



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ &  
ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ  
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

# **ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (SBRT):**

## **ΤΕΧΝΙΚΗ & ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΑΝΔΡΟΝΙΚΙΔΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΑΜ:18678089**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΠΑΠΠΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**

**Αθήνα, 2023**



UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
FACULTY OF HEALTH AND CARE  
SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL  
SCIENCES  
DIVISION OF RADIOLOGY AND  
RADIOTHERAPY



**DISSERTATION TITLE**

**STEREOTACTIC BODY RADIATION  
THERAPY (SBRT):  
TECHNIQUE & APPLICATIONS**

**STUDENT: ANDRONIKIDOU ALEXANDRA  
REGISTRATION NUMBER: 18678089  
SUPERVISOR: PAPPAS EVANGELOS**

**Athens, 2023**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ  
ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ  
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (SBRT):  
ΤΕΧΝΙΚΗ & ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

ΠΑΠΠΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ ΜΥΡΣΙΝΗ

ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΠΕΡΙΚΛΗΣ

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ανδρονικίδου Αλεξάνδρα του Νικολάου, με αριθμό μητρώου 18678089 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Ακτινολογίας και Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας 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».

Η Δηλούσα

Alexandra  
Androniki  
dou

Digitally signed  
by Alexandra  
Andronikidou  
Date: 2023.03.08

## Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	11
ABSTRACT	12
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
1. Η Ακτινοθεραπεία ως Θεραπευτική Μέθοδος - Βασικές Αρχές	13
1.1. Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες	13
1.2. Μέθοδοι Ακτινοθεραπείας	14
1.3. Βιολογική Δράση της Ακτινοβολίας	15
1.4. Τεχνικές Εξωτερικής Ακτινοθεραπείας	16
1.4.1. Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT)	16
1.4.2. Ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (IMRT)	16
1.4.3. Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (VMAT)	17
1.4.4. Στερεοταξία	17
2. Χαρακτηριστικά της Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας Σώματος (SBRT)	18
2.1. Ιστορική αναδρομή	18
2.2. Υποκλασματοποίηση	20
2.3. Κύρια χαρακτηριστικά	20
3. Τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην SBRT	23
3.1. C-Arm S-band γραμμικός επιταχυντής	23
3.2. Τεχνική VMAT στην SBRT	24
3.3. Τεχνική «4π»	24
3.4. Robotic X-band linear accelerator	25
3.5. SGRT (Surface Guided Radiation Therapy)	27
3.6. Pre-treatment IGRT και διαχείριση της κίνησης	27
3.6.1. KV imaging	28
A) Conventional kV-imagers and 3D-CBCT	28
B) 4D-CBCT	29
Γ) 4D-CT	29
3.6.2. MV imaging	30
A) Electronic Portal imaging device (EPID)	30

B) Fan beam MV-CT with tomotherapy	30
Γ) MV-CBCT	31
3.6.3. Οπτικός έλεγχος (Optical verification)	31
3.6.4. Robotic couch	31
3.7. Intra-treatment IGRT και motion management	32
3.7.1. Gating, Tracking, Inhibition	32
A) Gating	32
B) Tracking	33
Γ) Inhibition	33
i) Κοιλιακή συμπίεση	33
ii) Breath-hold	34
3.7.2. RTRT (real-time tumor-tracking radiation therapy)	34
3.7.3. Δυναμική παρακολούθηση MLC	35
3.7.4. Couch tracking	35
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	36
4. SBRT για ηπατικές μεταστάσεις	36
4.1. Επιλογή ασθενών	38
4.2. Καθορισμός του στόχου	39
4.3. Set-up ασθενών	40
4.4. Δοσιμετρία και Κλασματοποίηση της θεραπείας	41
4.5. Πιθανές επιπλοκές - Τοξικότητες	42
5. SBRT για μεταστάσεις στην Σπονδυλική Στήλη	43
5.1. Επιλογή ασθενών	43
5.2. Καθορισμός του στόχου	45
5.3. Set-up ασθενών	46
5.4. Δοσιμετρία και κλασματοποίηση της θεραπείας	46
5.5. Τοπικός έλεγχος (LC) και αποτελέσματα	47
5.6. Πιθανές επιπλοκές - Τοξικότητες	48
6. SBRT για Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer- NSCLC)	49
6.1. Επιλογή ασθενών	49
6.2. Καθορισμός του στόχου	50
6.3. Set-up ασθενών και συστήματα ακινητοποίησης	51
6.4. Δοσιμετρία και Κλασματοποίηση της θεραπείας	53
6.4.1. Κλασματοποίηση για περιφερικούς όγκους	53
6.4.2. Κλασματοποίηση για κεντρικούς όγκους	53

6.4.3. <i>Single-fraction SBRT</i>	54
6.5. Πιθανές επιπλοκές - Τοξικότητες	54
7. SBRT για όγκους προστάτη	56
7.1. Η Ραδιοβιολογική βάση της υποκλασματοποίησης	56
7.2. Επιλογή ασθενών	57
7.3. Καθορισμός του στόχου	57
7.4. Συμβολή ενδοορθικών συσκευών στην SBRT του προστάτη	58
7.4.1. <i>Ενδοορθικό μπαλόνι (Endo-rectal balloon, ERB)</i>	58
7.4.2. <i>Διαχωριστής υδρογέλης (Spacer)</i>	59
7.4.3. <i>Ορθικός αναστολέας</i>	60
7.5. Δοσιμετρία και Κλασματοποίηση της θεραπείας	60
7.6. Αποτελέσματα-Τοξικότητες	60
8. SBRT για όγκους παγκρέατος	61
8.1. Επιλογή ασθενών	61
8.2. Καθορισμός του στόχου και περιορισμός της κίνησής του	62
8.3. Δοσιμετρία και κλασματοποίηση της θεραπείας	63
8.4. Πιθανές επιπλοκές - Τοξικότητες	64
9. Συζήτηση-Συμπεράσματα	65
Βιβλιογραφία	67





## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, τον κ. Ευάγγελο Παππά, για την ανάθεση του θέματος της εργασίας και την συνεργασία μας. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τους υπόλοιπους καθηγητές του τμήματός για τις γνώσεις που μου παρείχαν καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου. Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου και στους φίλους μου, για την στήριξη και την ενθάρρυνση τους όλα αυτά τα χρόνια.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος (SBRT) αποτελεί μια νεότερη θεραπευτική μέθοδο, η οποία προέρχεται από τις εξελίξεις της ενδοκρανιακής στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής (SRS). Συνδυάζει πολλαπλές, πολύ λεπτές δέσμες ακτινοβολίας και στερεοταξία για να αποδώσει μια υψηλή δόση σε έναν εξωκρανιακό, σχετικά μικρό, ογκομετρικό στόχο στο σώμα, σε μια μόνο συνεδρία ή σε πολύ μικρό αριθμό συνεδριών ( $\leq 5$ ). Πρόκειται, λοιπόν, για μια μη επεμβατική μέθοδο, που δίνει έμφαση τόσο στον ακριβή εντοπισμό και καθορισμό του όγκου-στόχου, όσο και στην ακριβή ακινητοποίηση και τοποθέτηση του ασθενούς. Για την επίτευξη των παραπάνω πολύ σημαντική θεωρείται η συμβολή προηγμένων τεχνικών απεικονιστικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας, καθώς και συστημάτων-εξαρτημάτων για τον περιορισμό της κίνησης των ασθενών αλλά και των εσωτερικών οργάνων. Κατά συνέπεια, η SBRT εξαιτίας της υψηλής της ακρίβειας και των εξαιρετικών αποτελεσμάτων που επιφέρει, η εφαρμογή της έχει διαδοθεί ταχέως για την αντιμετώπιση πολλών νεοπλασιών όπως: όγκους προστάτη, παγκρέατος, ηπατικές μεταστάσεις, μεταστάσεις στην σπονδυλική στήλη και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

## ABSTRACT

Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) is a recent treatment modality, derived from developments in intracranial stereotactic radiosurgery (SRS). It combines multiple, narrow radiation beams and stereotaxis to deliver a high dose to an extracranial, relatively small, volumetric target in the body, in a single fraction or in a very small number of fractions ( $\leq 5$ ). Therefore, SBRT is a non-invasive method, which emphasizes both the precise localization and definition of the target volume, as well as the precise immobilization and set-up of the patient. In order to achieve the aforementioned, the contribution of advanced image-guided radiation therapy (IMRT) techniques, as well as systems-components, is considered very important to limit the movement of the patients and the internal organs too. As a result, SBRT, due to its high precision and the excellent results it provides, it has disseminated rapidly in the community to manage many disease sites that include: prostate tumors, pancreatic tumors, liver metastases, spinal metastases and non-small cell lung cancer.

## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Η Ακτινοθεραπεία ως Θεραπευτική Μέθοδος - Βασικές Αρχές

Ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) είναι η επιστήμη, η οποία μέσω της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στοχεύει στην θεραπεία ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα. Σκοπός της ΑΚΘ είναι η καταστροφή των νεοπλασματικών ιστών χωρίς την πρόκληση βλάβης ασύμβατης με τη ζωή, στους φυσιολογικούς ιστούς, που γειτνιάζουν και ακτινοβολούνται συγχρόνως. Για τον λόγο αυτό, απαιτείται αφενός μεγιστοποίηση της εναποτιθέμενης δόσης στον όγκο-στόχο στο σώμα του ασθενούς για τον τοπικό έλεγχο της νόσου, αφετέρου ελαχιστοποίηση της δόσης σε γειτονικές δομές έτσι ώστε η πιθανότητα κλινικά σημαντικής βλάβης, λόγω θανάτωσης κυττάρων υγιούς ιστού σε αυτές, να διατηρηθεί σε αποδεκτό επίπεδο. [1]

Η ακτινοθεραπεία είναι, μετά τις χειρουργικές επεμβάσεις, η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος αντιμετώπισης του καρκίνου και παρουσιάζει τη μεγαλύτερη επιτυχία. Ανάλογα με το επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα διακρίνεται σε ριζική, συμπληρωματική και ανακουφιστική ακτινοθεραπεία. [1,2]

#### 1.1. Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες

Ιοντισμός είναι η απόσπαση και η απομάκρυνση ενός ή περισσοτέρων ηλεκτρονίων εκτός του ατόμου, μετά την πρόσκρουση φωτονίων σ' αυτό. [1]

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία λαμβάνεται από φυσικά ή τεχνητά ραδιενεργά στοιχεία ή ισότοπα όπως και, από μηχανήματα μέσω κατανάλωσης ηλεκτρικής ενέργειας και, ανάλογα με την φύση της κατατάσσεται σε δυο κατηγορίες, την ηλεκτρομαγνητική και την σωματιδιακή. Συγκεκριμένα, ηλεκτρομαγνητικές είναι οι ακτινοβολίες που μεταφέρουν ενέργεια με μορφή ηλεκτρομαγνητικού κύματος με πολύ μικρό μήκος κύματος. Εκπέμπονται από γραμμικούς επιταχυντές και ραδιενεργά ισότοπα (Co-60). Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία διακρίνεται στη Χ και γ ακτινοβολία. Η διαφορά τους έγκειται στην προέλευση καθώς η ακτινοβολία Χ είναι εξωπυρηνικής προέλευσης ενώ η γ ακτινοβολία είναι πυρηνικής. [1] Από την άλλη πλευρά, οι σωματιδιακές ακτινοβολίες προέρχονται από τα σωματίδια α (πυρήνες ηλίου), τα σωματίδια β (ηλεκτρόνια), τα νετρόνια, τα Π-μεσόνια (πειραματικά), τα πρωτόνια. [1,2]

## 1.2. Μέθοδοι Ακτινοθεραπείας

Δύο βασικές μέθοδοι εφαρμόζονται στην κλινική ΑΚΘ, η εξωτερική ακτινοθεραπεία (τηλεθεραπεία) και η εσωτερική ακτινοθεραπεία (βραχυθεραπεία). Πιο αναλυτικά, τηλεθεραπεία είναι η ΑΚΘ που εφαρμόζεται με μηχανήματα παραγωγής ακτινοβολίας, ή με τη χρήση ραδιενεργών πηγών γ-ακτινοβολίας, και από απόσταση μεγαλύτερη των 10 cm της εστίας παραγωγής και της πάσχουσας περιοχής. Μέσω αυτής ακτινοβολείται ο όγκος και η μικροσκοπική υποκλινική νόσος περίξ αυτού, καθώς και οι επιχώριοι λεμφαδένες. Το ακτινοβολητέο πεδίο διαμορφώνεται μετά από σχεδιασμό θεραπείας με τη βοήθεια αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας, με τρισδιάστατη σύμμορφη τεχνική, ή με διαμορφούμενης έντασης δέσμη (IMRT-Intensity-Modulated Radiation Therapy). [1,3] Έπειτα, βραχυθεραπεία είναι η ΑΚΘ κλειστών πηγών για ενίσχυση της δόσης στο κέντρο του όγκου. Η πηγή ακτινοβολίας τοποθετείται επί της πάσχουσας περιοχής του σώματος ή εντός της κοιλότητας του πάσχοντος οργάνου (ενδοκοιλιακή) ή εντός της μάζας της νεοπλασματικής επεξεργασίας (ενδοϊστική). Μπορεί επίσης να είναι ενδοαυλική αλλά και ενδαγγειακή. [2]

Η εξωτερική ΑΚΘ αποτελεί τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο τρόπο χορήγησης της θεραπευτικής δόσης. Συνήθως χρησιμοποιούνται δέσμες ακτίνων-X, οι οποίες προέρχονται από γραμμικούς επιταχυντές, γιατί υπερτερούν σε σχέση με τις δέσμες ακτινοβολίας που προέρχονται από ραδιενεργές πηγές γ-ακτινοβολίας. Οι γραμμικοί επιταχυντές λειτουργούν με τρόπο αντίστοιχο με τη λυχνία ακτίνων-X. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούν ηλεκτρομαγνητικά κύματα υψηλής συχνότητας για να επιταχύνουν φορτισμένα σωματίδια (ηλεκτρόνια) μέσα σε έναν κυματοαγωγό. Αυτά τα υψηλής ενέργειας ηλεκτρόνια μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε άμεσα, είτε για την παραγωγή ακτίνων-X. Οι δέσμες ακτίνων-X έχουν συνήθως ενέργεια 6, 10 και 18 MV, ενώ οι δέσμες ηλεκτρονίων 6, 9, 12, 15 και 18 MeV. [3]

### 1.3. Βιολογική Δράση της Ακτινοβολίας

Η απόδοση της μεταφερόμενης ενέργειας μέσω της ηλεκτρομαγνητικής (φωτόνια) και σωματιδιακής (ηλεκτρόνια) ακτινοβολίας στην ακτινοβολούμενη περιοχή επιτυγχάνεται μέσω της πρόκλησης ιοντισμού των ατόμων και των μορίων της βιολογικής ύλης. [2] Πιο αναλυτικά, κατά την ακτινοβολία ενός βιολογικού υλικού παρατηρείται: καθυστέρηση της διαίρεσης των κυττάρων, απώλεια της ικανότητας διαίρεσης των κυττάρων, χρωμοσωμικές βλάβες, διαταραχές ενζυμικών λειτουργιών και διαταραχές της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών. Ωστόσο, πολλές κυτταρικές λειτουργίες μπορούν να συνεχιστούν παρά την ακτινοβολία (πχ νευρικός ιστός) η οποία μπορεί να έχει καταστρέψει μόνο την ικανότητα αναπαραγωγής. Αυτό, από ραδιοβιολογικής πλευράς, δημιουργεί νεκρά κύτταρα. [1] Ο τρόπος χορήγησης της ακτινοβολίας παίζει σημαντικό ρόλο στη δραστηριότητα πάνω στην έμβια ύλη αφού παρατηρείται ότι η μεσολάβηση μεγάλων χρονικών διαστημάτων μεταξύ δύο δόσεων έχει σαν αποτέλεσμα την πλήρη επιδιόρθωση των μη θανατηφόρων βλαβών. [2]

Επιπλέον είναι σημαντικό να αναφερθεί πως δεν είναι όλοι οι ιστοί το ίδιο ευαίσθητοι στην ακτινοβολία. Ο όρος ακτινοευαισθησία εκφράζει την ανταπόκριση του όγκου στην ακτινοβολία, δηλαδή το βαθμό και την ταχύτητα της καταστροφής του. Αναλυτικότερα η ακτινοευαισθησία των κυττάρων εξαρτάται από τη φάση του κυτταρικού κύκλου στην οποία βρίσκονται κατά τη στιγμή της ακτινοβολίας. Η ακτινοευαισθησία είναι ελάχιστη στη G0-φάση και μέγιστη στη G2 και μίτωση. Επιπλέον, η μειωμένη οξυγόνωση των ιστών (υποξεία) ελαττώνει την κυτταρική ακτινοευαισθησία. Τέλος, η κατανομή της απορροφούμενης ποσότητας ενέργειας από τους ιστούς εξαρτάται κυρίως από το είδος της ακτινοβολίας, δηλαδή αν είναι σωματιδιακή ή ηλεκτρομαγνητική, και από την ενέργεια αυτής. [1]

Στις συμβατικές μεθόδους ΑΚΘ, η κλασματοποίηση της δόσης είναι η συνηθέστερη τεχνική που χρησιμοποιείται για την αύξηση της δόσης στον όγκο-στόχο και παράλληλα την προστασία των υγιών ιστών που βρίσκονται σε επαφή ή γεινίαση με αυτόν. Με την τεχνική αυτή αυξάνεται η συνολικά εναποτιθέμενη δόση αλλά διαμοιράζεται σε έναν αριθμό συνεδριών (~30). Έτσι ενώ στους υγιείς ιστούς δίνεται η δυνατότητα να υπερκαλύψουν τις όποιες ακτινοπροκλητές βλάβες ανάμεσα σε δύο συνεδρίες, η συνολικά μεγαλύτερη εναποτιθέμενη δόση στον όγκο-στόχο οδηγεί σε καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου.

## 1.4. Τεχνικές Εξωτερικής Ακτινοθεραπείας

### 1.4.1. Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT)

Η σύμμορφη τρισδιάστατη ΑΚΘ (3D-CRT - 3D-Conformal Radiotherapy) επιτυγχάνει να προσαρμόσει την περιοχή υψηλής δόσης στον, με ακρίβεια, καθορισμένο όγκο-στόχο περιορίζοντας ταυτόχρονα τη δόση στους παρακείμενους υγιείς ιστούς. Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας ομοιόμορφης έντασης, το σχήμα των οποίων είναι τέτοιο που να προσαρμόζεται στον όγκο. Ο ακριβής καθορισμός των κατευθύνσεων των πολλαπλών δεσμών, του σχήματος του πεδίου ακτινοβολίας και του ποσοστού της δόσης που χορηγείται από κάθε δέσμη πραγματοποιείται από ειδικό λογισμικό του συστήματος σχεδιασμού ακτινοθεραπείας με τη βοήθεια δεδομένων που παρέχονται από τον αξονικό τομογράφο. Η δυνατότητα χορήγησης μεγαλύτερης δόσης στον όγκο-στόχο, με παράλληλη ελαχιστοποίηση των παρενεργειών, επιτυγχάνεται με τη χρήση εξατομικευμένων εκμαγείων διαμόρφωσης της δέσμης ακτινοβολίας ή ακόμη και με χρήση πολύφυλλων διαφραγμάτων (MLCs-Multileaf Collimators), τα οποία παρεμβάλλονται στη δέσμη τροποποιώντας την κατά τέτοιο τρόπο ώστε η ακτινοβολία να προσαρμόζεται στην περιοχή του όγκου-στόχου και παράλληλα, να μειώνεται το ποσοστό των συμπεριλαμβανόμενων φυσιολογικών ιστών. [3]

### 1.4.2. Ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (IMRT)

Η ακτινοθεραπεία με τη χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (IMRT-Intensity-Modulated Radiation Therapy) είναι μια εξελιγμένη τρισδιάστατη τεχνική η οποία έχει ως στόχο την ακόμα μεγαλύτερη μείωση της δόσης ακτινοβολίας στους φυσιολογικούς ιστούς και την αύξηση της δόσης στον όγκο-στόχο. [3] Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας διαμορφωμένα τόσο ως προς το σχήμα τους όσο και ως προς την έντασή τους. Η δόση ακτινοβολίας προσαρμόζεται στην τρισδιάστατη μορφή του όγκου, μεταβάλλοντας και ελέγχοντας την ένταση της δέσμης ακτινοβολίας. Η χωρική κατανομή της έντασης των πεδίων ακτινοβολίας και ο τρόπος με τον οποίο η κατανομή αυτή επιτυγχάνεται, καθορίζεται με χρήση εξελιγμένων αλγορίθμων βελτιστοποίησης και τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας.[1,3] Ο αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας διαφέρει από τον συμβατικό σχεδιασμό στο γεγονός ότι καθορίζεται εξ αρχής και με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα στον όγκο-στόχο και στους υγιείς ιστούς όσον αφορά την δόση ακτινοβολίας που



θα λάβουν και στη συνέχεια, από τον υπολογιστή του συστήματος σχεδιασμού καθορίζεται ο τρόπος με τον οποίο αυτή η κατανομή δόσης θα επιτευχθεί με τεχνικές βελτιστοποίησης. [3]

#### 1.4.3. Ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (VMAT)

Η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (VMAT-Volumetric Modulated Arc Therapy) αποτελεί μια προηγμένη μορφή της τεχνικής IMRT, στην οποία επιτρέπεται η ταυτόχρονη μεταβολή τριών παραμέτρων κατά τη διάρκεια χορήγησης της θεραπείας, δηλαδή της ταχύτητας περιστροφής του gantry, της μορφοποίησης των διαφραγμάτων θεραπείας (μέσω της κίνησης των MLCs) και του ρυθμού δόσης. Αποδείχθηκε ως μια νέα και αναδυόμενη τεχνολογία με ελευθερία επιλογής του αριθμού των δεσμών ακτινοβολίας και ορισμένων άλλων χαρακτηριστικών που την καθιστούν πιο αποτελεσματική και ταχύτερη όσον αφορά τον χρόνο θεραπείας και την απόδοση MUs (Monitor Units), την ικανότητά του να διαχέει χαμηλή δόση σε μια ευρεία περιοχή φυσιολογικού ιστού και την ικανότητα για παροχή σύνθετων θεραπειών με ομοεπίπεδες ή μη-ομοεπίπεδες, μονές ή πολλαπλές δέσμες. Η VMAT τεχνική ακτινοβολεί πάντα τον όγκο-στόχο περιστροφικά αλλά διαφορετικούς, κάθε φορά, υγιείς ιστούς ελαχιστοποιώντας τη δόση που λαμβάνει ο καθένας τους. Επίσης η χρήση τόξων στο σχεδιασμό θεραπείας μειώνει τη διακύμανση στην επιλογή προσανατολισμού δέσμης και απλοποιεί τη διαδικασία σχεδιασμού. [4]

#### 1.4.4. Στερεοταξία

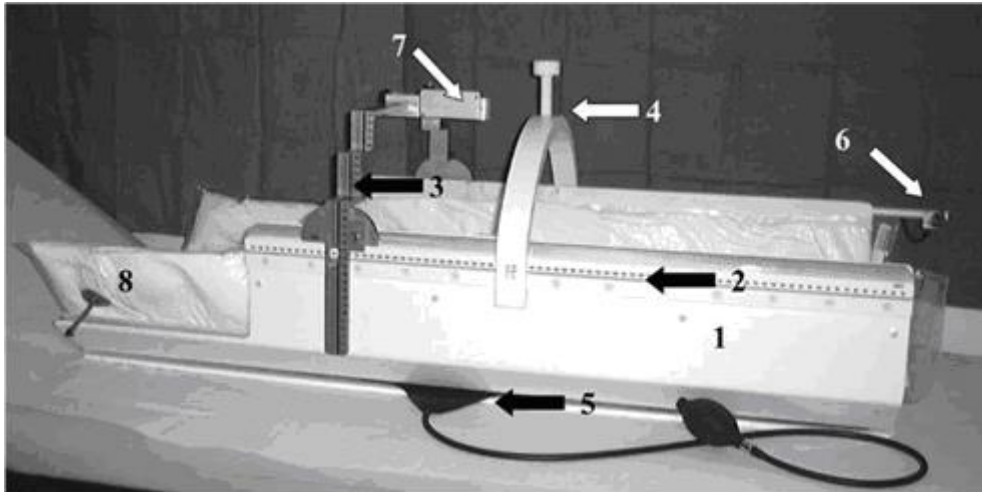
Η στερεοτακτική μέθοδος ακτινοθεραπείας και ακτινοχειρουργικής είναι μια νεότερη θεραπευτική μέθοδος στον κλάδο της ογκολογίας, που αποδεδειγμένα υπερέχει έναντι της συμβατικής μεθόδου ακτινοβολήσης, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με τελευταίες τεχνικές ακτινοβολήσης όπως το IMRT, ArcTherapy και VMAT. Χαρακτηρίζεται δε από ακτινοβολήση με ιδιαίτερα υψηλές δόσεις, συνήθως πολύ μικρών όγκων της τάξεως του εκατοστού, οι οποίες αποδίδονται σε μικρό αριθμό συνεδριών (1-5). [1]

## 2. Χαρακτηριστικά της Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας Σώματος (SBRT)

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT-Stereotactic Body Radiation Therapy) προήλθε από τις εξελίξεις στο πεδίο της ενδοκρανιακής στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής (SRS-Stereotactic Radiosurgery). [5,6] Η SBRT είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που σχετίζεται με την απόδοση υψηλής δόσης ανά συνεδρία σε έναν σχετικά μικρό ογκομετρικό στόχο. Ασφαλώς για να αποδοθεί μια τόσο υψηλή δόση, ένας υψηλός βαθμός συμμορφίας στον στόχο είναι απαραίτητος και επιπλέον, ο περιορισμός της δόσης στα OARs (Organs at Risk) πρέπει να είναι σημαντικός. [7] Αναλυτικότερα, η SBRT συνδυάζει πολλαπλές, πολύ λεπτές δέσμες ακτινοβολίας και στερεοταξία προκειμένου να αποδώσει μια υψηλή δόση σε έναν εξωκρανιακό, σχετικά μικρό, ογκομετρικό στόχο στο σώμα, σε μια μόνο συνεδρία ή σε πολύ μικρό αριθμό συνεδριών ( $\leq 5$ ). [7,8] Παρ' όλο που η SBRT δεν είναι εφαρμόσιμη σε κάθε κλινική περίπτωση (μεγάλοι όγκοι και κοντινές κρίσιμες δομές), η αφαιρετική δυνατότητα της Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας έχει εμφανίσει αυξημένο προ-κλινικό και κλινικό ενδιαφέρον για πολυάριθμα νεοπλάσματα. [7]

### 2.1. Ιστορική αναδρομή

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, ερευνητές του Ινστιτούτου Καρολίνσκα πρότειναν να εφαρμόσουν την ίδια αρχή της ενδοκρανιακής SRS, σε εξωκρανιακές περιοχές. Στην προσπάθεια να σταθεροποιήσει το σώμα του ασθενούς δημιουργήθηκε ένα στερεοτακτικό “πλαίσιο σώματος” (SBF-Stereotactic Body Frame) και καθιερώθηκε ένα κοινό σύστημα συντεταγμένων για όλο το σώμα. Το SBF αποτελείται από ένα άκαμπτο εξωτερικό κέλυφος για τον προσδιορισμό αναφορικών συντεταγμένων για την ευθυγράμμιση δέσμης ακτινοβολίας. Επιπλέον, αποτελείται από ένα εσωτερικό μαλακό κέλυφος (vacuum bags, vacuum pillows etc.) έτσι ώστε ο ασθενής να μπορεί να τοποθετηθεί πιο άνετα ενώ είναι πλήρως στερεωμένος σε σχέση με το εξωτερικό κέλυφος του SBF. [5]



*εικόνα 1: The Elekta stereotactic body frame (SBF). [9]*

Δεδομένου ότι το SBF μπορεί να τοποθετηθεί εύκολα και με ακρίβεια σε σχέση με τους άξονες δέσμης ενός σύγχρονου συστήματος γραμμικού επιταχυντή, οι αβεβαιότητες του set-up, όπως κατά την προσπάθεια ευθυγράμμισης των αξόνων δέσμης σε σχέση με τα σημάδια του δέρματος του ασθενούς, όπως συνήθως εφαρμόζεται στις συμβατικές θεραπείες, έχουν μειωθεί σημαντικά. Ωστόσο, οι ερευνητές εντόπισαν γρήγορα την παρουσία προβλημάτων λόγω των κινήσεων των εσωτερικών οργάνων, όπως η αναπνευστική κίνηση, οι καρδιακοί παλμοί, οι κινήσεις του εντέρου κ.λπ. Για τη διαχείριση τέτοιων κινήσεων, τα παθητικά μέσα εφαρμογής διατάξεων κοιλιακής συμπίεσης για τον περιορισμό των διαφραγματικών κινήσεων έχουν γίνει πλέον απαραίτητα εξαρτήματα για το SBF. [5]

Ξεκινώντας στις αρχές της δεκαετίας του 2000, οι ερευνητές στις ΗΠΑ άρχισαν να πειραματίζονται με εναλλακτικά μέσα εντοπισμού εσωτερικών όγκων-στόχων και διαχείρισης των κινήσεων του ασθενούς έναντι των άκαμπτων συστημάτων πλαισίου σώματος (SBF). Μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις ήταν η on-line απεικονιστική καθοδήγηση των kV X-ray Systems είτε εγκατεστημένα εντός της αίθουσας θεραπείας είτε μέσω μιας συσκευής on-board-imager (OBI) τοποθετημένης στον C-arm ενός τυπικού γραμμικού επιταχυντή. Με την ευθυγράμμιση των απεικονιστικών μελετών που αποκτήθηκαν πριν από τη θεραπεία με τις μελέτες απεικόνισης που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια της τυπικής διαδικασίας σχεδιασμού θεραπείας, οι συντεταγμένες ρύθμισης του ασθενούς (set-up) λαμβάνονται από τους αλγόριθμους συγχώνευσης και καταχώρισης εικόνας. Ουσιαστικά, το διαδικτυακό σύστημα απεικόνισης έχει χρησιμεύσει ως «εικονικό» σύστημα “πλαισίου σώματος” (body frame). Συνδύασε ιδανικά την ευθυγράμμιση υλικού/συσκευής με το set-up του ασθενούς σε μια ενιαία

διαδικασία που μείωσε περαιτέρω τις αβεβαιότητες σύνθετης ρύθμισης για θεραπείες SBRT. [5]

Σήμερα ο όρος SBRT περιγράφει μια φιλοσοφία για θεραπεία του καρκίνου, όχι απαραίτητα με χωροταξικές συντεταγμένες αλλά ουσιαστικά δίνοντας υψηλές ακριβείς δόσεις σε μια ή ολιγάριθμες συνεδρίες. Η σύγχρονη SBRT υιοθετεί στατικές, δυναμικές ή ογκομετρικές τεχνικές IMRT για να επιτύχει ελάττωση της δόσης και καλύτερη συμμορφία στην δόση.

## 2.2. Υποκλασματοποίηση

Ο όρος “στερεοτακτική” χρησιμοποιείται παρά το γεγονός ότι οι συνεδρίες είναι περισσότερες από μια, γιατί αποδίδεται στο πιο ακριβές set-up του ασθενούς με μικρότερα όρια στον όγκο-στόχο, κανένα από τα οποία δεν χρησιμοποιείται στην συμβατική κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία σώματος. [7]

Η SBRT είναι μια υποκλασματοποιημένη θεραπεία (>2.0 Gy ανά συνεδρία). Συνήθως η δόση αποδίδεται σε 1 έως 5 συνεδρίες με δόση 20 έως 60 Gy. [6] Ο όρος ablative, ιστορικά, αναφέρεται στα 10 Gy ανά συνεδρία. Πιο πρόσφατα όμως έχει διευρυνθεί και αναφέρεται σε κλασματικές δόσεις των 6 Gy. Οι μεγάλες κλασματικές δόσεις όχι μόνο επιτρέπουν γρηγορότερη ολοκλήρωση από την προβλεπόμενη ακτινοθεραπευτική πορεία και αυξημένη ευκολία στον ασθενή, αλλά επιπλέον προσφέρουν και βέβαια ραδιοβιολογικά οφέλη συγκριτικά με την συμβατική ακτινοθεραπεία. [7]

## 2.3. Κύρια χαρακτηριστικά

Τα κύρια χαρακτηριστικά της SBRT περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

(1) ακινητοποίηση που περιορίζει την κίνηση του ασθενούς, (2) ακριβής και αναπαραγώγιμη επανατοποθέτηση από την προσομοίωση στη θεραπεία, (3) περιορισμός της έκθεσης των φυσιολογικών ιστών σε υψηλές δόσεις μέσω της χρήσης πολλαπλών (π.χ. 10 ή περισσότερων) πεδίων ή/και περιστροφών μεγάλου γωνιακού τόξου με μικρά πεδία ανοίγματος, (4) αξιολόγηση και/ή διαχείριση της κίνησης των οργάνων, (5) στερεοτακτική καταχώριση (δηλαδή, μέσω fiducial markers) του όγκου-στόχου και του φυσιολογικού ιστού στο μηχάνημα χορήγησης θεραπείας και (6) αφαιρετική κλασματοποίηση υψηλής δόσης που χορηγείται στον ασθενή με ακρίβεια χιλιοστού. [10]

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος δίνει έμφαση στον ακριβή εντοπισμό του όγκο-στόχου, στο setup του ασθενούς και στην καθημερινή απεικονιστική καθοδήγηση. [7]

Η ανάπτυξη στην τοποθέτηση του ασθενούς και η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία οδήγησαν τους επαγγελματίες στον σχεδιασμό μικρότερων περιθωρίων γύρω από τον όγκο-στόχο. Παρομοίως η χρήση στατικών ακτίνων και τόξων έχει διευκολύνει ολόένα και περισσότερο τον σχεδιασμό της σύμμορφης θεραπείας μέσω του οποίου ο όγκο-στόχος είναι, με ακρίβεια, εφαρμοσμένος στα επιθυμητά όρια δόσης και οι γειτονικές δομές είναι καλά προστατευμένες από υψηλή ακτινική δόση. Επιπλέον σε σχέση με την συμβατική κλασματοποίηση, οι στερεοτακτικές τεχνικές περιλαμβάνουν λιγότερες συνεδρίες και οι δόσεις είναι συνήθως υποκλασματοποιημένες. [7]

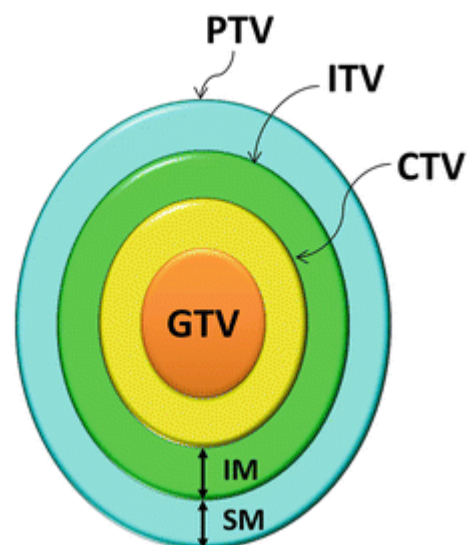
Το αποτέλεσμα από αυτήν την πιο ακριβή ακινητοποίηση και την μέθοδο παρακολούθησης είναι η χρήση μικρότερων θεραπευτικών ορίων. Τα επιπλέον όρια που σχεδιάζονται αντιστοιχούν σε αβεβαιότητες στο set-up του ασθενούς ή σε κίνηση. Στην συμβατική ΑΚΘ, τα όρια του PTV (Planning Target Volume) κυμαίνονται από 0.5-1.0 cm αναλόγως το κλινικό και το ανατομικό πλαίσιο, πέραν της πρόσθετης επέκτασης για μικροσκοπική ασθένεια. Ωστόσο, στην περίπτωση της στερεοτακτικής ΑΚΘ τα όρια αυτά είναι κυρίως 0.5 cm ενίοτε χωρίς PTV. Η χρήση μικρότερων ορίων PTV επιτρέπει την ενίσχυση της δόσης και οδηγεί σε μικρότερη έκθεση του υγιούς ιστού στην μέγιστη δόση και επομένως μειώνεται η πιθανότητα βλάβης χωρίς να διακυβεύεται ο έλεγχος της νόσου. [7]

**GTV: gross tumor volume**, defined as visible tumor volume in images

**CTV: clinical target volume**, defined as GTV + subclinical/invisible invasion

**ITV: internal target volume**, defined as CTV + IM (internal margin for organ motion)

**PTV: planning target volume**, defined as ITV + SM (setup margin for setup error)



εικόνα 2 [11]

Τα αποτελέσματα είναι επίσης εντυπωσιακά όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο της νόσου και τις αποδεκτές τιμές των μακροπρόθεσμων συνεπειών (late effects). Από βιολογική πλευρά το

κύριο χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί την SBRT από την συμβατική ΑΚΘ είναι η απόδοση υψηλών δόσεων σε μία ή ολιγάριθμες συνεδρίες το οποίο οδηγεί σε υψηλή βιολογική ενεργό δόση (effective dose). Η βασική αρχή της κλασματοποίησης στηρίζεται στα 4 «R» της ακτινοθεραπείας (repair, repopulation, redistribution and reoxygenation) και στην ενδογενή ραδιοευαισθησία. [7]

### 3. Τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην SBRT

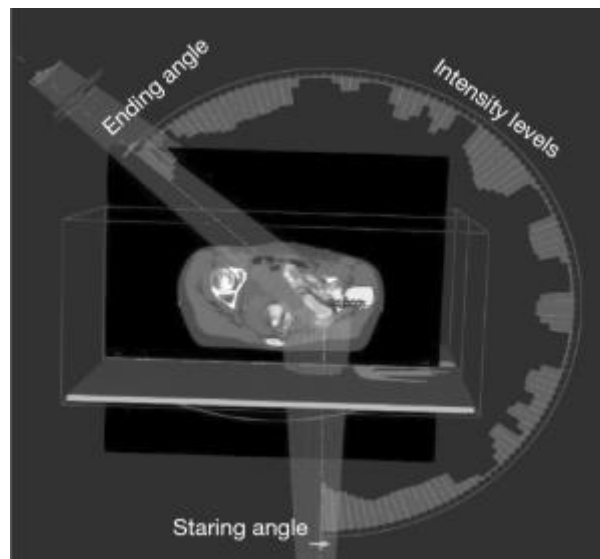
#### 3.1. C-Arm S-band γραμμικός επιταχυντής

Από τη δεκαετία του 1970, οι γραμμικοί επιταχυντές C-arm S-band κυριαρχούν στον τομέα της συμβατικής κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας. Από τη σχεδίασή του, το σύστημα αυτό διαθέτει ένα ενιαίο ισόκεντρο στο χώρο που ορίζεται ως το σημείο αναχαίτισης (I) του άξονα περιστροφής της κεφαλής (gantry) του C-arm. (II) του άξονα περιστροφής του κατευθυντήρα (collimator) και (III) του άξονα περιστροφής του κρεβατιού (couch). Χαρακτηριστική παράμετρος για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ενός γραμμικού επιταχυντή για την εκτέλεση θεραπειών SRS/SBRT, αποτελεί η ισοκεντρική ακρίβεια. Με την προσθήκη συστημάτων kV OBI (on-board-imager) στην κεφαλή (gantry) του C-arm, μπορεί να αποκτηθεί ογκομετρική CBCT (Cone-beam Computed Tomography) επιπλέον της επίπεδης απεικόνισης 2D kV, τα οποία διαθέτουν σημαντικά υψηλότερη αντίθεση και ανάλυση. Συνεπώς, το ισόκεντρο του συστήματος παροχής δέσμης πρέπει να συμπίπτει με το ισόκεντρο που ορίζεται από το σύστημα OBI. Στο πλαίσιο της εφαρμογής SBRT, ένα από τα κύρια ζητήματα ήταν πάντα η ακεραιότητα της χωρικής ακρίβειας και της ποιότητας απεικόνισης του OBI σε σχέση με το ισόκεντρο της δέσμης ακτινοβολίας. Επομένως, πρέπει να πραγματοποιούνται αυστηροί έλεγχοι διασφάλισης ποιότητας για να εξασφαλιστεί ότι το ισόκεντρο του συστήματος απεικόνισης συμπίπτει με αυτό του συστήματος παροχής δέσμης. Με την εισαγωγή και τις εξελίξεις του ψηφιακά ελεγχόμενου γραμμικού επιταχυντή (DC-linac), όπως αυτός που εφαρμόζεται στο πιο πρόσφατο σύστημα Varian TrueBeam, οι ανησυχίες σχετικά με την κακή ευθυγράμμιση του υλικού και την λανθασμένη βαθμονόμηση εξαλείφονται σε μεγάλο βαθμό. Η νέα γενιά συστημάτων DC-linac διαθέτει σύστημα ανάδρασης και αισθητήρα πολλαπλών επιπέδων που επιτρέπει τον έλεγχο υψηλής ευκρίνειας της ταχύτητας της κεφαλής (gantry), των γωνιών του κατευθυντήρα (collimator), του ρυθμού παλμού και των διακοπών ενέργειας δέσμης. [5]

Με ένα τέτοιο επίπεδο ελέγχου hardware, η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής θεραπεία (VMAT) με περιορισμένο αριθμό τόξων έχει γίνει συνήθης τρόπος για τις θεραπείες SBRT.

### 3.2. Τεχνική VMAT στην SBRT

Η τεχνική VMAT είναι μια σημαντική παρέκκλιση από τις πρώιμες τεχνικές του SBRT όπου χρησιμοποιείται συνήθως ένα "beam bouquet" στο οποίο πολλαπλές σταθερές 3D σύμμορφες δέσμες ή δέσμες διαμορφωμένης έντασης είναι συνήθως διατεταγμένες προς ένα μόνο ισόκεντρο, ελαχιστοποιώντας τη συνεισφορά της δόσης εισόδου/εξόδου από κάθε δέσμη, μειώνοντας έτσι τη δόση του φυσιολογικού ιστού κοντά στον στόχο. [5]



*εικόνα 3: Μια ομοεπιπεδη διάταξη δέσμης-τόξου για VMAT που είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο πρότυπο για SBRT. Να σημειωθεί ότι η ένταση της δέσμης ποικίλλει σε κάθε γωνία κατά τη διάρκεια της περιστροφής του gantry, όπως φαίνεται στο σχήμα. (VMAT, volumetric modulated arc therapy) [5]*

Ως προς τον τρόπο χορήγησης VMAT, το gantry περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή σε μια δέσμη τόξου, με το MLC να διαμορφώνει τα σχήματα του πεδίου ταυτόχρονα. Επιπλέον, οι ψηφιακά ελεγχόμενοι ρυθμοί παλμών δέσμης ποικίλλουν επίσης συνεχώς για να παρέχουν διαφορετικές εξόδους δέσμης σε κάθε γωνία ανά κάθε τμήμα που ορίζεται από το MLC. [5]

### 3.3. Τεχνική «4π»

Το πιο πρόσφατο σύστημα DC-linac (Digitally Controlled Linear Accelerator) διαθέτει επίσης τη δυνατότητα να περιστρέφει ταυτόχρονα τον collimator και το couch, με αποτέλεσμα τη λεγόμενη τεχνική «4π». Δεδομένου ότι το  $4\pi$  steradian είναι η μέγιστη στερεά γωνία στον τρισδιάστατο χώρο, ο όρος  $4\pi$  υποδηλώνει συμβολικά μια εξαντλητική αναζήτηση γωνίας δέσμης και βελτιστοποίηση παραμέτρων δέσμης στον χώρο αναζήτησης παράδοσης δέσμης ενός γραμμικού επιταχυντή C-arm. Στην πραγματικότητα, δεν είναι γενικά εφικτό για έναν



γραμμικό επιταχυντή ζώνης S C-arm να έχει πρόσβαση σε όλες τις γωνίες δέσμης που περιβάλλουν έναν ασθενή (για παράδειγμα, να παρέχει ένα στεφανιαίο τόξο για μια διάταξη ασθενούς σε ύπτια θέση, κ.λπ). Παρόλα αυτά, η ακτινοβολία δέσμης 4π αντιπροσωπεύει ένα ισχυρό εργαλείο αναδυόμενου SBRT με πρώιμες μελέτες που υπόσχονται εξαιρετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη δοσιμετρική εξοικονόμηση για πολλές θέσεις ασθένειας. Όσον αφορά τη βελτιστοποίηση του σχεδιασμού θεραπείας, η εγγενής ελευθερία που προσφέρει η παροχή 4π SBRT έχει προσφέρει άφθονες ευκαιρίες για μελλοντικές εξελίξεις σε γρήγορους υπολογισμούς και προσαρμοστικές θεραπείες, καθώς και αυτόματους ανιχνευτές σύγκρουσης κ.λπ. [5]

### 3.4. Robotic X-band linear accelerator

Σε αντίθεση με τους τυπικούς γραμμικούς επιταχυντές S-band C-arm, όπου ένα μόνο ισόκεντρο είναι η αρχή αναφοράς όλης της παροχής θεραπείας, το ρομποτικό σύστημα CyberKnife® X-band έχει -από την έναρξή του στα μέσα της δεκαετίας του 1990- την έννοια της μη ισοκεντρικής παράδοσης δέσμης FFF (Flattening Filter-Free). Λόγω της υψηλότερης ισχύος μικροκυμάτων ζώνης X (X-band) που είναι ικανή να επιταχύνει συσσωρευμένα ηλεκτρόνια, το σύστημα παραγωγής και μεταφοράς δέσμης ακτίνων X κατασκευάστηκε σε σημαντικά πιο συμπαγές μέγεθος σε σύγκριση με τον συμβατικό γραμμικό επιταχυντή ζώνης S. Ως αποτέλεσμα, ολόκληρο το σύστημα παραγωγής ακτίνων X μπορεί να τοποθετηθεί σε έναν ρομποτικό χειριστή που κινείται σαν βραχίονας, με πλήρη ελευθερία 6 βαθμών. Με εύκαμπτες κινήσεις των ακτίνων ακτινοβολίας, τα «μάτια» του συστήματος CyberKnife® είναι ένα ζεύγος στερεοσκοπικών σωλήνων ακτίνων X στο δωμάτιο και σχετικοί ανιχνευτές επίπεδης οθόνης, που επιτρέπουν την ακριβή ανίχνευση της κίνησης στόχου και την παρακολούθηση των ακτίνων ακτινοβολίας. Οι σωλήνες ακτίνων X είναι τοποθετημένοι στην οροφή της αίθουσας θεραπείας με δύο επίπεδους ανιχνευτές κάτω από το δάπεδο. Ένα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του CyberKnife® SBRT είναι η δυνατότητα παρακολούθησης και παράδοσης απόδοσης της θεραπείας σχεδόν σε πραγματικό χρόνο. Οι ακτίνες X kV συχνά εκτοξεύονται για να παρακολουθήσουν την κίνηση του ασθενούς και να ανιχνεύσουν τη θέση στόχου και οι ανιχνευόμενες μετατοπίσεις χρησιμοποιούνται για την ανάλογη προσαρμογή του ρομποτικού βραχίονα. [5]



*εικόνα 4: Απεικόνιση του πιο πρόσφατου ρομποτικού συστήματος CyberKnife® M6TM με το τριτογενές σύστημα MLC συνδεδεμένο στη θύρα εξόδου δέσμης. Η ταχεία δισδιάστατη στερεοσκοπική απεικόνιση επιτυγχάνεται από ένα ζεύγος εικόνων ακτίνων X στο δωμάτιο, όπως φαίνεται. [5]*

Για θεραπείες SBRT πνεύμονα, η παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο επιτυγχάνεται μέσω μιας λειτουργίας παρακολούθησης βάσει μοντέλου που ονομάζεται Synchrony™, όπου αναπτύσσεται ένα μοντέλο αναπνοής πριν από την απόδοση της θεραπείας, συσχετίζοντας τη θέση των οπτικών δεικτών (διόδους εκπομπής φωτός ή LED) που τοποθετούνται στο στήθος του ασθενούς, με τη θέση του στόχου που ανιχνεύεται από την απεικόνιση ακτίνων X kV. Με ένα καθιερωμένο μοντέλο αναπνοής, ο ρομποτικός χειριστής θα κινείται αντίστοιχα για να εκπέμπει ακτίνες ακτινοβολίας ακολουθώντας την καθοδήγηση των οπτικών δεικτών στο στήθος του ασθενούς.[5]

Δεδομένης της σταθερής τοποθέτησης των πλαισίων ανιχνευτών απεικόνισης kV στο δωμάτιο, όλες οι θεραπείες βασίζονται σε ένα ζεύγος ορθογώνιων εικόνων. Για το λόγο αυτό, χρειάζονται πολλαπλοί ( $n > 3$ ) ακτινοσκοπικών ιχνηθετών (fiducial markers) για τον προσδιορισμό των περιστροφικών μετατοπίσεων από τη σταθερή γεωμετρία και το οπτικό πεδίο των ανιχνευτών. Σε σύγκριση με το σύστημα 3D CBCT του συμβατικού γραμμικού επιταχυντή S-band, το μειονέκτημα της επίπεδης απεικόνισης 2D είναι η έλλειψη ογκομετρικών πληροφοριών και πληροφοριών αντίθεσης μαλακών ιστών. Ωστόσο, η 2D επίπεδη απεικόνιση έχει ένα σαφές πλεονέκτημα στην ανίχνευση υψηλής ταχύτητας, το οποίο είναι η επεξεργασία και η εντολή του ρομποτικού χειριστή να κινείται γρήγορα σύμφωνα με τις κινήσεις του στόχου που ανιχνεύονται ή οποιεσδήποτε άλλες απαιτούμενες διορθώσεις.[5]

### 3.5. SGRT (Surface Guided Radiation Therapy)

Τυπικά, η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT-Image-Guided Radiation Therapy) είναι απαραίτητο μέρος της καθημερινής ρύθμισης του ασθενούς SBRT και συνήθως εκτελείται με ενσωματωμένη αξονική τομογραφία κωνικής δέσμης (CBCT) που επιτρέπει τον ακριβή εντοπισμό του στόχου πριν από τη θεραπεία. Τα περισσότερα συστήματα IGRT, ωστόσο, δεν διαχειρίζονται την πιθανή μετατόπιση του ασθενούς κατά τη διάρκεια ολόκληρης της θεραπείας, η οποία αλλιώς αναφέρεται ως "ενδοκλασματική κίνηση" (intrafraction motion). Τα συστήματα IGRT που όντως αντιμετωπίζουν την ενδοκλασματική κίνηση συχνά περιλαμβάνουν την τοποθέτηση ακτινοσκοπιών ιχνηθετών (fiducials) ή ηλεκτρομαγνητικών αναμεταδοτών που απαιτούν επεμβατικές διαδικασίες και ακόμα, την χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας η οποία μπορεί να αυξήσει τον χρόνο θεραπείας ή την έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία. [12]

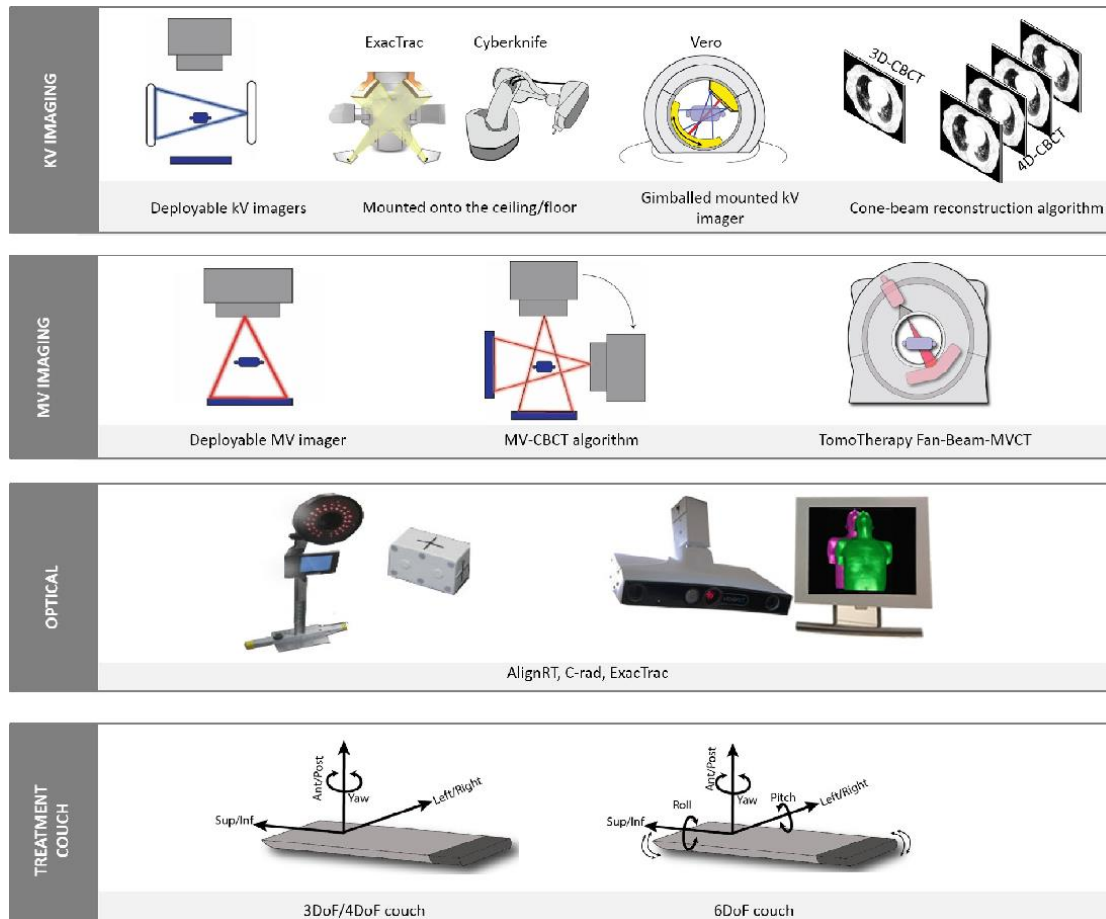
Η επιφανειακά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (SGRT) είναι μια τεχνική που χρησιμοποιεί μη ιονιστικό ορατό φως που κατευθύνεται σε μια διάταξη ασθενούς στη θέση θεραπείας για να δημιουργήσει μια τρισδιάστατη απόδοση επιφάνειας που μπορεί να αντιστοιχιστεί με την επιφάνεια αναφοράς του ασθενούς. Η επιφανειακά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία έχει επικυρωθεί για να βοηθήσει στο set-up του ασθενούς πριν από την έναρξη της θεραπείας σε καρκίνους του μαστού και άλλους καρκίνους. Η επιφανειακά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης, να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της επιφάνειας των ασθενών συνεχώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την ανίχνευση ενδοκλασματικής μετατόπισης του ασθενούς. Αυτή η μέθοδος παρακολούθησης της ενδοκλασματικής κίνησης δεν περιλαμβάνει πρόσθετη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας ή επεμβατική τοποθέτηση δεικτών για την παρακολούθηση του όγκου. Η SGRT είναι ένα πολύτιμο εργαλείο στην αρχική ρύθμιση του ασθενούς πριν από τη CBCT και στην ανίχνευση της κίνησης του ασθενούς κατά τη διάρκεια των θεραπειών SBRT που μπορεί να επιτρέψει τη μείωση του περιθωρίου (margin) χωρίς τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας ή επεμβατικών διαδικασιών. [12]

### 3.6. Pre-treatment IGRT και διαχείριση της κίνησης

Η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT) είναι η, βασισμένη στην εικόνα, καθοδήγηση της παροχής ακτινοθεραπείας και ένα υποσύνολο των στρατηγικών διαχείρισης κίνησης που εφαρμόζονται κλινικά για να βοηθήσουν στον μετριάσμό των σφαλμάτων που σχετίζονται με την κίνηση. [13]

Οι τεχνικές IGRT πριν από την θεραπεία και διαχείρισης κίνησης που διατίθενται, είτε στο εμπόριο είτε σε ερευνητική φάση, συνοψίζονται στην **Εικόνα 5**. [13]

Κάθε μια συσκευή κατηγοριοποιείται σε έναν από τους τέσσερις τομείς: 1) Απεικόνιση kV, 2) απεικόνιση MV, 3) οπτική απεικόνιση και 4) treatment couch. [13]



**Εικόνα 5:** Σύνοψη των τεχνικών διαχείρισης κίνησης που διατίθενται πριν από τη θεραπεία [13]

### 3.6.1. KV imaging

#### A) Conventional kV-imagers and 3D-CBCT

Οι συσκευές ακτινοσκοπικής απεικόνισης προσφέρονται ως βασικά εξαρτήματα για όλους σχεδόν τους γραμμικούς επιταχυντές (linacs). Τα περισσότερα linacs σχήματος C-arm διατίθενται με ανασυρόμενη πηγή kV και panel αντίχενυσης, που παρέχουν ακτινογραφική εικόνα της ανατομίας του ασθενούς με ανάλυση υποχιλιοστών, επιτρέποντας την ακριβή τοποθέτηση σε σχέση με μια διάταξη αναφοράς. Τα οστά και το μέταλλο (εμφυτευμένα fiducials) έχουν υψηλή αντίθεση, λόγω του υψηλού συντελεστή εξασθένησης, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως σημεία αναφοράς για την τοποθέτηση του ασθενούς, σε αντίθεση με τους

μαλακούς ιστούς που έχουν χαμηλή αντίθεση ορατότητας. [13] Οι εικόνες CT κωνικής δέσμης (CBCT - Cone-Beam-Computed-Tomography) μπορούν να δημιουργηθούν περιστρέφοντας το gantry (μαζί με τοποθετημένες συσκευές απεικόνισης kV on-board) γύρω από τον ασθενή. Συνεπώς, οι εικόνες 2D μπορούν να ανακατασκευαστούν σε τρεις διαστάσεις (3D-CBCT). [13,14] Σε σύγκριση με τις επίπεδες εικόνες kV, η CBCT προσφέρει μια πληρέστερη αξιολόγηση της παραμόρφωσης του ασθενούς, της περιστροφής, των αποστάσεων του όγκου από τα OAR και, το πιο σημαντικό, μεγαλύτερη αντίθεση των μαλακών ιστών. [13] Επιπλέον, ο βαθμός διαφοράς μεταξύ της ρύθμισης του ισόκεντρου μέσω 2D επίπεδων εικόνων και της CBCT είναι κατά μέσο όρο 5 mm. [14] Η CBCT πριν από την παροχή ακτινοβολίας μπορεί να διασφαλίσει την τοποθέτηση του όγκου-στόχου σε σχέση με το ισόκεντρο της θεραπείας. [14] Ωστόσο, η καθοδηγούμενη από CBCT, SBRT απαιτεί αυστηρό πρόγραμμα διασφάλισης ποιότητας για να επαληθευτεί ότι το ισόκεντρο CBCT είναι το ίδιο με το ισόκεντρο MV. [14] Συνοψίζοντας, η 3D-CBCT συνεπάγεται τη χρήση ακτινοσκοπικών εικόνων και περιστροφής gantry για τον υπολογισμό μιας τρισδιάστατης εικόνας που δείχνει την εσωτερική ανατομία του ασθενούς πριν από κάθε συνεδρία και επιτρέπει την απεικόνιση μιας σειράς γεωμετρικών αποκλίσεων, όπως αβεβαιότητες που σχετίζονται με την κίνηση. [13]

## B) 4D-CBCT

Η 4D-CBCT είναι η ανακατασκευή 2D προβολών με χρονική ανάλυση φάσης ή πλάτους. Η online 4D-CBCT έχει το πλεονέκτημα πως, συγκριτικά με την 3D-CBCT, παρέχει καθημερινές πληροφορίες κίνησης, όπως οπτικοποίηση βλαβών που βρίσκονται κοντά στις πλευρές ή στο διάφραγμα, που μπορεί να είναι μέσα στα θολά σημεία του 3D-CBCT και αναγνωρίζει τη μετατόπιση της γραμμής βάσης. Σε σύγκριση με την 3D CBCT, οι συμπληρωματικές πληροφορίες 4D-CBCT διατηρούν τα περιθώρια γύρω από τον στόχο μικρά και επίσης, μειώνουν τη μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών για την τοποθέτηση του ασθενούς. [13]

## Γ) 4D-CT

Η τετραδιάστατη υπολογιστική τομογραφία (4D-CT-Four-Dimensional Computed Tomography) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την εκτίμηση της εσωτερικής κίνησης των όγκων στη θωρακική και άνω κοιλιακή περιοχή που υπόκεινται σε SBRT. [14,15] Έρευνες

έχουν δείξει ότι η 4D-CT είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό του εσωτερικού όγκου στόχου (ITV - Internal Target Volume) για τον καρκίνο του πνεύμονα σταδίου I. Πριν από την 4D-CT εμφυτεύονται, μέσω ενδοσκόπησης, δείκτες με διάμετρο 2 mm κοντά στον όγκο (3-4 δείκτες για κάθε όγκο). Κατά τη διάρκεια της 4D-CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί οπτική παρακολούθηση της αναπνοής ή μπορούν οι ασθενείς να αναπνέουν ελεύθερα σε όλη την διαδικασία. Ο δείκτης που βρίσκεται πλησιέστερα στο κέντρο του όγκου χρησιμοποιείται για την RTRT (Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy). [15]

### 3.6.2. MV imaging

#### A) Electronic Portal imaging device (EPID)

Για τους περισσότερους γραμμικούς επιταχυντές τύπου C-arm, το EPID είναι ένα αναδιπλούμενο πάνελ που μπορεί να αναπτυχθεί σε διαφορετικές αποστάσεις και χρησιμοποιείται συνήθως ως εργαλείο διασφάλισης ποιότητας σε σύγχρονα linac για επαλήθευση της απόδοσης της θεραπείας. Η χρήση του στο beam-eye-view εκτιμάται ιδιαίτερα από τους κλινικούς γιατρούς, καθώς τόσο η εικόνα όσο και η θεραπευτική δέσμη MV μοιράζονται το ίδιο ισόκεντρο με την προβολή να έχει μικρότερη παραμόρφωση από μεταλλικά artefacts σε σύγκριση με την απεικόνιση kV. Το πρόβλημα με την απεικόνιση ακτίνων X MV είναι ότι τα φωτόνια υψηλής ενέργειας έχουν χαμηλή διαφοροποίηση πυκνότητας ιστού, με αποτέλεσμα την δημιουργία εικόνων 2D με χαμηλότερο λόγο αντίθεσης προς θόρυβο από τις εικόνες kV. [13]

#### B) Fan beam MV-CT with tomotherapy

Ως μέρος των τεχνικών IGRT που χρησιμοποιούνται πριν από τη θεραπεία, η fan beam MV-CT είναι διαθέσιμη στο ελικοειδές σύστημα Tomotherapy Hi-ART. Η δέσμη MV περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή με γρήγορο και ελικοειδή τρόπο, όπως θα έκανε μια ελικοειδής CT τρίτης γενιάς (δηλαδή περιστρέφονται τόσο ο σωλήνας ακτίνων X όσο και ο ανιχνευτής). Το Tomotherapy είναι το μόνο εμπορικό προϊόν, επί του παρόντος, που χρησιμοποιεί τη συσκευή απεικόνισης MV στη γεωμετρία στενής δέσμης ως συσκευή υπολογιστικής τομογραφίας. Το μήκος στην κεφαλουραία (CC-cranio-caudal) κατεύθυνση εξαρτάται από τον χρήστη, αλλά το οπτικό πεδίο στις άλλες κατευθύνσεις περιορίζεται στα 40

cm. Η δόση απεικόνισης MV-CT κυμαίνεται συνήθως από 1–3 cGy ανά σάρωση ανάλογα με το μήκος του ασθενούς που πρόκειται να απεικονιστεί. [13]

### Γ) MV-CBCT

Το MV-CBCT χρησιμοποιεί το EPID για να παρέχει ανακατασκευασμένες τρισδιάστατες εικόνες πριν από τη θεραπεία. [13]

#### 3.6.3. Οπτικός έλεγχος (Optical verification)

Επιπρόσθετα, έχουν αναπτυχθεί οπτικά συστήματα IGRT για την καθοδήγηση του set-up του ασθενούς. Οι συσκευές αυτές βασίζονται σε οπτικές κάμερες τοποθετημένες στο δωμάτιο που επαληθεύουν τη θέση του ασθενούς και εντοπίζουν μεγάλα σφάλματα ευθυγράμμισης. Κάποια από αυτά χρησιμοποιούν μια κάμερα υπερύθρων που χαρτογραφεί τα περιγράμματα της επιφάνειας του ασθενούς σε 6 μοίρες ελευθερίας χωρίς να χρειάζονται δείκτες, ενώ άλλα βασίζονται σε εξωτερικούς δείκτες που τοποθετούνται στο σώμα του ασθενούς. Τα τελευταία, προσφέρουν επίσης το πλεονέκτημα της ενσωμάτωσης με ένα σύστημα ακτινογραφικής απεικόνισης kV για την επαλήθευση της θέσης των εσωτερικών δεικτών πριν από τη θεραπεία, με σκοπό τη δημιουργία ενός μοντέλου συσχέτισης μεταξύ εξωτερικών και εσωτερικών δεικτών. [13]

#### 3.6.4. Robotic couch

Η επανατοποθέτηση του couch θεραπείας είναι μια σημαντική παρέμβαση που γίνεται πριν από τη θεραπεία και είναι στενά συνυφασμένη με τη χρήση καθοδήγησης εικόνας. Ο ασθενής τοποθετείται στο couch και ευθυγραμμίζεται χειροκίνητα σύμφωνα με σημεία αναφοράς, τατουάζ ή με δείκτες πάνω σε συσκευές ακινητοποίησης. Μετά την απεικόνιση, το couch μπορεί να ευθυγραμμιστεί εκ νέου για να ταιριάζει με την τρέχουσα θέση του ασθενούς με τη ρύθμιση αναφοράς. Η βέλτιστη ευθυγράμμιση απαιτεί διόρθωση 6D, για να ληφθεί υπόψη η εσωτερική κίνηση και η περιστροφή του ασθενούς ούτως ώστε να διευκολυνθούν οι μετατοπίσεις του ισοκέντρου. [13]

### 3.7. Intra-treatment IGRT και motion management

Αν και γενικά η αβεβαιότητα ρύθμισης (set-up) του ασθενούς λόγω κίνησης αποτελεί πρόβλημα σε κάθε είδους ακτινοθεραπεία, στην SBRT είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό λόγω της κρίσιμης ανάγκης για υψηλή αναπαραγωγιμότητα και ακρίβεια. Ενώ διάφορες περιοχές που αντιμετωπίζονται με SBRT είναι σχετικά σταθερές, δεδομένης της κατάλληλης εξωτερικής ακινητοποίησης (π.χ βλάβες στη σπονδυλική στήλη, ενδοκρανιακές θέσεις και βλάβες στερεωμένες σε οστικές δομές), όγκοι στον πνεύμονα, το ήπαρ, τα νεφρά, τα επινεφρίδια και το πάγκρεας κινούνται σημαντικά με την αναπνοή λόγω της αλληλεπίδρασής τους με τη διαφραγματική κίνηση. Οι στόχοι των σπλαχνικών οργάνων, όπως ο προστάτης και ο τράχηλος, υπόκεινται επίσης σε ενδοκλασματική κίνηση λόγω διακυμάνσεων στην πλήρωση της ουροδόχου κύστης και του ορθού.[10]

#### 3.7.1. Gating, Tracking, Inhibition

Για την μείωση της ενδοκλασματικής και διακλασματικής κίνησης μπορούν και πρέπει να χρησιμοποιηθούν τεχνικές ενεργητικής διαχείρισης κίνησης. Οι μέθοδοι για την αντιμετώπιση της κίνησης ενσωματώνουν σε γενικές γραμμές τρεις στρατηγικές: 1) Gating, 2) tracking (παρακολούθηση) και 3) inhibition (αναστολή). [10,16]

Η τεχνική Gating, η μέθοδος της κοιλιακής συμπίεσης και το breath-hold μοιράζονται έναν κοινό στόχο: την ελαχιστοποίηση της κίνησης του όγκου-στόχου σε σχέση με μια στατική δέσμη θεραπείας. [16]

#### A) Gating

Οι τεχνικές Gating γενικά ενσωματώνουν πληροφορίες από μια σάρωση 4D-CT και με βάση την αξιολόγηση της κίνησης του στόχου σε σχέση με το όργανο εντοπισμού της αναπνοής, η δέσμη ακτινοβολίας είναι ενεργή μόνο κατά την περίοδο της ελάχιστης κίνησης. [10] Το Gating λοιπόν, στοχεύει στην ελαχιστοποίηση της υπολειπόμενης αναπνευστικής κίνησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μέσω ενός παραθύρου πύλης που ορίζει ο χρήστης (συνήθως η φάση εκπνοής της αναπνοής). Αυτό επιτυγχάνεται με τη συνεχή παρακολούθηση της θέσης της επιφάνειας ή του όγκου με ένα σύστημα εντοπισμού, το οποίο με τη σειρά του ελέγχει τη δέσμη από τον γραμμικό επιταχυντή, έτσι ώστε να ενεργοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια του παραθύρου πύλης. Το παράθυρο της πύλης (gating window) πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο ώστε να επιτυγχάνονται αποτελεσματικοί χρόνοι θεραπείας και αρκετά μικρό ώστε να



επιτρέπει γεωμετρική ακρίβεια. Υπάρχουν τρεις προσεγγίσεις για την παρακολούθηση, η οποία ορίζεται ως οποιαδήποτε μηχανική παρέμβαση που στοχεύει στην ελαχιστοποίηση της διακύμανσης της ευθυγράμμισης δέσμης προς στόχο κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου: (1) Μετακίνηση της δέσμης (CyberKnife), (2) μετακίνηση του MLC (MLC tracking) και (3) μετακίνηση του couch. [16]

## B) Tracking

Οι τεχνικές παρακολούθησης (tracking) απαιτούν ενδοκλασματική απεικόνιση και είτε ένα εμφυτευμένο fiducial είτε έναν αξιολογήσιμο εξωτερικό surrogate δείκτη, αν και τεχνολογίες εντοπισμού όγκου χωρίς δείκτες βρίσκονται επίσης σε ανάπτυξη για πολλαπλές υποθέσεις και σε κλινική χρήση για επιλεγμένες βλάβες του πνεύμονα.[10]

## Γ) Inhibition

Η αναστολή (Inhibition) χρησιμοποιεί έναν αριθμό μεθόδων για τον περιορισμό της αναπνευστικής κίνησης, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής συμπίεσης και του breath-hold. [10]

### i) Κοιλιακή συμπίεση

Η μέθοδος της συμπίεσης εξακολουθεί να χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πρακτική για ασθενείς που δεν μπορούν να κρατήσουν την αναπνοή τους και στους οποίους δεν είναι διαθέσιμο το gating ή το tracking. Η υπολειπόμενη αναπνευστική κίνηση τυπικά κυμαίνεται από 5 έως 10 mm. [16] Η κοιλιακή συμπίεση μπορεί να εφαρμοστεί με διάφορες συσκευές για να περιορίσει μηχανικά την κίνηση της κοιλιάς κατά την αναπνοή. Εφόσον η εξαναγκασμένη ήρεμη αναπνοή μειώνει την αναπνευστική κίνηση, η κλιμάκωση της δόσης επιτρέπεται και είναι ευεργετική για τη θεραπεία SBRT. Σε σύγκριση με άλλες μορφές παρακολούθησης ασθενών, η χρήση κοιλιακής συμπίεσης διατηρεί τα πλεονεκτήματα ότι η εφαρμογή της είναι εύκολη και προσβάσιμη σε γραμμικούς επιταχυντές και μειώνει σημαντικά την κεφαλουραία κίνηση. Μια μορφή κοιλιακής συμπίεσης είναι ένα paddle που πιέζεται πάνω στην κοιλιά του ασθενούς, ακριβώς κάτω από τις πλευρές. Για αυτόν τον τύπο συστήματος, τα προϊόντα που διατίθενται στο εμπόριο για κοιλιακή συμπίεση είναι αρκετά, ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι τα κλινικά κέντρα έχουν επίσης σχεδιάσει τις δικές τους προσαρμοσμένες εξωτερικές

συσκευές συμπίεσης είτε για ερευνητικούς σκοπούς είτε για να ανταποκρίνονται στις δικές τους συγκεκριμένες ανάγκες. Παρά την κοιλιακή συμπίεση, οι ασθενείς μπορεί να εξακολουθούν να παρουσιάζουν κίνηση του άνω μέρους του σώματος. Ο πλήρης περιορισμός της θωρακικής κίνησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετριαστεί αυτό το πρόβλημα. Το σύστημα BodyFIX (Elekta, Medical Intelligence, Schwabmuenchen, Γερμανία) είναι μια συσκευή ακινητοποίησης ολόκληρου του σώματος, διπλού κενού στην οποία ο ασθενής τοποθετείται σε σακούλα κενού και το κάτω μέρος του σώματος, η κοιλιά και ο θώρακας του ασθενούς είναι τυλιγμένα σε διαφανές πλαστικό. Ο αέρας μεταξύ του πλαστικού, του ασθενούς και των μαξιλαριών κενού στη συνέχεια εκκενώνεται. [13]

## ii) Breath-hold

Το breath-hold μπορεί να εφαρμοστεί είτε μέσω προφορικών οδηγιών προς τους ασθενείς, είτε με χρήση τεχνολογίας που βοηθάει στο κράτημα της αναπνοής, όπως το σύστημα ABC από την Elekta. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν επαρκή πνευμονική λειτουργία και να μπορούν να συνεργάζονται με τις οδηγίες. [16] Οι συσκευές ελέγχου της αναπνοής στοχεύουν στον χειρισμό του μοτίβου αναπνοής του ασθενούς. Αλληλεπιδρούν άμεσα με τη ροή του αέρα του ασθενούς με μάσκες προσώπου ή περιορίζουν τη θωρακική κίνηση χρησιμοποιώντας συσκευές που εμποδίζουν την κίνηση της κοιλιάς. Εμπορικά προϊόντα που αλληλεπιδρούν άμεσα με τη ροή αέρα του ασθενούς μέσω του στόματος ή της μύτης είναι η συσκευή Active Breathing Coordinator (ABC) (Elekta AB, Στοκχόλμη, Σουηδία), που αναφέρθηκε και παραπάνω, και το SDX (Dyn'R, Τουλούζη, Γαλλία). Το ABC είναι μια συσκευή-σπιρόμετρο εξειδικευμένη στην πρακτική του ημι-εκούσιου κρατήματος της αναπνοής. Συνδέεται με μια βαλβίδα μπαλονιού που εμποδίζει τη ροή του αέρα του ασθενούς σε πολλά DIBH μέχρι να αποδοθεί η δόση, συνήθως απαιτούνται δύο ή τρεις αναπνοές για ολόκληρη τη χορήγηση. Το SDX είναι επίσης μια συσκευή σπιρόμετρο, ωστόσο ο ασθενής αναμένεται να κρατήσει την αναπνοή μόνος του με ένα ζευγάρι γυαλιά που παρέχουν οδηγίες ως οπτικό βοήθημα. Ο όγκος του εισαγόμενου αέρα καταγράφεται από έναν αισθητήρα ροής και μετατρέπεται σε αναλογικά σήματα. Τα σήματα αναλύονται από το λογισμικό SDX που ενεργοποιεί τη δέσμη του linac όταν οι καμπύλες αναπνοής του ασθενούς φτάσουν στη ζώνη κράτησης του breath-hold. [13]

### 3.7.2. RTRT (real-time tumor-tracking radiation therapy)

Η RTRT είναι μια gated ακτινοθεραπεία όπου η θεραπευτική δέσμη χορηγείται μόνο όταν ο εσωτερικός εμπιστευτικός δείκτης κοντά στον όγκο βρίσκεται εντός  $\pm 2$  mm από την

προγραμματισμένη θέση στο τέλος της εκπνοής. Στο σύστημα RTRT, τα αρχεία καταγραφής δημιουργούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια της παράδοσης της θεραπευτικής δέσμης για κάθε αναπνοή, εκτός εάν υπάρχει μετατόπιση της γραμμής βάσης ή η αναγνώριση του δείκτη είναι ανεπαρκής. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η παρακολούθηση του δείκτη σταματάει και η εγγραφή του στο αρχείο καταγραφής διακόπτεται. Μια συνεχής εγγραφή ορίζεται ως μια «συνεδρία» και έτσι κάθε συνεδρία καταγράφεται σε ένα αρχείο καταγραφής. [15]

### 3.7.3. Δυναμική παρακολούθηση MLC

Η δυναμική παρακολούθηση MLC (Multi-Leaf Collimator) λαμβάνει ένα σήμα θέσης όγκου και το ενσωματώνει με το MLC για να αναδιαμορφώσει το διάφραγμα σε πραγματικό χρόνο ως απόκριση στην ανιχνευόμενη κίνηση. Η παρακολούθηση MLC δεν είναι ακόμα διαθέσιμη στο εμπόριο αλλά έχει επιδειχθεί σε γραμμικούς επιταχυντές Varian, Elekta και Siemens. Μια μοναδική δυνατότητα που παρουσιάζεται από την παρακολούθηση MLC είναι η ικανότητα προσαρμογής στην παραμόρφωση ενός όγκου-στόχου, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί καλύτερα στο πλαίσιο MR-linac. [13]

### 3.7.4. Couch tracking

Το Couch tracking είναι μια άλλη μέθοδος προσαρμογής σε πραγματικό χρόνο που είναι διαθέσιμη για τον τυπικό γραμμικό επιταχυντή, όπου ένα σήμα εντοπισμού όγκου ανατροφοδοτείται για να ευθυγραμμιστεί εκ νέου το couch θεραπείας (δεν έχει εφαρμοστεί κλινικά). [13]

## II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 4. SBRT για ηπατικές μεταστάσεις

Το ήπαρ είναι ένα από τα πιο κοινά σημεία μεταστατικής νόσου από διάφορους τύπους καρκίνου. Η πιο συχνή μεταστατική βλάβη στο ήπαρ είναι από το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. [17,18] Οι ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα με πόνο και ανορεξία, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία. Επιπλέον, η πιο εκτεταμένη ηπατική νόσος μπορεί να προκαλέσει ηπατική δυσλειτουργία, περιορίζοντας τη συστηματική θεραπεία και αυξάνοντας τη θνησιμότητα. [18]

Όταν η μεταστατική νόσος περιορίζεται στο ήπαρ, δεδομένης της ικανότητας αυτού του οργάνου να αναγεννάται σχεδόν στον βέλτιστο όγκο του, η χειρουργική εκτομή αντιπροσωπεύει το πρότυπο περίθαλψης, επειδή σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση (ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 50%-60% και έως και 20% μπορεί να επιτύχει μακροπρόθεσμη επιβίωση χωρίς νόσο σε προσεκτικά επιλεγμένο ασθενή). Ωστόσο, περίπου το 70-90% των ηπατικών μεταστάσεων είναι μη εγχειρήσιμες λόγω τεχνικών δυσκολιών, δυσμενών παραγόντων όγκου ή συννοσηρότητας του ασθενούς. Συνεπώς, μια ασφαλής, αποτελεσματική εναλλακτική θεραπευτική επιλογή είναι απαραίτητη για αυτούς τους ασθενείς. [17,18] Η εισαγωγή σύγχρονων σχημάτων χημειοθεραπείας στην επαγωγική θεραπεία των μεταστάσεων του παχέος εντέρου στο ήπαρ επέτρεψε τη μείωση του μεγέθους της νόσου, ευνοώντας τη χειρουργική εκτομή και την επιβίωση. Από την άλλη πλευρά, η χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να επιδεινώσει την ηπατική λειτουργία και να αυξήσει το ποσοστό των υποτροπών. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει πολλαπλές τοξικές επιδράσεις στο υποκείμενο ηπατικό παρέγχυμα. [17]

Η ακτινοθεραπεία είναι μια καθιερωμένη ανακουφιστική μέθοδος ακόμα και για ασθενείς που παρουσιάζουν επώδυνη ηπατική μετάσταση, καθώς και ένα μόνο κλάσμα εξωτερικής ακτινοθεραπείας που απευθύνεται σε ολόκληρο το ήπαρ μπορεί να επιτύχει ουσιαστική ανακούφιση των συμπτωμάτων και βελτιωμένη ποιότητα ζωής στην πλειονότητα των ασθενών. Ωστόσο, για την εξάλειψη της μεταστατικής νόσου, οι συμβατικές τεχνικές ακτινοθεραπείας που θεραπεύουν μεγάλες περιοχές του ήπατος είναι σε μεγάλο βαθμό αναποτελεσματικές εξαιτίας της χαμηλής ανοχής του ήπατος σε ακτινοβολία υψηλής δόσης

καθώς υπάρχει κίνδυνος ηπατικής νόσου που προκαλείται από ακτινοβολία (Radiation-Induced Liver Disease, RILD). Το σύνδρομο RILD χαρακτηρίζεται από ανικτερικό ασκίτη με αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και των τρανσαμινασών του ήπατος, που εμφανίζεται δύο εβδομάδες έως 4 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία και μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.[17,18] Για να περιοριστεί το RILD, μελέτες έχουν δείξει ότι η ακτινοβολία ολόκληρου του ήπατος πρέπει να παραμείνει κάτω από 30–35 Gy με τα συμβατικά 2 Gy ανά κλάσμα. Στις ίδιες μελέτες έχει φανεί ότι, εκτός από τη συνολική δόση που λαμβάνει το ήπαρ, ο όγκος του ακτινοβολημένου ήπατος είναι ζωτικής σημασίας. Όταν ακτινοβολούνται μόνο τα δύο τρίτα του ήπατος, επιτρέπονται δόσεις έως και 35 Gy, ενώ όταν μόνο το ένα τρίτο του ήπατος ακτινοβολείται οι επιτρεπόμενες δόσεις αυξάνονται στα 50 Gy. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν τεκμηριωθεί σε αρκετές μελέτες κλιμάκωσης της δόσης. Δυστυχώς, η περαιτέρω κλιμάκωση της δόσης με τις συμβατικές τεχνικές ακτινοθεραπείας ενέχει τον κίνδυνο τραυματισμού γειτονικών κοιλιακών δομών, όπως το έντερο, το στομάχι, το χοληφόρο σύστημα και οι αγγειακές δομές. [19]

Με την εμφάνιση πιο εξελιγμένου λογισμικού σχεδιασμού θεραπείας και μεθόδων καθοδήγησης εικόνας τις τελευταίες δύο δεκαετίες, είναι πλέον δυνατά πιο αυστηρά εστιασμένα πεδία θεραπείας, επιτρέποντας παροχή υψηλότερων δόσεων σε λιγότερα κλάσματα για διακριτές μεμονωμένες ηπατικές βλάβες, ενώ παράλληλα δεν επηρεάζεται το ήπαρ. Με αυτόν τον συνδυασμό χωρικής ακρίβειας και χορήγησης υψηλών δόσεων ακτινοβολίας με SBRT, είναι εφικτό να επιτευχθούν σημαντικά ποσοστά ελέγχου του όγκου ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα την ακτινοβολία του περιβάλλοντος υγιούς ιστού, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο RILD. [18] Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) προσφέρει μια εναλλακτική, μη επεμβατική προσέγγιση στη θεραπεία της ηπατικής μετάστασης. Αποτελεί μια καλά ανεκτή και αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική αφαίρεση. [17,19]

Ο στόχος της SBRT είναι η παροχή υψηλής δόσης στον στόχο, παρέχοντας έτσι καλύτερο τοπικό έλεγχο του όγκου, ενώ περιορίζει τη δόση στον περιβάλλοντα υγιή ιστό, μειώνοντας έτσι τα ποσοστά επιπλοκών. Οι πρώιμες εφαρμογές της SBRT στις ηπατικές μεταστάσεις ήταν πολλά υποσχόμενες. Ενώ πολλά είναι τα δεδομένα που αποδεικνύουν την ασφάλεια της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας για ηπατικές μεταστάσεις, όλες οι θεραπείες SBRT πρέπει να εκτελούνται με προσοχή, δεδομένων των προκλήσεων της κίνησης των οργάνων και της χαμηλής ανοχής ακτινοβολίας του περιβάλλοντος ηπατικού παρεγχύματος. [19]

Η SBRT των ηπατικών μεταστάσεων ξεκινά με την επιλογή των ασθενών, ακολουθεί η προ-θεραπευτική απεικόνιση, ο σχεδιασμός της θεραπείας, η πιθανή τοποθέτηση fiducial markers, η απόδοση της θεραπείας και το follow-up. Τα πλάνα θεραπείας με SBRT είναι εξαιρετικά εξειδικευμένα για μεμονωμένους ασθενείς και διαφέρουν ανάλογα τη συσκευή θεραπείας που χρησιμοποιείται και τον τρόπο χειρισμού της κίνησης του όγκου. [19]

#### 4.1. Επιλογή ασθενών

Για τον εντοπισμό ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις, οι οποίες είναι υποψήφιες για SBRT, συνιστάται διεπιστημονική αξιολόγηση. Οι ασθενείς που γενικά θεωρούνται κατάλληλοι για SBRT ηπατικών μεταστάσεων είναι μη χειρουργήσιμοι με επαρκή ηπατική λειτουργία. Η παρουσία εξελισσόμενης ή μη θεραπευόμενης πρωτοπαθούς νόσου και εκτεταμένης μεταστατικής νόσου αποτελούν συνήθη κριτήρια αποκλεισμού. Ο αριθμός και το μέγεθος των βλαβών, και κατά συνέπεια ο όγκος και η λειτουργία του μη εμπλεκόμενου ήπατος που αντιμετωπίζεται, προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία για το ήπαρ λόγω του κινδύνου RILD. Μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοστεί διάφορα κριτήρια, συμπεριλαμβανομένων περιορισμών με βάση τον αριθμό των όγκων, το μέγεθος των όγκων, την εγγύτητα σε παρακείμενα όργανα και είτε τον όγκο ή το ποσοστό του φυσιολογικού ήπατος που λαμβάνει μια συγκεκριμένη δόση.

Πιο συγκεκριμένα λοιπόν, η SBRT ενδείκνυται όταν ο αριθμός των ηπατικών βλαβών είναι  $\leq 3$ , οι βλάβες έχουν μέγεθος  $\leq 3$  cm, η απόσταση της βλάβης από τα OAR είναι  $> 8$  mm, ο ελεύθερος ηπατικός όγκος  $> 1000$  cm<sup>3</sup> και υπάρχει καλή ηπατική λειτουργία.

Ωστόσο, οριακά ενδείκνυται και σε ασθενείς που μπορεί να έχουν μέτρια ηπατική λειτουργία, 4 ηπατικές μεταστάσεις, μέγεθος όγκων  $> 3$  και  $\leq 6$  cm, απόσταση από τα OAR  $> 5$  και  $\leq 8$  mm και ελεύθερος ηπατικός όγκος  $\geq 700$  cm<sup>3</sup>.

Τέλος, η SBRT αντενδείκνυται σε ασθενείς με  $\geq 5$  ηπατικές αλλοιώσεις, διάμετρο όγκων  $> 6$  cm, απόσταση από τα OAR  $\leq 5$  mm, ανεπαρκή ηπατική λειτουργία και ελεύθερο όγκο ήπατος  $< 700$  cm<sup>3</sup>.

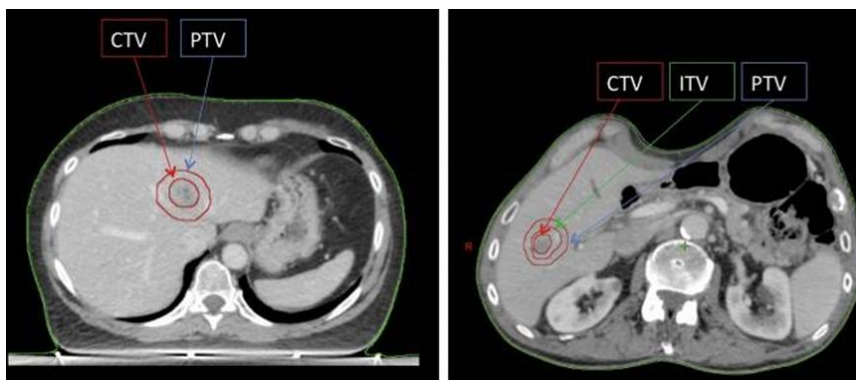
Οι περιορισμοί πρέπει να εφαρμόζονται προκειμένου να διασφαλιστεί ότι επαρκής όγκος υγιούς ηπατικού ιστού δεν ακτινοβολείται σε υψηλή δόση.

Η ηλικία δεν λαμβάνεται υπόψη στα κριτήρια επιλογής, καθώς ακόμη και ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν με ασφάλεια σε SBRT. Αυτή η μη επεμβατική και καλά

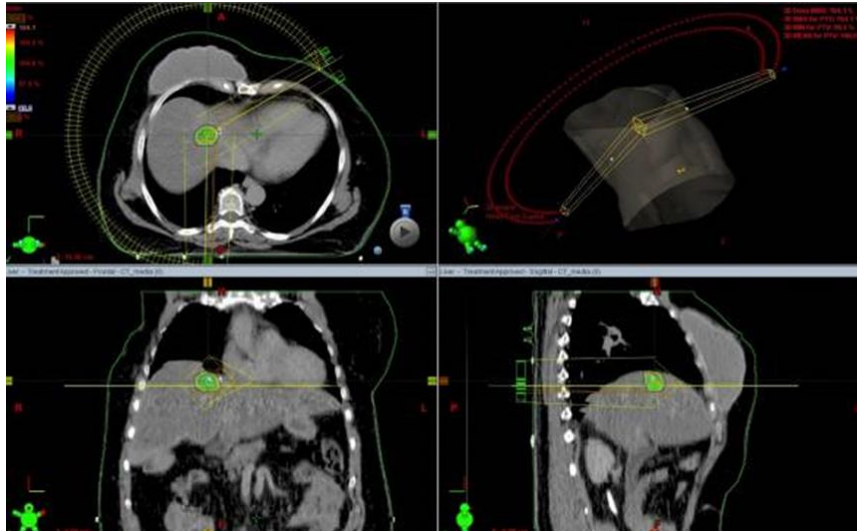
ανεκτή θεραπεία είναι μια καλή επιλογή για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση. [17,19]

#### 4.2. Καθορισμός του στόχου

Μόλις πραγματοποιηθεί η απεικόνιση πριν από τη θεραπεία, το GTV περιγράφεται στις εικόνες CT. Στη συνέχεια, μπορεί να οριστεί ένα CTV (Clinical Target Volume) που θα επιτρέψει τη συμπερίληψη των περιθωρίων με βάση τη μικροσκοπική επέκταση. Τα τυπικά περιθώρια CTV για μικροσκοπική επέκταση είναι 2–3 mm, αν και σε πολλές δημοσιευμένες περιπτώσεις δεν εφαρμόζεται συγκεκριμένο περιθώριο CTV. Τέλος, το PTV ορίζεται με την εφαρμογή περιθωρίων για να ληφθούν υπόψη τυχόν ανακρίβειες στο σύστημα. Το μέγεθος της επέκτασης του περιθωρίου PTV εξαρτάται από τον τύπο του χειρισμού κίνησης που χρησιμοποιείται. Συνήθως απαιτούνται πολύ μικρότερα περιθώρια, της τάξης του 1,5 mm, για συσκευές που παρακολουθούν την αναπνευστική κίνηση, σε αντίθεση με συσκευές που χρησιμοποιούν αντιστάθμιση κίνησης ή τη χρήση στερεοτακτικών πλαισίων, που απαιτούν μεγαλύτερα περιθώρια της τάξης των 5-10 mm. Στις μεθόδους περιορισμού της κίνησης εισάγεται το σφάλμα επειδή η κίνηση δεν εξαλείφεται ποτέ πλήρως με την κοιλιακή συμπίεση ή επειδή οι ασθενείς μπορεί να μην αναπαράγουν με ακρίβεια τα επίπεδα εισπνοής με προσεγγίσεις συγκράτησης της αναπνοής. [19] Προκειμένου να επιτευχθεί υψηλή ομοιόμορφη κατανομή δόσης με τη μέγιστη εξοικονόμηση οργάνων που διατρέχουν κίνδυνο, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί IMRT ή VMAT, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7. Η κατευθυνόμενη ακτινοθεραπεία με εικόνα (IGRT) θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από κάθε ημερήσια συνεδρία για τον έλεγχο της θέσης του ασθενούς και του όγκου. [17]



Εικόνα 6: Παραδείγματα οριοθέτησης όγκων- στόχων για SBRT ήπατος. [17]



Εικόνα 7: Παράδειγμα ηπατικών μεταστάσεων SBRT με τεχνική VMAT. [17]

### 4.3. Set-up ασθενών

Κατά τη διάρκεια της SBRT οι ασθενείς τοποθετούνται στο couch σε ύπτια θέση. Προκειμένου να επιτευχθεί ακριβής παροχή ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο, η θέση του ασθενούς πρέπει να αναπαράγεται κατά τη διάρκεια όλων των διαγνωστικών εξετάσεων προ της θεραπείας και όλων των συνεδριών θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με SBRT ήπατος απαιτούν πολυφασική ελικοειδή αξονική τομογραφία με ενισχυμένη αντίθεση για να επιτρέψει τον εντοπισμό του όγκου-στόχου. Σε αυτήν λαμβάνονται σαρώσεις πάνω και κάτω από την περιοχή ενδιαφέροντος σε εκπνοή, εισπνοή και ελεύθερη αναπνοή. Η απεικόνιση MRI και FDG-PET εκτελούνται επίσης συχνά, με στόχο την ακριβή καταγραφή του όγκου με περιοχές ενίσχυσης και υπερμεταβολικής δραστηριότητας, αντίστοιχα, για τον καλύτερο εντοπισμό της έκτασης της μικροσκοπικής επέκτασης της νόσου.[18,19] Κατά τη φάση της προσομοίωσης απαιτούνται όλες οι συσκευές ακινητοποίησης που προσφέρονται από τις σύγχρονες τεχνολογίες προκειμένου να μειωθεί η κίνηση των οργάνων και να μεγιστοποιηθεί η επαναληψιμότητα και η ακρίβεια κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας.[17] Οι τρέχουσες μέθοδοι αντιμετώπισης της κίνησης του όγκου μπορεί να ονομάζονται περιοριστικές ή αντισταθμιστικές κινήσεις. Μπορεί να περιλαμβάνουν τη βοήθεια μιας συσκευής συμπίεσης της κοιλιάς ή να πραγματοποιούνται με την τεχνική breath-hold. [19] Επιπλέον, μπορούν να πραγματοποιηθούν σαρώσεις 4D-CT για να ληφθούν λεπτομέρειες σχετικά με την κίνηση του όγκου κατά την αναπνοή. Η παρακολούθηση του όγκου σε πραγματικό χρόνο επιτυγχάνεται με τη χρήση συστημάτων παρακολούθησης της αναπνευστικής κίνησης, τα οποία συγχρονίζουν τη διανομή δόσης με την κίνηση του στόχου που προκύπτει από την αναπνοή, χωρίς να χρειάζεται να διακοπεί η θεραπεία ή να μετακινηθεί ο ασθενής. Όταν χρησιμοποιείται



παρακολούθηση της κίνησης του όγκου σε πραγματικό χρόνο, fiducial markers (or seeds) πρέπει να εμφυτεύονται στον όγκο του ήπατος για να επιτρέπεται η καταγραφή της κίνησης του κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ακτινοσκοπικοί ιχνηθέτες (fiducial markers) τυπικά εμφυτεύονται διαδερμικά μέσω καθοδήγησης CT ή καθοδήγησης με υπερήχους. Για ιδανική παρακολούθηση μεταφορικής και περιστροφικής κίνησης, πρέπει να τοποθετηθούν 3-5 ακτινοσκοπικοί ιχνηθέτες σε μη ομοεπίπεδη γεωμετρία μεταξύ τους. Η θεραπεία πραγματοποιείται γενικά μια εβδομάδα περίπου μετά την εμφύτευσή τους. [18,19]

#### 4.4. Δοσιμετρία και Κλασματοποίηση της θεραπείας

Το ήπαρ είναι ένα όργανο που φαίνεται ικανό να δέχεται υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, εφόσον δεν ακτινοβολείται μεγάλος όγκος υγιούς ηπατικού ιστού. Μια ποικιλία προσεγγίσεων δοσιμετρίας έχει εφαρμοστεί για την θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων με SBRT. Αυτές οι προσεγγίσεις συνήθως περιλαμβάνουν τη διασφάλιση ότι ένας συγκεκριμένος όγκος ή ποσοστό υγιούς ιστού λαμβάνει λιγότερη από μια καθορισμένη δόση. Η κλασματοποίηση της δόσης θεραπείας θα καθορίσει επίσης τη δόση που μπορεί να ανεχθεί το φυσιολογικό ήπαρ. Η παλαιότερη από αυτές τις προσεγγίσεις προέρχεται από μια κοινή μελέτη του Πανεπιστημίου του Κολοράντο και του Πανεπιστημίου της Ιντιάνα, η οποία συνέστησε τουλάχιστον 700 cm<sup>3</sup> υγιούς ηπατικού ιστού να λαμβάνουν λιγότερο από 15 Gy σε 3 κλάσματα. [19] Πολλές έρευνες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι είναι ασφαλές να χορηγηθούν 60 Gy σε τρία κλάσματα των 20 Gy χρησιμοποιώντας τεχνικές SBRT για ασθενείς με μία έως τρεις διακριτές ηπατικές μεταστάσεις και επαρκή ηπατική λειτουργία, εφόσον 700 mL μη εμπλεκόμενου φυσιολογικού ήπατος λαμβάνουν συνολικά λιγότερο από 15 Gy δόση. Αυτό το δοσολογικό σχήμα αποφέρει υψηλό ποσοστό ελέγχου του όγκου LC (Local Control) στο ένα έτος, έως και 95% . [18,20] . Για βλάβες μεγαλύτερες από 3 cm, η κλιμάκωση της δόσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά μέχρι 75 Gy σε 3 κλάσματα. [17]

Η SBRT παρέχει καλό OS (Overall Survival) και LC για μεταστατικές ηπατικές βλάβες. Υψηλότερες δόσεις SBRT (BED10  $\geq$  100 Gy) και μικρότεροι όγκοι όγκου (< 40 cm<sup>3</sup>) σχετίζονται με βελτιωμένα LC και OS. Οι ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από CRC (Colorectal Cancer), μαστούς και γυναικολογικούς πρωτοπαθείς όγκους τείνουν να έχουν καλύτερο OS σε σύγκριση με τους τύπους πρωτοπαθούς όγκου του πνεύμονα και του παγκρέατος, αλλά αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί σε προκατάληψη επιλογής ή διαφορές στη βιολογία και τη χρήση συστημικής θεραπείας. [18]

#### 4.5. Πιθανές επιπλοκές - Τοξικότητες

Ενώ η SBRT των ηπατικών μεταστάσεων έχει τη δυνατότητα να παράγει RILD, υπάρχουν πολύ λίγες κλινικές αναφορές RILD μετά από SBRT. Μικρές επιπλοκές, ιδιαίτερα διαδεδομένες στις πρώιμες εφαρμογές SBRT, περιλαμβάνουν ναυτία, απώλεια όρεξης, εμετό, πυρετό και ρίγη. Βαθμού 2 επιπλοκές όπως ασκίτης και αυξημένη δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, μαζί με επιπλοκές Βαθμού 3 συμπεριλαμβανομένης της γαστρίτιδας, της αυξημένης γ-γλουταμυλοτρανσεράσης, της εξασθένησης και της τοξικότητας του δέρματος έχουν εμφανιστεί περιστασιακά. Η απουσία υψηλού βαθμού επιπλοκών, ωστόσο, θα πρέπει να θεωρείται ως συνέπεια του προσεκτικού σχεδιασμού θεραπείας και των προσεκτικών σχημάτων δόσεων παρά ως ένδειξη για πιο επιθετική θεραπεία. Οι γειτονικές κρίσιμες δομές, ειδικά εκείνες των κοντινών φυσιολογικών ιστών, όπως το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο, είναι επίσης πιθανές θέσεις για επιπλοκές. Αυτές οι εμπειρίες καταδεικνύουν την ανάγκη για προσεκτικό σχεδιασμό και χορήγηση θεραπείας για τον περιορισμό της ακτινοβολίας αυτών των εξαιρετικά ευαίσθητων γειτονικών φυσιολογικών ιστών. [19]

## 5. SBRT για μεταστάσεις στην Σπονδυλική Στήλη

Η Σπονδυλική στήλη (ΣΣ) είναι μια από τις πιο κοινές μεταστατικές εστίες από καρκίνο και προσδίδει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.[26] Οι μεταστάσεις στην ΣΣ μπορούν να προκαλέσουν σοβαρό πόνο και δυνητικά να θέσουν σε κίνδυνο νευρικές δομές, όπως είναι ο νωτιαίος μυελός και η ιππουρίδα.[10] Για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πολλοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της κατάστασης απόδοσης και του προσδόκιμου ζωής. Η χειρουργική επέμβαση είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις συμπίεσης της σπονδυλικής στήλης και είναι η μόνη μέθοδος που μπορεί να προσφέρει άμεση ανακούφιση από αυτή την πάθηση. Ωστόσο, η ΑΚΘ αποτελεί θεραπεία εκλογής για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν επεμβατικές διαδικασίες ή για ασθενείς στους οποίους αυτές οι διαδικασίες θα οδηγούσαν σε μη αποδεκτή νοσηρότητα. [5] Η ΑΚΘ, με ή χωρίς χειρουργική παρέμβαση, προσφέρεται στις περισσότερες περιπτώσεις μεταστάσεων σπονδυλικής στήλης για να ανακουφίσει τον πόνο και να αποτρέψει τυχόν νευρολογικές επιπλοκές. Παρ' όλα αυτά, η ποσότητα της ακτινοβολίας που μπορεί να αποδοθεί είναι περιορισμένη λόγω της μειωμένης ανεκτικότητας του νωτιαίου μυελού και της ιππουρίδας. Η SBRT είναι μια αναδυόμενη τεχνική για την ΣΣ που παρέχει ένα μέσο για την απόδοση μιας ablative δόσης ακτινοβολίας σε 1-5 κλάσματα σε σπονδυλικές μεταστάσεις, ενώ παράλληλα προστατεύει τον νωτιαίο μυελό από τοξικότητες. Η SBRT ως μια νέα μη επεμβατική θεραπευτική επιλογή για μεταστάσεις στην ΣΣ, προσφέρεται είτε για πρωτογενή θεραπεία, είτε για μετεγχειρητική θεραπεία ή, ακόμα για επαναακτινοβολία μεταστάσεων της σπονδυλικής στήλης.[10] Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος είναι σε θέση να δημιουργήσει απότομες διαβαθμίσεις δόσης γύρω από το νωτιαίο μυελό για να ελαχιστοποιήσει τη δόση σε αυτόν ώστε να εμπίπτει σε ασφαλείς παραμέτρους, ενώ δίνει ablative δόσεις ακτινοβολίας στους νεοπλασματικούς ιστούς, ακόμη και όταν τέτοιοι στόχοι βρίσκονται σε απόσταση μερικών χιλιοστών από κρίσιμες ανατομικές δομές. Αυτό είναι εφικτό χάρη στην έλευση της τεχνολογίας καθοδηγούμενης εικόνας η οποία παρέχει, σχεδόν σε πραγματικό χρόνο, επαλήθευση του στόχου σε τρισδιάστατο χώρο, επιτρέποντας εξαιρετικά ομοιόμορφα πλάνα ακτινοβολίας που βελτιώνουν την ακρίβεια της θεραπείας. [14]

### 5.1. Επιλογή ασθενών

Για μεταστατικούς όγκους, η SBRT σπονδυλικής στήλης υπόσχεται να προσφέρει πλεονεκτήματα σε σχέση με τα συμβατικά ανακουφιστικά σχήματα ακτινοθεραπείας.

Οι ασθενείς που εξετάζονται για αυτό το είδος θεραπείας θα πρέπει να πληρούν ορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, τα οποία περιγράφονται παρακάτω: [10,16]

### **Κριτήρια εισαγωγής ασθενών για SBRT**

- Όγκος στην ΣΣ καταγεγραμμένος από CT ή MRI.
- Ιστολογική επιβεβαίωση νεοπλασματικής νόσου.
- Μοναχική ή ολιγομεταστατική νόσος ή νόσος μόνο των οστών σε ασθενείς, κατά τα άλλα, υψηλής απόδοσης.
- Ο μακροσκοπικός όγκος-στόχος να απέχει ιδανικά περισσότερο από 2mm από τον νωτιαίο μυελό και χωρίς ενδείξεις για upfront χειρουργείο.
- Αποτυχία προηγούμενης συμβατικής ακτινοθεραπείας.
- Σοβαρή υπολειπόμενη νόσος ή θεωρείται υψηλός ο κίνδυνος υποτροπής μετά την επέμβαση.
- Περιορισμένος αριθμός σπονδυλικών μεταστάσεων (συνήθως  $\leq 2-3$  επίπεδα σπονδυλικής στήλης).
- Άρνηση του ασθενούς ή ιατρικές συννοσηρότητες που αποκλείουν τη χειρουργική επέμβαση.
- Δυνατότητα παραμονής στην συσκευή ακινητοποίησης για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Κλίμακα Karnofsky  $> 40-50$ .

### **Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών**

- Η παρουσία συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή σημαντική διαταραχή του νωτιαίου σωλήνα.
- Ιππουριδική συνδρομή που απαιτεί χειρουργική επέμβαση.
- Αστάθεια της σπονδυλικής στήλης ή νευρολογικό έλλειμμα που προκύπτει από οστική συμπίεση νευρικών δομών.
- Σημαντικό ή εξελισσόμενο νευρολογικό έλλειμμα.
- Ασθενής ανίκανος να ξαπλώσει (δηλαδή, να ανεχθεί τη θεραπεία).
- Εξωτερική ακτινοθεραπεία στην ίδια περιοχή εντός 3 μηνών πριν από την SBRT.

## 5.2. Καθορισμός του στόχου

Η αναγκαία προϋπόθεση για την SBRT στην ΣΣ είναι η ικανότητα να αποδώσουμε μια ablative δόση ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο σύμφωνα και να πετύχουμε μια απότομη ελάττωση (fall-off) της δόσης, πέρα από την περιοχή θεραπείας. Συγκεκριμένα, ο σχεδιασμός της θεραπείας πρέπει να μεγιστοποιεί την κάλυψη της δόσης του στόχου και, ταυτόχρονα να αποφεύγονται οι τοξικότητες στους γύρω υγιείς ιστούς. Οι συγχωνευμένες εικόνες προσομοίωσης αξονικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του όγκου και των OARs. Στις κρίσιμες δομές (Organs At Risk, OARs) περιλαμβάνεται ο νωτιαίος μυελός, η ιππουρίδα και ο νωτιαίος σάκος. [10,16]

Για τον σχεδιασμό της θεραπείας, δεδομένου ότι γίνονται προσπάθειες για να κατευθύνεται η δόση ακτινοβολίας μακριά από το νωτιαίο μυελό στο SBRT για σπονδυλικές μεταστάσεις, χρησιμοποιείται τυπικά η IMRT. Για τη διαμόρφωση περιγράμματος στόχου, πρώτα οριοθετείται το GTV και στη συνέχεια το CTV για να καλύψει πιθανές περιοχές υψηλού κινδύνου μικροσκοπικής νόσου που δεν είναι διαφορετικά ορατές με απεικόνιση. Στη συνέχεια, ένα μικρό περιθώριο 1,5-2 mm εφαρμόζεται στο CTV ως όγκος στόχου σχεδιασμού (PTV). Αυτό το περιθώριο χρησιμεύει για να ληφθούν υπόψη οι διακυμάνσεις στη θέση του ασθενούς λόγω του υπολειπόμενου σφάλματος set-up και της ενδοκλασματικής κίνησης, καθώς και τα διάφορα μικρά μηχανικά σφάλματα στον υπολογισμό και στη χορήγηση της δόσης. Ουσιαστικά, η δοσολογία στο PTV διασφαλίζει ότι οι στόχοι της χορήγησης θεραπείας επιτυγχάνονται. Ωστόσο, τα όρια δόσης που ορίζονται στον νωτιαίο μυελό και/ή στην ιππουρίδα είναι υψίστης σημασίας έναντι της κάλυψης του στόχου, καθώς ο σκοπός είναι να είναι ασφαλείς. Επομένως, ανάλογα με την έννοια του PTV για τον στόχο, εφαρμόζεται επίσης ένα περιθώριο ως προς το OAR που είναι ο νωτιαίος μυελός, το οποίο μπορεί να είναι μια επέκταση 1,5-2 mm από τον νωτιαίο μυελό. Οι περιορισμοί στον νωτιαίο μυελό είναι στη διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Είναι γεγονός πως ακόμη και οι μικρές κινήσεις μπορούν να επηρεάσουν την πραγματική δόση που χορηγείται στον νωτιαίο μυελό και, ως εκ τούτου, ο καθορισμός ορίων δόσης σε αυτόν συν το περιθώριο είναι μια πιο συντηρητική πρακτική. Ο νωτιαίος μυελός συνήθως δεν μπορεί να αναγνωριστεί εύκολα σε μια αξονική τομογραφία, αλλά μπορεί να περιγραφεί με τη βοήθεια της σύντηξης της μαγνητικής τομογραφίας στην αξονική τομογραφία σχεδιασμού θεραπείας. [10]

### 5.3. Set-up ασθενών

Παρόλο που υπάρχει ελάχιστη κίνηση της ΣΣ λόγω αναπνοής (η φυσιολογική κίνηση του νωτιαίου μυελού είναι <0,5 mm προς όλες τις κατευθύνσεις), η άκαμπτη σταθεροποίηση της δεν είναι εύκολα εφικτή. Οι ανάγκες για αυστηρή ακινητοποίηση σώματος είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την SBRT σπονδυλικής στήλης, καθώς απόκλιση της θέσης στην τοποθέτηση του όγκου ακόμη και ενός ή δύο χιλιοστών μπορεί δυνητικά να αυξήσει την δόση στον νωτιαίο μυελό και συνεπώς τον κίνδυνο για μυελοπάθεια που μπορεί να προκληθεί από τον υπερδοσιασμό του νωτιαίου μυελού.[10,16,26] Συγκεκριμένα, ο ασθενής ακινητοποιείται αρχικά σε ύπτια θέση σε ένα σχεδόν άκαμπτο σύστημα ακινητοποίησης (όπως για παράδειγμα το Elekta BodyFIX) που έχει αποδείξει αναπαραγωγιμότητα εντός 1,2 mm και 0,9° με 95% σιγουριά. Άλλες συσκευές ακινητοποίησης περιλαμβάνουν εξατομικευμένο λίκνο και στερεοτακτικά πλαίσια σώματος.[12] Η επαναληψιμότητα της θέσης του ασθενούς τόσο στον άξονα μετατόπισης όσο και στον άξονα περιστροφής χρησιμοποιώντας αυτό το σύστημα ακινητοποίησης ολόκληρου του σώματος διπλού κενού έχει τεκμηριωθεί καλά. Το κομβικό σημείο για ασφαλή απόδοση θεραπείας στην ΣΣ με SBRT είναι να επαληθευτεί η θέση του όγκου-στόχου ενώ ο ασθενής έχει ακινητοποιηθεί πριν την απόδοση της θεραπείας και να έχει διασφαλιστεί ότι ο στόχος είναι στην ίδια θέση με αυτή που ήταν κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού της θεραπείας. [10,16] Κάποιες τεχνικές επαλήθευσης εικόνας περιλαμβάνουν CBCT, CT-on-rails και παρακολούθηση Cyberknife. [26] Η προσομοίωση για τους σκοπούς του σχεδιασμού ακτινοθεραπείας χρησιμοποιεί CT με πλάτος τομής 1 mm. Την ίδια ημέρα με την προσομοίωση αξονικής τομογραφίας, ο ασθενής έχει μαγνητική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό (T1-weighted and T2-weighted images) για σκοπούς συγχώνευσης εικόνας. Ο στόχος της απεικόνισης MRI ή/και CT-μυελογράμματος είναι να διασφαλίσει ότι το περίγραμμα του νωτιαίου μυελού είναι όσο το δυνατόν ακριβέστερο. Τέλος, η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι οριοθετεί με ακρίβεια την επέκταση της νόσου των μαλακών ιστών πέρα από το οστικό σπονδυλικό τμήμα. [10,16]

### 5.4. Δοσιμετρία και κλασματοποίηση της θεραπείας

Έχει αναφερθεί ένα εύρος συνολικής δόσης και αριθμού κλασμάτων για SBRT σπονδυλικής στήλης, συχνά ανάλογα με την κλινική κατάσταση (τύπος όγκου, προηγούμενη ακτινοθεραπεία ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση), την εγγύτητα του όγκου στις νευρικές δομές, τον αριθμό των διαδοχικών σπονδυλικών σωμάτων που υποβάλλονται σε θεραπεία

(τυπικά όχι περισσότερα από τρία) και την άνεση του γιατρού με θεραπευτικά σχήματα μεμονωμένων έναντι πολλαπλών κλάσματος. Τα κύρια σχήματα κλασματοποίησης περιλαμβάνουν SBRT ενός κλάσματος που κυμαίνεται από 16 Gy έως 24 Gy ή υποκλασματοποιημένα σχήματα που αποτελούνται κυρίως από 30 Gy έως 35 Gy σε πέντε κλάσματα, 24 Gy σε δύο κλάσματα και 24 έως 27 Gy σε τρία κλάσματα. [16,26] Προς το παρόν, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ένα σχήμα έναντι ενός άλλου. Αυτές οι δόσεις είναι κάπως αυθαίρετες, καθώς είναι η δόση στο νωτιαίο μυελό που διακυβεύει την κάλυψη PTV και η δόση του όγκου στη διεπαφή νωτιαίου μυελού-PTV μπορεί να είναι ο καθοριστικός παράγοντας σε σχέση με τον κίνδυνο τοπικής αποτυχίας. [16] Οι εκτιμήσεις περιλαμβάνουν τον κίνδυνο συμπίεστικού κατάγματος σπονδύλου (έως 39% κίνδυνος με μεμονωμένα κλάσματα) και τον όγκο θεραπείας, καθώς οι πολύ μεγάλοι όγκοι μπορεί να απαιτούν 4-5 κύκλους κλασμάτων. Τα μεμονωμένα κλάσματα των 15 Gy είναι αποτελεσματικά, ωστόσο μπορεί να συνδεθούν με αυξημένες τοξικότητες όπως συμπίεστικό κάταγμα σπονδύλου (VCF-Vertebral Compression Fracture), έξαρση του πόνου και μυελοπάθεια. Η κλασματοποίηση μπορεί να μειώσει τα παραπάνω, η συνήθης πρακτική είναι μια πορεία 24–28 Gy σε 2 κλάσματα ή 30 Gy σε 4 κλάσματα για μεγαλύτερους όγκους, για να διατηρηθεί ένας αποδεκτός κίνδυνος κατάγματος 10%. [26]

### 5.5. Τοπικός έλεγχος (LC) και αποτελέσματα

Η χορήγηση υψηλών βιολογικών αποτελεσματικών δόσεων (BED-Biologically Effective Dose) ακτινοθεραπείας με SBRT ακριβώς στη σπονδυλική στήλη αποφέρει παρατεταμένο τοπικό έλεγχο μαζί με ανακούφιση από τον πόνο (περισσότεροι από 1000 όγκοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με SBRT με εξαιρετικά ποσοστά τοπικού ελέγχου από 46-92% και ανακούφισης από τον πόνο). [16] Για τα άτομα με ολιγομεταστατική νόσο, η SBRT γνωστής νόσου μπορεί να παρατείνει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη και ενδεχομένως να καθυστερήσει την είσοδο στην επόμενη σειρά συστηματικής θεραπείας. Στο μετεγχειρητικό πλαίσιο, η νευρολογική κατάσταση διατηρείται μέσω βελτιώσεων στον τοπικό έλεγχο μετά την SBRT. Επιπλέον, μετά από προηγούμενη ακτινοθεραπεία της σπονδυλικής στήλης, είναι μια μέθοδος ασφαλούς υποχώρησης των ίδιων ή παρακείμενων τμημάτων, ενώ ελαχιστοποιείται η δόση σε κρίσιμες νευρολογικές δομές. [26] Τα νεοπλάσματα που παραδοσιακά θεωρούνταν ότι είναι ραδιοανθεκτικές (νεφρικό καρκίνωμα, μελάνωμα, σάρκωμα) καταδεικνύουν ανεπαρκή ποσοστά ελέγχου του όγκου με τις συμβατικές τεχνικές ακτινοθεραπείας, ενώ φαίνεται πως η

SBRT μπορεί να ξεπεράσει αυτή την ραδιοαντίσταση. Ειδικά στο νεφρικό καρκίνωμα, ο τοπικός έλεγχος σε 1 έτος έχει αναφερθεί ότι είναι μεγαλύτερος από 80%. Η θεραπεία των δευτερογενών μεταστάσεων με SBRT σπονδυλικής στήλης αποδίδει ευνοϊκό τοπικό έλεγχο σε ποσοστό 80-95%. Τέλος, τα ποσοστά ελέγχου στα 2 χρόνια εξακολουθούν να είναι υψηλότερα από ό,τι με τη συμβατική παρηγορητική ακτινοθεραπεία. [26]

## 5.6. Πιθανές επιπλοκές - Τοξικότητες

Μικρές οξείες ή υποξείες μη νευρολογικές και νευρολογικές επιπλοκές έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SBRT για μετάσταση στη σπονδυλική στήλη. Ωστόσο, πιο σοβαρές επιπλοκές που παρατηρούνται σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν συμβατική παρηγορητική ακτινοθεραπεία στη σπονδυλική στήλη, μπορεί να εμφανιστούν μετά από SBRT. Σοβαρές μη νευρολογικές επιπλοκές, όπως θανατηφόρα νέκρωση οισοφάγου και βρογχική στένωση, έχουν παρατηρηθεί μετά από SBRT της σπονδυλικής στήλης. [10] Αν και σπάνια μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν SBRT για μετάσταση στη σπονδυλική στήλη, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μυελοπάθεια που προκαλείται από ακτινοβολία, η οποία είναι μια από τις πιο επίφοβες επιπλοκές στην ακτινολογική ογκολογία. Αυτή η επιπλοκή μπορεί να είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς κατανόησης της ανοχής του νωτιαίου μυελού και/ή κακής τεχνικής. [10,16] Η υψηλή δόση μονοκλασματικής SBRT έχει συσχετιστεί με υψηλότερο ποσοστό VCF (συμπιεστικό κάταγμα σπονδύλου). Τόσο η συμβατική ακτινοθεραπεία όσο και η SBRT αύξησαν την οστική πυκνότητα στους 3 και 6 μήνες. Ειδικά στις οστεολυτικές μεταστάσεις, η SBRT αύξησε την οστική πυκνότητα ενώ η συμβατική RT όχι. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την ασφάλεια του SBRT της σπονδυλικής στήλης, ειδικά όπου λαμβάνεται υπόψη το κάταγμα του σπονδυλικού σώματος. [26]



## 6. SBRT για Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer- NSCLC)

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος σε άνδρες και γυναίκες, αλλά αποτελεί την πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο, αντιπροσωπεύοντας πάνω από το ένα τέταρτο των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Κάθε χρόνο αναφέρονται πάνω από 200.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα εκ των οποίων περίπου το 85%-87% είναι μη μικροκυτταρικοί καρκίνοι του πνεύμονα (NSCLCs), που είναι ο κυρίαρχος ιστολογικός τύπος. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι επίσης νόσος των ηλικιωμένων (περίπου το ένα τρίτο των ασθενών είναι 75 ετών), με πολλούς ασθενείς να παρουσιάζουν σημαντικές συννοσηρότητες λόγω ηλικίας ή καπνίσματος. [27,28]

Η χειρουργική επέμβαση είναι επί του παρόντος η τυπική θεραπεία για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο και έχει ως αποτέλεσμα 5ετή ποσοστά επιβίωσης 60-70%. [27,28] Περίπου το 25% των ασθενών με NSCLC πρώιμου σταδίου δεν είναι υποψήφιοι για λοβεκτομή, την προτιμώμενη χειρουργική επέμβαση, λόγω σοβαρών ιατρικών συνοδών νοσημάτων. [27]

Η ακτινοθεραπεία, και ειδικότερα η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT), συνιστάται σε ασθενείς που κρίνονται ιατρικά μη χειρουργήσιμοι, είτε λόγω συννοσηρότητας είτε λόγω άρνησης χειρουργικής επέμβασης. Η SBRT έχει γίνει πλέον το πρότυπο φροντίδας σε πρώιμο στάδιο ιατρικά μη χειρουργήσιμου NSCLC, με εξαιρετικά ποσοστά τοπικού ελέγχου (LC-Local Control) που αναφέρεται ότι υπερβαίνουν το 90%. [27,28,29]

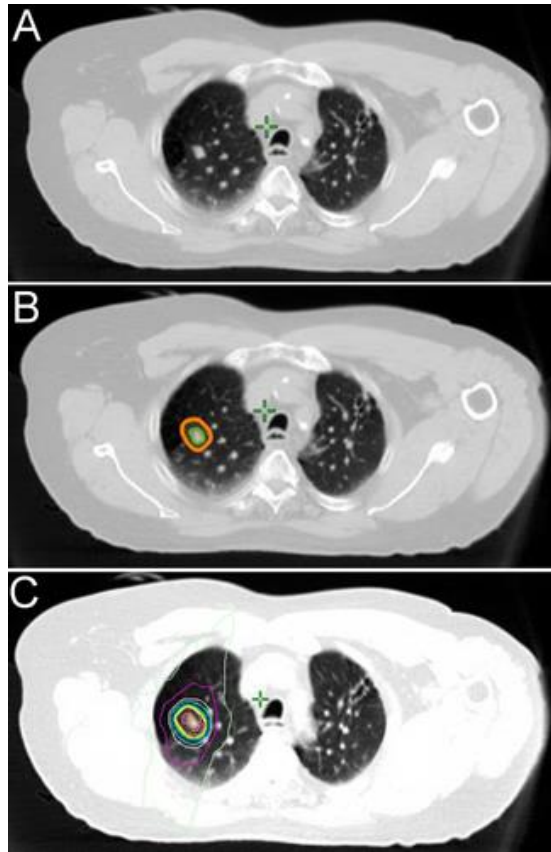
### 6.1. Επιλογή ασθενών

Ασθενείς με ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση μεταστατικών κακοήθων όγκων εντός του πνεύμονα ή του πρωτοπαθούς NSCLC είναι κατάλληλοι για θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν μετρήσιμη νόσο, το πολύ 3 όγκους-στόχους (lung tumor targets) στον πνεύμονα και η μέγιστη διάμετρος των όγκων να είναι κάτω από 5 cm. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές NSCLC που επιλέγονται είτε έχουν ιατρικά μη χειρουργήσιμη νόσο είτε δεν επιθυμούν χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, υποβάλλονται σε θεραπεία ασθενείς με μεταστατικούς όγκους και με προσδόκιμο ζωής  $\geq 6$  μήνες. Ωστόσο, όσοι έχουν ιστορικό προηγούμενης ακτινοθεραπείας θώρακα δεν είναι επιλέξιμοι. [30]

## 6.2. Καθορισμός του στόχου

Για τον προγραμματισμό της αξονικής τομογραφίας σχεδιασμού στην περιοχή των πνευμόνων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αναπνευστική κίνηση η οποία δεν γίνεται να υπερβαίνει το 1 cm. Για τον προγραμματισμό απαιτούνται διορθώσεις ετερογένειας. Συγκεκριμένα, το GTV σχεδιάζεται σε παράθυρα των πνευμόνων χωρίς επέκταση για πιθανή μικροσκοπική νόσο. [31] Για να μειωθεί στο μέγιστο η τοξικότητα των ιστών και να διασφαλιστεί η ακρίβεια της εφαρμογής, σήμερα χρησιμοποιείται τετραδιάστατη υπολογιστική τομογραφία (4D-CT) για την εξάλειψη των επιπτώσεων της αναπνευστικής κίνησης. Στη συνέχεια, τα περιθώρια PTV ελαχιστοποιούνται, και τα σφάλματα set-up μεταξύ των συνεδριών διορθώνονται χρησιμοποιώντας CT κωνικής δέσμης (CBCT). [32] Εάν λοιπόν χρησιμοποιηθεί τετραδιάστατη αξονική τομογραφία 4D-CT (δηλ. CT που ταξινομεί τις εικόνες σε αναπνευστικές φάσεις) για την αξιολόγηση της κίνησης του όγκου, τότε πρέπει να δημιουργηθεί ένας εσωτερικός όγκος-στόχος (ITV) για να ληφθεί υπόψη η αναπνευστική κίνηση ακολουθούμενη από μια περιφερική επέκταση PTV 5 mm. [31] Εάν δεν χρησιμοποιηθεί 4D-CT, τότε για τον όγκο στόχο σχεδιασμού (PTV), στο CTV προστίθενται περιθώρια ασφαλείας 5 mm προς όλες τις κατευθύνσεις. [30,31]

Τέλος, τα όργανα σε κίνδυνο (OAR) συμπεριλαμβανομένου του νωτιαίου μυελού, των αμφοτερόπλευρων πνευμόνων, της τραχείας, του θωρακικού τοιχώματος, του βραχιονίου πλέγματος, της καρδιάς και του οισοφάγου πρέπει εξίσου να σχεδιαστούν στην αξονική. [32]



*Εικόνα 8: (Α) Ασθενής με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου I στον δεξιό άνω λοβό. (Β) Ένα PTV (πορτοκαλί) σχεδιάστηκε με την προσθήκη περιθωρίων 5 mm στο GTV (πράσινο). (C) Πλάνο SBRT για τη θεραπεία του όγκου στόχου σχεδιασμού αλλά και για τον περιορισμό της δόσης στις γύρω φυσιολογικές δομές. Η 100% ισοδοσιακή γραμμή εμφανίζεται με κίτρινο χρώμα, συμμορφώνεται με το PTV με dose fall-off. [27]*

### 6.3. Set-up ασθενών και συστήματα ακινητοποίησης

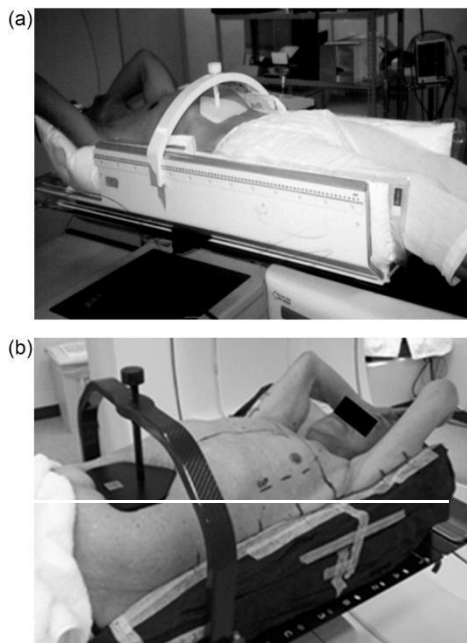
Η απεικόνιση και η διαχείριση της αναπνευστικής κίνησης, ειδικά για έναν κινούμενο στόχο, όπως ο όγκος του πνεύμονα, διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην επίτευξη της υψηλής συμμορφίας της δόσης.

Ειδικές συσκευές ακινητοποίησης και επαλήθευσης έχουν αναπτυχθεί για τη μείωση των αβεβαιοτήτων του set-up. Η χρήση της αξονικής τομογραφίας κωνικής δέσμης (CBCT) παρέχει τρισδιάστατες πληροφορίες για τη θέση του ασθενούς, οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την καθοδήγηση της ακτινοθεραπείας υψηλής ακρίβειας του όγκου του πνεύμονα. Επίσης, η τεχνική του ενεργού ελέγχου της αναπνοής (active breathing control, ABC) έχει χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της αναπνευστικής κίνησης. Η χρήση του ABC έχει αναφερθεί ότι έχει πλεονεκτήματα στην προστασία των πνευμονικών ιστών μειώνοντας την αναπνευστική κίνηση και την πυκνότητα των πνευμόνων. Για να οριστεί το κατώφλι/όριο του ABC, ο ασθενής καλείται να πάρει μια βαθιά αναπνοή κατά την οποία μετράται ο μέγιστος όγκος εισπνοής. Το κατώφλι του breathhold ορίζεται στα 3/4 της μέγιστης εισπνοής για κάθε

ασθενή. Οι ασθενείς μπορούν να απελευθερώσουν το διακόπτη ελέγχου όταν αισθάνονται ότι δεν αντέχουν άλλο. Απαιτείται η αναπνευστική κίνηση του όγκου με ABC να είναι μικρότερη από 3 mm όπως εκτιμάται με ακτινoscόπηση πριν από τη θεραπεία. [30]



**Εικόνα 9:** Επίδειξη ενός ενεργού συντονιστή αναπνοής (ABC). Ο πράσινος διακόπτης αντίχειρα πρέπει να πατηθεί κατά τη διάρκεια του ελιγμού διατήρησης της αναπνοής. [26]



**εικόνα 10:** Φωτογραφία ασθενών ακινητοποιημένων με Stereotactic Body Frame (a) και BodyFix (b) με κοιλιακή συμπίεση. [18]

Μια άλλη τεχνική που χρησιμοποιείται ευρέως για την διαχείριση της αναπνευστικής κίνησης είναι η τεχνική της κοιλιακής συμπίεσης (AC-Abdominal compression). Η αποτελεσματικότητά της στη μείωση του εύρους της κίνησης του όγκου που προκαλείται από την αναπνοή έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες. [33] Οι ασθενείς τοποθετούνται και ακινητοποιούνται κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης σε ένα Stereotactic Body Frame (Elekta, Stockholm, Sweden) και έκτοτε χρησιμοποιείται ένα BodyFix στρώμα κενού αέρος

(Medical Intelligence, Schwabmunchen, Germany) με τα δυο χέρια σηκωμένα πάνω από το κεφάλι. Στη συνέχεια υποβάλλονται σε ακτινοσκοπική απεικόνιση με ελεύθερη αναπνοή για την αξιολόγηση της κίνησης του όγκου. Όταν η κίνηση του όγκου που παρατηρείται στην ακτινοσκόπηση με ακτίνες X ξεπεράσει τα 8 mm στη διαμήκη κατεύθυνση, χρησιμοποιείται μια πλάκα πίεσης για να προσπαθήσει να μειώσει το εύρος της κίνησης, εκτός από ασθενείς με κοιλιακό ανεύρυσμα ή χολόλιθους. Η πλάκα πίεσης τοποθετείται 3-4 cm κάτω από το πλευρικό περιθώριο των νευρώσεων κάτω από την ξιφοειδή απόφυση. Η πλάκα συνδέεται με μια βαθμονομημένη βίδα σε μια ράβδο που είναι σταθερά στερεωμένη στον καναπέ θεραπείας-treatment couch (BodyFix) ή στο πλαίσιο (Stereotactic Body Frame). Ο κοχλίας στη συνέχεια σφίγγεται για να συμπιέσει την πλάκα μέχρι να μειωθεί επαρκώς το πλάτος της κίνησης. Η θέση της βίδας καταγράφεται και αναπαράγεται κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας θεραπείας. Διασφαλίζεται ότι η συμπίεση θα είναι ανεκτή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. [33]

#### 6.4. Δοσιμετρία και Κλασματοποίηση της θεραπείας

Μια τυπική πορεία SBRT για το στάδιο I του NSCLC αποτελείται από 1 έως 5 συνεδρίες σε χρονικό διάστημα 1 έως 2 εβδομάδων. Η SBRT είναι πιο βολική για τους ασθενείς, όχι μόνο λόγω της μικρότερης διάρκειας θεραπείας, αλλά και γιατί οι μεγαλύτερες δόσεις κάνουν την SBRT βιολογικά ισχυρότερη και οδηγούν σε υψηλά ποσοστά τοπικού ελέγχου του όγκου. [27]

##### 6.4.1. Κλασματοποίηση για περιφερικούς όγκους

Έχουν εφαρμοστεί διάφοροι συνδυασμοί κλασμάτων-δόσης, μερικοί από τους οποίους έχουν ως εξής:

20-22 Gy × 3 κλάσματα σε T1 και T2 όγκους με ποσοστά τοπικού ελέγχου 79%. [28]

45 Gy × 3 κλάσματα με ποσοστό LC και OS 92% και 60% αντίστοιχα. [28]

54 Gy × 3 κλάσματα με 3ετή τοπικό έλεγχο που φτάνει το 91%. [29]

48 Gy × 4 κλάσματα [29,33]

##### 6.4.2. Κλασματοποίηση για κεντρικούς όγκους

Η αντίληψη ότι οι κεντρικοί όγκοι έχουν μεγαλύτερη τάση για σοβαρή τοξικότητα σε σύγκριση με τους περιφερικούς όγκους, αποτέλεσε έναυσμα για έναν αριθμό μελετών που αξιολογούσαν την κατάλληλη δόση και την κλασματοποίηση για κεντρικούς όγκους υψηλότερου κινδύνου.

[28] Να σημειωθεί ότι «κεντρικοί όγκοι» σε αυτές τις μελέτες θεωρήθηκαν όσοι βρίσκονται σε απόσταση 2 cm από το εγγύς βρογχικό δέντρο και ταυτόχρονα βρίσκονται ακριβώς δίπλα στον μεσοθωρακικό ή περικαρδιακό υπεζωκότα, για να εξηγηθεί η πολυπλοκότητα της θεραπείας όγκων κοντά σε κρίσιμα μεσοθωρακικά όργανα που διατρέχουν κίνδυνο. [28,29] Οι δόσεις που χορηγούνται λοιπόν, κυμαίνονται από 50 Gy έως 60 Gy σε 5 κλάσματα με μέγιστη δόση τα 12 Gy/κλάσμα. Τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης δύο ετών ήταν στο 70%-72%. [28,29]

#### 6.4.3. Single-fraction SBRT

Αν και το SBRT χορηγείται συνήθως σε πολλαπλά κλάσματα, το SBRT ενός κλάσματος έχει αξιολογηθεί σε πολλαπλές μελέτες μιας αγωγής χρησιμοποιώντας δόσεις που κυμαίνονται από 19-34 Gy και έχει αποδειχθεί ότι είναι συγκρίσιμη η αποτελεσματικότητα όσον αφορά τον έλεγχο του πρωτογενούς όγκου με τα σχήματα πολλαπλών κλασμάτων. [28]

#### 6.5. Πιθανές επιπλοκές - Τοξικότητες

Η ήπια κόπωση, που διαρκεί 1 έως 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, είναι συχνή. Ο κίνδυνος σοβαρών (βαθμού 3 ή υψηλότερου) επιπλοκών που αναπτύσσονται μετά από SBRT είναι σχετικά χαμηλός και η πιο συχνή από αυτές τις επιπλοκές είναι η μειωμένη πνευμονική λειτουργία, η οποία είναι συχνά πολυπαραγοντική. Η τοξικότητα του θωρακικού τοιχώματος, συμπεριλαμβανομένου του πόνου και των καταγμάτων των πλευρών, αναπτύσσεται περιστασιακά μετά τη θεραπεία των περιφερικών βλαβών κοντά στον θωρακικό κλωβό. Ο κίνδυνος τραυματισμού του θωρακικού τοιχώματος αυξάνεται εάν ο όγκος του θωρακικού τοιχώματος που λαμβάνει 30 Gy ή περισσότερο υπερβαίνει τα 30 cc. Άλλες πιθανές παρενέργειες, αν και ασυνήθιστες, μπορεί να περιλαμβάνουν οισοφαγίτιδα, ερεθισμό του δέρματος και πλεγματοπάθεια βραχιονίου. Η θέση και το μέγεθος του όγκου, σε συνδυασμό με τις μετρήσεις της δόσης ακτινοβολίας και του όγκου, είναι οι κυρίαρχοι παράγοντες που σχετίζονται με τις επιπλοκές μετά την SBRT. Η συνολική ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την SBRT. Η τοξικότητα βαθμού 5 ή η τοξικότητα που καταλήγει σε θάνατο, είναι ασυνήθιστη μετά από SBRT. Για ασθενείς με περιφερικούς όγκους, η τοξικότητα βαθμού 5 είναι εξαιρετικά σπάνια. [27] Ωστόσο, οι ασθενείς με κεντρικά εντοπισμένους όγκους εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά τοξικότητας. [27,31] Σε σύγκριση με τη συμβατικά κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, η τοξικότητα αποδείχθηκε ότι είναι λιγότερο διαδεδομένη στην SBRT και τα δεδομένα

ποιότητας ζωής σύμφωνα με τους ασθενείς, έδειξαν σημαντικά χειρότερη δύσπνοια και πόνο στο στήθος στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία συγκριτικά με την SBRT. [29]

## 7. SBRT για όγκους προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη παραμένει ο πιο κοινός και δεύτερος πιο θανατηφόρος καρκίνος που διαγιγνώσκεται μεταξύ των ανδρών στις ΗΠΑ. Για τον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη - που ορίζεται ως ασθένεια που περιορίζεται στον προστάτη και δεν έχει εξαπλωθεί σε περιφερειακούς λεμφαδένες ή μακρινά όργανα- οι θεραπευτικές επιλογές γενικά επικεντρώνονται στη χειρουργική επέμβαση, στην βραχυθεραπεία, στην εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT-External beam radiation therapy) ή στο συνδυασμό αυτών των θεραπειών. [34] Για τους άνδρες με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, η τυπική θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία κλιμακούμενης δόσης (EBRT) περιλαμβάνει κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία χρησιμοποιώντας ημερήσιες δόσεις 1,8-2,0 Gy για 8 έως 9 εβδομάδες (συμβατική κλασματοποίηση). [34,35] Τέτοια παρατεταμένα προγράμματα θεραπείας παρουσιάζουν δυσκολίες για πολλούς ασθενείς. Επιπλέον, κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι ραδιοβιολογικά ευνοϊκή σε μικρότερα μεγέθη κλασμάτων στην ακτινοθεραπεία καρκίνου του προστάτη λόγω της δυνητικά μεγαλύτερης ευαισθησίας του καρκίνου του προστάτη σε μεγαλύτερα ημερήσια κλάσματα ακτινοβολίας. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) χρησιμοποιεί ακόμη μεγαλύτερα καθημερινά κλάσματα ακτινοβολίας για να υπάρξει περαιτέρω όφελος από αυτό το ραδιοβιολογικό πλεονέκτημα. Επιπλέον επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της θέσης του προστάτη αλλά και την ασφαλή παράδοση εξαιρετικά συμβατών σχεδίων θεραπείας με απότομες κλίσεις δόσης για την προστασία των περιβαλλόντων υγιών ιστών. Συνεπώς η εφαρμογή της SBRT στον καρκίνο του προστάτη επιτυγχάνει εξαιρετική βιοχημική επιβίωση χωρίς ασθένειες αλλά με τοξικότητες παρόμοιες με τις συμβατικές θεραπείες. [35]

### 7.1. Η Ραδιοβιολογική βάση της υποκλασματοποίησης

Η λογική για την υποκλασματοποίηση στον καρκίνο του προστάτη προκύπτει από τον λόγο  $\alpha/\beta$ , όπου “ $\alpha$ ” είναι η επιβίωση των κυττάρων και “ $\beta$ ” η δόση ακτινοβολίας ανά κλάσμα. Κύτταρα με χαμηλό λόγο  $\alpha/\beta$  είναι πιο πιθανό να επιβιώσουν σε μικρές δόσεις ανά κλάσμα από τα κύτταρα με υψηλό λόγο  $\alpha/\beta$ . [34] Αρκετές μελέτες της RT στον καρκίνο του προστάτη υποστηρίζουν ότι τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη έχουν ιδιαίτερα χαμηλό λόγο  $\alpha/\beta$  σε σύγκριση με άλλους όγκους (εκτιμάται περίπου 1,5-2 στον προστάτη έναντι 3 στο ορθό), παρέχοντας έτσι τη βάση για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη με μεγάλες δόσεις ανά κλάσμα (άρα σε σημαντικά λιγότερα κλάσματα). [34,36]



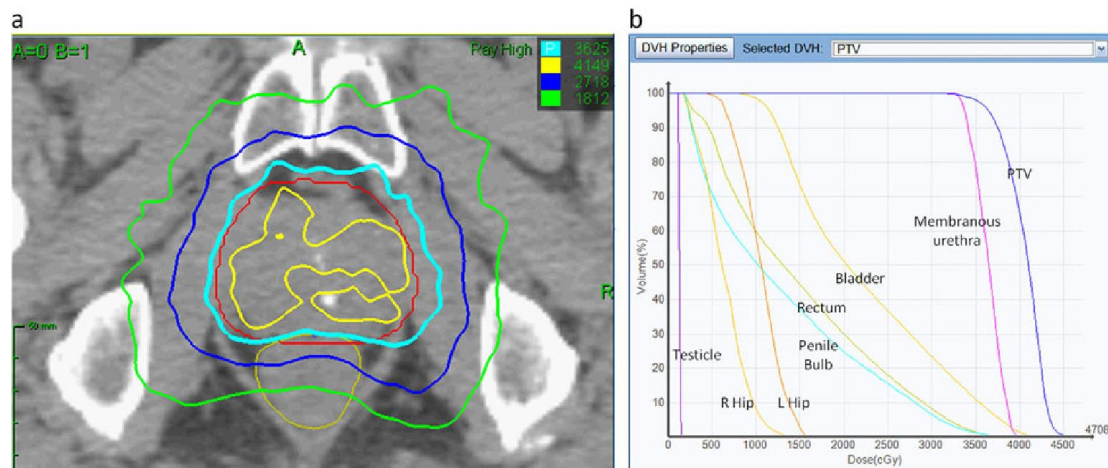
## 7.2. Επιλογή ασθενών

Τα κριτήρια ένταξης για την επιλογή ασθενών είναι: PSA (Prostate Specific Antigen)  $\leq 20$  ng/ml, ιστολογικά επιβεβαιωμένο αδενοκαρκίνωμα προστάτη στο οποίο δεν απαιτείται προφυλακτική ακτινοβολήση των λεμφαδένων, T1-T2 στάδιο, απουσία παθολογικών λεμφαδένων στην αξονική τομογραφία/μαγνητική τομογραφία, απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, καμία προηγούμενη χειρουργική επέμβαση προστάτη εκτός από TURP (Transurethral Resection of the Prostate) τουλάχιστον 6 εβδομάδες μεσοδιάστημα πριν από την έναρξη της RT), κανένας κακοήθης όγκος τα προηγούμενα 5 χρόνια. [36]

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν κλινικό στάδιο T3, εμπλεκόμενους λεμφαδένες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις στην απεικόνιση και/ή προηγούμενη πυελική ακτινοθεραπεία. [35]

## 7.3. Καθορισμός του στόχου

Πρωταρχικό βήμα αποτελεί η τοποθέτηση τριών έως τεσσάρων ακτινοσκιερών ιχνηθετών (fiducial markers) στον προστάτη μέσω δια-ορθικού υπερήχου. Περίπου μια εβδομάδα μετά την τοποθέτηση των fiducials, οι ασθενείς υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία, αφότου έχει προηγηθεί αξονική τομογραφία λεπτών τομών. Συμπτυγμένες εικόνες CT και MR χρησιμοποιούνται για τον σχεδιασμό της θεραπείας. Ο κλινικός όγκος-στόχος (CTV) περιλαμβάνει τον προστάτη και τα εγγύς σπερματικά κυστίδια (μέχρι το σημείο όπου διαχωρίζονται τα σπερματικά κυστίδια). Το PTV ισοδυναμεί με το CTV επεκταμένο 3 mm πίσω και 5 mm σε όλες τις άλλες διαστάσεις, για ομοιογενή σχεδιασμό. [35,37] Για ετερογενή σχεδιασμό (δηλαδή, δοσιμετρία τύπου HDR) η επέκταση του PTV είναι 2 mm, μειωμένη στα 0 mm οπίσθια. [37] Το ορθό, η ουροδόχος κύστη, οι όρχεις, ο βολβός του πέους, η μεμβρανώδης ουρήθρα, και η αριστερή και δεξιά κεφαλή του μηριαίου διαμορφώνονται και αξιολογούνται με ανάλυση του dose-volume histogram κατά τον σχεδιασμό της θεραπείας. [35,37]



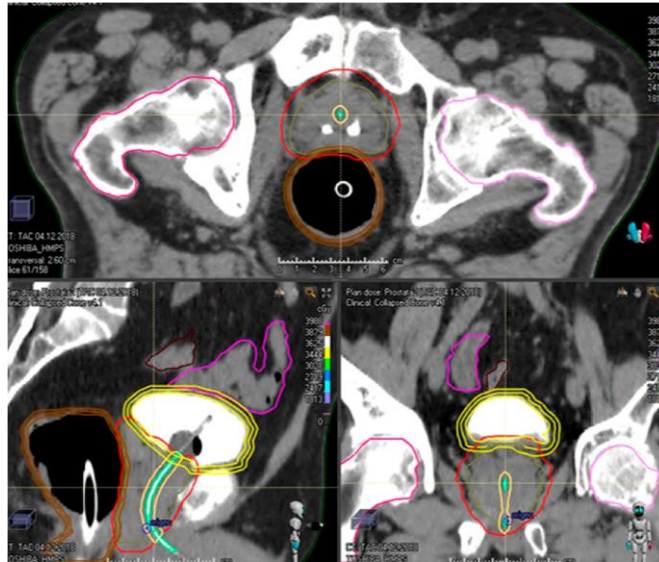
**Εικόνα 11:** (a) Σχεδιασμός θεραπείας, εικόνες axial αξονικής τομογραφίας που δείχνουν τον προστάτη (κόκκινη γραμμή) και το ορθό (καφέ γραμμή). (b) Ένα τυπικό dose–volume histogram για τη θεραπεία με CyberKnife ενός ασθενούς με καρκίνο του προστάτη. [35]

#### 7.4. Συμβολή ενδοορθικών συσκευών στην SBRT του προστάτη

Στις θεραπείες SBRT του PCa, είναι σημαντικό να μειωθούν οι διακυμάνσεις και η κίνηση των οργάνων σε κίνδυνο (organs at risk), για να επιτευχθεί μεγαλύτερη ακρίβεια. Με τη χρήση ενδοορθικών συσκευών, είναι δυνατός ο έλεγχος της κίνησης του προστάτη και του ορθού, είτε με στερέωση του ορθού είτε με διαχωρισμό του από τον προστάτη, μειώνοντας την έκθεση του πρόσθιου-πλάγιου τοιχώματος του ορθού σε υψηλή δόση ακτινοβολίας. Επί του παρόντος, υπάρχουν διάφοροι τύποι ενδοορθικών συσκευών με τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες να είναι το ενδοορθικό μπαλόνι (Εικόνα 12), ο διαχωριστής υδρογέλης (Εικόνα 13) και ο ορθικός αναστολέας. [38]

##### 7.4.1. Ενδοορθικό μπαλόνι (Endo-rectal balloon, ERB)

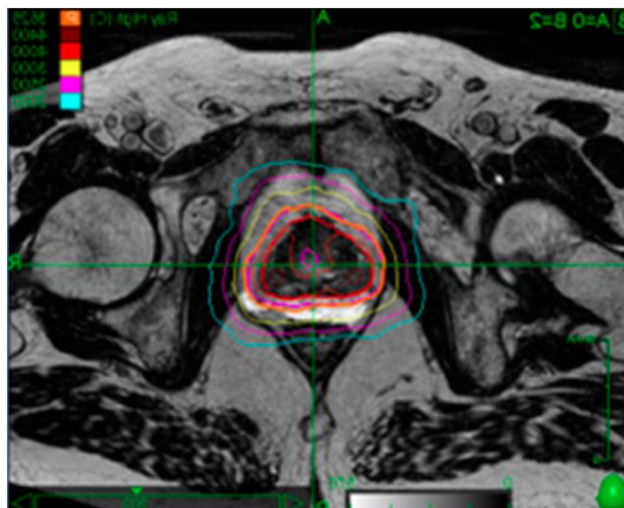
Το ERB επιτρέπει τη διάταση του ορθικού τοιχώματος για την μείωση του όγκου του δίπλα στον προστάτη και συνεπώς τη μεγάλη εξοικονόμηση δόσης. Επιπλέον, το ERB συμβάλλει στην μείωση της κίνησης του ορθού τόσο διακλασματικά όσο και ενδοκλασματικά, γεμίζοντας την κοιλότητα του ορθού με αέρα. [39]



*Εικόνα 12: Ενδοορθικό μπαλόνι στη θεραπεία εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη με SBRT. [32]*

#### 7.4.2. Διαχωριστής υδρογέλης (Spacer)

Η υδρογέλη SpaceOAR™ χρησιμοποιήθηκε σε επιλεγμένες περιπτώσεις ως διαχωριστικό για τη μεγέθυνση της απόστασης μεταξύ του τοιχώματος του ορθού και της οπίσθιας περιοχής του προστάτη. Το σύστημα SpaceOAR™ είναι μια συνθετική υδρογέλη, εμφυτεύσιμη και απορροφήσιμη έπειτα από αρκετούς μήνες μετά την ένεση στο σώμα. Η χρήση του προτάθηκε σε κρίσιμες περιπτώσεις, με βάση την απόφαση του γιατρού σύμφωνα με το αναμενόμενο δυνητικό δοσιμετρικό όφελος και εγχύθηκε με δια-περινεϊκή ένεση, με οδηγό υπέρηχου του ορθού. [36]



*Εικόνα 13: Διαχωριστής υδρογέλης στη θεραπεία εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη με SBRT. [38]*

#### 7.4.3. Ορθικός αναστολέας

Τέλος, ο ορθικός αναστολέας είναι μια άκαμπτη συσκευή που μειώνει τις διακυμάνσεις στην πλήρωση του ορθού και τις κινήσεις του ορθού και του προστάτη. Μελέτες δείχνουν ότι η χρήση ενός ορθικού αναστολέα μπορεί να μειώσει σημαντικά την ενδοκλασματική κίνηση και τη δόση στο τοίχωμα του ορθού. [38]

#### 7.5. Δοσιμετρία και Κλασματοποίηση της θεραπείας

Η πορεία της ακτινοθεραπείας, για την χορήγηση της δόσης, περιλαμβάνει μια διάμεση τιμή 36,25 Gy (εύρος 35–40 Gy) σε 5 κλάσματα των 7–7,25 Gy. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (89%) λαμβάνει δόση 35–36,25 Gy σε 5 συνεδρίες. [30,34] Γενικά, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με κακή βασική ουρική λειτουργία υποβάλλονται σε θεραπεία με 35 Gy. [35]

#### 7.6. Αποτελέσματα-Τοξικότητες

Η SBRT στον PCa θεωρείται εφικτή, με αποδεκτό προφίλ τοξικότητας. Η επιβίωση χωρίς βιοχημική υποτροπή (BCRFS-Biochemical Recurrence-Free Survival) στα 5 χρόνια ποικίλλει ανάλογα με το προφίλ κινδύνου: 95%–100% (χαμηλού κινδύνου), 90,7%–100% (ευνοϊκού ενδιάμεσου κινδύνου) και 81,0%–93,1% (μη ευνοϊκού ενδιάμεσου κινδύνου). [34]

Οι τοξικότητες του ουρογεννητικού που αναλύονται είναι αιματουρία, δυσουρία, ακράτεια, συχνοουρία και κατακράτηση. Οι γαστρεντερικές τοξικότητες που εξετάζονται είναι επείγουσα κένωση, πρωκτίτιδα και αιμορραγία από το ορθό. Η τοξικότητα μετά από SBRT ήταν παρόμοια με εκείνη μετά από θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία ή βραχυθεραπεία. Τοξικότητα GU όψιμου βαθμού 2 και βαθμού 3 παρατηρήθηκε στο 30% και στο 1% των ασθενών, αντίστοιχα. Η χρήση άλφα ανταγωνιστών ήταν η πιο κοινή τοξικότητα βαθμού 2, αλλά παρόμοια με τη θεραπεία με βραχυθεραπεία, επέστρεψε στην αρχική τιμή ένα έως δύο χρόνια μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, μια μειοψηφία ασθενών παρουσίασε μια κλινικά σημαντική αύξηση των συμπτωμάτων του ουροποιητικού σε περισσότερο από έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Όπως η συμβατικά κλασματοποιημένη εξωτερική ακτινοθεραπεία και η βραχυθεραπεία, η όψιμη τοξικότητα στα ούρα εμφανίστηκε σε μια μειοψηφία των ασθενών και υποχώρησε με συντηρητική αντιμετώπιση (αναισθητικά ούρων, άλφα-αναστολείς και/ή σύντομη μείωση στεροειδών). [35]

## 8. SBRT για όγκους παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος παραμένει μια θανατηφόρα νόσος (κατατάσσεται επί του παρόντος ως η τρίτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο) με κακή πρόγνωση, παρά τις συνεχείς προόδους στις θεραπευτικές επιλογές τις τελευταίες δεκαετίες. Η πλήρης χειρουργική εκτομή παρέχει τη μόνη ελπίδα για μακροπρόθεσμη επιβίωση. Δυστυχώς όμως, επειδή τα σημεία και τα συμπτώματα δεν είναι συνήθως κλινικά εμφανή μέχρι τα προχωρημένα στάδια, το 80% με 85% των ασθενών διαγιγνώσκεται με μη χειρουργήσιμη νόσο, με πολύ χαμηλά ποσοστά συνολικής 5ετούς επιβίωσης (OS) <5%. [40,41] Αντίθετα, οι ασθενείς με εγχειρήσιμους όγκους έχουν αξιοσημείωτα βελτιωμένη 5ετή OS, με ποσοστό 20%. Ωστόσο, ακόμη και αυτοί οι ασθενείς εξακολουθούν να έχουν σχετικά κακή μακροπρόθεσμη πρόγνωση επειδή τελικά οι περισσότεροι θα παρουσιάσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς με ανεγχείρητο μη μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος επωφελούνται από έναν συνδυασμό ακτινοθεραπείας (RT) και χημειοθεραπείας. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) είναι μια σημαντική πρόσφατη πρόοδος στην RT για τον καρκίνο του παγκρέατος. Η πλειονότητα της βιβλιογραφίας έχει δείξει ότι η SBRT είναι καλά ανεκτή και αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του LAPC (Locally advanced pancreatic cancer). Επίσης, δείχνει υποσχόμενη στην θεραπεία του BRPC (Borderline Resectable Pancreatic Cancer), καθιστώντας ένα υψηλό ποσοστό ασθενών σε εγχειρήσιμους, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ευνοϊκά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. [40]

### 8.1. Επιλογή ασθενών

Τα πρωτόκολλα επιλογής των ασθενών ενδέχεται να παρουσιάζουν ελάχιστες διαφορές από ίδρυμα σε ίδρυμα. Μερικά από τα κριτήρια απόκλισης των ασθενών περιλαμβάνουν: μεταστατική ασθένεια τη στιγμή της SBRT, προηγούμενη ακτινοθεραπεία κοιλίας, άλλες κακοήθειες που διαγνώστηκαν εντός 5 ετών, γαστρική ή δωδεκαδακτυλική διήθηση. [42] Ωστόσο η διαδικασία της αρχικής σταδιοποίησης παραμένει κοινή και περιλαμβάνει τα εξής: φυσική εξέταση, πλήρη εξέταση αίματος, εξέταση του καρκινικού δείκτη CA19-9 (υδατανθρακικό αντιγόνο 19-9), σάρωση αξονικής τομογραφίας παγκρέατος με πρωτόκολλο λεπτής τομής με πολλαπλούς ανιχνευτές και ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία (MRI) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων- αξονική τομογραφία (PET-CT). [40,42]

## 8.2. Καθορισμός του στόχου και περιορισμός της κίνησής του

Η SBRT επιτρέπει τη χορήγηση υψηλών δόσεων σε μικρότερα κλάσματα, δίνοντας πρόσθετη έμφαση στην ακρίβεια. Για την ασφαλή εκτέλεση της SBRT, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τρεις κύριες παράμετροι:

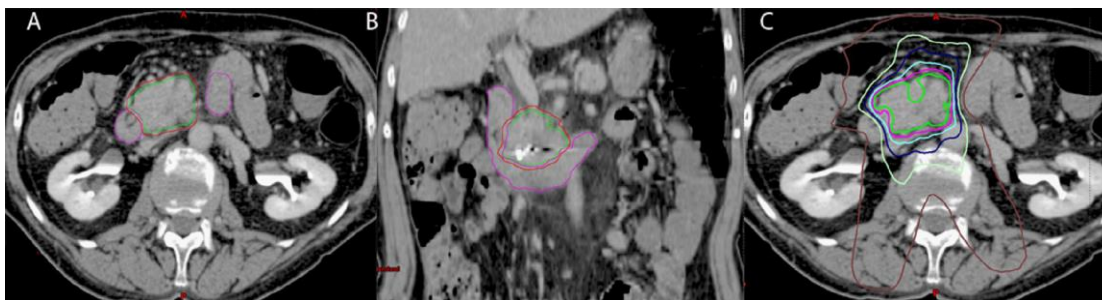
Πρώτον, τα όργανα που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας είναι το στομάχι και το λεπτό έντερο (ιδιαίτερα το δωδεκαδάκτυλο) λόγω της εγγύτητάς τους στον όγκο, επομένως πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη προσοχή για τον περιορισμό της περιττής έκθεσης σε αυτά τα όργανα σε κίνδυνο (OARs). [43,44]

Δεύτερον, η κακή αντίθεση στην απεικόνιση kilovoltage καθιστά δύσκολο τον καθημερινό εντοπισμό των όγκων, επομένως χρησιμοποιούνται τυπικοί δείκτες που επιτρέπουν τον ακριβή εντοπισμό πριν από κάθε θεραπεία. [43] Για να βοηθηθεί ο ημερήσιος εντοπισμός του στόχου, τρεις έως τέσσερις ακτινοσκοπικοί ιχνηθέτες (fiducial markers) εμφυτεύονται μέσα ή κοντά στον όγκο του παγκρέατος χρησιμοποιώντας ενδοσκοπική καθοδήγηση υπερήχων τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν από την προσομοίωση αξονικής τομογραφίας. [40,42,43] Στη συνέχεια, χρησιμοποιούνται προσομοιώσεις υπολογιστικής τομογραφίας (CT) για τη λήψη δύο σειρών δεδομένων για τον σχεδιασμό θεραπείας: μια σάρωση 3D CT για τον υπολογισμό της δόσης και μια σάρωση 4DCT για την αξιολόγηση της αναπνευστικής κίνησης και την οριοθέτηση ενός ITV. [43,44] Ο εσωτερικός όγκος-στόχος (ITV) επιλέχθηκε για να καλύπτει το πλήρες εύρος της κίνησης του κλινικού όγκου στόχου (CTV) που παρατηρήθηκε στη σάρωση 4DCT. [43] Τέλος, ο όγκος στόχου προγραμματισμού (PTV) καθορίστηκε χρησιμοποιώντας ισοτροπικά περιθώρια 3 mm στο ITV προκειμένου να ληφθούν υπόψη τα σφάλματα ρύθμισης, εκτός εάν το περιθώριο είχε ως αποτέλεσμα την επέκταση στο δωδεκαδάκτυλο ή στο στομάχι. Σε τέτοιες περιπτώσεις, χρησιμοποιείται μια ανομοιομορφη επέκταση περιθωρίου PTV, με την προϋπόθεση ότι πληρούνται οι περιορισμοί δόσης GTV. [42]

Τρίτον, το πάγκρεας είναι ευαίσθητο στην κίνηση που προκαλείται από την αναπνοή, την πέψη και τον καρδιακό παλμό. Κατά συνέπεια, ο μετριάσμος της κίνησης είναι ζωτικής σημασίας για την πραγματοποίηση της SBRT. Γενικά, η μείωση των περιθωρίων γύρω από τον όγκο είναι πρωταρχικός στόχος της τεχνικής. [43]

Δύο μέθοδοι μετριάσμου της κίνησης που χρησιμοποιούνται συνήθως για την παγκρεατική SBRT είναι οι εξής: κοιλιακή συμπίεση και αναπνευστική παρακολούθηση (respiratory gating). Η κοιλιακή συμπίεση περιλαμβάνει την άσκηση πίεσης στην κοιλιά του ασθενούς για

τον περιορισμό της διαφραγματικής κίνησης, μειώνοντας έτσι την κίνηση του στόχου. Τα κύρια μειονεκτήματα της κοιλιακής συμπίεσης περιλαμβάνουν την πρόκληση αδικαιολόγητου πόνου ή δυσφορίας στον ασθενή και πιθανή ώθηση των OAR πιο κοντά στον όγκο στόχο. Η αναπνευστική παρακολούθηση (respiratory gating) τυπικά περιλαμβάνει τη χρήση ενός εξωτερικού υποκατάστατου (external surrogate) του οποίου η κίνηση συσχετίζεται με την εσωτερική κίνηση του όγκου και η δέσμη θεραπείας ενεργοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης φάσης του αναπνευστικού κύκλου.[43] Συνήθως πραγματοποιείται εάν υπάρχει κίνηση του όγκου  $\geq 1$  cm με κοιλιακή συμπίεση. Εάν η κίνηση του όγκου με κοιλιακή συμπίεση είναι  $<1$  cm, χρησιμοποιείται ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής θεραπεία (VMAT).[40,43] Το κύριο μειονέκτημα της αναπνευστικής παρακολούθησης είναι η επιμήκυνση των χρόνων θεραπείας. [43]



**Εικόνα 14:** Αντιπροσωπευτικό πλάνο SBRT του παγκρέατος: (A) εγκάρσια τομή που δείχνει τον όγκο του παγκρέατος (GTV: πράσινο), ένα τυπικό PTV (κόκκινο) και το δωδεκαδάκτυλο (ματζέντα) (B) στεφανιαία τομή που καταδεικνύει τη σχέση του όγκου με το δωδεκαδάκτυλο. και (C) κατανομή δόσης για ένα σχέδιο θεραπείας σε 33 Gy σε 5 κλάσματα. Ισοδοσιακές γραμμές: πράσινες = 45 Gy; ματζέντα= 40 Gy; κυανό =33 Gy; Μπλε =30 Gy; ανοιχτό πράσινο =20 Gy; και καφέ = 10 Gy. [43]

### 8.3. Δοσιμετρία και κλασματοποίηση της θεραπείας

Τα σχήματα δόσης που χρησιμοποιούνται στην SBRT παγκρέατος ποικίλουν και διαφοροποιούνται αρκετά από ίδρυμα σε ίδρυμα. Ωστόσο, κάποια από τα συνήθη αποτελούν τα παρακάτω:

- 4 διαδοχικά κλάσματα με μέση δόση των 28 Gy (εύρος, 24–36 Gy) [42]
- 5 κλάσματα με εύρος δόσης 30–33 Gy [43]
- 3 κλάσματα με εύρος δόσης 30-33 Gy [40,43]
- 1 κλάσμα με δόση 15 Gy, 20 Gy ή συχνότερα 25 Gy [40]

#### 8.4. Πιθανές επιπλοκές - Τοξικότητες

Στην περίπτωση της μονοκλασματικής θεραπείας, ο τοπικός έλεγχος (LC) ήταν εξαιρετικός αλλά παρατηρήθηκε αυξημένη όψιμη γαστρεντερική τοξικότητα.[40] Όλοι οι ασθενείς εξετάζονται κατά τη διάρκεια της SBRT για την αξιολόγηση της οξείας τοξικότητας. Μετά τη θεραπεία, πραγματοποιούνται τακτικές εξετάσεις παρακολούθησης σε διαστήματα 2 έως 3 μηνών. Το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό κάθε ασθενούς, οι φυσικές εξετάσεις, οι πλήρεις αιματολογικές εξετάσεις, τα βιοχημικά προφίλ, οι δείκτες όγκου και οι απεικονιστικές μελέτες εξετάστηκαν σε κάθε παρακολούθηση. Η οξεία τοξικότητα ορίζεται ως ανεπιθύμητα αποτελέσματα που συμβαίνουν εντός 3 μηνών μετά την SBRT και ως όψιμη τοξικότητα ορίζονται εκείνα που εμφανίζονται μετά από 3 μήνες. [42] Έχουν αναφερθεί, λοιπόν, πρώιμες και όψιμες τοξικότητες του εντέρου στην υποκλασματοποίημενη SBRT, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, της στένωσης, της απόφραξης, του έλκους, της αιμορραγίας και της διάρρησης, τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή. Οι πρώτες μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του όγκου του δωδεκαδακτύλου που ακτινοβολείται και της τοξικότητας. [43] Ωστόσο, οι πιο συχνές οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι βαθμού 1 έως 2 κόπωση ή ναυτία, σπανιότερα παρατηρείται οξεία τοξικότητα βαθμού 3. Αν και ο LAPC (Locally Advanced Pancreatic Cancer) είναι ανίατος, η SBRT μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. [40] Τα ποσοστά τοπικού ελέγχου είναι υψηλά και αγγίζουν το 78-83% σε ένα έτος, χρησιμοποιώντας ένα προσαρμοστικό δοσολογικό σχήμα με βάση τη θέση του όγκου σε σχέση με το δωδεκαδάκτυλο και το στομάχι, ακολουθούμενο από 6 μήνες επικουρικής χημειοθεραπείας. [44]



## 9. Συζήτηση-Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, αποδεικνύεται ότι η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) είναι μια προηγμένη τεχνική με πολλαπλά οφέλη για τους ασθενείς που υπόκεινται σε αυτήν. Αρχικά, έχει εξελιχθεί ως η επόμενη καλύτερη επιλογή, όντας μη επεμβατική, για ασθενείς με μη εγχειρίσιμους όγκους, με κύριο πλεονέκτημα τον ανώτερο τοπικό έλεγχο (Local Control) του όγκου. [45,46] Επιπλέον, ο σύντομος συνολικός χρόνος θεραπείας, χάρη στον μικρότερο αριθμό κλασμάτων, είναι πιο αποδοτικός από πλευράς κόστους τόσο για τους ασθενείς όσο και για τα νοσοκομεία. [8,46] Η SBRT χρησιμοποιώντας είτε μία δόση είτε έναν μικρό αριθμό κλασμάτων, παρέχει υψηλή δόση ακτινοβολίας στον στόχο, με υψηλό βαθμό ακρίβειας εντός του σώματος, έτσι επιτυγχάνεται εξαιρετική συμμόρφωση του στόχου καθώς και προστασία υγιών δομών. [45,47] Ένα ακόμα πλεονέκτημα της SBRT είναι τα ιδιαίτερα ραδιοβιολογικά αποτελέσματα της σε σύγκριση με τα συμβατικά κλασματοποιημένα σχήματα, καθώς ο βιολογικός σκοπός της είναι η θανατηφόρα κυτταρική βλάβη στην περιοχή υψηλής δόσης χωρίς δυνατότητα επιδιόρθωσης. [7] Τέλος, οι εξελίξεις στην απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία, στην άμεση γεωμετρική επαλήθευση της εικόνας του στόχου και στις τεχνικές ακινητοποίησης και τοποθέτησης του ασθενούς, έχουν οδηγήσει στην χρήση μικρότερων περιθωρίων γύρω από τον όγκο-στόχο, προστατεύοντας έτσι τους υγιείς ιστούς και αποτρέποντας πιθανές επιπλοκές και τοξικότητες. [7,46] Η χαμηλότερη τοξικότητα είναι σημαντικό ζήτημα τόσο από την άποψη της καλύτερης ποιότητας ζωής όσο και της λιγότερο δαπανηρής συμπτωματικής φροντίδας που απαιτείται σε τέτοιες περιπτώσεις. [46]

Ωστόσο, μερικά από τα μειονεκτήματα της SBRT περιλαμβάνουν τον μεγάλο χρόνο θεραπείας που σχετίζεται με τη ρύθμιση του ασθενούς (set-up, ακινητοποίηση) και την παροχή ακτινοβολίας. Ανάλογα με τον εξοπλισμό και τη δόση που χρησιμοποιείται, ο χρόνος ρύθμισης του ασθενούς μπορεί να διαρκέσει έως και 22 λεπτά. Οι μεγαλύτεροι χρόνοι θεραπείας αυξάνουν σημαντικά τις πιθανότητες ενδοκλασματικής κίνησης και λάθους. [48] Ακόμα, η SBRT δεν είναι εφαρμόσιμη σε κάθε κλινική περίπτωση, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς που έχουν όγκους σε κεντρικές τοποθεσίες (κοντά στο λαγόνιο, μεσοθωράκιο και σπονδυλικό σώμα) ή στον κάτω λοβό σε ασθενείς με σημαντική αναπνευστική κίνηση. Επιπρόσθετα, είναι μια σχετική αντένδειξη σε σοβαρή πνευμονική δυσλειτουργία και δεν είναι χρήσιμη για επανάληψη της θεραπείας σε υποτροπές μετά από πρωτογενείς θεραπείες SBRT, λόγω των υψηλών ποσοστών τοξικότητας. [45] Τέλος, η SBRT αντενδείκνυται σε ασθενείς με μεγάλους όγκους (διάμετρο όγκων >6 cm), μικρή απόσταση της βλάβης από τα OARs, [17,19] εμπλεκόμενους λεμφαδένες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις.[35]

Εν κατακλείδι, παρά τα μειονεκτήματα που έχουν εντοπιστεί, περαιτέρω μελέτες και έρευνες σχετικά με την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος, δύνανται να βελτιστοποιήσουν την νέα αυτή μέθοδο, καθιστώντας την ακόμη και πρότυπη θεραπεία για πολλούς τύπους καρκίνου.

## Βιβλιογραφία

1. Μπαλαφούτα Μ : Ειδικές Εφαρμογές Ακτινοθεραπείας. Κωνσταντάρας ιατρικές εκδόσεις, Αθήνα 2019, 12-18.
2. Κοσμίδης, Π. & Τσακίρης, Γ. (2009). Ογκολογία-Ραδιοβιολογία. *Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα.* 59-64, 471-472
3. Γεωργίου Ε. : ΙΑΤΡΙΚΗ φυσική 2<sup>η</sup> έκδοση. BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, Nicosia Cyprus 2014, 508-510, 521-526.
4. Rashid, A., Ahmad, Z., Memon, M. A., & Hashim, A. S. M. (2021). Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): A modern radiotherapy technique-A single institutional experience. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 37(2), 355.
5. Ma, L., Wang, L., Tseng, C. L., & Sahgal, A. (2017). Emerging technologies in stereotactic body radiotherapy. *Chinese clinical oncology*, 6(Suppl 2), S12-S12.
6. Tipton, K., Launders, J. H., Inamdar, R., Miyamoto, C., & Schoelles, K. (2011). Stereotactic body radiation therapy: scope of the literature. *Annals of internal medicine*, 154(11), 737-745.
7. Abel, S., Lee, S., Ludmir, E. B., & Verma, V. (2019). Principles and applications of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. *Hematology/Oncology Clinics*, 33(6), 977-987.
8. i Garau, M. M. (2017). Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 22(2), 86-95.
9. Pinelo, R. C., Alfonso, R., Pérez, Y. G., García, A. A., & Rubio, A. (2016). Moving stereotactic fiducial system to obtain a respiratory signal: proof of principle. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(1), 80-91.
10. Folkert, M. R., & Timmerman, R. D. (2017). Stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) or stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Advanced drug delivery reviews*, 109, 3-14.
11. Arimura, H., Shibayama, Y., Haekal, M., Jin, Z., & Ikushima, K. (2017). Computer-assisted target volume determination. In *Image-Based Computer-Assisted Radiation Therapy* (pp. 87-109). Springer, Singapore.
12. Heinzerling, J. H., Hampton, C. J., Robinson, M., Bright, M., Moeller, B. J., Ruiz, J., ... & Foster, R. D. (2020). Use of surface-guided radiation therapy in combination with IGRT for setup and intrafraction motion monitoring during stereotactic body radiation therapy treatments of the lung and abdomen. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 21(5), 48-55.
13. Caillet, V., Booth, J. T., & Keall, P. (2017). IGRT and motion management during lung SBRT delivery. *Physica Medica*, 44, 113-122.
14. Yin, F. F., Wang, Z., Yoo, S., Wu, Q. J., Kirkpatrick, J., Larrier, N., ... & Marks, L. B. (2008). Integration of cone-beam CT in stereotactic body radiation therapy. *Technology in cancer research & treatment*, 7(2), 133-139.
15. Harada, K., Katoh, N., Suzuki, R., Ito, Y. M., Shimizu, S., Onimaru, R., ... & Shirato, H. (2016). Evaluation of the motion of lung tumors during stereotactic body radiation

- therapy (SBRT) with four-dimensional computed tomography (4DCT) using real-time tumor-tracking radiotherapy system (RTRT). *Physica Medica*, 32(2), 305-311.
16. Dieterich, S., Green, O., & Booth, J. (2018). SBRT targets that move with respiration. *Physica Medica*, 56, 19-24.
  17. Comito, T., Clerici, E., Tozzi, A., & D'Agostino, G. (2015). Liver metastases and SBRT: a new paradigm?. *Reports of practical oncology and radiotherapy*, 20(6), 464-471.
  18. Mahadevan, A., Blanck, O., Lanciano, R., Peddada, A., Sundararaman, S., D'Ambrosio, D., ... & Davis, J. (2018). Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis—clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiation Oncology*, 13(1), 1-11.
  19. Dawood, O., Mahadevan, A., & Goodman, K. A. (2009). Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *European Journal of Cancer*, 45(17), 2947-2959.
  20. Schefter, T. E., Kavanagh, B. D., Timmerman, R. D., Cardenes, H. R., Baron, A., & Gaspar, L. E. (2005). A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 62(5), 1371-1378.
  21. Zeng, K. L., Tseng, C. L., Soliman, H., Weiss, Y., Sahgal, A., & Myrehaug, S. (2019). Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic spine metastases: an overview. *Frontiers in oncology*, 9, 337.
  22. Lo, S. S., Sahgal, A., Wang, J. Z., Mayr, N. A., Sloan, A., Mendel, E., & Chang, E. L. (2010). Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Discovery medicine*, 9(47), 289-296.
  23. Lopes, J. C., Navarro, A., Solé, J. M., Martínez, M., & Guedea, F. (2010). Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Clinical and Translational Oncology*, 12, 639-642.
  24. Katsoulakis, E., Kumar, K., Laufer, I., & Yamada, Y. (2017, July). Stereotactic body radiotherapy in the treatment of spinal metastases. In *Seminars in Radiation Oncology* (Vol. 27, No. 3, pp. 209-217). WB Saunders.
  25. Foote, M., Letourneau, D., Hyde, D., Massicotte, E., Rampersaud, R., Fehlings, M., ... & Sahgal, A. (2011). Technique for stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(2), 276-279.
  26. Latty, D., Stuart, K. E., Wang, W., & Ahern, V. (2015). Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *Journal of medical radiation sciences*, 62(1), 74-81.
  27. Tandberg, D. J., Tong, B. C., Ackerson, B. G., & Kelsey, C. R. (2018). Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: a comprehensive review. *Cancer*, 124(4), 667-678.
  28. Sebastian, N. T., Xu-Welliver, M., & Williams, T. M. (2018). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): contemporary insights and advances. *Journal of thoracic disease*, 10(Suppl 21), S2451.
  29. Prezzano, K. M., Ma, S. J., Hermann, G. M., Rivers, C. I., Gomez-Suescun, J. A., & Singh, A. K. (2019). Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World journal of clinical oncology*, 10(1), 14.

30. Shen, Y., Zhang, H., Wang, J., Zhong, R., Jiang, X., Xu, Q., ... & Xu, F. (2010). Hypofractionated radiotherapy for lung tumors with online cone beam CT guidance and active breathing control. *Radiation Oncology*, 5, 1-9.
31. Bezjak, A., Paulus, R., Gaspar, L. E., Timmerman, R. D., Straube, W. L., Ryan, W. F., ... & Choy, H. (2019). Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG oncology/RTOG 0813 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15), 1316.
32. Chen, G., Dong, B., Shan, G., Zhang, X., Tang, H., Li, Y., ... & Wang, J. (2019). Choice of immobilization of stereotactic body radiotherapy in lung tumor patient by BMI. *BMC cancer*, 19, 1-9.
33. Mampuya, W. A., Matsuo, Y., Ueki, N., Nakamura, M., Mukumoto, N., Nakamura, A., ... & Hiraoka, M. (2014). The impact of abdominal compression on outcome in patients treated with stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer. *Journal of radiation research*, 55(5), 934-939.
34. Parikh, N. R., & Kishan, A. U. (2020). Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer. *American Journal of Men's Health*, 14(3), 1557988320927241.
35. Chen, L. N., Suy, S., Uhm, S., Oermann, E. K., Ju, A. W., Chen, V., ... & Collins, S. P. (2013). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiation oncology*, 8(1), 1-10.
36. Alongi, F., Cozzi, L., Arcangeli, S., Iftode, C., Comito, T., Villa, E., ... & Scorsetti, M. (2013). Linac based SBRT for prostate cancer in 5 fractions with VMAT and flattening filter free beams: preliminary report of a phase II study. *Radiation Oncology*, 8(1), 1-8.
37. King, C. R., Freeman, D., Kaplan, I., Fuller, D., Bolzicco, G., Collins, S., ... & Katz, A. (2013). Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiotherapy and Oncology*, 109(2), 217-221.
38. Gómez-Aparicio, M. A., Valero, J., Caballero, B., García, R., Hernando-Requejo, O., Montero, Á., ... & Couñago, F. (2021). Extreme hypofractionation with SBRT in localized prostate cancer. *Current Oncology*, 28(4), 2933-2949.
39. Mancosu, P., Clemente, S., Landoni, V., Ruggieri, R., Alongi, F., Scorsetti, M., & Stasi, M. (2016). SBRT for prostate cancer: challenges and features from a physicist prospective. *Physica Medica*, 32(3), 479-484.
40. Chuong, M. D., Springett, G. M., Freilich, J. M., Park, C. K., Weber, J. M., Mellon, E. A., ... & Shridhar, R. (2013). Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 86(3), 516-522.
41. de Geus, S. W., Eskander, M. F., Kasumova, G. G., Ng, S. C., Kent, T. S., Mancias, J. D., ... & Tseng, J. F. (2017). Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer*, 123(21), 4158-4167.
42. Jung, J., Yoon, S. M., Park, J. H., Seo, D. W., Lee, S. S., Kim, M. H., ... & Kim, J. H. (2019). Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *PLoS One*, 14(4), e0214970.

43. Campbell, W. G., Jones, B. L., Schefter, T., Goodman, K. A., & Miften, M. (2017). An evaluation of motion mitigation techniques for pancreatic SBRT. *Radiotherapy and Oncology*, *124*(1), 168-173.
44. Trakul, N., Koong, A. C., & Chang, D. T. (2014, April). Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 24, No. 2, pp. 140-147). WB Saunders.
45. Bhatia, S., Pereira, K., Mohan, P., Narayanan, G., Wangpaichitr, M., & Savaraj, N. (2016). Radiofrequency ablation in primary non-small cell lung cancer: What a radiologist needs to know. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, *26*(01), 81-91.
46. Nagata, Y., Wulf, J., Lax, I., Timmerman, R., Zimmermann, F., Stojkovski, I., & Jeremic, B. (2011). Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets: results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, *79*(3), 660-669.
47. Hathout, L., Williams, T., & Jabbour, S. K. (2017). The impact of novel radiation treatment techniques on toxicity and clinical outcomes in rectal cancer. *Current colorectal cancer reports*, *13*, 61-72.
48. Sapkaroski, D., Osborne, C., & Knight, K. A. (2015). A review of stereotactic body radiotherapy—is volumetric modulated arc therapy the answer?. *Journal of medical radiation sciences*, *62*(2), 142-151.