



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΟΥ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ»**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΙΑΝΝΑΚΕΛΟΣ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ

20036

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

(Ονοματεπώνυμο επιβλέποντα καθηγητή)

Μυρσίνη Μπαλαφούτα

(Τίτλος-βαθμίδα)

Επίκουρη Καθηγήτρια - Διευθύντρια Τομέα Ακτινολογίας & Ακτινοθεραπείας

Όνομα Μέλους (Τίτλος-βαθμίδα)

Περικλής Παπαβασιλείου Επίκουρος Καθηγητής

Όνομα Μέλους (Τίτλος-βαθμίδα)

Γεωργία Οικονόμου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Σεπτέμβριος, 2022

**Πρακτικό της Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση της μεταπτυχιακής
διπλωματικής εργασίας**

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Ιωάννης Γιαννακέλος του Κωνσταντίνου με αριθμό μητρώου (ΑΜ) 20036 φοιτητή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση» του Τομέα Ακτινολογίας-Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι :

«Είμαι συγγραφέας της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με τίτλο «ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ» και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 12 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση της επιβλέπουσας καθηγήτριας.

Ο Δηλών:

ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΙΑΝΝΑΚΕΛΟΣ



Έκφραση Ευχαριστιών

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την πολύχρονη υποστήριξή τους στο έργο της ολοκλήρωσης των σπουδών μου. Ακόμη, θερμότερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, Κα Μυρσίνη Μπαλαφούτα για την ανάθεση ενός τόσο ενδιαφέροντος θέματος προς μελέτη και πολύτιμη καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια της συγγραφής. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω και στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής Περικλή Παπαβασιλείου, Γεωργία Οικονόμου , για την συμμετοχή τους στο έργο της εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Περίληψη στην ελληνική γλώσσα

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας από τους δυσκολότερους ως προς τη διαχείριση επιθηλιακής προέλευσης καρκίνους, δεύτερος πιο συχνός τύπος καρκίνου παγκοσμίως αλλά και της Ελλάδας που μαστίζει τον γενικό πληθυσμό που έχει γενετική προδιάθεση ή εκτίθεται συστηματικά σε καρκινογόνους παράγοντες.

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) είναι ένας από τους δύο κυριότερους τύπους και σχετίζεται με εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά ίασης, πολύ περισσότερο όταν η διάγνωσή του γίνεται σε προχωρημένο στάδιο. Στην παρακάτω βιβλιογραφική ανασκόπηση γίνεται μια συνοπτική καταγραφή της τρέχουσας γνώσης (επιδημιολογία, παθολογική ταξινόμηση, αιτιολογία) του ΜΜΚΠ και μια αναλυτική παράθεση των σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών για τη διαχείριση των ασθενών σε πρώιμα αλλά και προχωρημένα στάδια. Περιγράφονται επίσης οι τελευταίες πρόοδοι στην ακτινοθεραπεία που περιλαμβάνουν νέες τεχνικές για το σχεδιασμό και την αποτελεσματικότερη χορήγηση της ακτινοθεραπείας.

Όλες οι θεραπείες που αναλύονται έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα, παρά την πολυπλοκότητα που χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη νόσο.

Λέξεις κλειδιά :

Καρκίνος του πνεύμονα, ακτινοθεραπεία, σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές

Περίληψη στην αγγλική γλώσσα

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

MODERN RADIOTHERAPY TECHNIQUES FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

Abstract

Lung cancer is one of the most difficult to manage cancers of epithelial origin, the second most common type of cancer worldwide and in Greece that plagues the general population that has a genetic predisposition or systematically exposed to carcinogens.

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the two main types associated with extremely low cure rates, especially when its diagnosis is delayed. In the following literature review, a summary of the current knowledge (epidemiology, pathological classification, etiology) of NSCLC and a detailed listing of modern radiotherapy techniques for the management of patients in early as well as advanced stages is made. The latest advances in radiation therapy are also described, including new techniques for planning and more effectively delivering radiation therapy.

All the treatments analyzed have proven effectiveness, despite the complexity that characterizes this particular disease.

Keywords :

Lung cancer, radiotherapy, radiotherapy techniques

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Έκφραση Ευχαριστιών	4
Περίληψη στην ελληνική γλώσσα	5
Περίληψη στην αγγλική γλώσσα	7
Κατάλογος εικόνων	9
Κατάλογος Συμβόλων και Συντομογραφιών	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
Κεφάλαιο 1 Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	14
1.1.1 Ο ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	17
Κεφάλαιο 2 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΜΚΠ	19
2.1 Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (Stereotactic Body Radiation Therapy-SBRT)	20
2.2 Τετραδιάστατη υπολογιστική τομογραφία (4-dimensional computed tomography) ..	23
2.3 Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης Intensity modulated radiotherapy (IMRT)	29
2.4 Οπτικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image-guided radiotherapy)	34
2.5 Εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία (Personalised radiation treatment)	38
2.5.1 Πλάνο εξατομικευμένης ακτινοθεραπείας	Error! Bookmark not defined.
2.6 Proton beam therapy.....	40
2.6.1 Πλάνο θεραπείας με δέσμη πρωτονίων	43
2.7 Βραχυθεραπεία	44
2.7.1 Πλάνο θεραπείας βραχυθεραπείας	46
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	48
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	51
Βιβλιογραφία.....	52

Κατάλογος εικόνων

A/A	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΣΕΛΙΔΑ
1	Πλάνο θεραπείας με SBRT για καρκίνο του αριστερού πνεύμονα	21
2	Ανακατασκευή εικόνας	24
3	Αναπνευστικό μόνιτορ που παρέχει τις σχετικές πληροφορίες	25
4	Προβολές αξονικής τομογραφίας πνεύμονα δέκα φάσεων από έναν ασθενή	26
5	Πολύφυλλα διαφράγματα	31
6	Ακτινοθεραπεία παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο (RTRT) A : BrainLAB. B : σύστημα CyberKnife	36
7	Ασθενής με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα Σταδίου III που έχει προγραμματιστεί για θεραπεία με δέσμη πρωτονίου χρησιμοποιώντας τρεις τεχνικές που βασίζονται σε αλγόριθμους	43
8	Διηθητικός όγκος στους δύο βρόγχους πριν και μετά την εφαρμογή δύο καθετήρων βραχυθεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ακτινοβολημένη περιοχή περιλαμβάνει και τους δύο κύριους βρόγχους	45
9	Διαδικασία εμφύτευσης ραδιοφαρμάκων βραχυθεραπείας: (a) προσχεδιασμός (b) εισαγωγή βελόνας (c) εμφύτευση ραδιοφαρμάκου	47

Κατάλογος Συμβόλων και Συντομογραφιών

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΟΛΟΓΡΑΦΩΣ
ΜΜΚΠ	ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΜΚΠ	ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
NSCLC	Non-small cell lung cancer
SCLC	Small cell lung carcinoma
RT	Radiation Therapy
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
4DCT	4-dimensional-CT
IGRT	Image-guided radiotherapy
SABR	Stereotactic ablative radiotherapy
SBR	Stereotactic Body Radiation Therapy
EBUS	endobronchial ultrasound
FDA	Food and Drug Administration
4DCT	Four-dimensional computed tomography

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους παγκοσμίως, με περισσότερους από τους μισούς νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα να αποβιώνουν εντός ενός έτους από τη διάγνωση και τη 5ετή επιβίωση να είναι μικρότερη από 18% (Zappa & Mousa, 2016). Ιστολογικά διακρίνονται δύο κύριοι και συνηθέστεροι τύποι της νόσου : ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Non-small cell lung cancer - NSCLC) και ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ) (Small cell lung carcinoma - SCLC) που αντιπροσωπεύουν το 85% και το 15% του συνόλου των διαγνώσεων καρκίνου του πνεύμονα, αντίστοιχα (Jumeau και συν., 2019).

Υπολογίζεται ότι το 40% έως 60% των ασθενών με καρκίνο θα ωφεληθούν από την ακτινοθεραπεία σε κάποιο σημείο της θεραπευτικής τους πορείας. Ο προβληματισμός σχετικά με αυτό το υψηλό ποσοστό χρήσης έγκειται στο γεγονός ότι 1,8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου εμφανίστηκαν το 2020 μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ωστόσο, στην Ευρώπη λιγότερο από το 40% των ασθενών κρίνονται κατάλληλοι για ταυτόχρονη θεραπεία λόγω προχωρημένης ηλικίας και πολλαπλών συννοσηροτήτων, επομένως αυτοί οι ασθενείς θα λάβουν διαδοχική χημειοθεραπεία (Christodoulou και συν., 2014). Αυτό καθιστά δυνητικά την ακτινοθεραπεία ως μια σοβαρά αναδυόμενη θεραπευτική μέθοδο για περίπου 900.000 από αυτούς τους ασθενείς. Ο σημαντικός αντίκτυπος αυτού του αριθμού τοποθετεί την ακτινοθεραπεία ως μία από τις πιο κοινές μεμονωμένες ογκολογικές θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με καρκίνο (Hall και συν., 2022). Η ριζική και η

ανακουφιστική ακτινοθεραπεία παίζει αναπόσπαστο ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα και ως εκ τούτου η βελτίωση του θεραπευτικού του δείκτη είναι ζωτικής σημασίας (Crockett και συν., 2021). Για την ακρίβεια, η ακτινοθεραπεία (Radiation Therapy - RT) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) σε προχωρημένο στάδιο III και IV. Πιο συγκεκριμένα, τις τελευταίες δύο δεκαετίες η ακτινοθεραπεία που εφαρμόζεται στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έχει εξελιχθεί σε μια θεραπεία υψηλής ακρίβειας. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων των καρκινοπαθών ασθενών, που υποβάλλονται σε στερεοτακτική αφαιρετική ακτινοθεραπεία σώματος (Stereotactic ablative radiotherapy - SABR) για τον έλεγχο της νόσου σε πρώιμο στάδιο (Brown και συν., 2019).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η εφαρμογή ακτινοθεραπείας σε όγκους του πνεύμονα είναι δύσκολη λόγω της φυσιολογικής ανοχής των ιστών, της κινούμενης θέσης του όγκου και των οργάνων μέσω του αναπνευστικού κύκλου και της ετερογένειας των ιστών. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, οι τεχνολογικές εξελίξεις στη διάγνωση της νόσου και στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας με τη συμμετοχή του PET-CT και της τετραδιάστατης υπολογιστικής τομογραφίας (4-dimensional-CT - 4DCT), σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές είναι περισσότερο στοχευμένες με αποτέλεσμα να έχει περιοριστεί εξαιρετικά η τοξικότητα και να έχει αυξηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα (Christodoulou και συν., 2014).

Μερικές από τις πιο σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές για την αντιμετώπιση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα είναι η ρυθμιζόμενης έντασης

ακτινοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (Intensity modulated radiotherapy - IMRT) που επιτρέπει τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης ακτινοβολίας στον υγιή ιστό κατευθύνοντας και προσαρμόζοντας τη δόση ακτινοβολίας πιο κοντά στον όγκο στόχο, η θεραπεία με πρωτόνια (Proton therapy) ως ένας νεότερος τύπος ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιεί ενέργεια από θετικά φορτισμένα σωματίδια (πρωτόνια), η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, η βραχυθεραπεία και η ραδιοανοσοθεραπεία. Οι ειδικές τεχνικές και λεπτομέρειες, καθώς και η επί του παρόντος αναφερόμενη κλινική τους εφαρμογή και επιτυχία θα αναφερθούν παρακάτω.

Κεφάλαιο 1 Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η κύρια αιτία θνησιμότητας από καρκίνο παγκοσμίως (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015). Μάλιστα, τον περασμένο αιώνα ο καρκίνος του πνεύμονα έχει εξελιχθεί στον πιο κοινό καρκίνο στον κόσμο και στην πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι το 2018 αναφέρθηκαν 121.680 διαγνώσεις του καρκίνου του πνεύμονα για τους άνδρες και 112.350 για τις γυναίκες, που ισοδυναμεί με 641 νέες διαγνώσεις καρκίνου του πνεύμονα ανά ημέρα. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η 2^η πιο κοινή διάγνωση καρκίνου ανά φύλο, μετά τον καρκίνο του προστάτη για τους άνδρες και τον καρκίνο του μαστού για τις γυναίκες. Επιπρόσθετα, το 2018, ο καρκίνος του πνεύμονα αντιπροσώπευε το 14% των νέων καρκίνων στους άνδρες και το 13% των νέων καρκίνων στις γυναίκες στις ΗΠΑ (de Groot et al., 2018). Είναι αξιοσημείωτο ότι ο συνολικός αριθμός των θανάτων που αποδίδονται στον καρκίνο του πνεύμονα είναι μεγαλύτερος εκείνων του καρκίνου του παχέος εντέρου, του προστάτη και του μαστού μαζί. Αυτή η θλιβερή έκβαση στους καρκίνους του πνεύμονα οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (περίπου το 55%) παρουσίασαν μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Siegel et al., 2020).

Περίπου το 90% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα προκαλούνται από το κάπνισμα και τη χρήση προϊόντων καπνού. Ωστόσο, άλλοι παράγοντες όπως το αέριο ραδόνιο, ο αμιάντος, η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση και οι χρόνιες λοιμώξεις μπορούν να συμβάλουν στην καρκινογένεση των πνευμόνων. Επιπλέον,

έχουν προταθεί πολλαπλοί κληρονομικοί και επίκτητοι μηχανισμοί ευαισθησίας στον καρκίνο του πνεύμονα (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015).

Τον καρκίνο του πνεύμονα χαρακτηρίζει ένα από τα χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης, μαζί με τον καρκίνο του ήπατος και του παγκρέατος. Το ποσοστό σχετικής 5ετους επιβίωσης για όλα τα στάδια συνδυαστικά υπολογιζόταν στο 12% για τους καρκίνους του πνεύμονα που διαγνώστηκαν την περίοδο 1975 έως 1977. Πλέον, υπολογίζεται στο 18% για τις νέες διαγνώσεις καρκίνου (μεταξύ 2003 και 2009). Ο προχωρημένος καρκίνος του πνεύμονα έχει εξαιρετικά κακή πρόγνωση, με 5ετή επιβίωση που δεν ξεπερνά το 5% (de Groot et al., 2018).

Η συχνότητα εμφάνισης και η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα μειώνεται στις ανεπτυγμένες χώρες χάρη στις πρόσφατες πολιτικές δημόσιας ενημέρωσης και κοινωνικής εκπαίδευσης και ελέγχου της καπνιστικής συνήθειας, ωστόσο σημειώνεται αύξηση εκεί όπου η καπνιστική συνήθεια ξεκινά στις νεότερες ηλικίες (de Groot et al., 2018).

Ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται σε δύο ευρείες ιστολογικές κατηγορίες, οι οποίες αναπτύσσονται και εξαπλώνονται διαφορετικά: τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (ΜΚΠ) και τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Οι θεραπευτικές επιλογές για τον καρκίνο του πνεύμονα περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία (Lemjabbar-Alaoui et al, 2015).

Η θωρακική χειρουργική θεωρείται το χρυσό πρότυπο αντιμετώπισης για τα άτομα με πρώιμο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα που κρίνονται κλινικά κατάλληλα. Ανάμεσα στις σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί

συμπεριλαμβάνεται η λιγότερο επεμβατική βιντεο-καθοδηγούμενη θωρακοσκοπική χειρουργική (VATS) για την ογκολογική χειρουργική των πνευμόνων. Σε κάθε περίπτωση, οι συστάσεις για τις θεραπευτικές μεθόδους εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τύπου και του σταδίου του καρκίνου (Jones & Baldwin, 2018).

Η ακτινοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα και πιο συγκεκριμένα η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic ablative radiotherapy - SABR), η οποία έχει αναπτυχθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, είναι σε θέση να παρέχει μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας με υψηλή ακρίβεια 1-2 mm σε μικρές βλάβες μεταξύ 1 και 3 cm, χρησιμοποιώντας εξωτερικό 3D συντονισμένο σύστημα που συνδέεται με κινήσεις κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Η συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση προορίζεται κυρίως για άτομα με καρκίνο πρώιμου σταδίου που δεν μπόρεσαν ή δεν επιθυμούσαν να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή λόγω ιατρικών συννοσηροτήτων (Jones & Baldwin, 2018).

Παρά τις βελτιώσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία που έγιναν τα τελευταία 25 χρόνια, η πρόγνωση για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα εξακολουθεί να μην είναι ικανοποιητική. Οι ανταποκρίσεις στις τρέχουσες τυπικές θεραπείες είναι φτωχές, εκτός από τους πιο εντοπισμένους καρκίνους. Ωστόσο, μια καλύτερη κατανόηση της βιολογίας που σχετίζεται με αυτές τις επιθετικές κακοήθειες, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών και ίσως πιο ειδικών φαρμάκων (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015). Επιπλέον, είναι σημαντικό να σταδιοποιούνται με ακρίβεια οι ασθενείς, καθώς αυτό συμβάλλει στις επιλογές θεραπείας και στην πρόγνωση. Κατά τη διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, σε

σύγχρονες διαγνωστικές εξετάσεις όπως στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με σάρωση υπολογιστικής τομογραφίας (PET-CT) και στο ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα (endobronchial ultrasound - EBUS) για δειγματοληψία των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου επιτυγχάνεται αυξημένη ακρίβεια της σταδιοποίησης για τον καρκίνο του πνεύμονα (Jones & Baldwin, 2018).

Ένας εξίσου υπολογίσιμος παράγοντας της θνησιμότητας λόγω του καρκίνου του πνεύμονα είναι η εξαιρετικά μεγάλη ικανότητά του να δημιουργεί απομακρυσμένες μεταστάσεις σε οποιοδήποτε όργανο. Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική έρευνα αποκαλύπτει ότι ο καρκίνος του πνεύμονα δίνει μεταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με διάφορες μοριακές οδούς που ενισχύουν την ανάπτυξή του, με ανατομικά και γενετικά χαρακτηριστικά που καθιστούν τον καρκίνο του πνεύμονα εγγενώς μεταστατικό, καθώς περνάμε από το γενικό μεταστατικό δυναμικό του καρκίνου του πνεύμονα στους συγκεκριμένους μηχανισμούς μετάστασης σε πολλαπλά όργανα (Zhu et al., 2020).

1.1.1 Ο ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) αφορά το 80% όλων των καρκίνων του πνεύμονα (National Cancer Institute, 2021). Οι κύριοι τύποι του είναι:

το αδενοκαρκίνωμα (συμπεριλαμβανομένου του ΒΑC) που παρατηρείται με συχνότητα 32-40% του συνόλου των ασθενών, το πλακώδες με συχνότητα 25-30% και το μεγαλοκυτταρικό με συχνότητα 8-16% (Zarogoulidis et al., 2013).

Η ειδική ονομασία του ΜΜΚΠ οφείλεται στα είδη των καρκινικών κυττάρων που παρατηρούνται στον συγκεκριμένο καρκίνο και τον τρόπο με τον οποίο απεικονίζονται αυτά τα κύτταρα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Μεταξύ των τριών τύπων ΜΜΚΠ, το αδενοκαρκίνωμα είναι το πιο συχνό, ενώ ακολουθεί το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (National Cancer Institute, 2021).

Μέχρι πρόσφατα υπήρχαν ασαφείς οδηγίες για τη διαχείριση του ΜΜΚΠ. Τώρα γίνεται μια παγκόσμια προσπάθεια προσαρμογής της διαχείρισης του καρκίνου σύμφωνα με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως η έκταση της νόσου και μια σειρά από προγνωστικούς και επιβαρυντικούς παράγοντες (Zarogoulidis et al., 2013).

Ο προχωρημένος ΜΜΚΠ περιλαμβάνει μια πολύ μεγάλη ομάδα ασθενών, με κακή πρόγνωση και χωρίς γνωστή και παγιωμένη θεραπεία. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη στοχευμένη θεραπεία και την ανοσοθεραπεία έχουν αλλάξει το τοπίο για τη θεραπεία του προχωρημένου ΜΜΚΠ. Τα τελευταία 10 χρόνια, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration - FDA) έχει εγκρίνει περισσότερα από 17 νέα φάρμακα για αυτήν την καταστροφική ασθένεια και έρχονται και άλλα. Οι μοριακές δοκιμές καθιστούν δυνατή την εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση για τους ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ. Τα νέα φάρμακα

παρέχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, καθώς και αύξηση της επιβίωσης για σημαντικό αριθμό ασθενών (Chen et al., 2020).

Κεφάλαιο 2 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ

ΜΜΚΠ

Η ακτινοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ καθώς αρκετοί ασθενείς δεν κρίνονται κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση λόγω της έκτασης της νόσου, της προχωρημένης ηλικίας και των πολλαπλών συννοσηροτήτων. Οι σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας και η ενσωμάτωση των σύγχρονων τεχνικών διάγνωσης (π.χ η ενσωμάτωση της 4-διάστατης αξονικής τομογραφίας, η ακτινοθεραπεία ρυθμιζόμενης έντασης δέσμης και η οπτικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία) έχουν βελτιώσει σημαντικά την ακρίβεια της παροχής ακτινοθεραπείας. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών αξιολογεί την εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένης της έννοιας της ενίσχυσης του πρωτοπαθούς όγκου με βάση τη λειτουργική απεικόνιση. Ομοίως, και ακτινοθεραπεία με δέσμη πρωτονίων βρίσκεται επί του παρόντος υπό διερεύνηση για τις περιπτώσεις ασθενών με τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ (Christodoulou et al., 2014).

2.1 Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (Stereotactic Body Radiation Therapy-SBRT)

Για το στάδιο I, για ασθενείς που δεν μπορούν να χειρουργηθούν λόγω συννοσηρότητας, καθώς και για ασθενείς με ολιγομεταστατική νόσο στον πνεύμονα, η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT), γνωστή και ως Stereotactic ablative radiotherapy (SABR), έχει αναδειχθεί ως μια ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή, ισάξια της χειρουργικής επέμβασης. Με την SBRT ή SABR χορηγείται υψηλή δόση ακτινοβολίας σε μία έως πέντε συνεδρίες (π.χ. 54 Gy σε τρία κλάσματα) (Murray & Lilley, 2020) σε διάστημα μίας έως δύο εβδομάδων (Kim & Jeter, 2022), ενώ η τυπική συμβατική ακτινοθεραπεία χορηγείται σε συνεδρίες σε διάστημα έξι εβδομάδων (Chang, 2015). Αυτή η τεχνική μεγιστοποιεί τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων του στόχου, ενώ ελαχιστοποιεί τον «τραυματισμό» που σχετίζεται με την ακτινοβολία σε φυσιολογικές κρίσιμες δομές (Kim & Jeter, 2022). Κατά την εφαρμογή της απαιτείται σύστημα ακινητοποίησης του ασθενούς μαζί με ειδικό σύστημα απεικόνισης (όπως η ηλεκτρονική τομογραφία ή η αξονική τομογραφία που είναι ενσωματωμένη στο σύστημα ακτινοθεραπείας) (Chang, 2015).

Οι ελάχιστες παρενέργειες, ο μικρότερος χρόνος θεραπείας, καθώς και το γεγονός ότι η δόση είναι συνεχόμενη και δεν προλαβαίνει να γίνει επαναποικισμός του

όγκου είναι μερικά μόνο από τα οφέλη της SABR, για την οποία έχει αποδειχθεί πολύ υψηλό ποσοστό ελέγχου του όγκου με σημαντικά βελτιωμένο ποσοστό ίασης για μη χειρουργικούς ασθενείς που πάσχουν από μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο (Chang, 2015).

Από διάφορες μελέτες διαπιστώνεται ότι η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία φαίνεται να έχει την υψηλότερη επιβίωση σε σύγκριση με άλλες τεχνικές, με την 3ετή επιβίωση να πλησιάζει το 55%. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η ακτινοθεραπεία μειώνει το ποσοστό υποτροπής αλλά όχι τη συνολική επιβίωση (Kim & Jeter, 2022). Συνοψίζοντας, η SABR έχει αποδειχθεί ότι είναι μια πολύ αποτελεσματική θεραπεία (Chang, 2015).

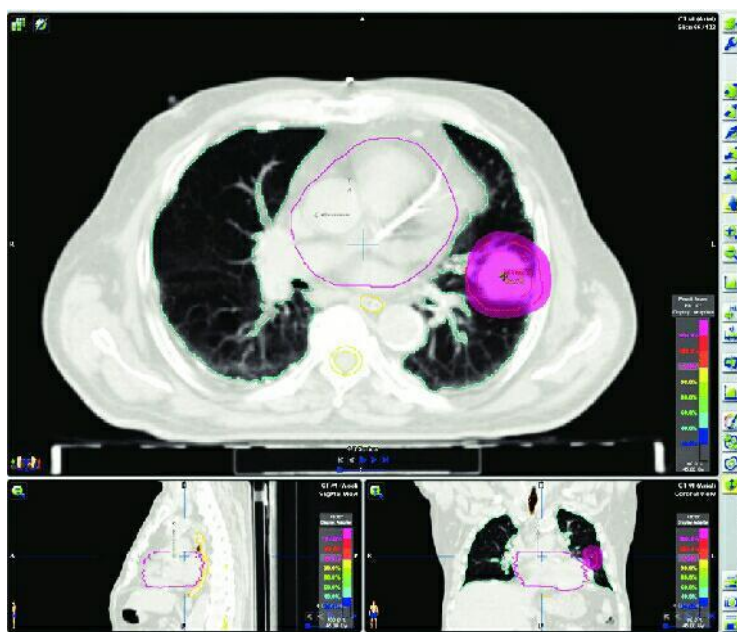
2.1.1 Πλάνο Θεραπείας SBRT

Για την σωστή παράδοση της θεραπείας SBRT στον ασθενή είναι απαραίτητη η ακινητοποίησή του, το λογισμικό εντοπισμού και παρακολούθησης του στόχου, ο περιορισμός της έκθεσης του φυσιολογικού ιστού σε ακτινοβολία υψηλής δόσης, η αποτροπή ή πρόβλεψη της κίνησης των αναπνευστικών οργάνων και ο ακριβής υπολογισμός της χορηγούμενης δόσης. Για την αξιολόγηση της κλινικής καταλληλότητας της SBRT εξετάζεται το σχήμα, το στάδιο, το μέγεθος (1–35 cm³), η θέση, η ιστολογία του όγκου αλλά και η συνολική κατάσταση υγείας του ασθενή (Tipton και συν., 2011).

Η τετραδιάστατη αξονική τομογραφία (4D-CT) και η ακτινοσκόπηση χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της έκτασης της κίνησης του όγκου σε διάφορες φάσεις του αναπνευστικού κύκλου. Αυτές οι πληροφορίες στη συνέχεια επιτρέπουν στην θεραπευτική ομάδα να προβλέπει καλύτερα την κίνηση και τη

θέση της κακοήθειας ανά πάσα στιγμή κατά τον σχεδιασμό του όγκου της νόσου που χρειάζεται θεραπεία και των πεδίων ακτινοβολίας (Iyengar & Timmerman, 2012).

Αρχικά, πραγματοποιείται μια μελέτη προσομοίωσης με CT, το σύνολο δεδομένων της οποίας εισάγεται στο σύστημα σχεδιασμού της θεραπείας. Ο σχεδιασμός της θεραπείας περιλαμβάνει τη σήμανση του ασθενούς στην περιοχή ακτινοβολίας, την απεικόνιση του προσχεδιασμού της θεραπείας, την ανάπτυξη σχεδίου και την ακινητοποίησή του (Εικόνα 1). Για τη μείωση της κίνησης οργάνων και ολόκληρου του σώματος του ασθενή χρησιμοποιούνται μαξιλάρια κενού, συσκευές συμπίεσης της κοιλιάς, τεχνικές συγκράτησης της αναπνοής κ.α. Εάν η ομάδα θεραπείας προσδιορίσει μια αλλαγή στη μορφολογία του όγκου από τα αποτελέσματα απεικόνισης, το σχέδιο θεραπείας πρέπει να προσαρμόζεται στη νέα μορφολογία



του όγκου και μόνο τότε η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει (Tipton και συν., 2011)

Εικόνα 1

Πλάνο θεραπείας με SBRT για καρκίνο του αριστερού πνεύμονα, στάδιο: cT2 cN0
cM0. Σχέδιο θεραπείας SBRT: Δύο δυναμικά τόξα, Ενέργεια: Ακτίνες X 6MV.
Συνολική δόση: 45 Gy σε τρία κλάσματα (15 Gy/κλάσμα) κάθε δεύτερη μέρα
(Orecchia και συν., 2016)

Επί του παρόντος, χρησιμοποιείται ένας ιατρικός γραμμικός επιταχυντής (linac) για την παράδοση του SBRT. Ένα linac εκπέμπει ακτινοβολία φωτονίων ακτίνων X με τυπικές ενέργειες που κυμαίνονται από 6 έως 10 MV για SBRT. Η γωνία της δέσμης ακτινοβολίας μπορεί να αλλάξει είτε με την περιστροφή της γέφυρας γραμμών είτε με την κίνηση του linac που είναι τοποθετημένο σε ένα ρομποτικό βραχίονα. Το τραπέζι θεραπείας μπορεί επίσης να ρυθμιστεί για να επιτρέπει αλλαγές στη γωνία των δοκών παροχής (Tipton και συν., 2011).

2.2 Τετραδιάστατη υπολογιστική τομογραφία (4-dimensional computed tomography)

Σε περιπτώσεις ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που δεν είναι επιλέξιμοι για χειρουργική εκτομή, συχνά ακολουθείται μια ακτινοθεραπευτική προσέγγιση είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είτε ως ριζική μονοθεραπεία. Δεδομένης όμως της κινητικότητας του θώρακα (λόγω της αναπνευστικής κίνησης), καθίσταται δυσχερής η ακριβής στόχευση του όγκου. Οι ακτινοθεραπευτές πρέπει να είναι βέβαιοι ότι η ακτινοθεραπεία φτάνει σε ολόκληρή την έκταση του όγκου κατά τις διαδοχικές αναπνευστικές κινήσεις (εισπνοή-εκπνοή). Κατά συνέπεια, αναμένεται η προσβολή υγιών ιστών που εκτείνονται σε τοποθεσίες πλησίον της πάσχουσας περιοχής (καρκινικά όρια). Κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει πολλές

δυσμενείς καταστάσεις, μεταξύ των όποιων είναι και η μετακτινική πνευμονίτιδα, μια παρενέργεια που πρέπει να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί έγκαιρα.

Για τον λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια διαδίδεται όλο και περισσότερο ένας νέος τύπος αξονικής τομογραφίας που επιτρέπει την κίνηση του καρκίνου του πνεύμονα που προκαλείται από την αναπνοή. Η 4D αξονική τομογραφία (4DCT) μπορεί να απεικονίσει τις αλλοιώσεις σε όλο τον κύκλο της αναπνοής του ασθενή και οι θεραπευτές είναι σε θέση να χρησιμοποιήσουν αυτές τις εικόνες για το σχεδιασμό και την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας με μεγαλύτερη ακρίβεια, προφυλάσσοντας σε μεγαλύτερο βαθμό τους υγιείς ιστούς. Είναι ενδιαφέρον ότι η 4DCT χρησιμοποιούταν μέχρι πρότινος κυρίως στο πλαίσιο του σχεδιασμού της ακτινοθεραπείας, αλλά με την ανάπτυξη του CT ευρέως οπτικού πεδίου, η 4DCT άνοιξε σημαντικούς δρόμους στη διαγνωστική αρένα (Kwong και συν., 2015).

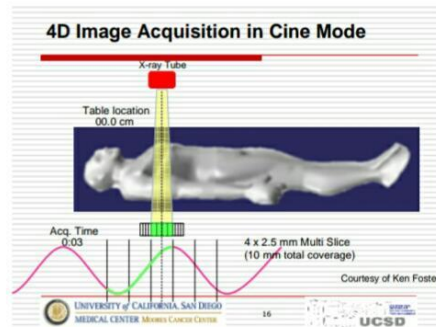
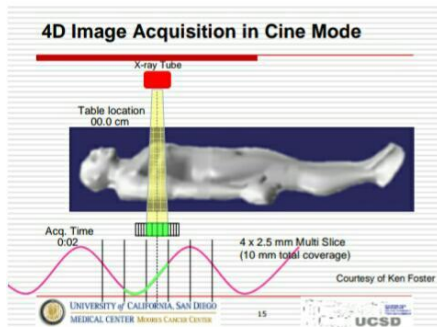
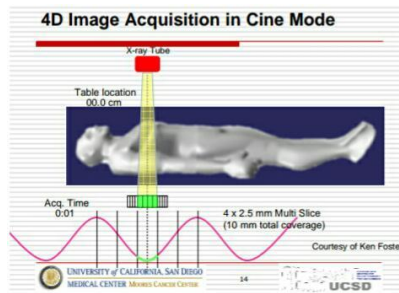
Ουσιαστικά, η εμφάνιση της τετραδιάστατης υπολογιστικής τομογραφίας (4DCT) συνιστά μια πρόσφατη τεχνολογική καινοτομία στον τομέα της αξονικής τομογραφίας, όπου ένας όγκος τρισδιάστατης υπολογιστικής τομογραφίας (3DCT) που περιέχει μια κινούμενη δομή απεικονίζεται σε μια χρονική περίοδο, δημιουργώντας μια σειρά δεδομένων δυναμικού όγκου (Kwong και συν., 2015).

Η ανάπτυξη της τετραδιάστατης απεικόνισης CT επέτρεψε τη σαφή μέτρηση της αναπνευστικής κίνησης. Αυτή η τεχνική περιλαμβάνει την απόκτηση συνόλων δεδομένων εικόνας CT που εξαρτώνται από τη φάση με βάση την περιοδική κίνηση του ασθενούς, όπως η αναπνευστική κίνηση. Η κίνηση εξαρτάται από τη φάση της αναπνοής και όχι από το χρόνο. Οι πληροφορίες λαμβάνονται από ένα ανατομικό πάχος ίσο με το πλάτος ενός ανιχνευτή CT πολλαπλών τομών, (συνήθως 2,5-4,0 cm).

Τα δεδομένα εικόνας στην ίδια φάση σε αρκετούς αναπνευστικούς κύκλους συνδυάζονται για να δημιουργήσουν ένα πλήρες σύνολο τρισδιάστατων δεδομένων εικόνας σε κάθε φάση (Starkschall και συν., 2010).

Οι εικόνες που λαμβάνονται ανακατασκευάζονται αναδρομικά και το σύνολο δεδομένων μπορεί να εξεταστεί είτε ως τρισδιάστατη προβολή όγκου είτε ως δισδιάστατη διατομή σε οποιοδήποτε επίπεδο (Kwong και συν., 2015).

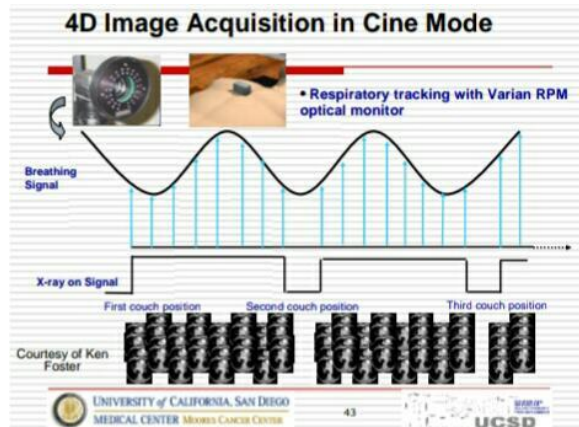
Σε μια προσέγγιση για τη λήψη εικόνων CT τεσσάρων διαστάσεων (γνωστή με τον όρο image binning), ο υπολογιστικός τομογράφος λειτουργεί ως κινηματογράφος (Εικόνα 2). Οι προβολές αποκτώνται κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος αναπνευστικού κύκλου με μια επιπρόσθετη περιστροφή του gantry. Κάθε εικόνα προσδιορίζεται με ένα χρόνο λήψης και οι χρόνοι λήψης των εικόνων συσχετίζονται με τους χρόνους της αναπνευστικής κίνησης. Στη συνέχεια, οι εικόνες δεσμεύονται με βάση τη φάση του αναπνευστικού κύκλου, η οποία εξάγεται από το αναπνευστικό σήμα (Starkschall και συν., 2010).



Εικόνα 2

Ανακατασκευή εικόνας (Keall, 2004)

Με άλλα λόγια, το image binning αναδομεί τις εικόνες και στη συνέχεια τις αποθηκεύει, ενώ το projection binning ανασυνθέτει τις προβολές και στη συνέχεια αναπαράγει τις εικόνες. Και οι δύο τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη λήψη συνόλων δεδομένων εικόνας CT τεσσάρων διαστάσεων, τα οποία μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για τη ρητή οριοθέτηση του όγκου του εν τω βάθει στόχου (internal target volume - ITV) (Starkschall και συν., 2010).

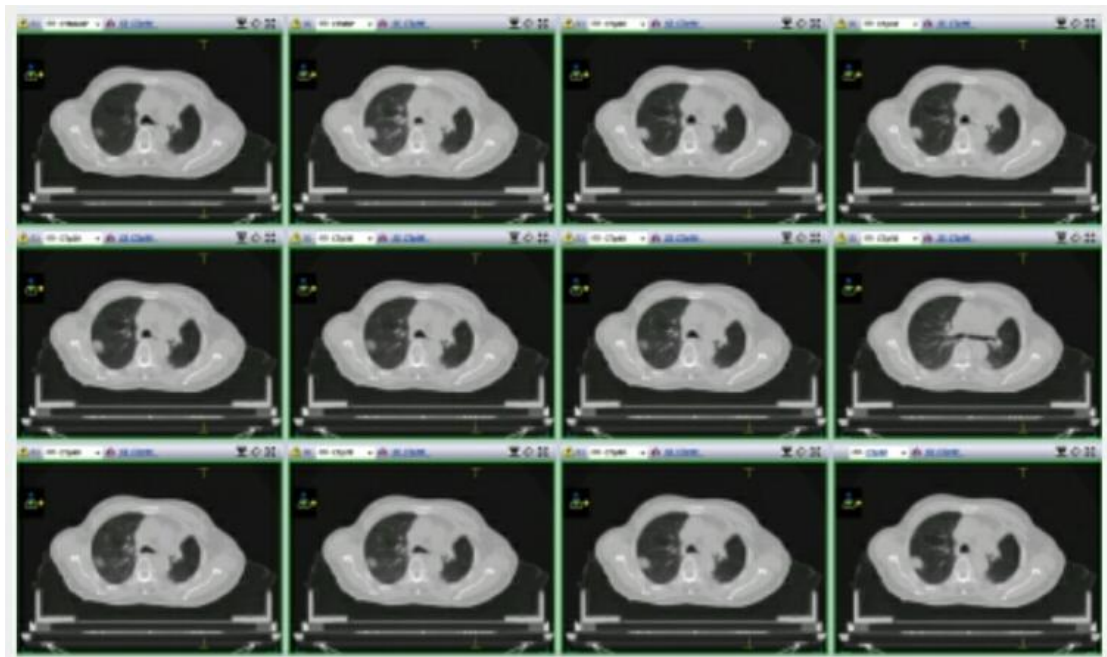


Εικόνα 3

Αναπνευστικό μόνιτορ που παρέχει τις σχετικές πληροφορίες (Keall, 2004)

2.2.1 Πλάνο θεραπείας τετραδιάστατης απεικόνισης CT

Οι σαρώσεις 4DCT με ελεύθερη αναπνοή (free-breathing - FB) μπορούν να προβληθούν μεμονωμένα, σχηματίζοντας δέκα ξεχωριστές σαρώσεις (αξονικής τομογραφίας) που οριοθετούνται και εξετάζονται ξεχωριστά (Εικόνα 4) (Hutchinson & Bridge, 2014).



Εικόνα 4

Προβολές αξονικής τομογραφίας πνεύμονα δέκα φάσεων από έναν ασθενή (Wang και συν., 2020)

Οι τεχνικές συγκράτησης της αναπνοής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να σχηματιστούν σύνολα δεδομένων τελικής εισπνοής και τελικής εκπνοής για σύγκριση της έκτασης της κίνησης σε κάθε τέλος του αναπνευστικού κύκλου. Η προβολή μέγιστης έντασης (Maximum intensity projection - MIP) χρησιμοποιεί τις μέγιστες εντάσεις voxel σε όλες τις φάσεις του αναπνευστικού κύκλου του ασθενούς για να σχηματίσει μια ενιαία σάρωση με έναν όγκο που αντιστοιχεί στο σύνολο της κίνησης. Η μέση ένταση (AI) εκτελεί μια παρόμοια μέθοδο με την οποία κατανέμει τα voxels AI για να σχηματίσουν μια τομή. Κάθε μία από αυτές τις μεθόδους έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα τα οποία πρέπει να αξιολογούνται πριν την επιλογή της κατάλληλης κατά περίπτωση (Hutchinson & Bridge, 2014).

2.3 Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης Intensity modulated radiotherapy (IMRT)

Επί του παρόντος, η συνολική δόση και κλασματοποίηση για ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου III είναι ισοδύναμη με 60-66 Gy με 2 Gy/συνεδρία (EQD2). Ένας πιθανός λόγος για τα χαμηλά ποσοστά επιβίωσης των συγκεκριμένων ασθενών μπορεί να είναι η τοπική υποτροπή. Έτσι, δεδομένου ότι απαιτούνται υψηλότερες βιολογικά αποτελεσματικές δόσεις για να επιτευχθεί ο καλύτερος τοπικός έλεγχος, δοκιμάζονται νέες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές όπως η διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (Chan και συν., 2014).

Η διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (Intensity modulated radiotherapy - IMRT) είναι μια από τις πιο σημαντικές πρόσφατες εξελίξεις στην ογκολογία, καθώς επιτρέπει την ακριβή προσαρμογή της δόσης ακτινοβολίας στον όγκο στόχο. Έχει τη δυνατότητα να μειώσει σημαντικά τις παρενέργειες της ακτινοθεραπείας και να βελτιώσει τον τοπικό έλεγχο της εκάστοτε κακοήθειας (Taylor & Powell, 2004). Πλέον, η IMRT είναι μια καλά ανεπτυγμένη τεχνική ακτινοθεραπείας, που υιοθετήθηκε παγκοσμίως για τη θεραπεία διαφόρων μορφών επιθετικού καρκίνου, που περιλαμβάνει εν τω βάθει όγκους και πολύπλοκες ανατομικές δομές (Rehman και συν, 2018).

Με την ακριβέστερη οριοθέτηση του όγκου στόχου, η IMRT μπορεί να επιτρέψει τη διατήρηση περισσότερων φυσιολογικών ιστών σε σχέση με άλλες τεχνικές, παρέχοντας τη δυνατότητα τόσο της μείωσης της όψιμης τοξικότητας όσο και της

αύξησης της χορηγούμενης δόσης που θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος με καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου (Taylor & Powell, 2004).

Η IMRT είναι μια προηγμένη μορφή τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας, με ιδιαίτερη αξία για όγκους - στόχους με κοίλα ή σύνθετα σχήματα σε άμεση γειτνίαση με πολύ κρίσιμες φυσιολογικές δομές. Έναντι της σύμμορφης ακτινοθεραπείας, η IMRT έχει δύο βασικά πρόσθετα χαρακτηριστικά (Taylor & Powell, 2004) :

- Ανομοιόμορφη ένταση των δεσμών ακτινοβολίας
- Μηχανογραφημένος αντίστροφος προγραμματισμός

Η μεταβλητή ένταση της ακτινοβολίας δημιουργείται σε κάθε δέσμη, σε αντίθεση με την ομοιόμορφη ένταση που χρησιμοποιείται σε άλλες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές. Κάθε δέσμη υποδιαιρείται σε εκατοντάδες μικρότερες, η καθεμία με ένα ξεχωριστό επίπεδο έντασης, επιτρέποντας την κατασκευή ενός πολύ περίπλοκου σχεδίου (Taylor & Powell, 2004). Η ένταση κάθε δέσμης προσαρμόζεται ξεχωριστά, με ηλεκτρονικούς αλγόριθμους αντίστροφου σχεδιασμού που γίνεται πρακτικός μέσω των κινήσεων των πολύφυλλων διαφραγμάτων/κατευθυντήρων δέσμης (multileaf collimator – MLC) (Rehman και συν, 2018). Η χρήση πολλών δεσμών ακτινοβολίας μπορεί να δημιουργήσει μια εξαιρετικά ομοιόμορφη κατανομή δόσης, επιτρέποντας την ακριβή συμμόρφωση σε έναν καμπύλο όγκο - στόχο και επομένως περαιτέρω προστασία της ακεραιότητας των περιοχικών φυσιολογικών ιστών. Η περιοχή υψηλής δόσης ταιριάζει με τον κεντρικό όγκο - στόχο. Το δοσιμετρικό όφελος αξιολογείται χρησιμοποιώντας ένα συγκριτικό ισόγραμμα δόσης-όγκου

που δείχνει τον όγκο των γειτονικών φυσιολογικών δομών και οργάνων που ακτινοβολούνται όταν ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία με συμβατικά, σύμμορφα ή και IMRT τεχνική ακτινοβολήσης. Όπως έχει προσδιοριστεί, ο όγκος που λαμβάνει περισσότερα από 40 Gy μειώνεται κατά 20% χρησιμοποιώντας τη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ενώ υπάρχει περαιτέρω μείωση 45% χρησιμοποιώντας την IMRT, καταδεικνύοντας τη δραματική βελτίωση στη δοσιμετρία που μπορεί να επιτευχθεί με αυτήν την τεχνική (Taylor & Powell, 2004).

Μια περαιτέρω εξέλιξη είναι η περιστροφική IMRT ή η λεγόμενη Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (volumetric-modulated arc therapy - VMAT), όπου ο γραμμικός επιταχυντής περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή, μεταφέροντας συνεχώς ακτινοβολία. Καθώς τα MLC αλλάζουν κατά τη διάρκεια αυτής της περιστροφής, δημιουργούνται εκατοντάδες πεδία για να δημιουργηθεί μια πιο ομοιόμορφη κατανομή δόσης. Η τομοθεραπεία (Tomotherapy) αντιπροσωπεύει μια άλλη τεχνική χορήγησης IMRT, όπου η δόση χορηγείται χρησιμοποιώντας μια τεχνολογία παρόμοια με την CT (τομή προς τομή ελικοειδούς χορήγησης της δόσης) σε συνδυασμό με ένα δυαδικό MLC (Chan και συν., 2014).

Η IMRT με τον πρόσφατα αναπτυγμένο αντίστροφο σχεδιασμό δεν θα μπορούσε να εφαρμοσθεί αποτελεσματικά με τα συμβατικά μεταλλικά διαφράγματα, έτσι εισήχθησαν τα πολύφυλλα διαφράγματα (MLC) ως εξαρτήματα που εξασφαλίζουν σωστή διαμόρφωση του πεδίου. Τα MLC αποτελούνται από ζεύγη φύλλων βολφραμίου υψηλής απορροφητικότητας που μπορούν να εμποδίσουν την προσπίπτουσα ακτινοβολία και να κινηθούν μεταξύ τους σε κάθε πλευρά των πεδίων θεραπείας, με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να παράγουν ακανόνιστα πεδία

παρόμοια σε σχήμα με τον όγκο – στόχο (Εικόνα 5). Τα MLC ελέγχονται από υπολογιστή και μπορούν να παράγουν διαφορετικές διαμορφώσεις της έντασης (Rehman και συν, 2018)



Εικόνα 5

Πολύφυλλα διαφράγματα (Rehman και συν, 2018)

Όπως προκύπτει από όλα τα παραπάνω, η IMRT είναι μια προηγμένη μορφή τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (three-dimensional conformal radiation therapy - 3DCRT) που τροποποιεί την ένταση της ακτινοβολίας σε κάθε δέσμη με πολύπλοκους τρόπους, περιορίζοντας τον όγκο υψηλής δόσης γύρω από το σημείο της νόσου, προστατεύοντας τα γειτονικά όργανα από τον υψηλό κίνδυνο (Chan και συν., 2014).

Ωστόσο, ένα από τα αναφερόμενα μειονεκτήματα της IMRT που αναφέρονται στην βιβλιογραφία αφορά στην ομοιόμορφη κατανομή δόσης που δημιουργεί στενότερα περιθώρια που μπορεί να προκαλέσουν έλλειψη των «μικροσκοπικών σχισμών» του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κάτι τέτοιο, έχει ως αποτέλεσμα τοπική

υποτροπή του όγκου. Επίσης, λόγω των δεκάδων δεσμών ακτινοβολίας που στοχεύουν τον όγκο, υπάρχει μεγαλύτερη επιβάρυνση των πέριξ ιστών και οργάνων με χαμηλή δόση ακτινοβολίας. Λόγω αυτού του φαινομένου, γίνονται μελέτες που βρίσκονται σε φάση II και III για να διαπιστωθεί αν αυξάνεται ο κίνδυνος δευτερογενούς καρκινογένεσης. Ως εκ τούτου, η διαγνωστική απεικόνιση παίζει πολύ ζωτικό ρόλο στις διαδικασίες ακτινοθεραπείας ακόμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά την οποία ο στόχος μπορεί να μετακινηθεί ή να αλλάξει το σχήμα, τη θέση ή τον όγκο του, γεγονός που τονίζει την ανάγκη για οπτικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (image guided radiotherapy - IGRT) (Rehman και συν, 2018).

2.3.1 Πλάνο Θεραπείας IMRT

Για την παράδοση της θεραπείας IMRT είναι περισσότερο γνωστά δύο πλάνα θεραπείας. Το πρώτο, που αναφέρεται ως ανατομικό σχέδιο, δεν περιλαμβάνει την ενσωμάτωση των αναπνευστικών πληροφοριών. Παρέχεται μια ομοιογενής δόση τουλάχιστον στο 95% του προγραμματισμένου για θεραπεία όγκου-στόχου με μέγιστη δόση μικρότερη από το 110% της συνταγογραφούμενης δόσης και να περιοριστεί ο σχετικός όγκος του υγιή πνεύμονα που λαμβάνει δόση πάνω από 5 (V5), 10 (V10) και 20 Gy (V20) να είναι κάτω από 65%, 50% και 35% αντίστοιχα. Το δεύτερο πλάνο θεραπείας, που αναφέρεται ως λειτουργικό πλάνο περιλαμβάνει την ενσωμάτωση των αναπνευστικών πληροφοριών και την εφαρμογή λειτουργικών περιορισμών δόσης-όγκου που βασίζονται στην ανομοιογενή λειτουργία του πνεύμονα στον σχεδιασμό της θεραπείας IMRT. Οι περιοχές μέγιστου αερισμού 20% που προκύπτουν από τα δεδομένα της 4D-CT θεωρούνται περιοχές αποφυγής στα λειτουργικά πλάνα θεραπείας (Huang, και συν., 2013).

2.4 Οπτικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image-guided radiotherapy)

Η ενσωμάτωση της οπτικά υποβοηθούμενης ακτινοθεραπείας στοχεύει στην αύξηση της ακρίβειας κατά τη διάρκεια της παροχής ακτινοβολίας. Εκτός από την αντιμετώπιση μιας κλινικής ανάγκης για καλύτερο έλεγχο της εστίασης της δόσης της ακτινοβολίας μέσα στο σώμα, η οπτικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία επέτρεψε την εξερεύνηση πολλών διαφορετικών παραδειγμάτων παροχής ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της τοξικότητας, της κλιμάκωσης της δόσης, της υποκλασματοποίησης κ.α. Αν και αυτές οι προσεγγίσεις είναι ήδη καινοτόμες τάσεις στην ακτινοθεραπεία, αναμένεται ότι θα λειτουργήσουν συνεργικά με άλλες καινοτομίες στη διαχείριση του καρκίνου (συμπεριλαμβανομένων των στρατηγικών βιοδεικτών, νέες συστηματικές και τοπικές θεραπείες) ως μέρος του ευρύτερου στόχου της εξατομικευμένης ιατρικής για τον καρκίνο (Jaffray, 2012).

Η οπτικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image-guided radiotherapy - IGRT) συνιστά κάτι περισσότερο από μια συγκεκριμένη μέθοδο θεραπείας. Πρόκειται περισσότερο για την χρήση απεικόνισης στο δωμάτιο τη στιγμή της θεραπείας του ασθενή για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων της ακριβούς του τοποθέτησης. Χρησιμεύει ιδιαίτερα κατά την εφαρμογή ακτινοθεραπευτικών τεχνικών συμπεριλαμβανομένης της IMRT και της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (Stereotactic body radiation therapy - SBRT) που απαιτούν υψηλά επίπεδα επαναληψιμότητας της τοποθέτησης έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι η

προγραμματισμένη δόση χορηγείται στην καθορισμένη περιοχή του όγκου-στόχου (Funk και συν., 2016).

Η IGRT ταξινομείται στις μεθόδους απεικόνισης «στο δωμάτιο» (που διακρίνονται περαιτέρω σε επίπεδες, ογκομετρικές, βιντεοσκοπικές ή υπερηχοτομογραφικές) οι οποίες λαμβάνουν περιοδικές πληροφορίες σχετικά με τη θέση και την κίνηση του στόχου (εντός της ίδιας συνεδρίας ή μεταξύ διαδοχικών συνεδριών), τις συγκρίνουν με την απεικόνιση αναφοράς και παρέχουν ανατροφοδότηση για τη διόρθωση της θέσης του ασθενούς και τη βελτιστοποίηση εντοπισμού του στόχου. Έχουν επίσης τη δυνατότητα να παρέχουν ανατροφοδότηση που μπορεί να βοηθήσει στην προσαρμογή των επόμενων συνεδριών θεραπείας σύμφωνα με την απόκριση του όγκου (Goyal & Kataria, 2014).

Χωρίς την οπτικά καθοδηγούμενη τεχνολογία εφαρμογής της ακτινοθεραπείας, ο ασθενής τοποθετείται σε μια προσαρμοσμένη συσκευή ακινητοποίησης και μετακινείται ανάλογα με τη θέση της εσωτερικής ανατομίας που γίνεται αντιληπτή βάση των επιπολής ανατομικών ορόσημων. Τα σημεία ευθυγραμμίζονται με ένα σύνολο σημείων επί του δέρματος που ορίζονται με λέιζερ, που υποδεικνύουν το ισόκεντρο του μηχανήματος. Αντίθετα, η οπτική παρακολούθηση έχει αναδειχθεί ως μέσο παρακολούθησης επιφανειακών ορόσημων σε πραγματικό χρόνο κατά την εφαρμογή της θεραπείας. Τα περισσότερα συστήματα παρακολουθούν δείκτες που είναι προσαρτημένοι στο δέρμα του ασθενούς. Η θέση των ορόσημων καθορίζεται από ένα ζεύγος στερεοσκοπικών καμερών βαθμονομημένων σε σχέση με το ισόκεντρο του μηχανήματος. Σε ορισμένες θέσεις του σώματος, όπως ο πνεύμονας, η κοιλιά και ο προστάτης, η κίνηση οργάνων που προκαλείται από την αναπνοή ή

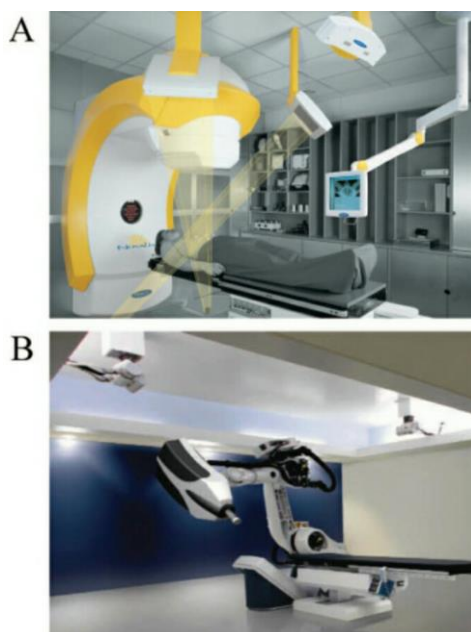
την πλήρωση των οργάνων μπορεί να δυσκολέψει τον εντοπισμό του όγκου - στόχου. Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ορόσημα εξωτερικής ανατομίας για να εντοπιστεί η θέση του στόχου (Dawson & Sharpe, 2006).

Μέσω της IGRT, καθίσταται εφικτή η αξιολόγηση της γεωμετρικής ακρίβειας του «μοντέλου του ασθενούς» κατά την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας. Πρόκειται για μια μέθοδο με την οποία προσδιορίζονται οι αποκλίσεις της ανατομίας από το αρχικό σχέδιο και αυτές οι πληροφορίες χρησιμοποιούνται για την ενημέρωση της δοσιμετρίας. Οι στρατηγικές διόρθωσης μπορεί να περιλαμβάνουν καθημερινή επανατοποθέτηση για την καταγραφή της θέσης του ασθενούς σύμφωνα με το βασικό σχέδιο ή επαν-υπολογισμό της χορήγησης θεραπείας σε πραγματικό χρόνο έτσι ώστε να αντικατοπτρίζει την θέση του ασθενούς κατά τη διάρκεια ενός δεδομένου κλάσματος. Αυτή η φιλοσοφία της επανεκτίμησης της θεραπείας και της λογιστικής για τις διαφορές μεταξύ της πραγματικής ανατομίας του ασθενούς σε μια δεδομένη ημέρα και του στιγμιότυπου της προγραμματισμένης θεραπείας είναι γνωστή ως «προσαρμοστική ακτινοθεραπεία» (Goyal & Kataria, 2014).

Τις τελευταίες δεκαετίες σημειώθηκαν αρκετές πρόοδοι στην τεχνολογία IGRT. Για παράδειγμα, οι επίπεδες τεχνικές IGRT συγκρίνουν τις 2D ακτινογραφίες που λαμβάνονται με τον ασθενή σε θέση θεραπείας με ψηφιακά ανακατασκευασμένες ακτινογραφίες από την απεικόνιση της προσομοίωσης. Η επιπροβολή της εικόνας της προσομοίωσης με την ακτινογραφία από τη θεραπεία επιτρέπει την ακριβή αντιστοίχιση με την εκάστοτε οστική ανατομία. Από την άλλη μεριά, οι ογκομετρικές τεχνικές IGRT παρέχουν τρισδιάστατη απεικόνιση που μπορεί να

συγκριθεί με την απεικόνιση προσομοίωσης για την επαλήθευση της θέσης του ασθενή. Η ογκομετρική απεικόνιση IGRT επιτρέπει το ταίριασμα μαλακών ιστών καθώς και το ταίριασμα των οστών (Funk και συν., 2016).

Ένα παράδειγμα οπτικά καθοδηγούμενης στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας είναι η εισαγωγή του Novalis Body System (BrainLAB AG, Heimstetten, Γερμανία) (Εικόνα 4) που συνιστά ένα ολοκληρωμένο σύστημα IGRT για τον εντοπισμό του όγκου - στόχου, τη διόρθωση της θέσης του ασθενή και την παροχή στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής υψηλής ακρίβειας για την παρακολούθηση της κίνησης μέσω υπέρυθρων αντανακλαστικών δεικτών που τοποθετούνται στο δέρμα του ασθενή. Σκοπός τους είναι η περαιτέρω εσωτερική ευθυγράμμιση του στόχου με βάση είτε τα οστικά σημεία αναφοράς είτε εμφυτευμένους δείκτες «fiducial marks» (Chang και συν., 2008).



Εικόνα 6

Ακτινοθεραπεία παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο (RTRT)

A : BrainLAB. B : σύστημα CyberKnife (Chang και συν., 2008)

2.4.1 Πλάνο θεραπείας IGRT

Για τους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, η λειτουργική απεικόνιση του πνεύμονα μπορεί να ενσωματωθεί στο πλάνο θεραπείας έτσι ώστε να τροποποιηθεί η κατανομή της δόσης εντός του όγκου του πνεύμονα που δεν αποτελεί στόχο. Έτσι επιτυγχάνεται η αναγνώριση των πνευμονικών περιοχών που είναι λειτουργικά επιβαρυνμένες από αυτές που είναι βιώσιμες. Αυτή η έννοια του πλάνου θεραπείας με καθοδήγηση λειτουργικής εικόνας υποστηρίζεται από διάφορες απεικονιστικές μεθόδους, κυρίως όμως με την υπολογιστική τομογραφία εκπομπής φωτονίων (single photon emission computed tomography - SPECT), αλλά και με την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού με τη χρήση υπερπολωμένου αερίου (hyperpolarised gas magnetic resonance), με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και την υπολογιστική τομογραφία. Κυριότερα, οι μετρήσεις των πνευμόνων βασίζονται στα δεδομένα που προκύπτουν από τη CT. Καθεμία από τις προαναφερόμενες μεθόδους, χαρακτηρίζεται από πρακτικά ζητήματα εφαρμογής, συμπεριλαμβανομένης της καταγραφής της εικόνας των πνευμόνων και του ρόλου τόσο της αναπνοής όσο και της περιοχικής αιμάτωσης (Ireland και συν., 2016).

2.5 Εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία (Personalised radiation treatment)

Με τη σύγχρονη πρόοδο στη μη επεμβατική λειτουργική και μοριακή απεικόνιση, τα «εργαλεία» για την εξατομίκευση της θεραπείας που βασίζονται όχι μόνο σε μορφολογικά κριτήρια του ίδιου του ασθενή αλλά και σε βιολογικές πληροφορίες όπως ο βαθμός υποξίας του όγκου, η μεταβολική και η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθίστανται διαθέσιμα. Η ανάπτυξη, η επικύρωση και η ενσωμάτωση βιοδεικτών απεικόνισης με χρήση απεικονιστικών μεθόδων όπως η CT, η PET και η MRI για τη βελτίωση των θετικών αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας είναι επομένως ένα σημαντικό έργο στη περαιτέρω προκλινική και κλινική έρευνα (Yagomina, Krause & Baumann, 2012).

Επί του παρόντος έχουν εντοπιστεί αρκετοί απεικονιστικοί βιοδείκτες με την εφαρμογή λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας και τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), επιτρέποντας τον χαρακτηρισμό μιας σειράς φυσιολογικών και βιολογικών λειτουργιών των ιστών και οι οποίοι αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη οδό για περαιτέρω εξατομίκευση της διαχείρισης ασθενών με καρκίνο. Προς το παρόν, δεν έχει καθιερωθεί κανένας βιοδείκτης απεικόνισης που να αντιμετωπίζει τη βέλτιστη χρήση στοχευμένων θεραπειών και ακτινοβολίας στην καθημερινή κλινική πρακτική, όμως μια σειρά αναδυόμενων υποψήφιων βιοδεικτών είναι γνωστή στους επιστήμονες. Μερικά τέτοια παραδείγματα βιοδεικτών είναι η ¹⁸F φθοριοδεοξυγλυκόζη, η ¹⁸F- φθοριοημιδαζόλη, η ¹⁸F- φθοροαζομυκίνη-αραβινοζίτη που χρησιμοποιείται στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), κ.α (Ree & Redalen, 2015).

2.6 Proton beam therapy

Ο γραμμικός επιταχυντής καθοδηγούμενος από απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging Guided Linear Accelerator - MRI Guided LA) και η θεραπεία δέσμης πρωτονίων αντιπροσωπεύουν και οι δύο συναρπαστικές εξελίξεις στην τεχνολογία της ακτινοθεραπείας που μπορεί να προωθήσουν περαιτέρω τη στόχευση και την εξατομίκευση της θεραπείας.

Το MRL συνδυάζει έναν γραμμικό επιταχυντή με ενσωματωμένη διαγνωστική μαγνητική τομογραφία υψηλής ποιότητας. Η ανώτερη διάκριση μαλακών ιστών της μαγνητικής τομογραφίας δίνει καλύτερη εικόνα του στόχου σε σύγκριση με την CBCT. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να διευκολύνει τη διερεύνηση της προσαρμογής και την ενίσχυση της δόσης χωρίς κάποιες επιφυλάξεις που δημιουργούνται με την CBCT. Το MRL θα επιτρέψει επίσης την αξιολόγηση της χορηγούμενης δόσης σε σύγκριση με την προγραμματισμένη δόση. Με άλλα λόγια, οι ανατομικές και δοσιμετρικές πληροφορίες που λαμβάνονται σε πραγματικό χρόνο μπορεί να διευκολύνουν την προσαρμογή της κλασματοποίησης της δόσης για να διασφαλιστεί ότι παρέχεται η επιδιωκόμενη ημερήσια δόση. Το MRL προσφέρει επίσης τη δυνατότητα ενσωμάτωσης βιολογικών πληροφοριών μέσω λειτουργικής απεικόνισης. Αυτό μπορεί να επιτρέψει τη δυνατότητα εξατομικευμένης προσαρμογής και εντατικοποίησης με βάση τη μεταβολική δραστηριότητα του όγκου (Brown και συν., 2019).

Η έννοια της προσαρμοστικής ακτινοθεραπείας (adaptive radiation therapy - ART) και, πιο συγκεκριμένα, της καθοδηγούμενης από μαγνητικό συντονισμό (Magnetic

Resonance MR) ART (MRgART), όπως επιτρέπεται από την ενσωμάτωση ενός σαρωτή απεικόνισης MR (MRI) στους γραμμικούς επιταχυντές (linacs) που χρησιμοποιούνται για την παροχή ακτινοβολίας. Λαμβάνονται εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας ή μαγνητικού συντονισμού (MR) ως μέρος της διαδικασίας χορήγησης θεραπείας. Αυτό επιτρέπει την προσαρμογή του ακτινοβολούμενου όγκου-στόχο, για να ληφθούν υπόψη οι αλλαγές στη θέση, την κίνηση, το μέγεθος ή το σχήμα του οργάνου και/ή του όγκου που μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Hall και συν., 2022).

Η θεραπεία με δέσμη πρωτονίων (Proton beam therapy - PrBT) είναι μια άλλη τεχνολογία που έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΜΚΠ. Αδρά, μια δέσμη πρωτονίων αποτελείται από φορτισμένα σωματίδια (πρωτόνια) με ένα καλά καθορισμένο εύρος διείσδυσης στον ιστό. Καθώς η δέσμη πρωτονίων διεισδύει, τα σωματίδια της επιβραδύνονται και εναποθέτουν μεγάλο μέρος της ενέργειάς τους κοντά στο τέλος της εμβέλειάς τους. Η προκύπτουσα κατανομή δόσης βάθους κεντρικού άξονα είναι γνωστή ως κορυφή Bragg. Μέσω της ακτινοθεραπείας με δέσμη πρωτονίων η δόση ακτινοβολίας σε παρακείμενους ιστούς τείνει να μειώνεται περίπου στο 50%, σε σύγκριση με τις δέσμες φωτονίων. Έτσι, η θεραπεία πρωτονίων είναι ιδανική όταν η διατήρηση οργάνων αποτελεί προτεραιότητα (Liu & Chang, 2011).

Η κύρια διαφορά μεταξύ πρωτονίων και ακτίνων Χ είναι οι φυσικές ιδιότητες της ίδιας της δέσμης πρωτονίων. Τα πρωτόνια που κινούνται μέσα στον ιστό, καθώς επιβραδύνονται χάνουν μέρος της ενέργειάς τους αλληλοεπιδρώντας είτε με πυρήνες είτε με άτομα. Καθώς μειώνεται η ενέργεια των πρωτονίων, με τη σειρά

της προκαλεί αυξημένη αλληλεπίδραση με τα ηλεκτρόνια της εξωτερικής στιβάδας. Η μέγιστη αλληλεπίδραση με τα ηλεκτρόνια της εξωτερικής στιβάδας εμφανίζεται στο τέλος της διαδρομής των πρωτονίων προκαλώντας μέγιστη απελευθέρωση ενέργειας στην περιοχή - στόχο (Schlegel, Bortfeld & Grosu, 2005).

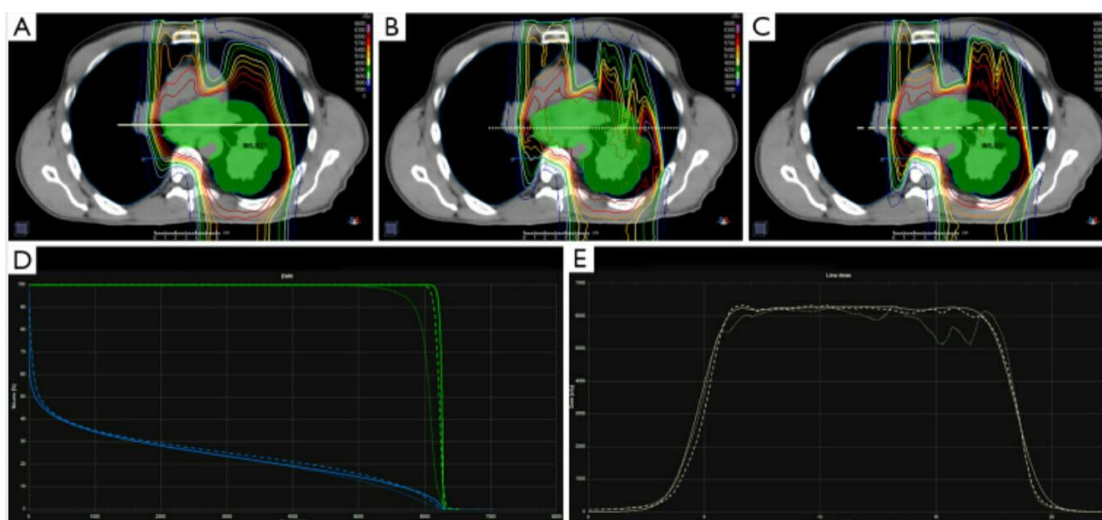
Το πρώτο βήμα για τη δημιουργία μιας δέσμης πρωτονίων είναι να ληφθεί μια πηγή πρωτονίων που μπορεί να επιταχυνθεί σε ενέργειες επαρκείς για θεραπεία. Μόλις δημιουργηθούν πρωτόνια, πρέπει να επιταχυνθούν έτσι ώστε η ενέργεια του πρωτονίου να είναι επαρκής για να φτάσει στο απομακρυσμένο άκρο ενός όγκου. Επί του παρόντος, οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες συσκευές για την επιτάχυνση πρωτονίων είναι τα κυκλοτρόνια και τα σύγχροτρα. Το μαγνητικό πεδίο βοηθά να κατευθύνει τα πρωτόνια έτσι ώστε να κινούνται σε ένα σπειροειδές σχέδιο. Τα κυκλοτρόνια παράγουν ένα υψηλό, συνεχές ρεύμα πρωτονίων. Ωστόσο, καθώς τα πρωτόνια επιταχύνονται, το μαγνητικό πεδίο και ο ρυθμός ταλάντωσης της τάσης διαμορφώνονται συνεχώς για να διατηρούν τα πρωτόνια σε σταθερή κατεύθυνση. Ως εκ τούτου, στα κυκλοτρόνια η διαδρομή των πρωτονίων αλλάζει καθώς αυξάνεται η ενέργεια, ενώ στα σύγχροτρα τα πρωτόνια διατηρούνται σε σταθερή διαδρομή μέσω μεταβολών στην ισχύ του μαγνητικού πεδίου και μεταβολής του ρυθμού ταλάντωσης τάσης. Έτσι, τα σύγχροτρα μπορούν να παράγουν πρωτόνια διαφόρων ενεργειών μεταβάλλοντας το μαγνητικό και το ηλεκτρικό πεδίο (Liu & Chang, 2011).

Το χαρακτηριστικό των πρωτονίων είναι ότι η εναπόθεση της ενέργειάς τους αυξάνεται με την αύξηση του βάθους στον ιστό. Ως αποτέλεσμα, η μέγιστη εναπόθεση ενέργειας συμβαίνει προς το τέλος της περιοχής πρωτονίων (η κορυφή

Bragg). Επομένως, η δόση στους φυσιολογικούς ιστούς πέριξ του όγκου- στόχου μειώνεται. Υπάρχουν πολλές άλυτες τεχνολογικές προκλήσεις όσον αφορά την παροχή PrBT σε κινητούς στόχους όπως οι όγκοι του πνεύμονα, καθώς η απότομη κλίση δόσης των δεσμών πρωτονίων τους καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητους σε γεωμετρικές αβεβαιότητες (Brown και συν., 2019).

2.6.1 Πλάνο θεραπείας με δέσμη πρωτονίων

Ο καρκίνος του πνεύμονα, ιδιαίτερα στο πλαίσιο τοπικά προχωρημένης νόσου αντιμετωπίζεται εξαιρετικά με θεραπεία δέσμης πρωτονίων που το πλάνο της βασίζεται σε προηγμένους αλγόριθμους υπολογισμού δόσης αναλυτικής δέσμης και σε εμπορικά διαθέσιμες πλατφόρμες σχεδιασμού της θεραπείας. Πολλοί από αυτούς τους αναλυτικούς αλγόριθμους προσφέρουν γρήγορο και αποτελεσματικό υπολογισμό, αλλά έχουν το κόστος της μειωμένης ακρίβειας υπολογισμού της δόσης της δέσμης πρωτονίων παρουσία σύνθετων γεωμετριών που αποτελούνται από ετερογενείς εναλλασσόμενους ιστούς. Ακόμη, διάφορες παραλλαγές στη δοσιμετρία από διαφορετικούς αλγόριθμους υπολογισμού της θεραπευτικής δόσης με τη δέσμη πρωτονίων μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις στην πιθανότητα ελέγχου του όγκου και στα ποσοστά επιπλοκών επί του γειτονικού φυσιολογικού



ιστού (Maes και συν., 2018).

Εικόνα 7

Ασθενής με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα Σταδίου III που έχει προγραμματιστεί για θεραπεία με δέσμη πρωτονίων χρησιμοποιώντας τρεις τεχνικές που βασίζονται σε αλγόριθμους : κλινικά εγκεκριμένη pencil beam (PB) ανάλυση, βελτιστοποίηση και υπολογισμός (A), βελτιστοποίηση PB και επανυπολογισμός Monte Carlo (MC) (B), βελτιστοποίηση και υπολογισμός MC (C) (Maes και συν., 2018)

2.7 Βραχυθεραπεία

Η βραχυθεραπεία παίζει περιορισμένο αλλά συγκεκριμένο ρόλο στην οριστική θεραπεία με θεραπευτικό σκοπό σε επιλεγμένες περιπτώσεις πρώιμης ενδοβρογχικής νόσου καθώς και στη μετεγχειρητική θεραπεία μικρής υπολειμματικής περιβρογχικής νόσου. Ανάλογα με τη θέση της βλάβης, σε ορισμένες περιπτώσεις η βραχυθεραπεία είναι θεραπεία εκλογής (Skowronek, 2015).

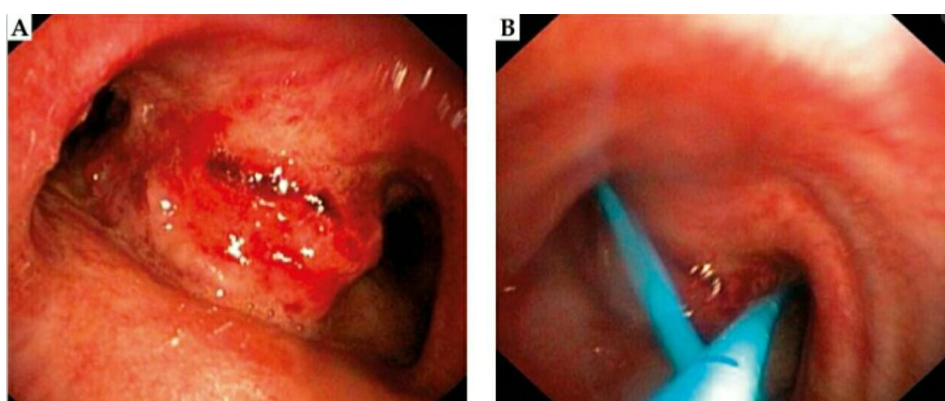
Αυτή η μέθοδος οδηγεί σε νέκρωση του όγκου, μετά από μία έως πέντε μόνο συνεδρίες, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η εμφύτευση ραδιοϊσότοπων είναι μια αποδεκτή, χρήσιμη και ελάχιστα επεμβατική θεραπεία για όγκους σε διάφορα όργανα όπως το πάγκρεας, το ήπαρ, η μήτρα και ο εγκέφαλος. Η βραχυθεραπεία στον ΜΜΚΠ σε γενικές γραμμές είναι ασφαλής και εφικτή,

μπορεί να επιτύχει καλύτερο τοπικό έλεγχο του όγκου, ενώ δεν περιλαμβάνει άλλες σοβαρές επιπλοκές (Reveiz, Rueda & Cardona, 2012).

Η αρχή λειτουργίας της βραχυθεραπείας συνοψίζεται στην τοποθέτηση μιας ραδιενεργούς πηγής κοντά ή μέσα στον όγκο, αποδίδοντας υψηλή δόση ακτινοβολίας στον όγκο με τη δόση να μειώνεται σύμφωνα με τον νόμο του αντίστροφου τετραγώνου της απόστασης, με αποτέλεσμα να μην επηρεάζονται οι γύρω υγιείς δομές. (Skowronek, 2015).

Η βραχυθεραπεία για το καρκίνωμα του πνεύμονα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε διάμεσες και ενδοαυλικές τεχνικές. Οι ενδοαυλικές (ενδοβρογχικές) τεχνικές εισήχθησαν στις αρχές της δεκαετίας του 1920. Η διάμεση εμφύτευση χρησιμοποιείται τη στιγμή της χειρουργικής εκτομής και τοποθετείται διαδερμικά ή με θωρακοσκοπηση. Η ενδοβρογχική βραχυθεραπεία χωρίζεται σε εφαρμογές χαμηλής(LDR), ενδιάμεσης (MDR) και υψηλής δόσης (HDR) και αναφέρεται στην προσωρινή τοποθέτηση του ραδιενεργού υλικού στο τραχειοβρογχικό δέντρο. Η χαμηλής δόσης ενδοβρογχική βραχυθεραπεία παρέχει δόσεις μικρότερες από 1 Gy/hr (συνολική δόση περίπου 30 Gy) στον βρόγχο, ενώ η υψηλής δόσης ενδοβρογχική

βραχυθεραπεία παρέχει δόσεις άνω των 10 Gy/hr (συνολική δόση, 20 έως 40 Gy) (Schray 1988). Συνήθως χορηγούνται δύο έως τέσσερις θεραπείες με περίπου μια



εβδομάδα διαφορά, ανάλογα με τα πρωτόκολλα (Reveiz και συν., 2012).

Εικόνα 8

Διηθητικός όγκος στους δύο βρόγχους πριν και μετά την εφαρμογή δύο καθετήρων βραχυθεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ακτινοβολημένη περιοχή περιλαμβάνει και τους δύο κύριους βρόγχους (Skowronek, 2015).

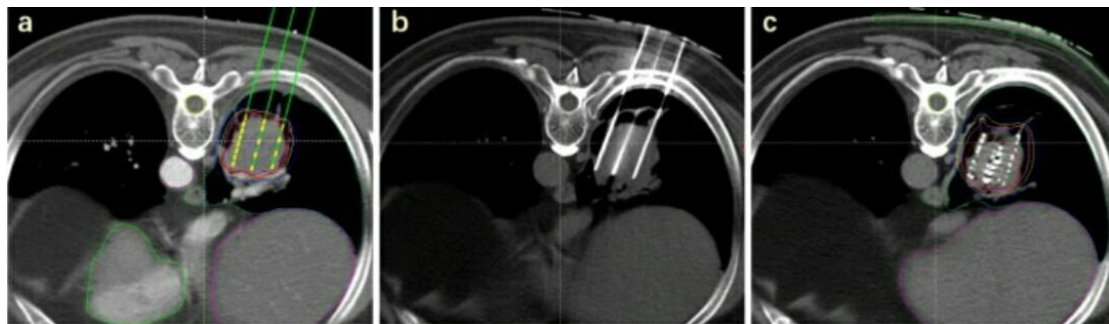
Τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι: 1) ότι επειδή η δόση δίδεται συνεχόμενα σε λίγες συνεδρίες, περιορίζεται ο επαναποικισμός του όγκου, επιτυγχάνοντας καλύτερη και συντομότερη ανταπόκριση του ασθενή στη νόσο, 2) επιτρέπει τη βελτιστοποίηση της κατανομής της δόσης, 3) ο χρόνος θεραπείας είναι σύντομος, περιορίζεται σε μόλις λίγα λεπτά, 4) μειώνει τις βλάβες των υγιών ιστών, που προκαλούνται από την ταχεία πτώση της δόσης, η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την περιοχή που είχε προηγουμένως ακτινοβοληθεί (Skowronek, 2015).

2.7.1 Πλάνο θεραπείας βραχυθεραπείας

Αρχικά, ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος σχεδιάζει το πλάνο θεραπείας προσδιορίζοντας κατά τα γνωστά, το σχήμα, το μέγεθος και την ακριβή θέση του όγκου-στόχου και το ποσό της θεραπευτικής δόσης. Συνήθως χρησιμοποιείται ένα αναισθητικό για την ομαλή χορήγηση του ραδιοφαρμάκου μέσω φλεβοκαθετήρα.

Το πλάνο θεραπείας περιλαμβάνει μια διαδικασία τριών σταδίων που λαμβάνει υπόψη τις απαραίτητες δόσεις για τον έλεγχο του καρκίνου και τη μείωση της τοξικότητας σε κρίσιμες δομές.

- Το πρώτο βήμα είναι η μελέτη του όγκου.
- Το δεύτερο βήμα είναι ο προσδιορισμός του εμφυτεύματος (αριθμός, ακριβής θέση, είδος εμφυτεύματος).
- Το τρίτο βήμα είναι η εκπόνηση ενός μηχανογραφημένου ιδανικού σχεδίου τοποθέτησης των ραδιοφαρμάκων (Yuchan et al., 2019).



Εικόνα 9

Διαδικασία εμφύτευσης ραδιοφαρμάκων βραχυθεραπείας: (a) προπροσχεδιασμός (b) εισαγωγή βελόνας (c) εμφύτευση ραδιοφαρμάκου (Ji et al., 2019).

Ο μηχανογραφικός προγραμματισμός γίνεται πλέον είτε κατά τη στιγμή της επέμβασης (διεγχειρητική) είτε αρκετές εβδομάδες πριν από την εμφύτευση (προπροσχεδιασμός). Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στον εντοπισμό λύσεων βελτιστοποίησης του πλάνου θεραπείας που μειώνουν την τοξικότητα (Yuchan et al., 2019).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως συνοψίζεται από την παραπάνω μελέτη, η ακτινοθεραπεία κρίνεται εξαιρετικά χρήσιμη και σημαντική για τη θεραπεία των ασθενών πρώιμου σταδίου και την επιβίωση των ασθενών με τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ καθώς αρκετοί ασθενείς δεν κρίνονται κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση λόγω της έκτασης της νόσου, της προχωρημένης ηλικίας και των πολλαπλών συννοσηροτήτων.

Το παραπάνω συμπέρασμα επιβεβαιώνεται από την πρόσφατη μελέτη των Cheng και συν. (2019) οι οποίοι χρησιμοποιώντας δεδομένα επίπτωσης καρκίνου και επιβίωσης από δεδομένα απογραφής των ΗΠΑ επιχείρησαν να συγκρίνουν τα αποτελέσματα επιβίωσης 288.670 ασθενών με στάδιο I-IV NSCLC που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μεταξύ 1999 και 2008, με κύριο ερευνητικό ερώτημα τη συνολική επιβίωση. Όπως διαπιστώθηκε, μεταξύ των 288.670 ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, το 32% έλαβαν ακτινοθεραπεία σε σχέση με το σύνολο εκείνων που έλαβαν χειρουργική επέμβαση (18%). Σε σύγκριση με άλλες ομάδες θεραπείας και σε όλα τα στάδια του ΜΜΚΠ, οι ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία εμφάνισαν μεγαλύτερη διάμεση και συνολική επιβίωση από τους ασθενείς χωρίς θεραπεία με ακτινοβολία. Η ακτινοθεραπεία είχε βελτιώσει αποτελεσματικά τη συνολική επιβίωση ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και την ιστολογική εξέταση. Όλα τα παραπάνω οδήγησαν τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι η ακτινοθεραπεία σχετίζεται με αυξημένη συνολική επιβίωση για όλους τους ασθενείς με πρωτοπαθές ΜΜΚΠ σε όλα τα στάδια (Cheng και συν., 2019).

Μεταξύ των πολλών παρατιθέμενων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών για τη θεραπεία και τη διαχείριση των ασθενών με ΜΜΚΠ, Ο ρόλος της SBRT στον ιατρικά χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου είναι επί του παρόντος υπό συζήτηση. Το πλεονέκτημα της SBRT είναι η ικανότητά του να παρέχει υψηλές δόσεις ακτινοθεραπείας σε έναν όγκο σε σύντομο χρονικό διάστημα, χωρίς τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνησιμότητας. Ωστόσο, δεν έχουν όλοι οι ασθενείς ομοιόμορφα χαρακτηριστικά και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ορισμένες υποομάδες ασθενών θα ωφελούνταν περισσότερο από τη χειρουργική προσέγγιση έναντι της SBRT (Chua & Chua, 2019).

Η σύγχρονη ακτινοθεραπεία με τη βοήθεια της 4-διάστατης αξονικής τομογραφίας (4D-CT) για τον ΜΜΚΠ καταγράφει την κίνηση του όγκου με τη μεσολάβηση της αναπνοής για να παρέχει ακριβέστερη οριοθέτηση του στόχου. Σύμφωνα με τους Ahmed και συν. (2017), πρόκειται για μια αξιόπιστη και καλά εξελιγμένη τεχνική, χωρίς ιδιαίτερα μειονεκτήματα και όλοι οι ασθενείς με ΜΜΚΠ που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία θα πρέπει να ακολουθήσουν προσομοίωση 4D-CT για να διασφαλιστεί η ακριβής κάλυψη των στόχων όγκων.

Μέσω της διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπείας (IMRT) η θεραπεία του ΜΜΚΠ και άλλων κακοηθών νόσων τείνει να απλοποιείται, δεδομένου ότι αυτή η τεχνική χρησιμοποιεί πολλαπλές δέσμες ακτινοβολίας μη ομοιόμορφων εντάσεων, οι οποίες διαμορφώνονται στους απαιτούμενους χάρτες έντασης για την παροχή εξαιρετικά ομοιόμορφων δόσεων ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο. Η συγκεκριμένη ακτινοθεραπευτική τεχνολογία μπορεί να ωφελήσει τον ασθενή α) βελτιώνοντας τη συμμόρφωση με τη δόση στόχο μπορεί να μειώσει την πιθανότητα υποτροπής στο πεδίο β) μειώνοντας την ακτινοβολία του φυσιολογικού ιστού μπορεί να ελαχιστοποιήσει τον βαθμό νοσηρότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία και γ) διευκολύνοντας την κλιμάκωση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Τα πρώιμα κλινικά αποτελέσματα είναι πολλά υποσχόμενα, ωστόσο η IMRT είναι μια εξελιγμένη θεραπεία που περιλαμβάνει υψηλή συμμόρφωση και υψηλή ακρίβεια, έχει συγκεκριμένες απαιτήσεις (Cheung, 2006).

Με την εισαγωγή της οπτικά κατευθυνόμενης ακτινοθεραπείας (IGRT), για την καθοδήγηση χορήγησης ακτινοβολίας βελτιώθηκε σημαντικά η διαχείριση των γεωμετρικών αβεβαιοτήτων στη σύγχρονη πρακτική ακτινοθεραπείας των ασθενών με ΜΜΚΠ. Η οπτική καθοδήγηση θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητο και φυσικό επακόλουθο της ακτινοθεραπείας υψηλής ακρίβειας. Η οπτικά κατευθυνόμενη ακτινοθεραπεία όχι μόνο παρέχει ακριβείς πληροφορίες για τη θέση του ασθενούς και του όγκου σε ποσοτική κλίμακα, αλλά δίνει επίσης την ευκαιρία να επαληθευτεί η συνέπεια της προγραμματισμένης και πραγματικής γεωμετρίας της θεραπείας και να προσαρμόζεται σε καθημερινές ανατομικές παραλλαγές (Gurta & Narayan, 2012).

Η εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία που βασίζεται σε μορφολογικά κριτήρια του ίδιου του ασθενή αλλά και σε βιολογικές πληροφορίες όπως ο βαθμός υποξίας του όγκου, η μεταβολική και η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι πλέον απαραίτητη, δεδομένης της ευρύτατης διαθεσιμότητας νέων βιολογικών στοιχείων των φυσιολογικών ιστών αλλά και των παθολογικών όγκων του πνεύμονα (Yagomina, Krause & Baumann, 2012). Μάλιστα, γραμμικός επιταχυντής καθοδηγούμενος από MR (MRL) και η θεραπεία δέσμης πρωτονίων αντιπροσωπεύουν και οι δύο συναρπαστικές εξελίξεις στην τεχνολογία της ακτινοθεραπείας που μπορεί να προωθήσουν περαιτέρω τη στόχευση και την εξατομίκευση της θεραπείας.

Τέλος, μέσω της βραχυθεραπείας μεταξύ άλλων μπορεί να επιτευχθεί μειωμένη έκθεση του προσωπικού σε ακτινοβολία, βελτιστοποίηση της κατανομής της δόσης, συντόμευση του χρόνου θεραπείας και κάθετη μείωση την παράπλευρης βλάβης των παρακείμενων υγιών ιστών, που προκαλούνται από την ταχεία πτώση της δόσης, η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την περιοχή που είχε προηγουμένως ακτινοβοληθεί (Skowronek, 2015). Ωστόσο, η βραχυθεραπεία βρίσκεται σε στενή συνάρτηση με την προηγηθείσα χειρουργική εκτομή και αφορά μόνο περιορισμένο αριθμό ασθενών που πάσχουν από ΜΜΚΠ, ανάλογα και με την κλινική τους κατάσταση, το στάδιο της νόσου κλπ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ΜΜΚΠ περιλαμβάνει αρκετούς υποτύπου επιθηλιακού καρκίνου του πνεύμονα με τους πιο συνηθισμένους το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και το αδenoκαρκίνωμα και άλλους σπανιότερους που μπορεί να εμφανιστούν σε ιστολογικές παραλλαγές.

Τα άτομα με μη διηθητικό ΜΜΚΠ, υπολογίζεται ότι το συνολικό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης δεν ξεπερνά το 63%. Σε διηθητικού τύπου ΜΜΚΠ, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης εκπίπτει στο 35%.

Η ακτινοθεραπεία εκμεταλλεύεται την δυναμική των ακτίνων Χ ή των σωματιδίων υψηλής ενέργειας για να εξοντώσει τα καρκινικά κύτταρα.

Ανάλογα με το στάδιο του ΜΜΚΠ και άλλους παράγοντες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία, ειδικά εάν ο όγκος δεν μπορεί να εξαιρεθεί λόγω του μεγέθους ή της θέσης του, εάν ένα άτομο δεν είναι αρκετά υγιές για χειρουργική επέμβαση ή εάν ένα άτομο δεν επιθυμεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση. Ακόμη κι αν ο όγκος είναι εξαιρετικά μικρών διαστάσεων (πρωτοπαθής ή και μεταστατικός), ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε ακτινοχειρουργική με Cyber Knife.

Βιβλιογραφία

- Ahmed, N., Venkataraman, S., Johnson, K., Sutherland, K., & Loewen, S. K. (2017). Does Motion Assessment With 4-Dimensional Computed Tomographic Imaging for Non-Small Cell Lung Cancer Radiotherapy Improve Target Volume Coverage?. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 11, 1179554917698461.
- Brown, S., Banfill, K., Aznar, M. C., Whitehurst, P., & Faivre Finn, C. (2019). The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *The British journal of radiology*, 92(1104), 20190524.
- Chan, C., Lang, S., Rowbottom, C., Guckenberger, M., Faivre-Finn, C. Intensity-Modulated Radiotherapy for Lung Cancer: Current Status and Future Developments. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014, 9(11), 1598-1608.
- Chang, J. Y., Dong, L., Liu, H., Starkschall, G., Balter, P., Mohan, R., Liao, Z., Cox, J. D., & Komaki, R. (2008). Image-guided radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 3(2), 177–186.
- Chang J. Y. (2015). Stereotactic ablative radiotherapy: aim for a cure of cancer. *Annals of translational medicine*, 3(1), 12.
- Chen, R., Manochakian, R., James, L. et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 13, 58 (2020).

- Cheng, M., Jolly, S., Quarshie, W. O., Kapadia, N., Vigneau, F. D., & Kong, F. S. (2019). Modern Radiation Further Improves Survival in Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of 288,670 Patients. *Journal of Cancer*, 10(1), 168–177.
- Cheung K. (2006). Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments. *Biomedical imaging and intervention journal*, 2(1), e19.
- Christodoulou, M., Bayman, N., McCloskey, P., Rowbottom, C., & Faivre-Finn, C. (2014). New radiotherapy approaches in locally advanced non-small cell lung cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 50(3), 525–534.
- Chua, G., & Chua, K. (2019). Which patients benefit most from stereotactic body radiotherapy or surgery in medically operable non-small cell lung cancer? An in-depth look at patient characteristics on both sides of the debate. *Thoracic cancer*, 10(10), 1857–1867.
- Crockett, C. B., Samson, P., Chuter, R., Dubec, M., Faivre-Finn, C., Green, O. L., Hackett, S. L., McDonald, F., Robinson, C., Shiarli, A. M., Straza, M. W., Verhoeff, J., Werner-Wasik, M., Vlacich, G., & Cobben, D. (2021). Initial Clinical Experience of MR-Guided Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in oncology*, 11, 617681.
- Dawson, L. A., & Sharpe, M. B. (2006). Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *The Lancet Oncology*, 7(10), 848–858.
- de Groot, P. M., Wu, C. C., Carter, B. W., & Munden, R. F. (2018). The epidemiology of lung cancer. *Translational lung cancer research*, 7(3), 220–233.

- Funk, R. K., Stockham, A., Issa Laack, N. N. Basics of Radiation Therapy. Chapter :
Clinical Cardio-Oncology, Elsevier, 2016, P 39-60.
- Goyal, S., & Kataria, T. (2014). Image guidance in radiation therapy: techniques and applications. *Radiology research and practice*, 2014, 705604.
- Gupta, T., & Narayan, C. A. (2012). Image-guided radiation therapy: Physician's perspectives. *Journal of medical physics*, 37(4), 174–182.
- Hall, W. A., Paulson, E., Li, X. A., Erickson, B., Schultz, C., Tree, A., Awan, M., Low, D. A., McDonald, B. A., Salzillo, T., Glide-Hurst, C. K., Kishan, A. U., & Fuller, C. D. (2022). Magnetic resonance linear accelerator technology and adaptive radiation therapy: An overview for clinicians. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1), 34–56.
- Huang, TC., Hsiao, CY., Chien, CR. et al. IMRT treatment plans and functional planning with functional lung imaging from 4D-CT for thoracic cancer patients. *Radiat Oncol* 8, 3 (2013).
- Hutchinson, A., & Bridge, P. (2014). 4DCT radiotherapy for NSCLC: a review of planning methods. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 14(01), 70–79.
- Ireland, R. H., Tahir, B. A., Wild, J. M., Lee, C. E., & Hatton, M. Q. (2016). Functional Image-guided Radiotherapy Planning for Normal Lung Avoidance. *Clinical Oncology*, 28(11), 695–707.

- Iyengar, P., & Timmerman, R. D. (2012). Stereotactic Ablative Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Rationale and Outcomes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 10(12), 1514–1520.
- Jaffray, D. A. (2012). Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(12), 688–699.
- Ji, Z., Jiang, Y., Guo, F. et al. Radiation-related Adverse Effects of CT-guided Implantation of 125I Seeds for Thoracic Recurrent and/or Metastatic Malignancy. *Sci Rep* 9, 14803 (2019).
- Jones, G. S., & Baldwin, D. R. (2018). Recent advances in the management of lung cancer. *Clinical medicine (London, England)*, 18(Suppl 2), s41–s46.
- Jumeau, R., Vilotte, F., Durham, A. D., & Ozsahin, E. M. (2019). Current landscape of palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Translational lung cancer research*, 8(Suppl 2), S192–S201.
- Keall P 2004 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning *Semin Radiat Oncol* 14(1): 81-90.
- Kim CS, Jeter MD. Radiation Therapy For Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 -.
- Kwong, Y., Mel, A. O., Wheeler, G., & Troupis, J. M. (2015). Four-dimensional computed tomography (4DCT): A review of the current status and

applications. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 59(5), 545–554.

Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O. U., Yang, Y. W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et biophysica acta*, 1856(2), 189–210.

Liu, H., & Chang, J. Y. (2011). Proton therapy in clinical practice. *Chinese journal of cancer*, 30(5), 315–326.

Maes, D., Saini, J., Zeng, J., Rengan, R., Wong, T., & Bowen, S. (2018). Advanced proton beam dosimetry part II: Monte Carlo vs. pencil beam-based planning for lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 7(2), 114-121.

Murray, LJ & Lilley, J (2020) Radiotherapy: technical aspects. *Medicine*, 48 (2). pp. 79-83. ISSN 1357-3039

National Cancer Institute (2021). Non-small cell lung cancer.

Orecchia, R., Surgo, A., Muto, M., Ferrari, A., Piperno, G., Girardi, M.A. Comi, S., Garibaldi, C., Ciardo, D., Bazani, A., Golino, F., Pansini, F., Fodor, C., Romanelli, P., Maestri, D., Scroffi, V., Mazza, S., Jereczek-Fossa, BA. (2016). VERO® radiotherapy for low burden cancer: 789 patients with 957 lesions. *Ecancermedicalscience*.

Ree, A. H., & Redalen, K. R. (2015). Personalized radiotherapy: concepts, biomarkers and trial design. *The British journal of radiology*, 88(1051), 20150009.

- Rehman, J., Ahmad, N., Khalid, M., Asghar, K., Gilani, Z.A., Ullah, I., Nasar, Malik, G., Akhtar, M., Usmani, M.N. Intensity modulated radiation therapy: A review of current practice and future outlooks, *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 2018, 11(4), 361-367.
- Reveiz, L., Rueda, J.-R., & Cardona, A. F. (2012). Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Schlegel, W., Bortfeld, T., Grosu, A.L. (2005). *Proton Beam Radiotherapy - The State of the Art. New Technologies in Radiation Oncology (Medical Radiology Series)*. Springer Verlag, Heidelberg, ISBN 3-540-00321-5, October 2005
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2020, 70(1):7-30.
- Skowronek J. (2015). Brachytherapy in the treatment of lung cancer - a valuable solution. *Journal of contemporary brachytherapy*, 7(4), 297–311.
- Starkschall, G., Dong, L., Balter, P.A., Shiu, A., Mourtada, F., Gillin, M., Mohan, R. *Clinical Radiation Oncology Physics, Chapter : Radiation Oncology (Ninth Edition)*, Mosby, 2010, P 50-91.
- Taylor, A., & Powell, M. E. (2004). Intensity-modulated radiotherapy--what is it?. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 4(2), 68–73.

Tipton KN, Sullivan N, Bruening W, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May. (Comparative Effectiveness Technical Briefs, No. 6).

Van Baardwijk, A., Bosmans, G., Boersma, L., Wanders, S., Dekker, A., Dingemans, A. M. C., ... De Ruyscher, D. (2008). Individualized Radical Radiotherapy of Non-Small-Cell Lung Cancer Based on Normal Tissue Dose Constraints: A Feasibility Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 71(5), 1394–1401.

Wang, G., Zhu, X., Zhang, F., Liu, J., Yue, L., Deng, L., & Zhou, M. (2020). Applied research of a four-dimensional CT localization technique in radiotherapy and treatment planning for early lung cancer. *Translational Cancer Research*, 9(11), 7227-7235.

Yaromina, A., Krause, M., & Baumann, M. (2012). Individualization of cancer treatment from radiotherapy perspective. *Molecular oncology*, 6(2), 211–221.

Yuchan W, Gengbiao Y, Changyi L, Lifeng R, Wei Y (2019) Current Recommendations of Radioactive Seed ~ (125)I Implantation in Lung Brachytherapy: Moving Forward in Medical Care. *Int J Cancer Clin Res* 6:117.

Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res* 2016;5:288-300.

Zarogoulidis, K., Zarogoulidis, P., Darwiche, K., Boutsikou, E., Machairiotis, N., Tsakiridis, K., Katsikogiannis, N., Kougioumtzi, I., Karapantzos, I., Huang, H., & Spyrtos, D. (2013). Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of thoracic disease*, 5 Suppl 4(Suppl 4), S389–S396.

Zhu, T, Bao, X Chen, M Lin, R Zhuyan, J Zhen, T [...] & Zhu, S, Mechanisms and Future of Non-Small Cell Lung Cancer Metastasis. *Frontiers in Oncology*, 2020,10(2),12-25.