

ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

ΤΣΑΠΑΣ Κ. ΧΑΡΙΛΑΟΣ

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ Γ'ΠΠ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ MASTER:

ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ:"ΣΥΓΧΡΟΝΗ

ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ"

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΩΝ/ΝΟΣ Ν. ΣΥΡΙΓΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΛΟΥΚΙΔΗΣ ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΧΑΡΠΙΔΟΥ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ.4
ABSTRACT	σελ.6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ.8
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	σελ.10
ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΕΠΑΝΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ	σελ.12
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	σελ.16
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ	σελ.21
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ	σελ.23
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ	σελ.24
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	σελ.25
ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΙΣΗ (follow up)	σελ.26
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ.27
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ.35
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.39
ΣΥΝΟΨΗ	σελ.47

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συμβατική κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία είναι μια συνήθης θεραπευτική πρακτική στους ογκολογικούς ασθενείς που συνήθως παρουσιάζουν πτωχή πρόγνωση καθώς η πλοιονότητα αυτών έχει ανεγχείρητη νόσο κατά την διάγνωση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία έχει σύμφωνα με μελέτες παρόμοια αποτελέσματα χωρίς επιπλέον τοξικότητα.

Η κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία μπορεί να εμποδίσει τον επαναποικισμό των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων όγκων όπως αυτοί με πνευμονική εντόπιση. Τέτοιες μέθοδοι γίνονται καλύτερα ανεκτές από τους ογκολογικούς ασθενείς αφού μειώνουν τον αριθμό των επισκέψεων στο νοσοκομείο αλλά και το κόστος νοσηλείας. Αυτή η αναδρομική μελέτη αναφέρεται στα αποτελέσματα που είχε η κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία με υψηλή ραδιοβιολογική ισοδύναμη δόση σε ασθενείς με Ca πνεύμονα, όλων των ιστολογικών τύπων, ανεξαρτήτως σταδίου που εφαρμόστηκε πρό ή μετεγχειρητικά, σύγχρονα ή ασύγχρονα με χημειοθεραπευτικά σχήματα.

29 ασθενείς σταδίου II, IIIa, IIIβ, IV, υποβλήθηκαν σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία πνεύμονα με συνολική δόση 55Gy, ημερήσια δόση 2,75Gy και ραδιοβιολογική ισοδύναμη δόση περίπου 65,3Gy με συμβατική κλασματοποίηση. Μελετήθηκαν αναδρομικά τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών, η εντόπιση των παρενεργειών ανά σύστημα, ο χρόνος εμφάνισής τους ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και το χημειοθεραπευτικό σχήμα το οποίο λάμβαναν οι ασθενείς σύγχρονα ή ασύγχρονα.

Παρατηρήθηκαν παρενέργειες σε 13 ασθενείς (41,4%) και μόνο 6 από αυτούς (20,7%) εμφάνισαν πνευμονίτιδα grade 2. Στο 76,9% των ασθενών οι παρενέργειες εμφανίστηκαν πρώιμα (κάτω από 3 μήνες). Ο μέσος χρόνος ελεύθερος υποτροπής ήταν 10,2 μήνες (SD=6,1), ενώ η μέση επιβίωση 16,5 μήνες (SD=10,4). Η αθροιστική πιθανότητα ελεύθερης υποτροπής ήταν 86% για τους 6 μήνες, 66% για τους 12 και 6% για τα δύο έτη.

Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία πνεύμονα με υψηλή ραδιοβιολογική δόση μειώνει τον χρόνο θεραπείας των ασθενών συμβάλλοντας σε μειωμένο χρόνο νοσηλείας, μειωμένο κόστος θεραπείας και νοσηλείας χωρίς να παρουσιάζει αύξηση του ποσοστού εμφάνισης παρενεργειών, πρώιμων ή όψιμων, σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους ακτινοθεραπείας. Ταυτόχρονα συντελεί σε αύξηση του χρόνου ελεύθερου υποτροπής αλλά και της συνολικής επιβίωσης των ογκολογικών ασθενών.

ABSTRACT

Hypofractionated radiation therapy can obstruct tumor proliferation especially at tumors with pulmonary localization. Hypofractionation is better tolerated by oncologic patients because it reduces the number of hospital visits and health care cost. This study refers to results of hypofractionated radiation therapy with high radiobiological dose at lung cancer patients of any histological type, any stage, used as curative treatment, before or after surgery, concurrent or sequential with chemotherapy.

29 lung cancer patients, stage II, III α , III β , IV, treated with three-dimensional hypofractionated radiation therapy (3DHRT) with total dose 55Gy delivered with once daily 2.75Gy over 4-6 weeks which had radiobiological equivalent dose approximately 65.3Gy after conformal hypofractionation. Adverse events occurrence rates were studied retrospectively, relatively to the histological subtype and chemotherapy treatment.

Adverse events were observed at 13 patients (41.4%) and only at 6 of them (20.7%) pneumonitis grade II was present. At 76.9% of the patients, adverse events occurred early at treatment course (before 3 months). The median PFS was 10.2 months (SD=6.1) and the median survival 16.5 months (SD=10.4). The overall survival was 86% for the 6 months survival, 66% for 12 months and 6% for 2 years.

3DHRT of the lung with high radiobiological dose, shortens the overall treatment and hospitalization, resulting in a lower cost without any adverse event occurrence rate rise, consisting an excellent alternative for standard radiation treatment.

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ-ΓΕΝΙΚΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα, ένα από τα μείζονα προβλήματα υγείας παγκοσμίως, καταλαμβάνει την πρώτη θέση ανάμεσα στις αιτίες θανάτου μετρώντας πάνω από 1,4 εκατομύρια απώλειες ασθενών ετησίως. Στην Ελλάδα αλλά και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες η πενταετής επιβίωση δεν ξεπερνά το 10 με 12%. Ανάμεσα στους κυριότερους θεραπευτικούς χειρισμούς συμπεριλαμβάνεται η δυνητικά θεραπευτική ακτινοθεραπεία κυρίως σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη, μη χειρουργήσιμη νόσο.

Οι θεραπευτικές δόσεις σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες είναι 60 με 66 Gy σε ημερήσιες δόσεις των 2 Gy σε διάστημα 6 έως 6,5 εβδομάδων όπως προκύπτουν από μελέτες του Radiation therapy Oncology group (RTOG). Διεθνώς χρησιμοποιούνται διαδοχικές κλασματοποιημένες δόσεις ακτινοθεραπείας για την ριζική θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα. Η συνεχής υπερκλασματοποιημένη επιταχυνόμενη ακτινοθεραπεία (CHART) με συνολική δόση 54 Gy χρησιμοποιώντας κλάσματα 1,5 Gy τρεις φορές ημερησίως για 12 συνεχόμενες μέρες (συμπεριλαμβανομένων των Σαββατοκύριακων) συγκρινόμενη με την συμβατική ακτινοθεραπεία (60 Gy σε 6 εβδομάδες) έδειξε 9% βελτίωση στην διετή επιβίωση (29% vs 20% $p=0.004$) χωρίς σημαντικές διαφορές στις οξείες ή όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Διεθνείς αναφορές [1] και ιδιαίτερα στο Ηνωμένο Βασίλειο (NICE, =National institute for health and clinical excellence) συνιστούν χρησιμοποίηση CHART ή ενός ραδιοβιολογικού ισοδύναμου για την ριζική θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα. Η επιταχυνόμενη υποκλασματοποιημένη εφαρμογή της ακτινοθεραπείας με 55 Gy σε 20 ημερήσια κλάσματα για 4 εβδομάδες (55/20) θεωρείται εναρμονισμένη με τις οδηγίες της NICE και στις μέρες μας έχει ευρεία εφαρμογή ιδιαίτερα στο Ηνωμένο Βασίλειο. Ωστόσο αυτή η πρακτική δεν έχει επικαιροποιηθεί μέσα από μελέτες φάσης III που να την συγκρίνουν με άλλες μεθόδους κλασματοποίησης. Η επιταχυνόμενη κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία ότι

συμβάλει στην μείωση της διάρκειας θεραπείας το οποίο πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον επαναποικισμό του όγκου. Πρόσφατες μελέτες [2]έδειξαν ότι τόσο η CHART όσο και υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία είναι εφαρμόσιμες αλλά και αποτελεσματικές στην κλινική πράξη. Σκοπός αυτής της αναδρομικής μελέτης είναι η συγκέντρωση στοιχείων σχετικά με την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία στην χώρα μας.

Η συνεχής υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία πνεύμονα (CHART) και κατ'επέκταση η υποκλασματοποιημένη σύμμορφη ακτινοθεραπεία υπερέχει της συμβατικής ακτινοθεραπείας πετυχαίνοντας τοπικό έλεγχο της νόσου και αύξηση της επιβίωσης σε τοπικά εκτεταμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα . Αυτό αποδεικνύει την σημασία του επαναποικισμού σαν αιτία αποτυχίας της ακτινοθεραπείας στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Η ελαχιστοποίηση του ρίσκου μετάστασης επιβαιβεώνει ότι ο βέλτιστος τοπικός έλεγχος της νόσου ακόμη και στον πνευμονικό καρκίνο μπορεί να μειώσει την επίπτωση της μεταστατικής νόσου. Τέτοιες μελέτες έδειξαν ότι ο τοπικός έλεγχος μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της επιβίωσης.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ακτινοθεραπεία είναι η επίδραση υψηλής ενέργειας ακτινών σε βιολογικά υλικά και σε επακριβώς στοχευμένες περιοχές καρκινικών κυττάρων. Επιδρώντας στο εσωτερικό των κυττάρων και τα μόριά τους προάγει την απόπτωση οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο είτε άμεσα είτε μέσω των ελευθέρων ριζών που παράγονται κατά την πρόσκρουση των μορίων μεταξύ τους (ακτινοβολούντων και ακτινοβοληθέντων) με περαιτέρω συνέπειες στον κυτταρικό θάνατο.

Ο γερμανός καθηγητής φυσικής Wilhelm Roetgen το 1896 πρώτος ανακάλυψε τις ακτίνες X προκαλώντας επανάσταση στην επιστημονική κοινότητα με την διάλεξή του "Concerning a new type of ray". Μερικές εβδομάδες αργότερα θα χρησιμοποιηθεί για πρώτη φορά από τον φοιτητή ιατρικής του Σικάγο Emil Grubbe στην θεραπεία ενάντια στον καρκίνο. Τρία χρόνια αργότερα, δύο Σουηδοί γιατροί (Thor Stenbeck και συνεργάτες) χρησιμοποίησαν την ακτινοθεραπεία για την θεραπεία αλλεπάλληλων περιπτώσεων head η neck καρκίνου. Το 1901 ο Roetgen βραβεύτηκε με το βραβείο Nobel.

Αρχικά οι ακτινοθεραπευτές χρησιμοποιούσαν μία μαζική ακτινοθεραπευτική δόση που τυπικά διαρκούσε μία ώρα. Οι παρενέργειες ήταν σοβαρότατες. Το 1914 ένας Αυστριακός γιατρός υποστήριξε ότι η ακτινοθεραπεία μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα αν εφαρμοζόταν σε πολλές μικρές δόσεις (fractionated radiotherapy-κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία). Αυτό ξεκίνησε αμφιλεγόμενες συζητήσεις στην επιστημονική κοινότητα μέχρι το 1922 όταν ο Claudus Regaud έφτασε στο συμπέρασμα μετά από μελέτες ότι η κλασματοποιημένη θεραπεία ήταν το ίδιο αποτελεσματική με ταυτόχρονα λιγότερες παρενέργειες. Η δεκαετία αυτή ανέδειξε την ακτινοθεραπεία ως ξεχωριστή ειδικότητα, παρόλη όμως την πρόοδο θα χρησιμοποιηθεί περισσότερο παρηγορητικά παρά ως ριζική θεραπεία του καρκίνου. Τα επόμενα 30 χρόνια η μηχανική ανέδειξε πιο ισχυρές πηγές

ακτινοβολίας. Όσο πιο δυνατή η ακτινοβολία τόσο περισσότερο εισχωρεί στον στόχο της και τόσο μικρότερη η βλάβη που προκαλεί στο δέρμα. Η ενέργεια μετριέται σε kilovolts (KV) ή megavolts (MV, $1\text{MV}=1000\text{KV}$). Την δεκαετία του 20 το μέγιστο παραγωγής των ακτινών X ήταν περί τα 200KV. Την δεκαετία του 50 οι μηχανικοί ανέδειξαν τον γραμμικό επιταχυντή με δυνατότητα παραγωγής 8MV X-Ray. Σήμερα ένα τυπικό ακτινοθεραπευτικό μηχάνημα παράγει ενέργεια 10MV. Έκτοτε η τεχνολογική εξέλιξη επέτρεψε στους ακτινοθεραπευτές να κατευθύνουν την ακτινοβολία με μεγαλύτερη ακρίβεια και να αποφύγουν τυχών βλάβες του φυσιολογικού ιστού βελτιώνοντας την ακτινοθεραπεία ως θεραπευτική εναλλακτική του καρκίνου. Η προσθήκη της αξονικής τομογραφίας στον υπολογισμό του θεραπευτικού πεδίου προσδίδει ακρίβεια στην εφαρμογή της ακτινοθεραπείας. Στις μέρες μας εφαρμόζονται τεχνικές όπως η CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) η οποία επιτρέπει την εφαρμογή μεγαλύτερων δόσεων σε μία ημέρα διερεμένη σε περισσότερες συνεδρίες και η υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία κατά την οποία μεγαλύτερες δόσεις σε μία συνεδρία μπορούν να επιτευχθούν με σκοπό την μείωση του αριθμού των θεραπευτικών συνεδριών αλλά και της συνολικής θεραπευτικής δόσης με συνέπεια λιγότερες παρενέργειες χωρίς να επηρεαστεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΕΠΑΝΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Ο κυτταρικός επαναποικισμός είναι το δευτερογενές αποτέλεσμα της καταστροφής των κυττάρων του όγκου ο οποίος συμβαίνει στους φυσιολογικούς ιστούς συνήθως και είναι αντιδραστικός [3]. Η απάντηση των φυσιολογικών ιστών στην θεραπευτική έκθεση στην ακτινοβολία κυμαίνονται ανάμεσα σε αυτές που προκαλούν μέτρια δυσανεξία και σε αυτές που είναι απειλητικές για την ζωή. Η ταχύτητα με την οποία θα παρουσιαστεί μία αντίδραση ποικίλει από τον ένα ιστό στον άλλο και είναι ευθέως ανάλογος της δόσης της ακτινοβολίας που θα δεχθεί ο ιστός. Ο αιμοποιητικός και επιθηλιακός ιστός είναι αυτοί που θα εκδηλώσουν τις επιδράσεις της ακτινοβολίας άμεσα κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την έκθεση, ενώ οι επιδράσεις στον συνδετικό ιστό θα εκδηλωθούν αργότερα. Η σημαντικότερη εξέλιξη για την ακτινοθεραπεία κατά την δεκαετία του '80 ήταν η κατανόηση ότι οι πρώιμες και οι όψιμες ανταποκρίσεις των φυσιολογικών ιστών τροποποιούνται με αλλαγή στην κλασματοποίηση της δόσης και αυτό δημιούργησε το ενδιαφέρον στην υπερκλασματοποίηση πράγμα που έδωσε νέα τροπή στην ακτινοβιολογία των ιστών με σημαντικότερες προεκτάσεις σε νέες θεραπευτικές εφαρμογές και στην έννοια του θεραπευτικού δείκτη. Το όφελος από την τροποποίηση μιας θεραπευτικής πρακτικής θα πρέπει πάντα να αξιολογείται ταυτόχρονα με την αποτελεσματικότητά της στην ανταπόκριση του όγκου και παράλληλα στην προκαλούμενη ιστολογική βλάβη. Στην παραπάνω αξιολόγηση συμμετέχουν πολλοί παράγοντες έχοντας όμως σαν μοναδικό στόχο την εκτίμηση των βιολογικών στοιχείων που θα προκύψουν από την αλλαγή της θεραπείας. Στους ιστούς που υπόκεινται σε ανανέωση φυσιολογικά η διατήρηση του μεγέθους του ιστού και η αντίστοιχη λειτουργία του εξαρτώνται από την ύπαρξη μικρού αριθμού αρχέγονων κυττάρων, στελεχιαίων κυττάρων, τα οποία έχουν την ικανότητα να διατηρούν τον αριθμό τους, ενώ παράλληλα παράγουν κύτταρα τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν και να πολλαπλασιαστούν για να αντικαταστήσουν το υπόλοιπο του

λειτουργικού κυτταρικού πληθυσμού. Τα στελεχιαία κύτταρα αποτελούν τη βάση των επιθηλιακών και αιμοποιητικών ιστών ενώ τα καρκινικά κύτταρα προέρχονται από τους ίδιους ιστούς και η ικανότητά μας να τα αναγνωρίζουμε σε ιστολογικές τομές προέρχεται από το γεγονός ότι οι όγκοι αυτοί συχνά διατηρούν πολλά από τα χαρακτηριστικά της διαφοροποίησης του ιστού από τον οποίο προέρχονται πράγμα που ισχύει περισσότερο στους καλά διαφοροποιημένους όγκους παρά στους αναπλαστικούς. Κατά συνέπεια σε έναν όγκο δεν είναι όλα τα κύτταρα νεοπλασματικά στελεχιαία, αλλά πολλά έχουν αρχίσει την διαδικασία της μη αναστρέψιμης διαφοροποίησης. Επιπλέον τα καρκινώματα περιέχουν πολλά κύτταρα τα οποία αποτελούν το στρώμα (ινοβλάστες, ενδοθηλιακά, μακροφάγα κ.α), ενώ τα στελεχιαία κύτταρα καταλαμβάνουν ένα μικρό ποσοστό μέσα στην έκταση του όγκου. Όταν ένας όγκος αυξάνεται ξανά μετά από μία θεραπεία η οποία δεν είχε αποτέλεσμα την ίαση, αυτό γίνεται διότι μερικά νεοπλασματικά στελεχιαία κύτταρα δεν καταστράφηκαν. Στην περίπτωση όπου μπορούμε να εκριζώσουμε και το τελευταίο νεοπλασματικό στελεχιαίο κύτταρο τότε ο όγκος δεν μπορεί να αυξηθεί εκ νέου. Είναι σχεδόν αδύνατο να αναγνωρίσουμε τα νεοπλασματικά στελεχιαία κύτταρα *in situ*, και ως εκ τούτου έχουν αναπτυχθεί δοκιμασίες οι οποίες μας επιτρέπουν να τα αναγνωρίζουμε μετά την αφαίρεση τους από τον όγκο. Οι δοκιμασίες αυτές αναγνωρίζουν στελεχιαία κύτταρα από την ικανότητά τους να σχηματίζουν αποικίες μέσα σε κατάλληλο αυξητικό υλικό. Τα ονομάζουμε κλωνογενή ή κύτταρα που σχηματίζουν αποικίες. Μετά την έκθεση στην ακτινοβολία, τα κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί βλάβη, δεν πεθαίνουν αμέσως αλλά σχηματίζουν μια περιορισμένη οικογένεια απογόνων των οποίων ένα μέρος πεθαίνει και ένα άλλο χάνει την ικανότητα για αναπαραγωγή. Ουσιαστικά σύμφωνα με τις αρχές της ακτινοβιολογίας, η απώλεια της αναπαραγωγικότητας είναι η πλέον σημαντική ανταπόκριση στην ακτινοβολία είτε στον όγκο είτε στους φυσιολογικούς ιστούς, πράγμα που συμβαίνει μερικές ώρες μετά από την έκθεση στην ακτινοβολία με την καταστροφή του

αναπαραγωγικού τμήματος του κυττάρου και τις αντίστοιχες μεταβολικές διαδικασίες μαζί με τον επακόλουθο θάνατο που συνοδεύουν αυτότο γεγονός. Ανεπαρκής θεραπεία ενός όγκου οδηγεί σε μια προσωρινή φάση υποστροφής του όγκου η οποία στην συνέχεια ακολουθείται από την υποτροπή του όγκου. Η υποστροφή οφείλεται στον θάνατο και στην εξαφάνιση των κυττάρων τα οποία έχουν θανατωθεί από την ακτινοθεραπεία. Επίσης οφείλεται στην απώλεια εκείνων των διαφοροποιημένων κυττάρων με περιορισμένη διάρκεια ζωής τα οποία θα μπορούσαν να είχαν παραχθεί από τα στελεχιαία κύτταρα που έχουν θανατωθεί. Το ποσοστό υποστροφής ενός όγκου διαφέρει σημαντικά από τον έναν όγκο στον άλλο. Το συστατικό της εκ νέου αύξησης οφείλεται σε επαναποικισμό από κλωνογενή κύτταρα τα οποία έχουν επιβιώσει. Η ταχύτητα αύξησης ενός όγκου διαφέρει σημαντικά από τον έναν στον άλλο και υπάρχει λανθάνουσα περίοδος πριν αρχίσει ο κανονικός επαναποικισμός. Ο Fowler υποστήριξε την άποψη ότι ο γρήγορος επαναποικισμός μπορεί να είναι ο κανόνας και ότι η ακτινοβολία θα σταματήσει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων παροδικά και αυτός μπορεί μετά να αρχίσει με γρηγορότερους ρυθμούς από ότι σε έναν όγκο που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία. Το αποτέλεσμα θα είναι μια περίοδος πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων σε ρυθμό ο οποίος πλησιάζει τον δυνητικό χρόνο διπλασιασμού. Για μία συγκεκριμένη δόση ακτινοβολίας, η ικανότητα ανάπτυξης αποικίας του όγκου μειώνεται μετά την ακτινοβολήση, λόγω της επίδρασης ο όγκος καθυστερεί να επανεμφανιστεί. Όταν η δόση της ακτινοβολίας ή των κυτταροστατικών φαρμάκων αυξάνει, αυτό οδηγεί σε αυξημένη καταστροφή των κυττάρων και σε μεγαλύτερη καθυστέρηση της εκ νέου αύξησης του όγκου. Η γενική αρχή είναι ότι η καθυστέρηση στην αύξηση του όγκου είναι μια σχέση μεταξύ του επιπέδου επιβίωσης των κλωνογενών κυττάρων και του ρυθμού αναγέννησης. Κατά την διάρκεια ενός εκτεταμένου σχήματος ακτινοθεραπείας τα κύτταρα τα οποία επιβιώνουν της ακτινοβολήσης είναι δυνατόν να πολλαπλασιαστούν και έτσι να αυξηθεί ο

αριθμός των κυττάρων που πρέπει να θανατωθεί [48-56].

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ASTRO (American Society for Radiation Oncology)[8-42], η ακτινοθεραπεία πνεύμονα σαν μοναδική θεραπευτική επιλογή υπερέχει της χημειοθεραπείας στον τοπικά εκτεταμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα ως προς την συνολική επιβίωση όχι όμως σαν θεραπευτικό κόστος ιδιαίτερα λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η πνευμονίτιδα και η οισοφαγίτιδα.

Η ακτινοθεραπεία πνεύμονα ως μοναδική θεραπευτική επιλογή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ριζική θεραπεία σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που δεν δύνανται να υποβληθούν σε συνδυασμένες θεραπείες (είτε λόγω κακού performance status, συνοσηροτήτων, καχεξίας ή προσωπικών επιλογών) αλλά με προσδόκιμο επιβίωσης που επιτρέπει την υποβολή του ασθενούς σε θεραπευτικούς χειρισμούς με ανάλογο ρίσκο.

Η συμβατική κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία προτείνεται με μίνιμουμ δόσης 60 Gy ώστε να επιτευχθούν βέλτιστα κλινικά αποτελέσματα όπως ο τοπικός έλεγχος.

Εναλλακτικοί σχεδιασμοί κλασματοποίησης οι οποίοι μελετήθηκαν στην διεθνή βιβλιογραφία συμπεριλαμβάνουν την υπερκλασματοποιημένη (χαμηλή δόση ανά συνεδρεία, πέρα από την σάνταρ διάρκεια θεραπείας), επιταχυνόμενη κλασματοποίηση (συμβατικά κλάσματα θεραπείας με ίδια συνολική δόση σε μικρότερη περίοδο), επιταχυνόμενη υπερκλασματοποίηση (συνδυασμός των δύο παραπάνω), υποκλασματοποίηση (υψηλότερη δόση ανά συνεδρία, λιγότερες συνεδρίες). Οι παραπάνω θεραπείες έχουν ισχυρή ένδειξη στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα.

Ειδικοί εναλλακτικοί σχεδιασμοί των οποίων η αποτελεσματικότητα ερευνήθηκε σε διάφορες μελέτες είναι η υποκλασματοποιημένη 45 Gy/15, η υπερκλασματοποιημένη BID 69,6 Gy/58, η TID 54 Gy/36 για 12 συνεχόμενες ημέρες (CHART επιταχυνόμενη

υπερκλασματοποίηση) και 60 Gy/40 TID σε 18 ημέρες (CHARTWEL, επιταχυνόμενη υπερκλασματοποίηση).

Η σπάνταρ ακτινοθεραπευτική δόση ανά συνεδρία για ασθενείς που λαμβάνουν σύγχρονα ακτινοθεραπεία είναι 60 Gy σε κλάσματα των 2 Gy ανά ημέρα για 6 εβδομάδες.

Αύξηση της δόσης πάνω από 60 Gy με συμβατική κλασματοποίηση δεν έχει αποδειχθεί να έχει κλινικό όφελος συμπεριλαμβανομένου της συνολικής επιβίωσης.

Υπερκλασματοποίηση η οποία δεν έχει σαν αποτέλεσμα την επιταχυνση του θεραπευτικού σχεδιασμού ακόμη κι αν αυξηθεί η συνολική δόση δεν επιφέρει κλινικό όφελος με συμβατική κλασματοποίηση.

Το ιδανικό θεραπευτικό σχήμα για ασθενείς που λαμβάνουν ασύγχρονα χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία δεν είναι γνωστό. Ωστόσο αποτελέσματα από την CHARTWEL [47] και την HART [46], φάσης III μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση του ραδιοβιολογικού ισοδύναμου της δόσης χρησιμοποιώντας επιταχυνόμενη υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία μπορεί να έχει όφελος ακολουθώντας την χημειοθεραπεία σε τοπικά εκτεταμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.

Ενώ τα αποτελέσματα της αύξησης του ραδιοβιολογικού ισοδύναμου δόσης μέσω επιταχυνόμενης ακτινοθεραπείας δεν είναι ξεκάθαρα περαιτέρω μελέτη της επιταχυνόμενης κλασματοποίησης φαίνεται να βελτιστοποιούν το αποτέλεσμα της θεραπείας αλλά ιδιαίτερα το κόστος της θεραπείας, τον σχεδιασμό αλλά και την εφαρμογή της όσον αφορά στην συνεργασία και την συμμόρφωση του ασθενούς.

Σε μελέτη φάσης III, η σύγχρονη χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία φαίνεται να υπερτερεί της ασύγχρονης (εισαγωγική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία), όσον αφορά στην συνολική επιβίωση, τον τοπικό έλεγχο, αλλά και την απάντηση στην θεραπεία.

Δεν έχει αποδειχθεί ο ρόλος της εισαγωγικής, ευαισθητοποιού χημειοθεραπείας έναντι της σύγχρονης χημειοακτινοβολίας, παρ'όλο που η συγκεκριμένη τεχνική μπορεί να

χρησιμοποιηθεί για "bulky" νόσο ώστε να επιτρέψει τον σχεδιασμό ριζικής ακτινοθεραπείας.

Δεν υπάρχουν μελέτες φάσης III που να υποστηρίζουν τον ρόλο της χημειοθεραπείας μετά σύγχρονη χημειοακτινοβολία που να επιφέρει βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, ωστόσο αυτή η επιλογή τείνει να γίνει ρουτίνα για την διαχείριση των μικρομεταστάσεων ειδικά αν η συστηματική χημειοθεραπεία δεν χορηγείται κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας (της περιόδου ακτινοβολήσης).

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν σύγχρονη ή ασύγχρονη χημειοθεραπεία που ακολουθείται από ριζική ακτινοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει όφελος ως προς την συνολική επιβίωση όταν συγκριθεί με την ακτινοθεραπεία ως μοναδική θεραπευτική επιλογή.

Το ιδεώδες θεραπευτικό σχήμα δεν έχει αποδειχθεί από καμία μελέτη ωστόσο μελέτες με βάση την σισπλατίνη-ετοποσίδη και καρμποπλατίνη-πακλιταξέλη έχουν ολοκληρωθεί ως φάσης III.

Η μετα-ανάλυση φάσης III μελετών, σχετικά με την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (PORT) σε πλήρη εξαίρεση της νόσου (R0) τοπικά εκτεταμένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (n2 νόσου) συμπεραίνει ότι η προσθήκη της μετεγχειρητικά δεν βελτιώνει την συνολική επιβίωση αλλά μπορεί να βελτιώσει τον τοπικό έλεγχο της νόσου αν συγκριθεί με μελέτες παρατήρησης.

Μετα-αναλύσεις μελετών φάσης III σχετικά με την PORT σε τοπικά εκτεταμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο n0-n1 μειωνεκτεί ως προς την συνολική επιβίωση για αυτό και αυτή η πρακτική δεν προτείνεται σε αυτούς τους ασθενείς.

Εφόσον η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με πλήρη εξαίρεση της νόσου (R0) αποτελεί ισχυρή ένδειξη βασισμένη σε βελτίωση της συνολικής επιβίωσης σε σχέση με ασθενείς σε παρατήρηση, οποιαδήποτε PORT θα πρέπει να εφαρμόζεται

ασύγχρονα ακολουθώντας την χημειοθεραπεία ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε αλληλεπίδραση με αυτήν.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν επικουρική PORT για R0 νόσο, συμβατικά κλασματοποιημένες δόσεις με εύρος 50 έως 54 Gy (ημερήσια από 1.8 έως 2 Gy) προτείνονται.

Οι ασθενείς με μικροσκοπικά R1 νόσο (θετικά χειρουργικά όρια) και/ή μικροσκοπικά λεμφαδενική νόσο μπορεί να χρισθούν υποψήφιοι για PORT (σύγχρονα ή ασύγχρονα με χημειοθεραπεία) με συμβατικά κλασματοποιημένες δόσεις και εύρος 54 έως 60 Gy (1.8 έως 2.0 Gy ημερησίως) με στόχο τον καλύτερο τοπικό έλεγχο.

Οι ασθενείς με υπολοιπόμενη νόσο στα μετεγχειρητικά όρια ή σε λεμφαδένες (R2) τοπικά εκτεταμένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, είναι υποψήφιοι για PORT σύγχρονα ή ασύγχρονα με χημειοθεραπεία με συμβατικά κλασματοποιημένες δόσεις και εύρος πάνω από 60 Gy (1.8 έως 2.0 Gy ημερησίως) με στόχο τον καλύτερο τοπικό έλεγχο.

Δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη για εισαγωγική ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοβολία προεγχειρητικά σε ασθενείς σταδίου III και εξαιρέσιμη νόσο.

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν και στους τρεις θεραπευτικούς χειρισμούς (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) είναι προτιμότερο να έχουν υποβληθεί σε λοβεκτομή αντί πνευμονεκτομή (εφόσον αυτή είναι η δόκιμη χειρουργική επιλογή) αφού συσχετίστηκε με καλύτερη επιβίωση στην post-hoc ανάλυση της INT0139.

Οι ίδιοι ασθενείς εφόσον δεν παρουσίαζαν απώλεια βάρους, γυναικείο φύλο και έναν έναντι πολλαπλών προσβεβλημένων λεμφαδένων είχαν καλύτερα αποτελέσματα στην ίδια μελέτη σύμφωνα με την οποία η προεγχειρητική δόση πρέπει να φτάνει τα 45 Gy.

Προεγχειρητικές δόσεις που αγγίζουν τα 60 Gy μπορεί να συμβάλουν στην "αποστείρωση" του μεσοθωρακίου αλλά δεν έχουν συσχετιστεί με αύξηση της συνολικής επιβίωσης.

Οι παραπάνω οδηγίες βασίστηκαν σε κλινικές μελέτες προκειμένου να υποστηρίξουν την

καλύτερη θεραπευτική πρακτική όσον αφορά στις δόσεις της ακτινοβολίας, την εφαρμογή σύγχρονης ή ασύγχρονης χημειοακτινοβολίας, την χρονική εφαρμογή της ακτινοβολίας σε σχέση με την χημειοθεραπεία και τέλος την διενέργεια προ ή μετεγχειρητικής ακτινοβολίας με γνώμονα πάντοτε το όφελος του ασθενούς και το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν τόσο πρώιμα (<από 3 μήνες) όσο και όψιμα (>3 μήνες) οφειλόμενες στην ακτινοθεραπεία και την τοξικότητα που προκαλεί σε πολλά όργανα με κυριότερες όμως την πνευμονίτιδα και την οισοφαγίτιδα στην περίπτωση της ακτινοθεραπείας του πνεύμονα.[45]

Προκειμένου να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας, πολλά από τα θεραπευτικά κέντρα προσπάθησαν να δημιουργήσουν κανόνες εφαρμογής της θεραπείας με πιάο διαδεδομένο αυτόν που ορίζει την χρήση πάνω από 20G ($V_{20} < 30\%$) σε λιγότερο από 30% της συνολικής επιφάνειας των δύο πνευμόνων. Τα ποσοστά αυτά εξατομικεύονται ανάλογα με την αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς πράγμα που καθιστά την σπιρομέτρηση απαραίτητη προ του σχεδιασμού της θεραπείας. Σημαντικό ρόλο παίζει η μέση δόση στον πνεύμονα (MLD-Mean Lung Dose), που εάν είναι <20 Gy ο κίνδυνος για δεύτερου βαθμού πνευμονίτιδα είναι <20%. Όταν προηγηθεί πνευμονεκτομή, θα πρέπει το MLD να πειορίζεται σε ακόμη μικρότερες δόσεις (<8.5 Gy).

Επιπλοκές παρουσιάζονται και από τον οισοφάγο εφόσον η δόση ξεπεράσει 34 Gy με ποσοστό εμφάνισης το 5% που μπορεί να αγγίξει το 50% όταν εφαρμόζεται σύγχρονη χημειοθεραπεία. Όψιμη οισοφαγίτιδα μπορεί να εμφανιστεί στους 3 έως οκτώ μήνες μετά την έλευση της θεραπείας που μπορούν να οδηγήσουν στο χειρουργείο λόγω εκτεταμένων στενώσεων.

Ο σπονδυλικός σωλήνας προσβάλλεται σπάνια με οδυνηρές συνέπειες όπως η εγκάρσια μυελίτιδα. Ως δόση ανοχής του νωτιαίου μυελού ορίζεται τα 45 Gy με το V_{48} να είναι <0.03%. Σπάνιες επίσης επιπλοκές είναι οι εκδηλώσεις από την καρδιά κι η προσβολή του βραχιονίου πλέγματος όταν αυτά βρίσκονται στο πεδίο ακτινοβολήσης, με κατόφλι εμφάνισης τα 40 Gy για την καρδιά και 66 Gy για το βραχιόνιο πλέγμα.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

Το δείγμα αποτελείται από 29 περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο πνεύμονα όλων των ιστολογικών τύπων από ένα ογκολογικό κέντρο τριτοβάθμιου νοσοκομείου. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν ακτινοθεραπεία πνεύμονα προεγχειρητικά ή μετεχειρητικά σε θεραπευτικές δόσεις. Το ίδιο κέντρο εφαρμόζει την συμβατική ακτινοθεραπεία συνεργαζόμενο με διάφορα ακτινοθεραπευτικά κέντρα. Σχεδιάστηκε μια βάση δεδομένων ώστε να συγκεντρωθούν οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επιταχυνόμενη υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία πνεύμονα (55/20) σε 20 δόσεις, με συνολική θεραπευτική δόση 55 Gy και ραδιοισοδύναμη δόση >65 Gy. Οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί και σταδιοποιηθεί με βρογχοσκόπηση, FNA-FNB πνεύμονα, αξονικές τομογραφίες και PET-CT όπου αυτό ήταν αναγκαίο, χρησιμοποιώντας την 6η έκδοση του TNM. Οι θεραπευτικές επιλογές και αποφάσεις λαμβανόταν βάσει των διεθνών οδηγιών και των διεθνών κλινικών πρακτικών. Όλοι οι ασθενείς φέραν ιστολογική διάγνωση πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα. Οι ασθενείς κρίθηκαν κατάλληλοι για ακτινοθεραπεία εφόσον το performance status (P.S.) ήταν 0-2 και είχαν αποδεκτές αναπνευστικές εφεδρίες. Η χαμηλότερη αποδεκτή FEV1 ήταν πάνω από 0.8lt.

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

Χρησιμοποιήθηκε τεχνική μίας φάσης γενικότερα χωρίς εκλεκτική ακτινοβολήση λεμφαδένων με τρισδιάστατη σύμμορφη υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία θώρακος-μεσοθωρακίου. Το GTV (gross tumor volume) περιελάμβανε τον πρωτοπαθή όγκο και τυχόν γειτνιάζοντες παθολογικούς λεμφαδένες με διάμετρο άνω των 10 χιλιοστών στην αξονική τομογραφία θώρακος. Το CTV (clinical target volume) επιτεύχθηκε με επέκταση του GTV 5 χιλιοστά σε όλες τις κατευθύνσεις. Το PTV (planning target volume) προήρθε από την προέκταση του CTV 10 χιλιοστά στον οριζόντιο άξονα και 15 χιλιοστά στον κεφαλοουριαίο. Η δόση υπολογίστηκε σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες με διόρθωση για την όποια ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος. Τα δοσομετρικά (DVH) ιστογράμματα υπολογίστηκαν σε όλους όσους είχαν σχεδιασμό βάσει αξονικής τομογραφίας με την σύσταση το PTV να μην ξεπεράσει το 100% +/- 7% της δόσης του αρχικού σχεδιασμού. Οι πνεύμονες και ο σπονδυλικός σωλήνας προσδιορίστηκαν ως όργανα υψηλού κινδύνου με την εκατοστιαία δόση στον πνεύμονα να μην ξεπερνάει τα 20 Gy (20V) ώστε να αποφευχθεί το ενδεχόμενο της μετακτινικής πνευμονίτιδας. Ούτως ή άλλος επιθυμητή πολιτική ήταν η δόση των 20V να μην ξεπεράσει το 40% της πνευμονικής επιφάνειας συμπεριλαμβανομένου του PTV.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση της επιβίωσης έγινε με την χρήση των καμπυλών Kaplan-Meier. Για την σύγκριση των καμπυλών χρησιμοποιήθηκαν log-rank tests. Η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) υπολογίστηκε από την ημέρα της διάγνωσης (ή ημερομηνία πρώτης επίσκεψης του ασθενούς στο τμήμα όταν η ημερομηνία διάγνωσης δεν ήταν γνωστή) μέχρι την ημέρα θανάτου ή τελευταία ημέρα του follow up. Ο χρόνος ελεύθερος υποτροπής (PFS) υπολογίστηκε από την ημέρα διάγνωσης μέχρι την ημέρα υποτροπής (οποιασδήποτε εντόπισης). Στους ασθενείς χωρίς υποτροπή υπολογίστηκε από την ημερομηνία θανάτου ή την τελευταία ημέρα του follow up.

FOLLOW-UP (ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΗΣΗ)

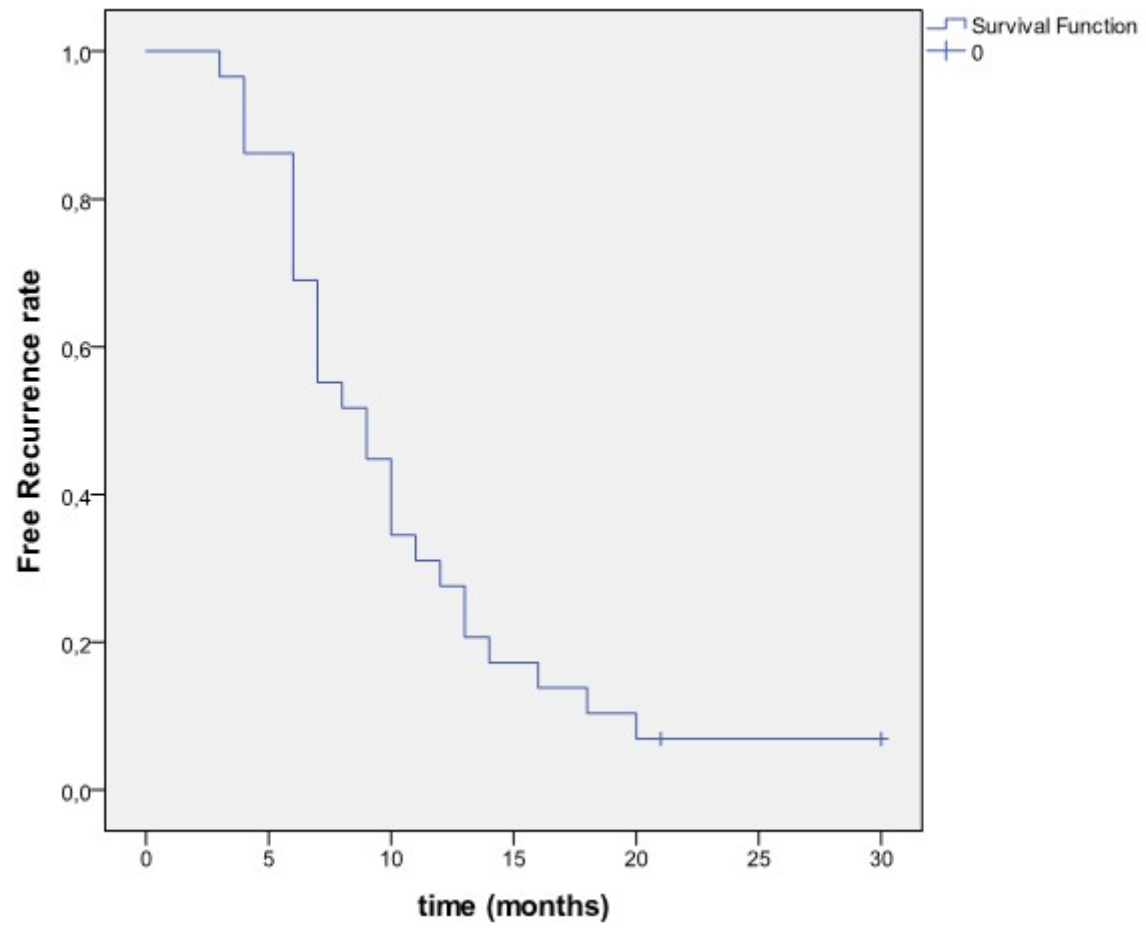
Οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν σε τακτική βάση μετά την θεραπεία τους, 6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείάς τους για τον έλεγχο ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν βάσει διεθνών κριτηρίων (common terminology criteria for adverse events). Η ανταπόκριση στην θεραπεία αξιολογήθηκε με απεικόνιση υπό αξονικό τομογράφο σε 3-6 εβδομάδες συγκρίνοντας με προγενέστερο απεικονιστικό έλεγχο βάσει κριτηρίων RESIST[44]. Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις (όπως βρογχοσκόπηση, γαστροσκόπηση) εκτελέστηκαν προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή η έκταση των παρενεργειών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

34 ασθενείς συγκεντρώθηκαν οι οποίοι έλαβαν 55/20. 5 από τους ασθενείς δεν είχαν ολοκληρωμένα κλινικά δεδομένα οπότε και παρέμειναν 29 ασθενείς στο σύνολο για ανάλυση. Όλοι λάβανε 55/20 με ημερήσια δόση 2,75 Gy και ραδιοβιολογική ισοδύναμη δόση περίπου 65,3 Gy με συμβατική κλασματοποίηση. Τα χαρακτηριστικά του δείγματος των ασθενών αλλά και του ιστολογικού τύπου, σταδίου νόσου, η προσθήκη ή όχι χημειοθεραπείας, σύγχρονη ή ασύγχρονη αλλά και τα ποσοστά παρενεργειών φαίνονται στον **πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά δείγματος

		N	%
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	SCLC	3	10,3
	NSCLC Adeno	12	41,4
	NSCLC SCC	10	34,5
	NSCLC other	4	13,8
ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ	IIIa	1	3,4
	IIIb	9	31
	IV	16	55,2
	II	3	10,3
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	Όχι	16	55,2
	Πνευμονίτιδα	6	20,7
	Πνευμονίτιδα-Οισοφαγίτιδα	1	3,4
	Οισοφαγίτιδα	1	3,4
	Αιματολογικές	1	3,4
	Αιματολογικές-άλλες	1	3,4
	Άλλες	3	10,3
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦ. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ	<3	10	76,9
	3-6	3	23,1
	>6	0	0
CONCURRENT	Όχι	28	96,6
	Ναι	1	3,4
SEQUENTIAL	Όχι	1	3,4
	Ναι	28	96,6
ΧΜΘ	Carbo + Taxane	6	20,7
	Carbo + Alimta	8	27,6
	Carbo + Gemsar	5	17,2
	Carbo + Navelbine	5	17,2
	Carbo + Etoposide	3	10,3
	Monotherapy	2	6,9
Υποτροπή	Όχι	2	6,9
	Ναι	27	93,1
Θάνατος	Όχι	4	13,8
	Ναι	25	86,2



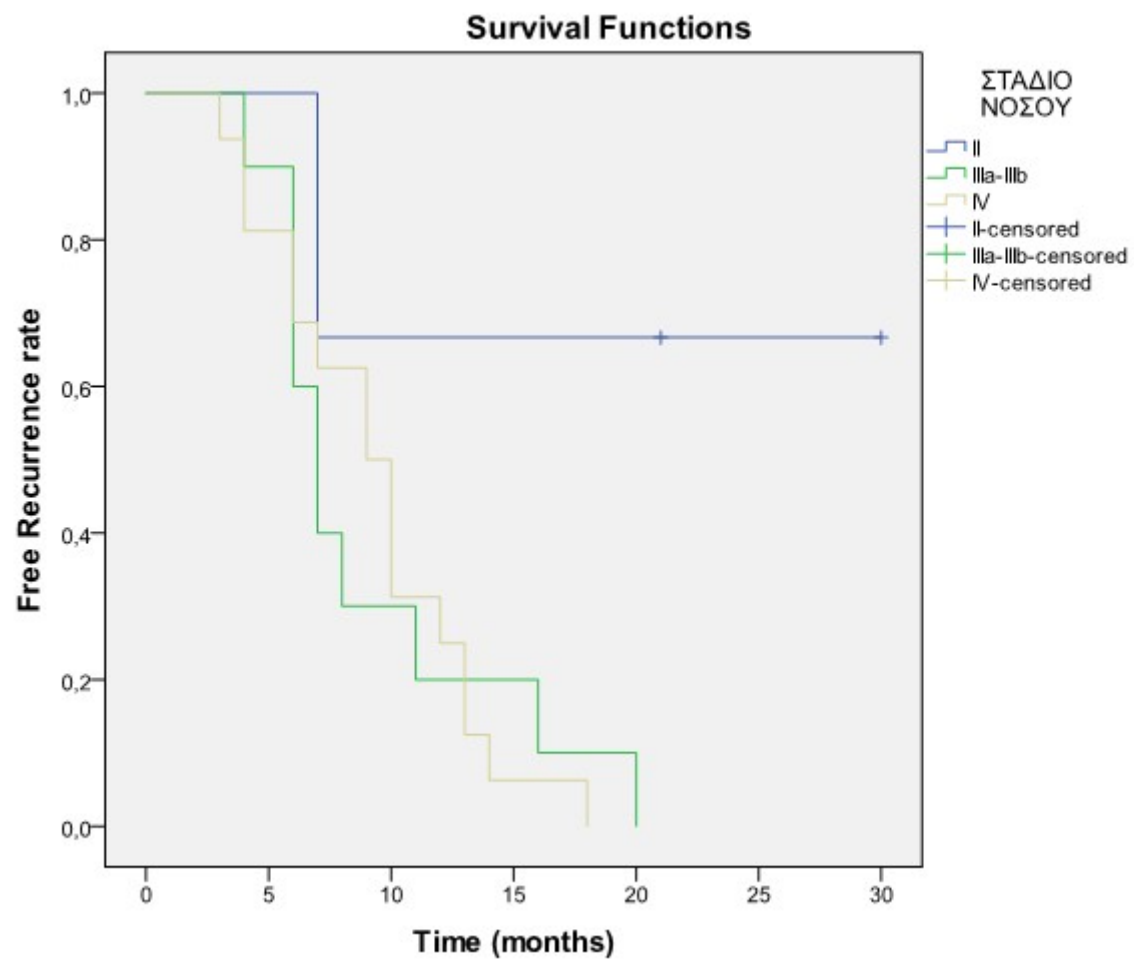
Την περίοδο της ανάλυσης 25 από τους ασθενείς είχαν πεθάνει. Η αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης ήταν 93% για τους έξι μήνες, 31% για τους δώδεκα μήνες και 25% για τα δύο έτη. Η νόσος σταδίου II φάνηκε να έχει καλύτερη πρόγνωση και μικρότερη πιθανότητα υποτροπής ($p=0.049$). Όπως αναμενόταν χειρότερη πρόγνωση είχαν οι ασθενείς σταδίου III και IV. Καμία διαφορά στα ποσοστά υποτροπής δεν αναφέρθηκε ανάλογα με το χημειοθεραπευτικό σχήμα, όπως και κανένας συσχετισμός εμφάνισης παρενεργειών ανάλογα με την σύγχρονη ή ασύγχρονη προσθήκη χημειοθεραπευτικής αγωγής. Παρενέργειες εμφανίστηκαν στο 44,8% των ασθενών με πιο συχνή να είναι η πνευμονίτιδα σε ποσοστό 20,7%. Ο χρόνος εμφάνισης των παρενεργειών στις περισσότερες των περιπτώσεων ήταν κάτω των τριών μηνών (76,9%) ενώ στο 23,1 των περιπτώσεων απαντήθηκαν από τρεις έως 6 μήνες(**πίνακας 2**).

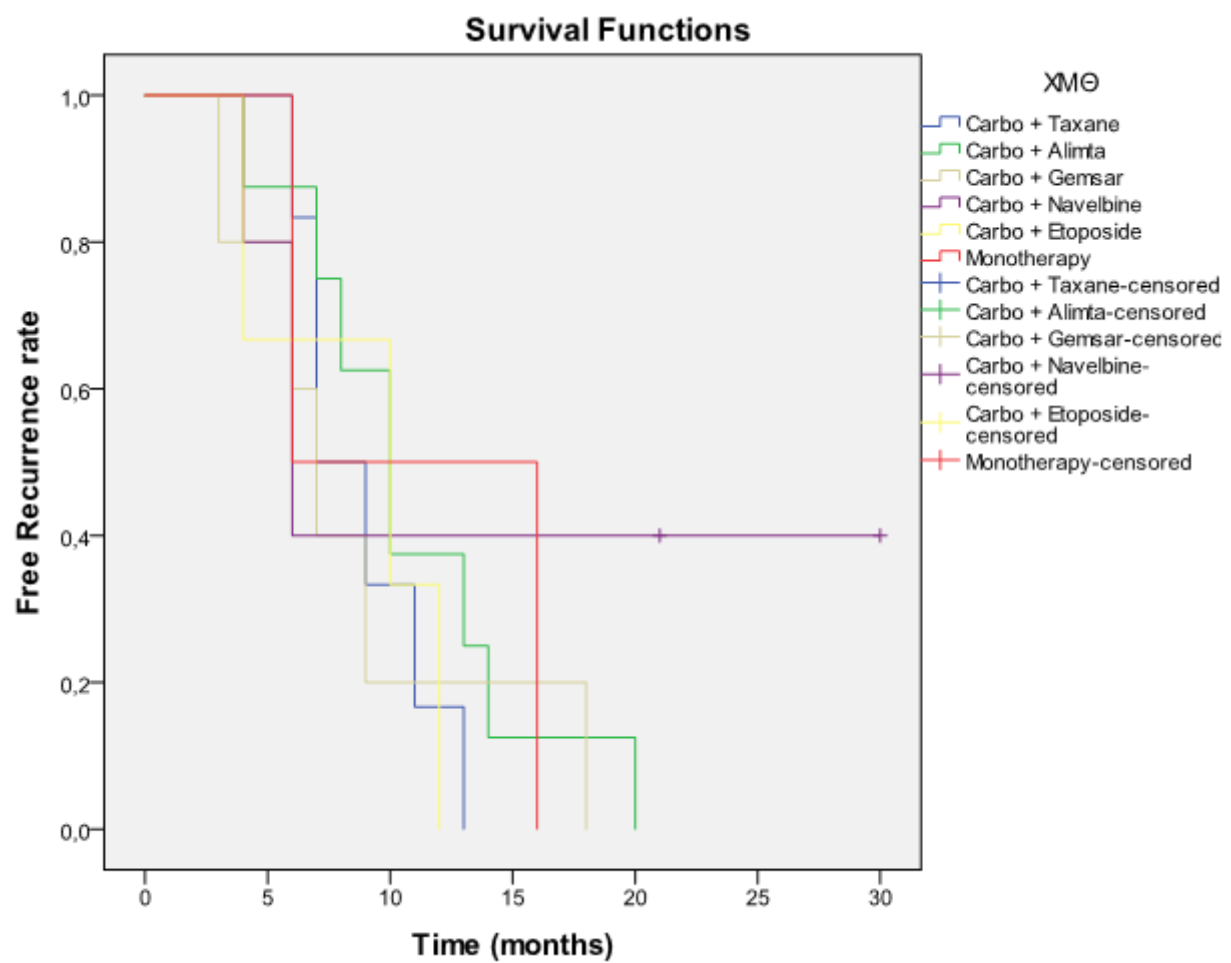
Πίνακας 2. Ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών ανάλογα με κλινικά στοιχεία

		ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ				
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	SCLC	3	100	0	0	0,405
	NSCLC Adeno	5	41,7	7	58,3	
	NSCLC SCC	6	60	4	40	
	NSCLC other	2	50	2	50	
ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ	II	0	0	3	100	0,125
	IIIa-IIIb	7	70	3	30	
	IV	9	56,3	7	43,8	
ΧΜΘ	Carbo + Taxane	3	50	3	50	0,313
	Carbo + Alimta	4	50	4	50	
	Carbo + Gemsar	4	80	1	20	
	Carbo + Navelbine	1	20	4	80	
	Carbo + Etoposide	3	100	0	0	
	Monotherapy	1	50	1	50	
Υποτροπή	Όχι	0	0	2	100	0,192
	Ναι	16	59,3	11	40,7	
Θάνατος	Όχι	2	50	2	50	>0,999
	Ναι	14	56	11	44	

*Fisher's exact test

Ο μέσος χρόνος ελεύθερος υποτροπής ήταν 10,2 μήνες (SD=6,1) με διάμεση τιμή τους 9 μήνες ενώ ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 16,5 μήνες (SD=10,4) με διάμεση τιμή τους 13 μήνες. Το 93,1% των ασθενών είχε υποτροπή της νόσου και το 13,8 % βρίσκεται εν ζωή. Μικρότερα ποσοστά υποτροπής παρουσίασαν οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα.





ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρόλο που στο εξωτερικό έχουν γίνει δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία πνεύμονα 55/20 [1], στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία παρόλο που η συγκεκριμένη τεχνική εφαρμόζεται όλο και πιο συχνά στην χώρα μας. Αυτή η καταγραφή συγκεντρώνει ασθενείς ενός ογκολογικού κέντρου τριτοβάθμιου νοσοκομείου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία πνεύμονα σε συγκεκριμένο ακτινοθεραπευτικό κέντρο. Τα συμπεράσματα από τα στοιχεία που δημοσιοποιούμε είναι σε πλήρη αρμονία με την διεθνή βιβλιογραφία μιας και τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών σε αυτές τις μελέτες δεν ήταν μεγαλύτερες του σταδίου III (III-RTOG) και η σημαντικότερη αυτών, η πνευμονίτιδα είχε ποσοστό εμφάνισης μικρότερο του 20% όπως και στην δική μας καταγραφή. Οποιαδήποτε εμφάνιση οισοφαγίτιδας ήταν ήπια (RTOG<2) χωρίς να αναφερθούν περιπτώσεις μυελίτιδας ή τοπικών βλαβών στον σπονδυλικό σωλήνα. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών μας, είχε τοπικά προχωρημένη νόσο (σταδίου III και IV) και οι αδενικού τύπου υποομάδες που έλαβαν εισαγωγική ή επικουρική χημειοθεραπεία φάνηκε να παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής και μεγαλύτερη αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης κάτι που επιβεβαιώνεται από την NSCLC Collaborative Group Meta-analysis [43] όπου υπάρχουν ενδείξεις που στοιχειοθετούν το όφελος των ασθενών που υποβάλλονται σε συμβατική κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία με την προσθήκη χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα έχοντας αύξηση στην διετή επιβίωση κατά 4% με άλλες μελέτες να δείχνουν βελτίωση της επιβίωσης έως και 10%. Αυτό μεταφράζεται σε αύξηση της μέσης επιβίωσης κατά 3 έως 4 μήνες. Αυτό που πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν όμως είναι τα υψηλά επίπεδα εμφάνισης παρενεργειών ανάλογα και με το P.S, τις συνοσηρότητες και την ηλικία που εμφανίζουν οι ασθενείς με σύγχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας-ακτινοθεραπείας. Υπάρχουν όμως μέτα-αναλύσεις οι οποίες αναφέρουν τοπικό έλεγχο της νόσου και αύξηση

της επιβίωσης χρησιμοποιώντας CHART με υψηλά ποσοστά ολοκλήρωσης της θεραπείας και χαμηλά ποσοστά εμφάνισης τοξικότητας από αυτήν. Δυό μελέτες φάσης III έχουν γίνει σχετικά με την υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία των οποίων η μέτα-ανάλυση έδειξε βελτίωση της επιβίωσης 2,5% για τα 5 έτη. Η δικιά μας καταγραφή υποστηρίζει παρόμοια δεδομένα και ευρήματα από την EORT08972-22973 μελέτη [4] κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε σύμμορφη κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία πνεύμονα η οποία έγινε καλώς ανεκτή τόσο ως μόνος θεραπευτικός χειρισμός όσο και σύγχρονα ή ασύγχρονα με χημειοθεραπεία. Δυό μελέτες στο Ηνωμένο Βασίλειο (GRIN και SOCCAR)[42] είχαν ενθαρρυντικά ποσοστά επιβίωσης μελετώντας ασθενείς με σύγχρονη ή ασύγχρονη χημειοθεραπεία (πλατίνα +βινoreλμπίνη) 45% και 47% αντίστοιχα αλλά και οι δύο υπέδειξαν ότι πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε 55/20 όταν προστείνεται χημειοθεραπεία. Η χώρα μας υπολείπεται σε βάση δεδομένων σχετικά με τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας πνεύμονα και των διάφορων τεχνικών εφαρμογών της. Είναι επιτακτική ανάγκη η δημιουργία μίας κοινής βάσης δεδομένων και οργάνωση κλινικών μελετών με γνώμονα την καταγραφή και αποτύπωση των αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας αλλά και της μελέτης της τοξικότητας που προκαλεί η ακτινοθεραπεία ανάλογα με τον σχεδιασμό, την εφαρμογή και την συνδιαζόμενη χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα τοξικότητας αυτής της καταγραφής που συνάδουν με τις σχετικά αναφερόμενες μελέτες υποδεικνύουν ότι υπάρχει περιθώριο μελέτης σχετικά με τις δόσεις της ακτινοθεραπείας και τον αριθμό των συνεδριών όπως και με την διάρκεια της εφαρμοζόμενης θεραπείας, προτίστως όμως θα πρέπει να διεξαχθούν μεγάλες κλινικές μελέτες σε εθνικό επίπεδο για την επικαιροποίηση των στοιχείων. Αυτή η αναφορά είναι μια προσπάθεια συγκέντρωσης περιστατικών που υποβλήθηκαν σε 55/20 για 4 εβδομάδες για την ριζική θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα ελλείψει καταγραφών στον Ελλαδικό χώρο, ενώ η διεθνής βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι η χρήση της έχει πολλαπλά οφέλη για

τον ασθενή ως προς την επιβίωση αλλά και την ασφάλειά του κατά την διάρκεια της θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η σύμμορφη τρισδιάστατη υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία πνεύμονα έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της θεραπευτικής διάρκειας συμβάλλοντας κατά συνέπεια σε μειωμένο κόστος νοσηλείας πράγμα που την καθιστά καλύτερα ανεκτή από τους ογκολογικούς ασθενείς. Εκτεταμένη διεθνής βιβλιογραφία υποστηρίζει τόσο την ασφάλεια της αφού δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ποσοστών εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και τον εξαιρετικά σημαντικό της ρόλο στον επαναποικισμό του όγκου πράγμα που τεκμηριώνεται και ερευνητικά και οδηγεί στο μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα όπως επιβεβαιώνεται από ορισμένες αναφορές που παρουσιάζουν αύξηση της συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με την συμβατική κλασματοποίηση. Οι αναφορές σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συνεχώς πληθαίνουν και χρειάζονται περαιτέρω έρευνας προκειμένου αυτές οι τεχνικές που υπόσχονται πολλαπλά οφέλη για τον ασθενή να καθιερωθούν στην καθημέρα κλινική πράξη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Accelerated hypo-fractionated radiotherapy for non small cell lung cancer: results from 4 UK centres

OS Din, SV Harden, E Hudson, N Mohammed... - Radiotherapy and ..., 2013 – Elsevier

2. **Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy** (CHART) versus **conventional radiotherapy** in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised ...

M Saunders, S Dische, A Barrett, A Harvey... - **Radiotherapy** and ..., 1999 - Elsevier

3. **The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation** during radiotherapy

HR Withers, JMG Taylor, B Maciejewski - Acta Oncologica, 1988 - Taylor & Francis

4. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (**EORTC** 08972-22973)

J Belderbos, L Uitterhoeve, N van Zandwijk... - European Journal of ..., 2007 - Elsevier

5. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline

Authors: George Rodrigues, MD, PhD, FRCPC, Hak Choy, MD, Jeffrey Bradley, MD,

Kenneth Rosenzweig, MD, Jeffrey Bogart, MD, Walter Curran, MD, Elizabeth Gore, MD,

Corey Langer, MD, Alexander Louie, MD, Stephen Lutz, MD, Mitchell Machtay, MD, Varun

Puri, MD, Maria Werner-Wasik, MD, Gregory M.M. Videtic MD, CM, FRCPC.

6. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics,

2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. / 2011;61(4):212-236.

7. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Lung

and Bronchus Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed October 14, 2014.

8. Thorax. In: Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene

F, Trotti A, eds. AJCC cancer staging handbook. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010:297-330.

9. McCloskey P, Balduyck B, Van Schil PE, Faivre-Finn C, O'Brien M. Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1555-1564.

9. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):40.

10. Bradley J, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617. *J Clin Oncol*. 2013;31:[abstr 7501].

11. Cox JD. Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1042-1044.

12. Santos ES, Castrellon A, Blaya M, Raez LE. Controversies in the management of stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(12):1913-1929.

13. Belderbos JSA, Kepka L, Spring Kong F-M, Martel MK, Videtic GMM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):335-342.

14. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5557-5561.

15. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus

elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(3):239-244.

16. Emami B, Mirkovic N, Scott C, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer*. 2003;41(2):207-214.

17. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5301-5310.

18. Loblaw DA, Prestrud AA, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: formal systematic review-based consensus methodology. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3136-3140.

19. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E., eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.

20. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):194-199.

21. Roswit B, Patno ME, Rapp R, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology*. 1968;90(4):688-697.

22. Sigel K, Lurshurchachai L, Bonomi M, et al. Effectiveness of radiation therapy alone for elderly patients with unresected stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;82(2):266-270.

23. Routh A, Hickman BT, Khansur T. Report of a prospective trial--split course versus conventional radiotherapy in the treatment of non small cell lung cancer. *Radiat Med*. 1995;13(3):115-119.

24. Perez CA, Stanley K, Grundy G, et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1982;50(6):1091-1099.
25. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(4):539-547.
26. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(2):318-328.
27. Hazuka MB, Turrisi AT, 3rd, Lutz ST, et al. Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(2):273-284.
28. Kong F-M, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control an overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):324-333.
29. Slotman BJ, Njo KH, de Jonge A, Meijer OW, Karim AB. Hypofractionated radiation therapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1993;72(6):1885-1893.
30. Amini A, Lin SH, Wei C, Allen P, Cox JD, Komaki R. Accelerated hypofractionated radiation therapy compared to conventionally fractionated radiation therapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 2012;7:33-33.
31. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible

survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. J Clin Oncol.1990;8(9):1543-1555.

32.Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Chest.2000;117(2):358-364.

33. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst.1996;88(17):1210-1215.

34.Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. Radiother Oncol.1999;52(2):137-148.

35.Saunders MI, Rojas A, Lyn BE, et al. Experience with dose escalation using CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less) in non-small-cell lung cancer. Br J Cancer.1998;78(10):1323-1328.

36.Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiother Oncol.2011;100(1):76-85.

37.Ball D, Bishop J, Smith J, et al. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multi-centre trial. Radiother Oncol.1999;52(2):129-136.

38. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*.2012;30(22):2788-2797.
39. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1452-1460.
40. Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol*.2010;28(14):2475-2480.
41. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2010;77(2):367-372.
42. Lung Cancer. 2012 Sep;77(3):532-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.05.089. Epub 2012 Jun 4. Radical radiotherapy with or without gemcitabine in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer.
Price A¹, Yellowless A, Keerie C, Russell S, Faivre-Finn C, Gilligan D, Snee M, Skailes G, Hatton M, Erridge S, Mohammed N.
43. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data NSCLC Meta-analysis Collaborative Group
Members listed at end of report Published Online: 24 February 2014
44. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd,

R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij

45. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Dec 1;81(5):1442-57. doi:

10.1016/j.ijrobp.2010.07.1977. Epub 2010 Oct 8. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus.

Kong FM¹, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, Hurkmans CW, Timmerman R, Bezjak A, Bradley JD, Movsas B, Marsh L, Okunieff P, Choy H, Curran WJ Jr.

46. J Clin Oncol 2005 Jun 1;23(16):3760-7. Epub 2005 Apr 18. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer.

Belani CP¹, Wang W, Johnson DH, Wagner H, Schiller J, Veeder M, Mehta M; Eastern Cooperative Oncology Group.

47. Strahlenther Onkol. 1997 Dec;173(12):663-7. [CHARTWEL-Bronchus (ARO 97-1): a randomized multicenter trial to compare conventional fractionated radiotherapy with CHARTWEL radiotherapy in inoperable non-small-cell bronchial carcinoma].

[Article in German]

Baumann M¹, Herrmann T, Matthiessen W, Koch R, Strelocke K, Paul U.

48. DeVita VT, Goldin A, Oliveira Vt et al.

The drug development and clinical trials programs of the Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute. Cancer Clinical Trials 1979;2:195-216

49. Boag JW. The time scale in radiobiology. 12th Failla memorial lecture.

In: Radiation Research 1975 (Eds) Nygaard OF, Adler HI and Sinclair WK. Academic Press

50. Dische S, Warburton MF, Latigau E. The recording of morbidity related to radio-therapy.

Radiother Oncol, 1989;16:103–108

51. Till JE. Quality of survival. In: Innovations in Radiation Oncology. (Eds) Withers HR and Peters LJ. Springer-Verlag; Berlin

52. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP et al. A perpetual cascade of cytokines leads to pulmonary fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:99–109

53. Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol 1995;35:39–46

54. Martin M, Lefaix JL, Delanian S. TGF- β 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:277–290

55. Thames HD, Withers HR, Peters LJ et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose survival relationships. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:219–226

56. Fowler JF. The phantom of tumour treatment—continually rapid proliferation unmasked. Radiother Oncol 1991;22:156–158

56. Sinclair WK, Morton RA. X-ray and ultra-violet sensitivity of synchronised Chinese hamster cells at various stages of the cell cycle. Biophys J 1965;5:1–25

ΣΥΝΟΨΗ

Ένα από τα μείζονα ζητήματα που απασχολούν την επιστημονική κοινότητα στις μέρες μας, ο καρκίνος του πνεύμονα, παρουσιάζει πολύ υψηλά ποσοστά θνητότητας παρά την μεγάλη πρόοδο στις θεραπευτικές επιλογές που παρουσιάζονται τα τελευταία χρόνια. Οι επαγγελματίες υγείας αναζητούν νέες διεξόδους προκειμένου να συντελέσουν στα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα προς όφελος του ασθενούς με τις λιγότερες δυνατές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι εξελίξεις στις θεραπευτικές πρακτικές είναι ραγδαίες με τα αποτελέσματα να είναι εξαιρετικά ενθαρυντικά αφού φαίνεται να επιτυγχάνεται βελτίωση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών, σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης, με ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους θεραπευτικούς χειρισμούς είτε ελεγχόμενες είτε περιορισμένης έκτασης ώστε να μην επιβαρύνουν την ήδη επιβαρυσμένη ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Μέσα στα πλαίσια αυτά η ακτινοθεραπεία πνεύμονα έρχεται να συμπληρώσει την συστηματική θεραπεία, να ανακουφίσει από τα συμπτώματα αλλά και πολλές φορές ως μοναδική θεραπευτική επιλογή να εκριζώσει την νόσο ανάλογα με το θεραπευτικό πλάνο. Στην κατεύθυνση αυτή η σύγχρονη ακτινοθεραπεία καλείται να δώσει θεραπευτικές λύσεις στην ογκολογία όχι πλέον σαν επικουρική θεραπευτική επιλογή αλλά σαν κύριο θεραπευτικό όπλο επιφέροντας ριζική θεραπεία. Η τεχνολογική εξέλιξη μπορεί να επιτρέψει την εφαρμογή σύγχρονων πιο αποτελεσματικών τεχνικών που παράλληλα με την γνώση και τη εμπειρία ετών από τους ακτινοθεραπευτές αλλά και έρευνας θα επιφέρουν τελικά εντυπωσιακά αποτελέσματα. Όλα αυτά είναι αναγκαίο να επιβεβαιώνονται και να επικαιροποιούνται μέσα από κλινικές μελέτες των οποίων η χρήση στην σύγχρονη ιατρική καθίσταται απαραίτητη. Τέτοιες μελέτες έφεραν στο προσκήνιο την κλασματοποίηση στην ακτινοθεραπεία του πνεύμονα η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για την θεραπεία του τοπικά εκτεταμένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα αλλά και του μικροκυτταρικού και ειδικά του περιορισμένου (LD). Εκείνο που θέλουμε να τονίσουμε

είναι ο ρόλος της σύμμορφης τρισδιάστατης υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα.

Μεγάλο εύρος επιλογών στα σχήματα κλασματοποίησης της ακτινοθεραπείας συναντάται στις μέρες μας. Η δική μας αναφορά σχετίζεται με την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία με ημερήσια δόση 2,75 Gy και ραδιοβιολογική ισοδύναμη δόση περίπου 65,3 Gy με συμβατική κλασματοποίηση σε 20 συνεδρίες, σχήμα το οποίο σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ως 55/20 και είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα ιδιαίτερα στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες βασισμένες στην συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική. Το διεθνές standard σχετικά με την ριζική ακτινοθεραπεία πνεύμονα έχει στόχο την συνολική δόση 60-66 Gy τα οποία χορηγούνται μία φορά ημερησίως σε κλάσματα των 2 Gy και σε διάστημα 6 με 6,5 εβδομάδες. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα σχήματα κλασματοποίησης ένα από αυτά η υπέρκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία (CHART) με τρεις συνεδρίες ημερησίως και κλάσματα του 1,5 Gy για 12 συνεχόμενες ημέρες συγκρινόμενο με την συμβατική ακτινοθεραπεία έδειξε 9% αύξηση της διετούς επιβίωσης με καμία διαφορά στις πρώιμες ή όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι φτάσαμε στο συμπέρασμα να προτείνεται η CHART ή ένα ραδιοβιολογικό ισοδύναμο για την δυνητικά ριζική θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Το σχήμα 55/20 σε 20 ημερήσια κλάσματα για 4 εβδομάδες εναρμονίζεται με αυτήν την διεθνή οδηγία και θεραπευτική πρακτική και έχει γίνει μία από τις πιο συχνές θεραπευτικές επιλογές των ακτινοθεραπευτών του Ηνωμένου Βασιλείου. Ωστόσο δεν είχε μέχρι πρόσφατα επιβεβαιωθεί μέσα από φάσης III κλινικές μελέτες όπου νέα δεδομένα τον Ιούλιο του 2013 έρχονται να σφραγίσουν την ορθότητα αλλά και το πόσο δόκιμος είναι ένας τέτοιος σχεδιασμός. Ένα τέτοιο ακτινοθεραπευτικό σχήμα (55/20) πέρα από την μείωση στην διάρκεια της θεραπείας στην οποία συντελεί θεωρείται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στον επαναποικισμό του όγκου. Σε αυτή την διεργασία σε κυτταρικό

επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι τα κλωνογενή κύτταρα χρειάζονται μία περίοδο 4 εβδομάδων και δόσεις μόνο 0,6 Gy για να ανασταλεί η δράση τους όσον αφορά στον επαναποικισμό του όγκου πράγμα που συμβάλλει στην επιβράδυνση ή και την αναστολή αυτού. Η δική μας αναφορά είναι μία προσπάθεια καταγραφής ενός δείγματος που υποβλήθηκε σε υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία (55/20) και αφορά σε ασθενείς ογκολογικής μονάδας τριτοβάθμιου νοσοκομείου των Αθηνών το οποίο φαίνεται να φτάνει στα ίδια συμπεράσματα όσον αφορά στην επιβίωση χωρίς να παρουσιάζει απόκλιση στα ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, πρώιμων ή όψιμων σε σύγκριση με τις διεθνείς αναφορές. Έτσι συγκεντρώθηκαν ασθενείς μιας ογκολογικής μονάδας τριτοβάθμιου νοσοκομείου των Αθηνών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σύμμορφη τρισδιάστατη υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία πνεύμονα 55/20 . Σχεδιάστηκε μια βάση δεδομένων προκειμένου να συγκεντρωθούν όλα τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών. Οι ασθενείς αυτοί είχαν σταδιοποιηθεί βάσει της έκτης έκδοσης του TNM και οι θεραπευτικές επιλογές προ ή μετά της ακτινοθεραπείας είχαν αποφασιστεί από τους θεράποντες ογκολόγους της μονάδας στην οποία έγινε η καταγραφή. Ήταν ασθενείς οποιουδήποτε ιστολογικού τύπου, σταδίου II, III ή IV και performance status 0-2, με πνευμονική λειτουργία που επέτρεπε να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία πνεύμονα ($FEV1 > 0.8 \text{ ml}$). Ο ακτινοθεραπευτικός σχεδιασμός έγινε με γνώμονα την ασφάλεια του ασθενούς προκειμένου να αποφευχθεί η ακτινοβολία ζωτικών οργάνων, υγείων περιοχών και της σπονδυλικής στήλης ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η συγκέντρωση των δεδομένων έγινε μήνες ή και χρόνια από την ολοκλήρωση της ακτινοβολίας χρησιμοποιώντας την μεθοδολογία Kaplan Meier και τα long rank tests για την σύγκριση των καμπυλών. Υπολογίστηκε η συνολική επιβίωση (OS), ο χρόνος ελεύθερος προόδο νόσου (PFS) συγκρίνοντας μεταξύ τους τους διάφορους ιστολογικούς τύπους

αλλά και τον θεραπευτικό σχεδιασμό και στρατηγική που ακολουθήθηκε σε κάθε ασθενή, κατηγοριοποιώντας έτσι το δείγμα ανάλογα με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά. Έτσι συγκεντρώθηκαν 29 ασθενείς εκ των οποίων το 41,4% ήταν μή μικροκυτταρικού-αδενικού τύπου, το 10,3% ήταν μικροκυτταρικού τύπου, το 34,5% πλακώδους τύπου και το 13,8% NOS. Το 44,8% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες με το 76,9% αυτών να είναι πρώιμες (<3 μήνες εμφάνισης) και το 23,1% αυτών όψιμες (>3 μήνες εμφάνισης). Συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η πνευμονίτιδα με ποσοστό εμφάνισης 20,7% ποσοστό που δεν διαφέρει από τις εγχώριες και διεθνείς αναφορές, δεν παρουσιάστηκε δηλαδή αύξηση στο ποσοστό εμφάνισης της μετακτινικής πνευμονίτιδας της πύο σημαντικής ανεπιθύμητης ενέργειας όσον αφορά στην ακτινοθεραπεία πνεύμονα η οποία θα πρέπει να σημειωθεί ότι ήταν μέχρι grade II. Το 93,15 των ασθενών παρουσίασε υποτροπή ενώ η αθροιστική επιβίωση για τα δύο έτη ήταν 25% ποσοστό που επίσης συμβαδίζει με τις λοιπές αναφορές σχετικά με την ακτινοθεραπεία πνεύμονα. Διαφοροποίηση παρατηρήθηκε στα ποσοστά υποτροπής ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο με τα αδενικού τύπου να έχουν λιγότερες υποτροπές σε σχέση με τα πλακώδη και τα NOS. Η πιθανότητα και ο χρόνος υποτροπής σχετίζεται ισχυρά με τους ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της καταγραφής μας παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών με όμοια συνολική επιβίωση των ασθενών όπως και σε άλλες εγχώριες και διεθνείς αναφορές. Ο σκοπός μας ήταν η καταγραφή αυτή των περιστατικών που υποβλήθηκαν σε σύμμορφη τρισδιάστατη υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία πνεύμονα χωρίς αύξηση στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς μείωση στη συνολική επιβίωση δεδομένου ότι αυτή η τεχνική μειώνει σημαντικά την διάρκεια της θεραπείας έχοντας σαν αποτέλεσμα μικρότερο κόστος θεραπείας και την καλύτερη ανοχή από τον ασθενή. Είναι ευνόητο πως επιτυγχάνονται όλα αυτά αφού τα

μικρά ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και μάλιστα χαμηλού κλινικού κινδύνου (grade<2) δεν χρειάζονται νοσηλείας ή εντατικοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής αφού μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά. Επίσης οι λιγότερες επισκέψεις συμβάλουν σημαντικά στην μείωση του κόστους θεραπείας αφού ο ασθενής έχει ανάγκη λιγότερων μετακινήσεων αλλά και νοσηλείας όταν αυτό είναι απαραίτητο. Τέλος μια θεραπεία γίνεται καλύτερα ανεκτή από τον ασθενή όταν διαρκεί λιγότερο αφού έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις ασθενών που εγκαταλείπουν το θεραπευτικό πλάνο όταν αυτό είναι χρονοβόρο. Σημαντικότερο όμως όλων είναι ο ρόλος της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας στον κυτταρικό επαναποικισμό που φέρει καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα καθιστώντας αυτή την τεχνική δόκιμη επιλογή. Ο συνδιασμός λοιπόν κόστους, χρόνου και θεραπευτικού αποτελέσματος είναι τα προτερήματα της συγκεκριμένης θεραπευτικής πρακτικής.

Η ανάγκη τέτοιων καταγραφών με περισσότερους ασθενείς που θα συμπεριλαμβάνουν πολλά κέντρα σε εθνικό επίπεδο είναι περισσότερο από επιτακτική αφού κάτι τέτοιο θα βοηθήσει στην εφαρμογή αυτών των τεχνικών που υπόσχονται καλύτερα αποτελέσματα, μεγάλο όφελος για τον ασθενή αλλά και το σύστημα υγείας και θα υποστηρίζονται από κλινικές μελέτες όπως επιτάσει η σύγχρονη ιατρική πράξη.

