του περιβάλλοντα χώρου σε πραγματικό χρόνο χρησιμοποιώντας ρυθμιστή πολλαπλών φύλλων (MLC, multi-leaf collimator).

Η ART έχει χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά με διάφορες μεθόδους ακτινοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των 3DCRT, IMRT, VMAT, SBRT και βραχυθεραπείας, για τον επανασχεδιασμό του πλάνου θεραπείας. Έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας σε όλες τις περιπτώσεις [78].

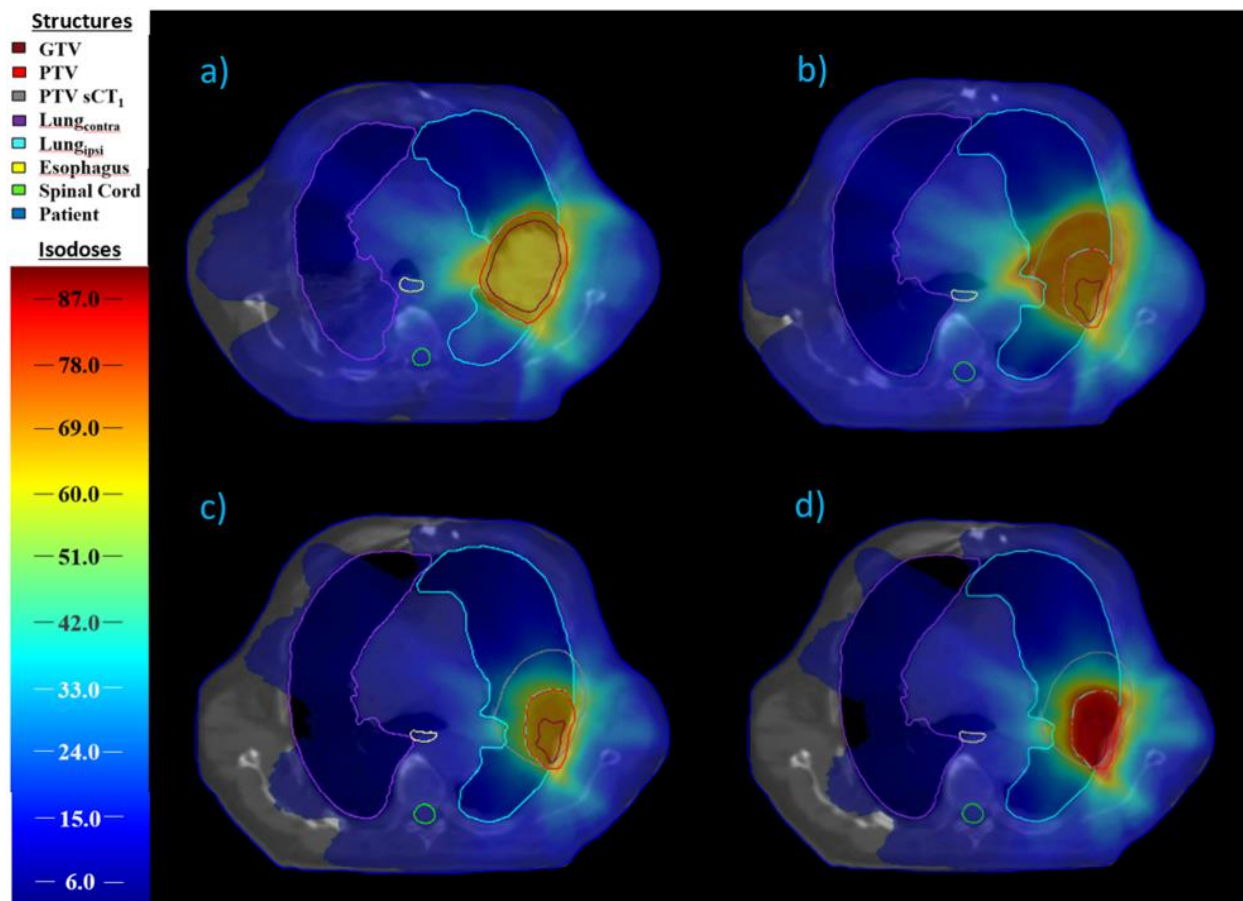
Η ART έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου III (Εικόνα 38), αυξάνοντας τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς απαιτούνται λιγότερες συνεδρίες για την καταπολέμηση του όγκου [79].

Η ART πλεονεκτεί στο γεγονός ότι έχει βελτιώσει την αποτελεσματικότητα και την ακρίβεια των ακτινοθεραπευτικών μεθόδων. Μειώνει την επιβλαβή έκθεση στην ακτινοβολία των υγιών ιστών και αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης. Επιπροσθέτως, διευκολύνει την ασφαλή κλιμάκωση της χορηγούμενης δόσης, καθώς και την άμεση αλλαγή του πλάνου θεραπείας σε περιπτώσεις που λόγω των κινήσεων των πνευμόνων κατά την αναπνοή παρατηρούνται αποκλίσεις σε σχέση με την αρχική προσομοίωση. Τα μειονεκτήματα της ART είναι το υψηλό κόστος, ο επιπλέον χρόνος που απαιτείται για κάθε επανασχεδιασμό της θεραπείας, και το απαιτούμενο ανθρώπινο δυναμικό που πρέπει να υπάρχει καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας [78], [79].

### **Πλάνο θεραπείας**

Το πλάνο θεραπείας σε αυτή την περίπτωση είναι ιδιαίτερος περίπλοκο και περιλαμβάνει συνεχείς διαφοροποιήσεις καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοβολήσης του ασθενούς. Αρχικά, χρησιμοποιούνται απεικονιστικές μέθοδοι, όπως αξονική τομογραφία και PET imaging, για να προσδιοριστεί η περιοχή του όγκου. Εν συνεχεία, καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό η θεραπεία που θα πρέπει να ακολουθηθεί, που μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε είδος ακτινοβολήσης (3DCRT, IMRT, θεραπεία με πρωτόνια). Το επόμενο βήμα περιλαμβάνει την επιλογή του χρόνου προσαρμογής, δηλαδή εάν θα λάβει χώρα offline προσαρμοστική ακτινοθεραπεία, online προσαρμοστική ακτινοθεραπεία ή προσαρμοστική ακτινοθεραπεία σε πραγματικό χρόνο. Ακολουθεί η ακτινοβολήση του ασθενούς και η κατάλληλη προσαρμογή του πλάνου θεραπείας. Τέλος, γίνεται καταγραφή του πλάνου θεραπείας, απολογισμός της αποτελεσματικότητας αυτής και καθορισμός των επόμενων βημάτων [78].

Στην Εικόνα 38 απεικονίζεται η κατανομή της δόσης κατά τα διάφορα πλάνα θεραπείας. Όπως παρατηρείται μετά τη χρήση της ART η ένταση της δέσμης ακτινοβολίας που φτάνει στην περιοχή του όγκου είναι κατά πολύ μεγαλύτερη (έντονο κόκκινο χρώμα) σε σχέση με το αρχικό πλάνο θεραπείας, κατά το οποίο ήταν πολύ μικρότερης έντασης (κίτρινο-πορτοκαλί χρώμα)· ενώ παράλληλα η εναποτιθέμενη δόση στους παρακείμενους υγιείς ιστούς είναι πολύ μικρή [79].



Εικόνα 38. Απεικόνιση της κατανομή της δόσης σε ασθενή με ΜΜΚΠ σταδίου ΙΙΙ. (α) Κατανομή δόσης κατά το αρχικό πλάνο χωρίς τη χρήση ART, (β) κατανομή δόσης κατά την τελευταία ακτινοθεραπεία χωρίς τη χρήση ART, (γ) κατανομή της δόσης κατά το θεραπευτικό πλάνο με χρήση ART και χαμηλή δόση ακτινοβολίας (δ) κατανομή της δόσης κατά το θεραπευτικό πλάνο με χρήση ART και υψηλότερη δόση ακτινοβολίας [79].

### 3.2 Εσωτερική ακτινοθεραπεία

Η εσωτερική ακτινοθεραπεία αποκαλείται, επίσης, βραχυθεραπεία [34]. Η βραχυθεραπεία αποτελεί, επίσης, μέθοδο θεραπείας του ΜΜΚΠ. Κατά τη βραχυθεραπεία τοποθετείται στο εσωτερικό του όγκου ή δίπλα στον όγκο μία ραδιενεργός ουσία ή ένα ραδιενεργό εμφύτευμα. Αυτή η τοποθέτηση της ραδιενεργού ουσίας ή του εμφυτεύματος αντίστοιχα επιτρέπει στον θεράποντα ιατρό να χρησιμοποιήσει στην περιοχή του όγκου αρκετά μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας σε μικρότερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την εξωτερική ακτινοθεραπεία.

Οι θεραπείες αυτές ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με τη διάρκεια τη θεραπείας, τη μέθοδο χορήγησης και το ρυθμό δόσης.

Αρχικά με βάση τη διάρκεια της θεραπείας χαρακτηρίζεται ως προσωρινή ή μόνιμη. Στην περίπτωση έγχυσης ενός ραδιενεργού ισότοπου η βραχυθεραπεία χαρακτηρίζεται ως προσωρινή, ενώ τοποθέτησης ενός ραδιενεργού εμφυτεύματος ως μόνιμη.

Κατά την προσωρινή βραχυθεραπεία, με τη βοήθεια μηχανήματος απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging, MRI) ή υπολογιστικής τομογραφίας (computed tomography, CT) εγχύεται η ραδιενεργός ουσία στην επιθυμητή περιοχή με τη χρήση καθετήρα ή βελόνας. Η ουσία μπορεί να εγχυθεί είτε απευθείας από τον ογκολόγο, με αποτέλεσμα να εκτίθεται και ο γιατρός στη ραδιενεργό ουσία ή μέσω εξ αποστάσεως καθοδηγούμενου μηχανήματος για την αποφυγή έκθεσης άλλων ατόμων εκτός του ασθενούς στη ραδιενεργό ουσία (Εικόνα 39, Εικόνα 40). Τα ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται κατά βάση στη βραχυθεραπεία είναι τα  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$  και  $^{90}\text{Sr}$  [80].



Εικόνα 39. Έγχυση ραδιοϊσοτόπου σε ασθενή [47].



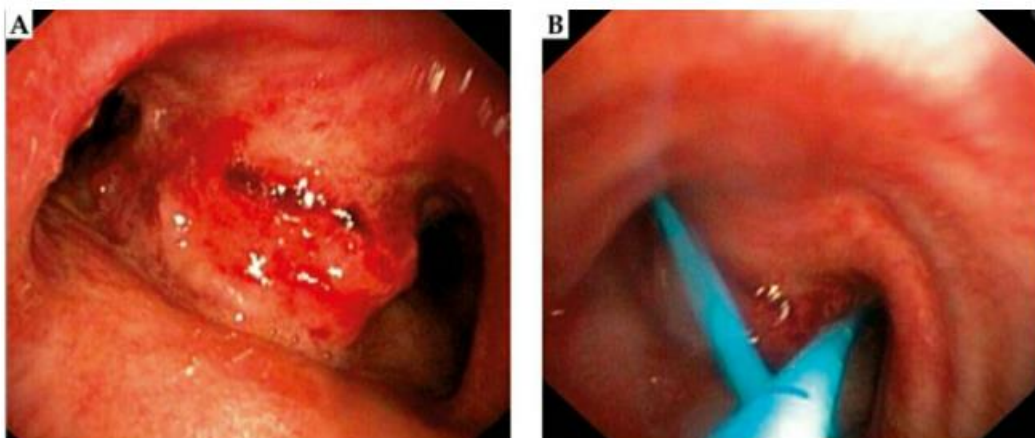
*Εικόνα 40. Δωμάτιο βραχυθεραπείας σε ογκολογική κλινική της Γερμανίας [47].*

Για να επιτευχθεί νέκρωση του όγκου απαιτούνται 1 έως 5 συνεδρίες, δηλαδή επιτυγχάνεται σε αρκετά σύντομο χρονικό διάστημα. Είναι μία ελάχιστα επεμβατική και ασφαλής μέθοδος, που οδηγεί σε αποτελεσματική τοπική αντιμετώπιση του όγκου χωρίς την ύπαρξη σοβαρών παρενεργειών [81].

Κατά τη μόνιμη βραχυθεραπεία τοποθετείται το εμφύτευμα μέσα ή κοντά στον όγκο. Το εμφύτευμα εκπέμπει ακτινοβολία για μεγάλα χρονικά διαστήματα μέχρι να χάσει τις ιδιότητές του και να διασπαστεί πλήρως [80].

Για την τοποθέτηση του εμφυτεύματος ή της ραδιενεργού ουσίας χρησιμοποιείται συνήθως ένας καθετήρας, ένας μικρός ελαστικός σωλήνας. Οι τεχνικές τοποθέτησης διαφέρουν αναλόγως του είδους και του σημείου του όγκου και ταξινομούνται σε: ενδοϊστική, ενδοαγγειακή και

ενδοβρογχική. Κατά την ενδοϊστική βραχυθεραπεία, οι πηγές ακτινοβολήσης τοποθετούνται στο εσωτερικό κοιλότητας σωληνοειδούς οργάνου. Κατά την ενδοαγγειακή βραχυθεραπεία, χρησιμοποιείται μόνο μία πηγή ακτινοβολήσης, η οποία τοποθετείται εντός των αγγείων. Κατά την ενδοβρογχική βραχυθεραπεία η ραδιενεργός πηγή τοποθετείται στο τραχειοβρογχικό δέντρο (Εικόνα 41).



Εικόνα 41. A: Απεικόνιση περίπτωσης διηθητικού ΜΜΚΠ στους δύο βρόγχους, B: Απεικόνιση περίπτωσης διηθητικού ΜΜΚΠ στους δύο βρόγχους μετά την τοποθέτηση δύο καθετήρων στα πλαίσια βραχυθεραπείας [82].

Ανάλογα με το ρυθμό δόσης συναντάται η βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (HDR, High Dose Rate), μέσου ρυθμού δόσης (MDR, Medium Dose Rate) και χαμηλού ρυθμού δόσης (LDR, Low Dose Rate). Κατά την HDR ο ασθενής ακτινοβολείται με δόσεις >12 Gy/h, που συνήθως είναι της τάξης των 150 Gy/h. Για να επιτευχθούν αυτές οι δόσεις χρησιμοποιείται κυρίως  $^{192}\text{Ir}$ , το οποίο παρουσιάζει υψηλή ενεργότητα. Η ραδιενεργός πηγή αφήνεται στο σώμα του ασθενούς για 10-20 λεπτά σε κάθε συνεδρία και μετά αφαιρείται. Η συχνότητα της θεραπείας ποικίλει. Συνήθως λαμβάνει χώρα δύο φορές τη μέρα για 2 έως 5 μέρες. Η HDR προτιμάται της LDR καθώς παρέχει αρκετά μεγαλύτερη δόση σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα, οπότε αποφεύγονται τυχόν παρενέργειες λόγω αυξημένης έκθεσης στο ραδιενεργό ισότοπο και μειώνεται ο χρόνος παραμονής του ασθενή στο νοσοκομείο, άρα και το κόστος της θεραπείας. Κατά την LDR ο ασθενής ακτινοβολείται με δόσεις 0,4 – 2 Gy/h, ενώ κατά την MDR με δόσεις 2 – 12 Gy/h. Στην περίπτωση της LDR βραχυθεραπείας, η ραδιενεργός πηγή παραμένει εντός του σώματος του

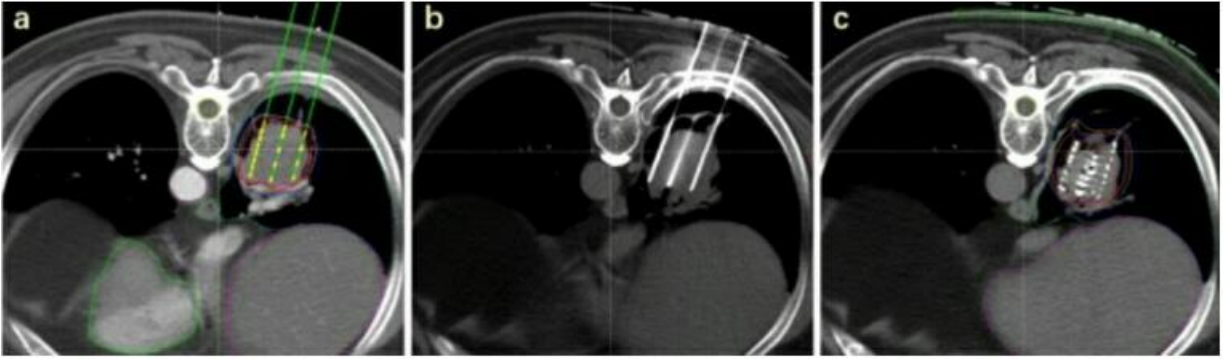
ασθενής για 1 έως 7 ημέρες. Κατά το διάστημα της βραχυθεραπείας, ο ασθενής παραμένει στο νοσοκομείο.

Η βραχυθεραπεία πλεονεκτεί της εξωτερικής ακτινοθεραπείας στο γεγονός ότι μπορεί να χορηγηθεί η δόση απευθείας στην περιοχή του όγκου, συμβάλλει στην εξάλειψη του κινδύνου ανάπτυξης δεύτερου καρκίνου, προκαλεί λιγότερες παρενέργειες και αφήνει ανεπηρέαστη την πλειονότητα των παρακείμενων υγιών ιστών. Ενώ μειονεκτεί στο γεγονός ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο όταν ο όγκος είναι μικρός και καλά εντοπισμένος, και ακόμα δεν έχει γίνει ενδελεχής έρευνα πάνω στις χρησιμοποιούμενες τεχνικές. Να σημειωθεί, επίσης, ότι μόνο με αυτή τη μέθοδο καθίσταται δυνατή η χορήγηση τόσο μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας απευθείας στον όγκο [81], [82], [83].

### **Πλάνο θεραπείας**

Για το σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας πρέπει να ληφθούν υπόψιν αρκετοί παράγοντες. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται η κλινική εικόνα του ασθενούς, η ανατομία και η τοποθεσία του όγκου, το σημείο έγχυσης της ραδιενεργού ουσίας, και ο χρόνος που θα χρειαστεί για να εναποτεθεί η απαιτούμενη ποσότητα αυτής στον όγκο. Η δόση μπορεί να χορηγείται είτε σε μικρές δόσεις των 0,4 έως 2,0 Gy/h, είτε σε μεγάλες δόσεις που υπερβαίνουν τα 12 Gy/h. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι στη μεν πρώτη περίπτωση η θεραπεία διαρκεί ώρες ή ακόμα και μέρες, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η θεραπεία διαρκεί λίγα λεπτά μόνο [80], [82].

Για την πραγματοποίηση της μικρο-επέμβασης, χορηγείται πάντα στον ασθενή αναισθητική ουσία. Για τη μείωση στο ελάχιστο δυνατό της τοξικότητας του ραδιοφαρμάκου και για να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα της βραχυθεραπείας, το πλάνο θεραπείας τμηματοποιείται σε τρία στάδια. Αρχικά γίνεται ενδελεχής μελέτη του όγκου. Εν συνεχεία προσδιορίζεται το εμφύτευμα που θα χρησιμοποιηθεί καθώς και το σημείο τοποθέτησής του. Τέλος, γίνεται μια λεπτομερής προσομοίωση της διαδικασίας (Εικόνα 42). Η προσομοίωση της διαδικασίας μπορεί να λάβει χώρα είτε κατά τη διάρκεια της επέμβασης είτε αρκετό διάστημα προ της διαδικασίας. Οπότε μπορεί να διαπιστωθεί ότι πράγματι το πλάνο θεραπείας είναι το πλέον κατάλληλο. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται σε ακτινολογικό μηχάνημα [84].



*Εικόνα 42. Απεικόνιση της διαδικασίας εμφύτευσης ενός ραδιοφαρμάκου κατά τη βραχυθεραπεία: α: προσομοίωση διαδικασίας με τη χρήση υπολογιστή, β: εισαγωγή βελόνες, γ: εμφύτευση ραδιοφαρμάκου [85].*



## Συζήτηση

Μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού διαγιγνώσκεται με καρκίνο του πνεύμονα, πολλοί εκ των οποίων πάσχουν από ΜΜΚΠ. Ο ΜΜΚΠ εμφανίζεται με διάφορες μορφές, είτε ως αδenoκαρκίνωμα, είτε ως μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα, είτε ως καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο.

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί μία σημαντική μέθοδο αντιμετώπισης του ΜΜΚΠ. Λειτουργεί τόσο θεραπευτικά, όσο και ανακουφιστικά. Ανακουφιστικά λειτουργεί κυρίως σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου ή με πολλαπλές συννοσηρότητες ή προχωρημένης ηλικίας, όπου η ίαση δεν αποτελεί επιλογή. Σε αυτές τις περιπτώσεις ανακουφίζει τα συμπτώματα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί την πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ. Ορισμένες φορές χρησιμοποιείται συνδυαστικά με την χειρουργική παρέμβαση και είτε προηγείται του χειρουργείου είτε έπεται. Στην μεν πρώτη περίπτωση σκοπό έχει τη σμίκρυνση του όγκου για να καταστεί ευκολότερη η χειρουργική εκτομή. Στη δεύτερη περίπτωση αποσκοπεί στην καταστροφή τυχόν καρκινικών υπολειμμάτων.

Σε σύγκριση με άλλες θεραπείες, στις ομάδες ασθενών που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία, έχει διαπιστωθεί, ότι έχει συμβάλει στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής και της 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών ανεξαρτήτου ιστολογικής εξέτασης, φύλου και ηλικίας.

Η εξέλιξη μάλιστα των τεχνικών ακτινοθεραπείας έχει συμβάλει στην καλύτερη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του όγκου. Συγκεκριμένα, η 4D-CT και η IGRT έχουν επιτρέψει τη διαμόρφωση του ακτινοθεραπευτικού πλάνου σύμφωνα με την κίνηση των πνευμόνων κατά την αναπνοή.

Τέλος, η ανάπτυξη της βραχυθεραπείας έχει επιτύχει καλύτερο τοπικό έλεγχο του όγκου-στόχου και παρέχει δυνατότητα για εναπόθεση μεγαλύτερης δόσης ακτινοβολίας στον όγκο. Βέβαια αφορά μόνο συγκεκριμένες ομάδες ασθενών και δε μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους.

## Βιβλιογραφία

- [1] L. Osmani, F. Askin, E. Gabrielson και Q. K. Li, «Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy,» *Seminars in Cancer Biology*, τόμ. 52, αρ. 1, pp. 103-109, 2018.
- [2] H. Lemjabbar-Alaoui , O. U. Hassan, Y. W. Yang και P. Buchanan, «Lung cancer: Biology and treatment options,» *Biochimica et biophysica acta*, τόμ. 1856, αρ. 2, pp. 189-210, 2015.
- [3] D. R. Baldwin και J. S. Gavin, «Recent advances in the management of lung cancer,» *Clinical Medicine*, τόμ. 18, αρ. 2, pp. s41-s6, 2018.
- [4] A. Davies και C. Moores, «Chapter 2. Structure of the respiratory system, related to function,» σε *The Respiratory System*, Churchill Livingstone, 2010, pp. 11-28.
- [5] V. C. Scanlon και T. Sanders, «Chapter 15. The Respiratory System,» σε *Essentials of Anatomy and Physiology*, 5. Ed., Επιμ., Philadelphia, F. A. Davis Company, 2007, p. 348.
- [6] V. C. Scanlon και T. Sanders, «Chapter 15. The respiratory system,» σε *Essentials of anatomy and physiology*, 5η έκδοση επιμ., Philadelphia, F. A. Davis Company, 2007, pp. 343-362.
- [7] Κ. Π. Ζαρογουλίδης και Συναεργάτες, «Κεφάλαιο 1. Ανατομία του αναπνευστικού συστήματος,» σε *Πνευμονολογία*, Αθήνα, University Studio Press, 2013, pp. 15-24.
- [8] K. E. Barrett, S. M. Barman, S. Boitano και H. L. Brooks, *Ganong's Review of Medical Physiology*, 24η έκδοση επιμ., The McGraw-Hill Companies, 2012, pp. 619-639.
- [9] E. Widmaier, H. Raff και K. Strang, «Chapter 13. Respiratory Physiology,» σε *Vander's Human Physiology. The Mechanisms of Body Function*, McGraw Hill, 2019.
- [10] J. . E. Hall και A. C. Guyton, «Chapter 37. Pulmonary Ventilation,» σε *Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia, Saunders, 2011, pp. 465-524.
- [11] World Health Organization, «Cancer,» 03 02 2022. [Ηλεκτρονικό]. Available: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1). [Πρόσβαση 13 07 2023].
- [12] M. Roser και H. Ritchie, «Cancer,» 2015. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://ourworldindata.org/cancer>. [Πρόσβαση 13 July 2023].
- [13] World Health Organization, «Lung cancer,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer#:~:text=Lung%20cancer%20is%20the%20leading,when%20treatment%20options%20are%20limited..> [Πρόσβαση 13 07 2023].

- [14] T. Zhu, X. B. Bao, M. Chen, R. Lin, J. Zhuyan, T. Zhen, K. Xing, W. Zhou και S. Zhu, «Mechanisms and Future of Non-Small Cell Lung Cancer Metastasis,» *Frontiers in Oncology*, τόμ. 10, 2020.
- [15] K. C. Thandra, A. Barsouk, K. Saginala, J. S. Aluru και A. Barsouk, «Epidemiology of lung cancer,» *Contemp Oncol (Pozn)*, τόμ. 1, αρ. 25, pp. 45-52, 2021.
- [16] World Cancer Research Fund International, «Lung cancer statistics,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/lung-cancer-statistics/>. [Πρόσβαση 2023 July 13].
- [17] P. M. de Groot, C. C. Wu, B. W. Carter και R. F. Munden, «The epidemiology of lung cancer,» *Translational lung cancer research*, τόμ. 3, αρ. 7, pp. 220-233., 2018.
- [18] B. C. Bade και C. S. Dela Cruz, «Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention,» *Clinics in Chest Medicine*, τόμ. 41, αρ. 1, pp. 1-24, 2020.
- [19] International Agency for Research on Cancer, «Cancer today,» World Health Organization, [Ηλεκτρονικό]. Available: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&). [Πρόσβαση 2023 07 13].
- [20] R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle και A. Jemal, «Cancerstatistics,2023,» *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, τόμ. 73, αρ. 1, pp. 17-48, 2023.
- [21] European Commission, «Lung cancer burden in EU-27,» [Ηλεκτρονικό]. Available: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Lung\\_cancer\\_en-July\\_2021.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Lung_cancer_en-July_2021.pdf). [Πρόσβαση 07 08 2023].
- [22] J. Malhotra, M. Malvezzi, E. Negri, C. La Vecchia και P. Boffetta, «Risk factors for lung cancer worldwide,» *European Respiratory Journal*, τόμ. 3, αρ. 48, pp. 889-902, 2016.
- [23] S. A. Bialous και L. Sarna, «Lung Cancer and Tobacco: What Is New?,» *Nursing Clinics of North America*, τόμ. 52, αρ. 1, pp. 53-63, 2017.
- [24] A. L. Marshall και . D. . C. Christiani, «Genetic susceptibility to lung cancer-light at the end of the tunnel?,» *Carcinogenesis*, τόμ. 34, αρ. 3, pp. 487-502, 2013.
- [25] R. Denholm , . J. Schüz , K. Straif και et al., «Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer?,» *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, τόμ. 190, αρ. 5, p. 549–559, 2014.
- [26] H.-Y. Liang, . X.-L. Li, . X.-S. Yu, P. Guan, . Z.-H. Yin, Q.-C. He και . B.-S. Zhou, «Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review,» *International Journal of Cancer*, τόμ. 125, αρ. 12, pp. 2936-44, 2009.
- [27] Α. Δρεβελέγκας και κ. α., Κλινική ακτινολογία, Κωνσταντάρας ιατρικές εκδόσεις, 2012.

- [28] M. Zheng, «Classification and Pathology of Lung Cancer,» *Surgical Oncology Clinics of North America*, τόμ. 25, αρ. 3, pp. 447-468, 2016.
- [29] S. Tsim , C. O’Dowd , R. Milroy και S. Davidson, «Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): A review,» *Respiratory Medicine*, τόμ. 104, αρ. 12, pp. 1767-1774, 2010.
- [30] Κ. Σαγρής και Γ. Χειλάς, «Το νέο σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα,» *Respiratory Medicine*, pp. 27-31.
- [31] F. C. Detterbeck, «The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street?,» *THORACIC: FEATURE EXPERT OPINION: LUNG CANCER*, τόμ. 155, αρ. 1, pp. 356-359, 2017.
- [32] Ν. Μπαλταγιάννης και Δ. Αναγνωστόπουλος, «Το νέο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης TNM του καρκίνου του πνεύμονος (8η έκδοση),» *Επιστημονικά χρονικά*, τόμ. 23, αρ. 1, pp. 35-50, 2018.
- [33] F. C. Detterbeck, D. J. Boffa, A. W. Kim και . L. T. Tanoue, «The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification,» *Chest*, τόμ. 151 , p. 193–203, 2017.
- [34] L. J. Hilderley, «Radiation therapy for lung cancer,» *Seminars in Oncology Nursing*, τόμ. 12, αρ. 4, pp. 304-311, 1996.
- [35] S. Sampath, «Treatment: Radiation Therapy,» *Cancer Treat Res*, τόμ. 170, pp. 105-118, 2016.
- [36] D. S. Ettinger, D. E. Wood, D. . L. Aisner, W. Akerley, J. R. Bauman και et. al, «Non–Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY,» *J Natl Compr Canc Netw*, τόμ. 20, αρ. 5, p. 497–530, 2022.
- [37] P. E. Postmus, K. M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D. A. Senan, . J. Vansteenkiste, C. Escriu και S. Peters, «Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Ann. Oncol.*, τόμ. 24, αρ. Supply 6, pp. vi89-98, 2013.
- [38] S. S. Jang, G. J. Huh, S. Y. Park, . P. S. Yang, H. N. Chung, J. H. Seo, . J. C. Park, Y. J. Yang και . E. Y. Cho, «Reconstitution of internal target volumes by combining four-dimensional computed tomography and a modified slow computed tomography scan in stereotactic body radiotherapy planning for lung cancer,» *Radiation Oncology*, τόμ. 9, αρ. 106, 2014.
- [39] Μ. Μπαλαφούτα, Ειδικές εφαρμογές ακτινοθεραπείας, Κωνσταντάρας Ιατρικές Εκδόσεις, 2019.
- [40] R. S. Laramee, S. Oeltze και M. Sedlmair, «State-of-the-Art Report. Visual Computing in Radiation Therapy Planning,» *EUROVIS*, τόμ. 38, αρ. 3, 2019.
- [41] [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.irocqa.org/Resources/Contouring-Atlases>.
- [42] C. X. Yu και G. Tang, «Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation,» *Phys. Med. Biol.*, τόμ. 56, p. R31–R54, 2011.

- [43] V. Bruzzaniti και e. a. , «Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer,» *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, τόμ. 32, αρ. 88, 2013.
- [44] W. Wang και e. a. , «Effect of Normal Lung Definition on Lung Dosimetry and Lung Toxicity Prediction in Radiation Therapy Treatment Planning,» *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, τόμ. 86, αρ. 5, p. 956–963, 2013.
- [45] W. A. Hall, E. Paulson, A. Li, E. Beth και et al, «Magnetic resonance linear accelerator technology and adaptive radiation therapy: An overview for clinicians,» *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021.
- [46] W. Choi και J. Cho, «Evolving Clinical Cancer Radiotherapy: Concerns Regarding Normal Tissue Protection and Quality Assurance,» *JKMS*, τόμ. 31, αρ. 1, p. S75–S87, 2016.
- [47] «German Oncology Center,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.goc.com.cy/tmimata/aktinothrapeftiki-ogkologia/aktinothrapeutiki-ogkologia-to-tmima/>. [Πρόσβαση 07 08 2023].
- [48] The American Cancer Society medical and editorial , «Treating Non-Small Cell Lung Cancer,» American Cancer Society, 2023.
- [49] E. Γεωργίου , Ιατρική φυσική, 2η επιμ., Nicosia Cyprus: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, 2014, pp. 508-510, 521-526.
- [50] «Radiation Therapy Market Update with Focus on LINAC,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.itnonline.com/content/radiation-therapy-market-update-focus-linac>. [Πρόσβαση 07 08 2023].
- [51] S. Dieterich, «Chapter 6. Dynamic Tracking of Moving Tumors in Stereotactic Radiosurgery».
- [52] P. J. Keall, «Chapter 10. 4D Treatment Planning,» σε *Image-Guided IMRT*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2006, pp. 259-267.
- [53] T. Diwanji, P. Mohindra, M. Vyfhuis και et al, «Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy,» *Translational*, τόμ. 6, αρ. 2, pp. 131-147, 2017.
- [54] C. Chan, S. Lang, C. Rowbottom, M. Guckenberger και C. Faivre-Finn, «Intensity Modulated Radiotherapy for Lung Cancer: Current Status and Future,» *Journal of Thoracic Oncology*, τόμ. 9, αρ. 11, pp. 1598-1608, 2014.
- [55] A. Taylor και M. E. Powell, «Intensity-modulated radiotherapy--what is it?,» *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging* , τόμ. 4, αρ. 2, p. 68–73, 2004.

- [56] P. Raina, S. Singh, R. Tudu, R. Singh και A. Kumar, «Volumetric modulated arc therapy: a dosimetric comparison with dynamic IMRT and step-and-shoot IMRT,» *Journal of Radiotherapy in Practice*, τόμ. 19, pp. 393-398, 2019.
- [57] J. Rehman, N. Ahmad, M. Khalid, K. Asghar, Z. A. Gilani, I. Ullah και et al., «Intensity modulated radiation therapy: A review of current practice and future outlooks,» *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, τόμ. 11, αρ. 4, pp. 361-367, 2018.
- [58] C. Tsai, J. Wu, H. Chao, Y. Tsai και C. Cheng , «Treatment and Dosimetric advantages between VMAT, IMRT and helical tomotherapy in prostate cancer,» *Med dosim*, 2010.
- [59] C. Z. Taşkın, C. J. Smith, E. H. Romeijn και J. Dempsey, «Optimal Multileaf Collimator Leaf Sequencing in IMRT Treatment Planning,» *Operations Research*, τόμ. 58, αρ. 3, pp. 674-690, 2010.
- [60] «Intensity Modulated Radiation Therapy,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.ucsfhealth.org/treatments/intensity-modulated-radiation-therapy>. [Πρόσβαση 19 08 2023].
- [61] The American Cancer Society medical and editorial , «Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer,» American Cancer Society, [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/treating-non-small-cell/radiation-therapy.html>. [Πρόσβαση 18 07 1023].
- [62] R. H. Ireland , B. A. Tahir, . J. M. Wild, . C. E. Lee και H. M. Q., «Functional Image-guided Radiotherapy Planning for Normal Lung Avoidance,» *Clinical Oncology*, τόμ. 28, αρ. 11, p. 695–707, 2016.
- [63] I. A. E. A. Introduction of Image Guided Radiotherapy into Clinical Practice, IAEA HUMAN HEALTH SERIES PUBLICATIONS.
- [64] R. K. Funk, A. Stockham και N. N. Issa Laack, «Clinical Cardio-Oncology,» σε *Basics of Radiation Therapy*, Elsevier, 2016, pp. 39-60.
- [65] S. Goyal και T. Kataria, «Image guidance in radiation therapy: techniques and applications,» *Radiology research and practice*, p. 705604, 2014.
- [66] . L. A. Dawson και M. B. Sharpe, «Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations.,» *The Lancet Oncology*, τόμ. 7, αρ. 10, p. 848–858, 2006.
- [67] Stanford medical team, «Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR/SBRT),» Stanford Medicine, [Ηλεκτρονικό]. Available: [https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/s/stereotactic-body-radiation-therapy.html#:~:text=What%20is%20Stereotactic%20Radiotherapy%20\(SABR,dose%20to%20the%20surrounding%20organs..](https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/s/stereotactic-body-radiation-therapy.html#:~:text=What%20is%20Stereotactic%20Radiotherapy%20(SABR,dose%20to%20the%20surrounding%20organs..) [Πρόσβαση 20 07 2023].

- [68] Ν. Μπαλταγιάννης και Α. Μανούσου, «Καρκίνος του πνεύμονα,» *Επιστημονικά Χρονικά*, τόμ. 27, αρ. 2, pp. 200-226, 2022.
- [69] Κ. Tipton, Ν. Sullivan, W. Bruening και et al., «Stereotactic Body Radiation Therapy,» [Ηλεκτρονικό].
- [70] R. Orecchia, A. Surgo, . M. Muto, A. Ferrari, G. Piperno και et al., «VERO<sup>®</sup> radiotherapy for low burden cancer: 789 patients with 957 lesions,» *Ecancermedicalscience*, τόμ. 10, p. 677, 2016.
- [71] L. Murray και J. Lilley, «Radiotherapy: technical aspects,» *Medicine*, τόμ. 48, αρ. 2, pp. 79-83, 2020.
- [72] H. Liu και J. Y. Chang, «Proton therapy in clinical practice,» *Chinese journal of*, τόμ. 30, αρ. 5, p. 315–326, 2011.
- [73] Κ. Ψαρράκος, Ε. Μολυβδά- Αθανασοπούλου, Α. Γκοτζαμάνη - Ψαρράκου και Α. Σιούντας, ΕΠΙΤΟΜΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ, UNIVERSITY STUDIO PRESS, 2018.
- [74] E. O. Lawrence και S. M. Livingston, «The production of high speed light ions without the use of high voltages,» *Physical Review*, τόμ. 40, αρ. 1, pp. 19-37.
- [75] C. Kittel, W. D. Knight, M. A. Ruderman, A. C. Helmholz και Β. J. Moyer, Οι νόμοι του Νεύτωνα για την κίνηση των σωμάτων, Αθήνα: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις ΕΜΠ, 1998, pp. 82, 97–100, 133.
- [76] physicsgg, «Κύκλοτρο εναντίον καρκίνου,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://physicsgg.me/2021/09/29/%CE%BA%CF%8D%CE%BA%CE%BB%CE%BF%CF%84%CF%81%CE%BF-%CE%B5%CE%BD%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%AF%CE%BF%CE%BD-%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%85/>. [Πρόσβαση 07 08 2023].
- [77] D. Maes, J. Saini, J. Zeng, R. Rengan, T. Wong και S. Bowen, «Advanced proton beam dosimetry part II: Monte Carlo vs. pencil beam-based planning for lung cancer,» *Translational Lung Cancer Research*, τόμ. 7, αρ. 2, pp. 114-121, 2018.
- [78] H. Piperdi, . D. Portal, . S. S. Neibart, . N. J. Yue, S. . K. Jabbour και M. Reyhan, «Adaptive Radiation Therapy in the Treatment of Lung Cancer: An Overview of the Current State of the Field,» *Front Oncol*, τόμ. 11, p. 770382, 2021.
- [79] Hoppen et al, «Dosimetric benefits of adaptive radiation therapy for patients with stage III non-small cell lung cancer,» *Radiation Oncology*, τόμ. 18, p. 34, 2023.
- [80] S. R. Mehta, V. Suhag, . M. Semwal και . N. Sharma, «Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances,» *MJAFI*, τόμ. 66, pp. 158-162, 2010.
- [81] L. Reveiz, J.-R. Rueda και Α. F. Cardona, «Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012.

- [82] J. Skowronek , «Brachytherapy in the treatment of lung cancer - a valuable solution,» *Journal of contemporary brachytherapy*, τόμ. 7, αρ. 4, p. 297–311, 2015.
- [83] National Cancer Institute, «Brachytherapy to Treat Cancer,» 29 01 2019. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/brachytherapy#:~:text=Brachytherapy%20is%20a%20type%20of%20internal%20radiation%20that%20uses%20radiation,in%20or%20near%20the%20cancer.> [Πρόσβαση 07 08 2023].
- [84] W. Yuchan , Y. Gengbiao , L. Changyi , R. Lifeng και Y. Wei , «Current Recommendations of Radioactive Seed. Implantation in Lung Brachytherapy: Moving Forward in Medical Care,» *Int J Cancer Clin Res*, τόμ. 6, p. 117, 2019.
- [85] Z. Ji, Y. Jiang, F. Guo και et al, «Radiation-related Adverse Effects of CT-guided Implantation of 125I Seeds for Thoracic Recurrent and/or Metastatic,» *Sci Rep*, τόμ. 9, p. 14803, 2019.
- [86] J. Sonke και J. Belderbos , «Adaptive radiotherapy for lung cancer,» *Semin Radiat Oncol*, τόμ. 20, αρ. 2, pp. 94-106, 2010.
- [87] Y. Kwong, A. O. Mel, G. Wheeler και J. M. Troupis, «Four-dimensional computed tomography (4DCT): A review of the current status and applications,» *Journal of medical imaging and radiation oncology*, τόμ. 59, αρ. 5, pp. 545-554, 2015.
- [88] G. Starkschall, L. Dong, . P. A. Balter, A. Shiu, F. Mourtada, M. Gillin και R. Mohan, *Clinical Radiation Oncology Physics, Chapter : Radiation Oncology*, 9η, Επιμ., Mosby, 2010, pp. 50-91.
- [89] P. Keall, «4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning,» *Semin Radiat Oncol*, τόμ. 14, αρ. 1, pp. 81-90, 2004.