



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**Bezpieczeństwo i skuteczność terapii łukowej przy
realizacji stereotaktycznej radioterapii
nowotworowych guzów płuca**

Iga Skrzypczyńska

ROZPRAWA DOKTORSKA

PROMOTOR: dr hab. n. med. Adam Maciejczyk

Wrocław 2021 r.

Niniejszą rozprawę dedykuję moim Rodzicom. Wszystkie osiągnięcia mojego życia zawdzięczam Wam. Dziękuję za Waszą miłość i bezgraniczne wsparcie.

Dziękuję mojej najbliższej rodzinie- Markowi, Klarze, Jeremiemu. Dzięki Wam moje wszystkie działania nabierają sensu.

Szczególne podziękowania składam Panu dr hab. n. med. Adamowi Maciejczykowi nie tylko za wsparcie i motywowanie podczas pisania niniejszej rozprawy, ale za całą pomoc i zaufanie w trakcie mojej ścieżki zawodowej i naukowej. Dziękuję również za wszelkie rady i pomoc w trudnych dla mnie chwilach.

Spis treści

1. WSTĘP.....	6
1.1. Wprowadzenie	6
1.2. Definicje.....	1
1.3. Rys historyczny	2
1.4. Radiobiologia w radioterapii stereotaktycznej.....	4
1.4.1. 5R w radioterapii stereotaktycznej	5
1.4.2. Zastosowanie modelu liniowo-kwadratowego w radioterapii stereotaktycznej.....	7
1.4.3. Inne mechanizmy radiobiologiczne śmierci komórkowej	9
1.5. Kliniczne aspekty raka płuca.....	10
1.5.1. Epidemiologia raka płuca	10
1.5.2. Patomorfologia raka płuca	11
1.5.3. Diagnostyka i stopień zaawansowania raka płuca	12
1.6. Ogólne zasady leczenia nowotworów płuca, zastosowanie RT w leczeniu guzów płuca	13
1.7. Choroba oligometastatyczna.....	15
1.7.1. Zastosowanie SBRT w chorobie oligometastatycznej	15
1.7.2. SBRT w leczeniu ognisk przerzutowych do płuc.....	16
1.8. Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej w leczeniu niedrobnokomórkowego nowotworu płuca..	21
1.8.1. Badania nad skutecznością i bezpieczeństwem SBRT guzów płuca	22
1.8.2. Znaczenie dawki i wielkości guza na wynik leczenia	24
1.8.3. Leczenie guzów zlokalizowanych centralnie	25
1.8.4. Leczenie operacyjnych guzów	27
1.9. Powikłania radioterapii stereotaktycznej.....	28
1.9.1. Narządy krytyczne i dawki tolerancji przy zastosowaniu SBRT z rejonu klatki piersiowej .	30
1.10. Zastosowanie technik łukowych przy radioterapii stereotaktycznej	38
1.10.1. Techniczne aspekty techniki VMAT	38
1.10.2. Porównanie techniki 3D, IMRT, VMAT	39
2. CELE I ZAŁOŻENIA	42
3. MATERIAŁ I METODY	44
3.1. Charakterystyka grupy klinicznej.....	44

3.2. Charakterystyka guzów płuc.....	46
3.3. Planowanie radioterapii	48
3.4. Schematy frakcjonowania, algorytmy obliczeniowe, dawki tolerancji	52
3.5. Realizacja planu na akceleratorze liniowym	55
3.6. Kontrola po leczeniu- ocena powikłań popromiennych.....	56
3.7. Analiza statystyczna	57
4. WYNIKI.....	59
4.1. Całkowity czas leczenia i tolerancja leczenia w trakcie radioterapii	59
4.2. Wczesne odczyny popromienne	60
4.3. Późne odczyny popromienne	62
4.3. Odczyny popromienne ogólnie	63
4.4. Wystąpienie odczynów popromiennych w zależności od parametrów objętościowych guza płuca GTV ITV, PTV oraz jego średnicy	64
4.4. Wystąpienie odczynów popromiennych w zależności od lokalizacji guza w płucach	67
4.5. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań w zależności od parametrów objętościowych guza	68
4.6. Czas ekspozycji	69
4.6. Ocena kontroli miejscowej	70
5. DYSKUSJA.....	72
5.1. Kwalifikacja do radioterapii stereotaktycznej	72
5.2. Profil toksyczności	74
5.2.1. Toksyczność płucna	74
5.2.2. Toksyczność ze strony ściany klatki piersiowej	77
5.3. Czas realizacji SBRT przy zastosowaniu VMAT	78
5.4. Kontrola miejscowa	81
6. WNIOSKI	83
7. PIŚMIENNICTWO	84
8. STRESZCZENIE	98
9. SUMMARY	99
10. SKRÓTY	100

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Radioterapia stereotaktyczna (ang. *stereotactic radiation therapy* - SRT) to intensywnie rozwijająca się gałąź radioterapii. W swoim założeniu radioterapia stereotaktyczna oznacza precyzyjne podanie wysokiej dawki radioterapii w niewielkiej, od jednej do kilku, ilości frakcji. Idea stereotaksji opiera się na zastosowaniu wysoce hipofrakcjonowanej dawki promieniowania jonizującego przy założeniu maksymalnej precyzji w lokalizacji guza. Choć początki zastosowania stereotaksji sięgają lat 60-tych XX wieku, to największy jej rozkwit przypada na ostatnie dziesięciolecie. Rozwój tej techniki rozpoczął się od zastosowania **radiochirurgii**, metody na pograniczu dwóch dyscyplin: neurochirurgii i radioterapii. Początkowo radiochirurgia była stosowana w leczeniu guzów ośrodkowego układu nerwowego, łagodnych i złośliwych. Postęp technologiczny umożliwił zastosowanie radioterapii stereotaktycznej również w lokalizacji pozaczaszkowej.

Wśród możliwości zastosowania pozaczaszkowej radioterapii stereotaktycznej znajdują się guzy kręgosłupa, rejonu głowy i szyi, płuc, wątroby, trzustki, węzłów chłonnych, prostaty oraz szeroko rozumiane guzy oligometastatyczne [1]. Radioterapia stereotaktyczna, choć stosunkowo młoda, ugruntowała już swoje miejsce w panelu możliwości terapeutycznych i jej zastosowanie znajduje się w standardach leczenia nowotworów. Leczenie stereotaktyczne wymaga dokładnego obrazowania, unieruchomienia, precyzyjnego planowania, kalkulacji dawki, dokładnej realizacji terapii na aparacie terapeutycznym. Obecnie istnieje wiele metod realizacji radioterapii stereotaktycznej z racji najszerszej dostępności akceleratorów liniowych, ten sposób przeprowadzenia stereotaksji umożliwia coraz powszechniejsze użycie formy leczenia. Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej w lokalizacji płucnej, przy użyciu nowoczesnego akceleratora liniowego stanowi punkt wyjścia tej pracy.

1.2. Definicje

Pojęcie *stereotaxis* wywodzi się od greckich słów *stereo* i *taxis* oznaczających orientację w przestrzeni. Metoda ta zakłada wyznaczenie punktu w ciele pacjenta za pomocą zewnętrznego systemu trójwymiarowych koordynatów, które są ściśle przymocowane do ciała pacjenta. Wyznaczenie tego punktu ma na celu zdefiniowanie punktu referencyjnego, znajdującego się w guzie. To z kolei umożliwia bardzo precyzyjne dostarczenie dawki promieniowania do dokładnie wyznaczonej bryły guza. Celem jest objęcie obszaru tarczowego izodozą wysokiej dawki, podczas gdy poza tym obszarem następuje jej gwałtowny spadek, co ma za zadanie zaoszczędzenie otaczających tkanek. Leczenie może zostać zrealizowane za pomocą jednej lub kilku frakcji[2].

- **Radioterapia stereotaktyczna** (stereotactic radiation therapy - SRT) – jest pojęciem ogólnym, odnosi się do rodzaju napromieniania kilkoma lub kilkunastoma dawkami frakcyjnymi (wysokie dawki frakcyjne) z wykorzystaniem technik stereotaktycznych; cechuje się wysoce precyzyjnym i dokładnym dostarczeniem wysoce konformalnej (z gwałtownym spadkiem dawki poza obszarem napromienianym) i wysokodawkowej radioterapii na ściśle wyznaczony obszar. Oznacza to, że zastosowanie SRT wymaga doskonałego obrazowania, precyzyjnego i powtarzalnego ułożenia pacjenta, dokładnego wyznaczenia obszaru napromienianego oraz narządów sąsiadujących, precyzyjnego wysoce konformalnego planowania, przy zastosowaniu nowoczesnych systemów planowania leczenia, wysoką precyzję w lokalizacji guza w trakcie napromieniania oraz rozwinięty system kontroli jakości[3].

- **Radiochirurgia** (Radiosurgery – RS; Stereotactic Radiosurgery - SRS) jest jednorazowym zabiegiem leczniczym wykonywanym za pomocą techniki radioterapii stereotaktycznej; wymagający zastosowania dawki powyżej 12-25 Gy w 1 frakcji; nazwa zazwyczaj używana w odniesieniu do zmian wewnątrzczaszkowych.

- **Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)** – pojęcie wprowadzone zostało celem odróżnienia radioterapii guzów wewnątrzczaszkowych od zastosowania tej techniki w pozostałych lokalizacjach; zakłada użycie dostępnych technik radioterapii stereotaktycznych do leczenia guzów wysoką dawką frakcyjną. Zazwyczaj w lokalizacjach pozaczaszkowych stosowanych jest kilka dawek frakcyjnych, choć nie wyklucza to zastosowania tylko jednej dawki.

- **Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR)** – synonim SBRT, pojęcie zostało stworzone, aby oddać ablacyjny- niszczący wszystkie komórki klonogenne, charakter SRT; wprowadzenie tego terminu w założeniu miało ułatwić definiowanie, wyjaśnianie pojęcia radioterapii stereotaktycznej dla osób nie związanych bezpośrednio z radioterapią[4], obecnie często stosowane w literaturze amerykańskiej.

1.3. Rys historyczny

Pojęcie chirurgii stereotaktycznej zostało stworzone przez neurochirurgów Horsleya i Clarka w 1905 roku. Stworzyli oni narzędzie służące do symulowania i dokładnego lokalizowania zmian w mózgach zwierząt doświadczalnych. System ten zakładał użycie trzech koordynat (x , y , z tzw. *koordynaty kartezjańskie*) zlokalizowanych w ortogonalnej ramie referencyjnej, która jest w sztywny sposób przytwierdzona do czaszki. Układ ten pozwalał precyzyjnie zlokalizować struktury mózgu. Do dziś można oglądać ten przyrząd w Muzeum Nauki w Londynie. W roku 1947 Spiegel i Wycis stworzyli pierwszy rodzaj ramy, która została wykorzystana w leczeniu neurochirurgicznym. Rama ta zwana *stereoencephalotomem*, była w rzeczywistości gipsowym hełmem-odlewem z przytwierdzonym do niego trójwymiarowym systemem koordynatów, opierającym się nadal na regułach kartezjańskich[5].

Niewątpliwie za ojca radioterapii stereotaktycznej, nazwanej przez niego **radiochirurgią**, należy uznać szwedzkiego neurochirurga Larsa Leksella. Uczony ten jako pierwszy, w 1951 roku, połączył w jednej metodzie dwie rozwijające się dyscypliny: chirurgię stereotaktyczną oraz radioterapię. Użył metalowej ramy stereotaktycznej przytwierdzonej do głowy, zaś do lokalizacji zmiany zastosował odmienny, jak się okazało bardziej precyzyjny system trójpolowych koordynatów: wartości kątowej, głębokości oraz wymiaru przednio-tylnego. Z jej pomocą lokalizował i napromieniał jednorazowo, wysoką dawką frakcyjną niewielkie wewnątrzczaszkowe guzy. Początkowo do realizacji techniki było użyte promieniowanie X o energii 250kV. Choć jak przyznaje sam naukowiec pierwotnie w ramach tej techniki chciano zastosować ultradźwięki. Od lat 70-tych XX wieku, dzięki doświadczeniu Leksella i wiedzy zespołu prowadzonego przez Larssona, do użytku został wprowadzony GammaKnife, w którym, na co wskazuje nazwa, zastosowanie

znalazło promieniowanie gamma. Od tego czasu GammaKnife stał się narzędziem używanym do leczenia guzów wewnątrzczaszkowych. Urządzenie to jest nadal w zastosowaniu.

W latach 80-tych XX udało się poszerzyć zakres dostępności do stereotaksji dzięki wprowadzeniu techniki stereotaksji zmian wewnątrzczaszkowych na akceleratorach liniowych, nadal przy zastosowaniu ramy stereotaktycznej ściśle przymocowanej do czaszki pacjenta. Zastosowanie tych urządzeń było jednak ograniczone do ośrodka, w którym zostały skonstruowane. W ostatniej dekadzie XX wieku na rynku pojawiły się komercyjne dostępne urządzenia służące do realizacji SRT. Urządzeniami tymi były: CyberKnife (firma Accuracy), akcelerator 600SR (firma Varian). CyberKnife jest nowatorskim urządzeniem, w którym źródłem promieniowania jest przyspieszacz liniowy zamontowany na ramieniu robota o wielu stopniach swobody. System ten został stworzony na Uniwersytecie Stanford, przez Johna Adlera w 1989 roku. W roku 2001 urządzenie to otrzymało zgodę FDA na zastosowanie również w lokalizacji pozaczaszkowej. Do dziś pozostaje dość powszechnie wykorzystywanym narzędziem realizacji SRT. Z kolei w roku 1994 firma Varian wprowadziła na rynek akcelerator 600SR, który był dedykowana do SRT. W późniejszym czasie dzięki współpracy z firmą BrainLAB, zintegrowano kolimator mikrolistkowy, tworząc system Novalis.

Z uwagi na doskonałe wyniki leczenia przy zastosowaniu SRT liczne grupy naukowców zaczęły wdrażać zastosowanie wysokodawkowej radioterapii również w lokalizacjach pozaczaszkowych. W Szwecji oraz kilku ośrodkach w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej podjęto próby oparte na zastosowaniu ramy stereotaktycznej unieruchamiającej ciało, w większości dość inwazyjne[6]. Urządzenia te nie znalazły szerokiego zastosowania, jednak te pionierskie działania pokazały, że istnieje możliwość skutecznego i bezpiecznego zastosowania tej metody poza ośrodkowym układem nerwowym. I tak na początku lat 90-tych XX wieku grupa z Karolinska Institute w Sztokholmie w Szwecji rozwinęła metodologię pozwalającą w nieinwazyjny sposób, z zadowalającą dokładnością zastosować SBRT[7,8]. System ten składał się ze skrzyni, do której były przymocowane urządzenie unieruchamiające klatkę piersiową oraz system znaczników. Odtwarzalność ułożenia wyniosła 5-8 mm. W późniejszym czasie do tego zestawu dołożono mechanizm służący do ucisku jamy brzusznej, mający na celu zmniejszenie ruchomości oddechowej. System ten został wprowadzony do sprzedaży pod komercyjną nazwą Stereotactic Body Frame® przez firmę Elekta[9].

Przełomem w zastosowaniu SRT okazał się jednak szybko rozwijający się system obrazowania zastosowany na urządzeniach terapeutycznych, czyli rozwój radioterapii kierowanej obrazem (*image guided radiation therapy* - IGRT). Realizacja IGRT zakłada, że zastosowanie radioterapii jest ściśle związana z precyzją ułożenia pacjenta, która została zwiększona z 5-7 mm do 1-3 mm. Niedawno wprowadzono na rynek dwa komercyjne systemy wykorzystującej SPG: AlignRT firmy Vision RT[10] oraz ExacTrac firmy BrainLAB[11]. System AlignRt wykorzystuje kamery 3D do lokalizacji powierzchni ciała pacjentów (*surface tracking*). Z kolei system zastosowany w ExacTrac zakłada użycie stereofotogrametrii, wykorzystując ortogonalną wiązkę kilowoltową promieniowania X z jednoczesnym zastosowaniem podczerwieni. Powyższe technologie są stosowane przy realizacji SBRT na akceleratorach liniowych. Urządzenia te posiadają dodatkowo wyposażenie umożliwiające wykonanie kV lub mV stożkowej tomografii komputerowej (*cone-beam CT*, CBCT). Nowoczesne akceleratory liniowe są standardowo wyposażane w możliwość wykonania CBCT.

Dzięki tak intensywnemu rozwojowi technik radioterapeutycznych radioterapia stereotaktyczna weszła do powszechnego użycia w dobrze wyposażonych zakładach radioterapii.

1.4. Radiobiologia w radioterapii stereotaktycznej

Radiobiologia jest gałęzią medycyny której celem jest wyjaśnienie mechanizmów działania promieniowania jonizującego na komórki. Radiobiologia jest nauką, która początkowo opierała się na założeniach teoretycznych, wyciągniętych z badań obserwacyjnych, zaś w późniejszym okresie dołączono wnioski z randomizowanych badań klinicznych. Jednak w przypadku radioterapii stereotaktycznej, czy też w szerszym ujęciu hipofrakcjonowanej, radiobiologiczne próby wyjaśnienia mechanizmów działania ponownie mają charakter empiryczny[12]. Stąd brak jednoznacznych danych i wiele kwestii ma charakter teoretycznych rozważań lub nawet przeciwnych teorii.

1.4.1. 5R w radioterapii stereotaktycznej

Tradycyjnie radiobiologia opisywała mechanizmy przy zastosowaniu standardowego frakcjonowania, tzn. leczenie obejmowało 25-35 frakcji po 1,8-2,5Gy i trwało 5-7 tygodni. Dogmaty radiobiologiczne, tzw. 5R, mogą się zatem różnić przy zastosowaniu hipofrakcjonowania, które to zmienia wszystkie kluczowe parametry radioterapii: wysokość dawki frakcyjnej, ilość frakcji, całkowity czas leczenia. A zatem wpływ poszczególnych parametrów może mieć większe lub mniejsze znaczenie na ostateczny wynik leczenia. Jak więc hipofrakcjonowanie modyfikuje wpływ 5R?

1.4.1.1 1R Naprawa uszkodzeń subletalnych (Repair)

Na podstawie badań Jacksona i Barteka [13] stwierdzono, że w zdrowych tkankach systemy naprawcze działają lepiej, gdyż w komórkach nowotworowych często występują aberracje chromosomowe uniemożliwiające prawidłową naprawę uszkodzeń popromiennych. Z tego względu prawidłowe tkanki lepiej tolerują leczenie, gdyż pomiędzy poszczególnymi frakcjami mają czas aby dokonać potrzebnych napraw. Podczas SRS/SBRT możliwość dokonania napraw jest mniejsza gdyż ilość frakcji jest mniejsza. Jednakże tolerancja zdrowych tkanek w przypadku SRS/SBRT jest poprawiona dzięki zmniejszeniu obszaru napromienionych komórek, co wynika z niezwyklej precyzji dostarczenia dawki do guza, ograniczając zakres promieniowania.

1.4.1.2. 2R Reoksygenacja (Reoxygenation)

Reoksygenacja jest procesem poprawy utlenowania komórek w czasie frakcjonowanej radioterapii. Poprzez stopniową poprawę przepływu krwi, wynikającą zazwyczaj ze zmniejszenia masy guza, utlenowanie zwiększa się. Poprawa warunków tlenowych w tkance zwiększa skuteczność radioterapii. Zakłada się więc, że krótki całkowity czas trwania SBRT/SRS nie daje możliwości przemodelowania utlenowania komórek w guzie, stanowi to więc teoretyczną wadę stosowania tej metody[14]. Rozważa się jednak, czy znaczna redukcja masy guza, wynikająca z wysokiej dawki biologicznej, zmniejszając odsetek komórek hipoksemicznych, nie wpływa jednak pozytywnie na proces reoksygenacji.

1.4.1.3. 3R Repopulacja (Repopulation)

Za czas rozpoczęcia repopulacji przyjęto okres od około 3 tygodnia od rozpoczęcia napromieniania. Przy zastosowaniu technik stereotaktycznych czas ten nie powinien zostać przekroczony. Stąd przy skróconym całkowitym czasie leczenia wzrost komórek klonogennych powinien być osłabiony, zwiększając szansę wyleczenia. Stanowi to niezaprzeczalną zaletę tej techniki.

1.4.1.4. 4R Redystrybucja (Redistribution)

Niezależnie od przyjętego systemu frakcjonowania najbardziej wrażliwe na promieniowanie są komórki znajdujące się w fazie cyklu G2/M, podczas gdy pozostałe komórki pozostają względnie odporne. W trakcie procesu redystrybucji przeżywające komórki zmieniają fazę cyklu, aby odsetek komórek w poszczególnych fazach pozostawał podobny do stanu wyjściowego. Zwiększa to prawdopodobieństwo napromienienia komórki w trakcie kolejnej ekspozycji we wrażliwszej fazie cyklu. Stąd zmniejszając ilość frakcji, SRS/SBRT osłabia wpływ redystrybucji na wynik leczenia.

Istnieją jednak doniesienia[15], że napromienienie komórek wysoką dawką frakcyjną np. 20 Gy, powoduje, że proces redystrybucji komórek w cyklu ulega znacznemu upośledzeniu, zaś większość komórek ginie w tej fazie, w której była napromieniona. Przy czym część komórek pomału przechodząc do fazy G2 ginie przy próbie podziału.

1.4.1.5. 5R Promieniowrażliwość (Radiosensitivity)

Promieniowrażliwością określamy, różną dla różnych guzów, wrażliwość komórek na promieniowanie. Przy konwencjonalnym frakcjonowaniu stanowi istotny czynnik odpowiedzi na leczenie[16]. Przy zastosowaniu wysokich dawek różnice w eksponentalnym odcinku krzywej przeżycia zanikają pomiędzy różnymi guzami. Oznacza to, że stereotaksja może zmniejszać wpływ promieniowrażliwości właściwej na wynik leczenia. Warto również odnotować, że wpływ ten utrzymuje się również w odniesieniu do założenia odpornych komórek klonogennych, zmniejszając prawdopodobieństwo odnowy.

W Tabeli 1.1. dokonano podsumowania zależności pomiędzy radiobiologicznymi parametrami 5R w zastosowaniu radioterapii wysokohipofrakcjonowanej.

Parametr	ZALETY	WADY
1R naprawa (repair)	znacznie mniejszy obszar tkanek zdrowych objęty dawką promieniowania, poprzez precyzyjne wyznaczenie obszaru tarczowego, redukcja toksyczności w zdrowych tkankach	ograniczenie ilości frakcji zmniejsza szansę tkanek na naprawę uszkodzeń subletalnych, co może skutkować zwiększoną toksycznością
2R reoksygenacja (reoxygenation)	być może znaczna redukcja masy guza pomiędzy frakcjami zmniejsza wpływ hipoksji	zmniejszona ilość frakcji reedukuje poprawę utlenowania pomiędzy cyklami zwiększając radiooporność
3R repopulacja (repopulation)	skrócony całkowity czas leczenia zmniejsza lub eliminuje możliwość repopulacji komórek klonogennych	brak
4R redystrybucja (redistribution)	być może wysokie dawki frakcyjne zmniejszą wpływ faz cyklu komórkowego na wrażliwość na promieniowanie	zmniejszona ilość frakcji sumarycznie zmniejsza liczbę komórek w promieniowrażliwych fazach cyklu
5R promieniowrażliwość (radiosensitivity)	wysokie jednorazowe dawki promieniowania zmniejszają różnicę w ekspotencjalnej części ramienia krzywej przeżycia określonej dla różnych guzów	brak

Tab.1.1. Podsumowanie wad i zalet SBRT/SR w odniesieniu do radiobiologicznych parametrów 5R.

1.4.2. Zastosowanie modelu liniowo-kwadratowego w radioterapii stereotaktycznej

Model liniowo-kwadratowy (L-Q, *linear-quadratic*) jest matematycznym modelem służącym do opisanie biologicznego efektu radioterapii z zastosowaniem frakcjonowania dawki całkowitej. Jego celem jest oszacowanie odpowiedzi guza na leczenie oraz późnego odczynu tkanek zdrowych. Jest to model powszechnie przyjęty do porównywania efektywności różnych sposobów frakcjonowania i obliczenia dawki równoważnej[17]. Model L-Q został wprowadzony w erę stosowania konwencjonalnego frakcjonowania. Podstawę w powyższym modelu stanowi wzór na przeżycie komórek po zastosowaniu jednej frakcji promieniowania dawką D (Wzór 1.).

$$SF = e^{-\alpha D + \beta D^2}$$

Wzór 1. Przeżycie komórek po jednej frakcji promieniownia dawką D; SF- survival factor.

Aby ocenić różnicę pomiędzy reakcją guza a zdrowymi tkankami w modelu L-Q wprowadzono pojęcie dawki efektywnej biologicznie (BED- *biologically effective dose*). Który to uwzględnia wysokość dawki frakcyjnej, ilość frakcji, oraz współczynnik α/β . Przyjęto się stosować wartość współczynnika α/β jako 3Gy dla tkanek reagujących późnym odczynem oraz 10Gy dla tkanek reagujących wczesnym odczynem oraz dla większości guzów nowotworowych (Wzór 2.).

$$BED = n d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

Wzór 2. Dawka efektywna biologicznie.

Klasyczne użycie modelu L-Q dotyczyło zakresu dawek 1-6 Gy. Dlatego też pojawiły się wątpliwości czy model ten jest odpowiedni dla wyższych dawek frakcyjnych, a więc takich jakie są stosowane w SRS/SBRT. Główna wątpliwość dotyczy możliwości przeszacowania toksyczności leczenia ocenionego za pomocą modelu L-Q. Wynika to z faktu, że model ten opisuje ciągle zginającą się krzywą w zakresie wysokich dawek (element funkcji kwadratowej βD^2), podczas gdy dane eksperymentalne wskazują na liniową zależność pomiędzy dawką i logarytmem przeżywających komórek klonogennych. Oznacza to, że zamiast zginającej się krzywej, mamy do czynienia raczej z prostą eksponentialną odpowiedzią, kiedy w rzeczywistości obserwuje się raczej prostą eksponentialną odpowiedź poprzedzającą obszar ramienia krzywej.

Wobec powyżej niejasności zaczęto wprowadzać inne modele mające na celu precyzyjne ocenianie wpływu dawek. Jednym z takich modeli jest wprowadzony przez grupę badaczy prowadzonych przez Parka i Papieza model uniwersalnej krzywej przeżycia (USC, *Universal Survival Curve*)[18]. Model ten stanowi hybrydę pomiędzy modelem L-Q w zakresie niskich dawek oraz asymptoty z modelu wielu trafień (*multi-hit*). Dodatkowo USC wprowadza odpowiednik BED mający zastosowanie w SRS/SBRT, tzn. odpowiednik dawki pojedynczej frakcji SFED (*single fraction equivalent dose*), którego celem jest ułatwienie porównywania dawek pomiędzy różnymi sposobami frakcjonowania.

Niestety nadal brak jest ostatecznych wniosków, który z powyższych modeli jest właściwy dla oceny wpływu SRS/SBRT. Badacze są podzielnici czy należy stosować model L-Q w odniesieniu do analiz stereotaksji[19,20] czy też zdecydowanie nie[14,21]. Inną nierozwiązaną kwestią jest do jakiego zakresu dawek nadal obowiązujący jest model L-Q. Badacze podają:

- 6-8-10Gy klasyczne ujęcie modelu L-Q
- do 10Gy [22]
- 15-20Gy [20]
- 20 Gy [19].

Jednocześnie Brown (2014) podaje, że różnice pomiędzy modelem L-Q i USC można odrzucić wykorzystując do obliczeń wg modelu L-Q wyższy współczynnik α/β , a mianowicie 8,6Gy[19].

1.4.3. Inne mechanizmy radiobiologiczne śmierci komórkowej

Rozważane jest także, czy przy zastosowaniu wyższych dawek frakcyjnych, powyżej 10Gy nie istnieją także inne mechanizmy radiobiologiczne, które nie występują przy zastosowaniu klasycznego frakcjonowania. Mechanizmy te wymagają jednak w większości dalszych badań klinicznych, zwłaszcza, że czasem stoją ze sobą w sprzeczności.

1.4.3.1 Uszkodzenie komórek śródbłonna wzmacnia cytotoksyczny efekt napromieniania

Na podstawie badań przeprowadzonych na myszach napromienianych dawką >10Gy Fuks i Kolesnick stworzyli teorię, że dawki takie zwiększają wpływ radioterapii poprzez uruchomienie mechanizmów doprowadzających do apoptotycznej śmierci komórek endotelium[23]. Dawki przekraczające 10 Gy aktywują szybką odpowiedź endotelium poprzez działanie sfingomielinazy zlokalizowanej w błonie komórkowej, która uwalnia ceramid, czynnik uruchamiający ścieżkę apoptozy. Zwiększa to prawdopodobieństwo, że wyjściowe wysokie dawki radioterapii zmieniają odpowiedź na kolejne frakcje poprzez zmiany w perfuzji guza.

1.4.3.2 Uszkodzenie naczyń powoduje wtórną śmierć komórkową

Kierując się badaniami przeprowadzonymi w latach 70-tych Song i wsp. przeprowadzili serię badań *in vitro-in vivo* oceniających wpływ wysokich dawek promieniowania >10Gy na opóźnioną śmierć komórek[24]. W badaniu tym wykazano, że jednorazowe dawki 15Gy, 20 Gy, 30Gy powodują, że w kolejnych 2-3-5 dniach od ekspozycji następuje logarytmiczny przyrost uśmierconych komórek. Efekt ten przypisuje się uszkodzeniu naczyń krwionośnych guza, a co za tym idzie pogorszeniu warunków środowiskowych w guzie.

1.4.3.3 Śmierć komórek w wyniku odpowiedzi immunologicznej

Wyniki badań wskazują, że wysokodawkowa hipofrakcyjonna radioterapia indukuje odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw guzowi, którego to efektu nie obserwuje się przy standardowej radioterapii [25,26]. Wykazano wzmożoną odpowiedź immunologiczną związaną ze zwiększoną ekspresją czynników immunomodulacyjnych takich jak białka szoku termicznego (HIF), cytokiny, mediatory zapalenia, czynnik śmierci nowotworów (TNF), aktywacji receptorów śmierci na powierzchni komórek, interleukina 1 (IL-1). Pełna odpowiedź immunologiczna występuje po 1-2 tygodniach od zakończenia radioterapii.

Istnieją obecnie dowody, że w wyniku odpowiedzi immunologicznej wywołanej stereotaktycznym napromienianiem zmiany w jednej lokalizacji może dojść do regresji zmiany metastatycznej znajdującej się poza obszarem wysokiej dawki. Jest to tzw. **efekt abskopalny** [27,28]. Efekt ten wykazano przy leczeniu czerniaków, w tym leczenie było przeprowadzone w połączeniu z ipilimumabem, stąd nie wiadomo czy efekt ten występuje także dla innych guzów.

1.5. Kliniczne aspekty raka płuca

1.5.1. Epidemiologia raka płuca

Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej są najczęściej występującym nowotworem na świecie. U około 1,6 mln ludzi ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową stwierdzono właśnie nowotwór płuca, co stanowi 13% rozpoznanych nowotworów. Jest to także pierwsza przyczyna umieralności z powodu chorób nowotworowych na świecie i w Polsce.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2016 na nowotwór złośliwy płuca w Polsce zachorowało 21 226 osób, w tym stwierdzono 13 425 zachorowań wśród mężczyzn i 7 801 wśród kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowań wynosi odpowiednio 39,2 i 18,2 na 100 000 osób)[29]. Ryzyko zachorowania na raka płuca rośnie wraz z wiekiem, przy czym większość występuje po 50 r.ż., a tylko 5% występuje przed tym okresem. Zachorowalność wśród mężczyzn zmniejsza się od lat 90-tych, z kolei w grupie kobiet obserwuje się stały trend wzrostowy. Proces ten jest związany ze zmianami pod względem narażenia na działanie szkodliwych składników dymu tytoniowego u obu płci [30].

Spośród nowotworów złośliwych to właśnie nowotwór płuca jest główną przyczyną śmiertelności z powodu choroby nowotworowej, zarówno w grupie mężczyzn (31%) jak i kobiet(15%). Liczba zgonów w 2016 roku wniosła w Polsce 23 695, przy czym zmarło 15 619 mężczyzn i 8 076 kobiet (z powodu najczęściej występującego u kobiet nowotworu piersi zmarło w tym samym okresie 6 865). Zauważalna różnica w liczbie zachorowań w stosunku do umieralności wynika z niepełnej raportowalności[29].

Wskaźnik 1-rocznych przeżyć w latach 2014-2016 wyniósł 37,1% wśród mężczyzn oraz 44,6% wśród kobiet. Przeżycia 3-letnie wyniosły 15,7% u mężczyzn i 22,8% wśród kobiet. [31].

1.5.2. Patomorfologia raka płuca

Rak płuca jest nowotworem pochodzenia nabłonkowego. Zdecydowaną większość raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczołowy – około 45%, rak płaskonabłonkowy – około 25%, rak wielkokomórkowy – około 10% (powszechnie nazywane niedrobnokórkowym rakiem płuca- NDRP) oraz rak drobnokomórkowy – około 15%. Grupę niedrobnokomórkowych raków płuca (NDRP) wydzielono z powodu biologicznych i klinicznych odrębności w porównaniu do drobnokomórkowego raka płuca (DRP)[32]. Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się wysokim indeksem proliferacyjnym, szybkim czasem podwojenia objętości guza, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów drogą krwiopochodną, chemiowrażliwością i promieniowrażliwością. Z uwagi na odmienny charakter biologiczny podlega innemu schematowi leczenia, w skład którego nie wchodzi radioterapia stereotaktyczna, stąd nie będzie omawiany w tym opracowaniu.

Współczesna diagnostyka poza klasycznym badaniem patomorfologicznym obejmuje także badania immunohistochemiczne oraz diagnostykę molekularną. W pobranym materiale należy ocenić obecność mutacji genu EGFR, zaś u chorych bez rozpoznanych mutacji aktywujących w genie EGFR zasadnym jest przeprowadzanie oceny genów ALK i ROS1. Ważnym klinicznie aspektem jest także ocena ekspresji białka PD-1 lub PD-L1. Diagnostyka ta ma znaczenie w doborze metod leczenia, na razie w wyższych stopnia zaawansowania raka płuca[39]. Toczą się jednak prace nad połączeniem terapii celowanej z SBRT.

1.5.3. Diagnostyka i stopień zaawansowania raka płuca

U chorego z podejrzeniem raka płuca należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe. Do objawów raka płuca należą: kaszel (lub zmiana jego charakteru), duszność, krwiotłucie, zapalenia płuc, chrypka, dolegliwości bólowe, objawy zespołu żyły głównej górnej, objawy zespołu Pancosta. W ramach badania podmiotowego zaleca się także ocenę utraty masy ciała oraz statusu palenia tytoniu. Badanie przedmiotowe powinno zawierać ocenę stanu sprawności[33].

Wykonywanym badaniem obrazowym jest w pierwszej kolejności tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Badanie to w ramach oceny stopnia zaawansowania przeprowadza się z podaniem dożylnym środka kontrastowego. Zaleca się również aby zasięg badania obejmował nadbrzusze celem uwidocznienia nadnerczy, w których często występują przerzuty. Ważnym elementem tomografii komputerowej jest ocena śródpiersiowych węzłów chłonnych. W tym zakresie czułość tego badania ocenia się na ok. 60% zaś specyficzność na ok. 80% [34]. Odsetek fałszywie ujemnych węzłów chłonnych ocenianych w badaniu tomograficznym ocenia się na 10-20%, co jest uzależnione od cechy T i wielkości węzła.

Pozytonową tomografię emisyjną (PET-TK) należy wykonać u chorych kwalifikowanych do leczenia o założeniu radykalnym. W tym badaniu stosowana jest znakowana fluoro-deoksyglukoza. Badanie to jest cenne w przypadku wystąpienia w tkance płucnej guzka wielkości powyżej 1 cm o niejasnym charakterze, pozwala z dużym prawdopodobieństwem zróżnicować guzki łagodne od potencjalnie złośliwych, co daje możliwość pozostawienia części zmian w obserwacji, zaś pogłębienia diagnostyki w innych przypadkach. Wykonanie tego badania wpływa na poprawność

kwalfikacji poprzez prawidłową ocenę stopnia zaawansowania. Wykazano, że wykonanie PET-TK zmienia stopień zaawansowania u 25-30% pacjentów, głównie z powodu wykrycia ognisk metastatycznych, tak do regionalnych węzłów chłonnych jak i przerzutów odległych [35,36]. Dzięki badaniu PET-TK zmniejsza się liczbę niepotrzebnie wykonanych torakotomii, w stosunku do ilości operacji przeprowadzonych po wykonaniu wyłącznie tomografii klatki piersiowej i mediastinoskopii [36]. Czułość i swoistość badania PET- TK w stosunku do oceny węzłów chłonnych śródpiersia wynosi odpowiednio 85 i 90%. Odsetek fałszywie dodatnich węzłów wynosi ok 20% i ma związek z procesem zapalnym. Stąd powinno się dążyć do histopatologicznego potwierdzenia nowotworowego charakteru zmian zlokalizowanych w węzłach chłonnych.

Badanie MRI ośrodkowego układu nerwowego powinno być wykonane u chorych, u których w planie jest leczenie radykalne i mają zajęte nowotworowo węzły chłonne, bądź prezentują objawy neurologiczne.

Materiał do badania histopatologicznego zazwyczaj uzyskuje się z wycinka pobranego w czasie badania fiberoskopowego lub wykonuje cytologiczną ocenę popłuczyn oskrzelowych. W przypadku obwodowej lokalizacji guza, gdy nie jest możliwe pobranie próbki, drogą przezoskrzelową, wykonuje się biopsję przez ścianę klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej.

Na określenie zaawansowania składa się ocena stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) oraz czy występują przerzuty do innych narządów, z uwzględnieniem ich lokalizacji (cecha M). Łączna ocena cech T, N i M jest podstawą określenia stopnia zaawansowania zgodnie z klasyfikacją TNM. Obecnie obowiązuje VIII edycja, opracowana w 2015 roku[38].

Niestety chorzy z nowotworem płuca są diagnozowani w wyższych stopniach zaawansowania i w chwili rozpoznania NDRP rozpoznaje się: 20% w stopniach I-II, 35%, w stopniu III, zaś w stopniu IV 45%.

1.6. Ogólne zasady leczenia nowotworów płuca, zastosowanie RT w leczeniu guzów płuca

Leczenie chorych na NDRP powinno być zaplanowane przez wielospecjalistyczny zespół, doświadczony w leczeniu nowotworów w tej lokalizacji. Zespół specjalistów w tym zakresie powinien obejmować: chirurgię klatki piersiowej, radioterapii i onkologii klinicznej, patomorfologii,

diagnostyki obrazowej, chorób płuc i rehabilitacji[32]. Sposób leczenia uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby oraz od stanu chorego od chorób współistniejących. Leczenie może obejmować zabieg operacyjny, leczenie systemowe, radioterapię oraz z reguły połączenie różnych z tych metod.

Według epidemiologicznych badań przeprowadzonych w rozwiniętych krajach nawet 60-70% pacjentów z NDRP może wymagać zastosowania radioterapii w czasie procesu leczenia [40,41]. Leczenie z użyciem promieniowania jonizującego może mieć miejsce na etapie rozpoznania choroby jako leczenie radykalne lub paliatywne, ale także w trakcie progresji choroby.

We wczesnych stopniach zaawansowania postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne, polegające na resekcji miąższu płucnego wraz z usunięciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia. U części chorych z tej grupy możliwe jest zastosowanie lobektomii metodą wideotorakoskopową [39]. Wykonanie resekcji klinowej zwiększa ryzyko nawrotu miejscowego (6% vs. 18%), zaś pneumonektomia wiąże się ze znacznie wyższą śmiertelnością okołoperacyjną (2-3% vs. 5-7%)[42].

W grupie chorych we wczesnych stopniach zaawansowania ok 20-30% chorych nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego (najczęściej z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej) bądź na takie leczenie nie wyraża zgody. Dodatkowo u starszych chorych, powyżej 70 r.ż., tylko 2 % kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego. W tej grupie postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna radioterapia. Warunkiem kwalifikacji do takiego leczenia jest guz położony obwodowo z cechą T1 lub T2 oraz brak przerzutów w węzłach chłonnych. W przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz stereotaktycznej radioterapii należy stosować radykalne napromienianie z konwencjonalnym frakcjonowaniem lub hipofrakcjonowane.

W wyższych stopniach zaawansowania leczenie chirurgiczne może być przeprowadzone tylko u wybranych chorych. U znacznej większości chorych zalecanym postępowaniem jest radykalna radiochemioterapia. W tym wypadu radioterapia oparta jest o zasady konwencjonalnego frakcjonowania. Jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania chemioterapii, np. u chorych w podeszłym wieku, należy zastosować samodzielną radioterapię [43].

Decyzje kliniczne u chorych w stadium uogólnienia powinny być podejmowane na podstawie charakterystyki klinicznej pacjenta, objawów, lokalizacji i ilości ognisk przerzutowych. Zaznaczyć należy, że w przypadku chorych z obecnością pojedynczych przerzutów, czyli w przypadku tzw.

choroby oligometastatycznej, powinno się rozważyć leczenie z założeniem radykalnym. Radioterapia stereotaktyczna może znaleźć zastosowanie jako leczenie ognisk przerzutowych: do płuc, mózgu, kości, węzłów chłonnych oraz innych lokalizacji.

1.7. Choroba oligometastatyczna

Idea choroby oligometastatycznej została wprowadzona w 1995 roku przez Hellmana i Weichselbauma, aby zdefiniować stopień rozsiewu choroby nowotworowej, będący ograniczony w zakresie co do liczby i lokalizacji przerzutów[44]. Stwierdzenie choroby oligometastatycznej zakłada, że intensywne leczenie onkologiczne, prowadzące do wyleczenia, powinno być podjęte. Chorobę oligometastatyczną definiuje się jako 5 lub mniej ognisk przerzutowych w niewielu układach narządowych. Narządy w których najczęściej dochodzi do powstania przerzutów to: płuca, wątroba, kości, nadnercza, węzły chłonne. Jeśli zaś chodzi o rodzaje nowotworów, w przebiegu których najczęściej dochodzi do rozsiewu w postaci choroby oligometastatycznej to: nowotwór jelita grubego, niedrobnokomórkowy rak płuca, nowotwór piersi, nowotwór prostaty, nowotwór nerki. Próba radykalnego leczenia choroby oligometastatycznej wynika ze stwierdzenia w niej odmiennej biologii guza, różniącej się genetycznym profilem i rodzajem ekspresji, np. micro RNA [45,46].

1.7.1. Zastosowanie SBRT w chorobie oligometastatycznej

Badania nad zastosowaniem SBRT w chorobie oligometastatycznej wykazują dwuletnią kontrolę miejscową na poziomie ok. 80%, zaś 2-3 letnie przeżycie całkowite wynosi 25-40%[47,48]. Wyniki te są porównywalne z zastosowaniem leczenia chirurgicznego. Większość nawrotów miejscowych występuje w ciągu dwóch pierwszych lat po leczeniu. Wspomnieć należy, że u większości chorych dojdzie do progresji choroby, jednak zastosowanie SBRT może je opóźnić oraz wydłużyć czas do wdrożenia leczenia systemowego [49,50].

1.7.2. SBRT w leczeniu ognisk przerzutowych do płuc

Ogniska przerzutowe do płuc stanowią częstą przyczynę zachorowalności i śmiertelności wśród pacjentów ze schorzeniami onkologicznymi. Jako guz przerzutowy uznaje się ognisko rozrostu znajdujące się z reguły poza narządem, z którego wywodzi się guz. Płuca stanowią częstą lokalizację przerzutów z guzów litych. Mięśniaki i nowotwory pochodzenia nabłonkowego (zwłaszcza wywodzące się z jelita grubego) wykazują wyjątkową predyspozycję do przerzutowania do płuc. Według badania Pastoriano dotyczących wyników leczenia metastasektomii płucnej, resekowane guzy były pochodzenia: 43% nabłonkowego, 42% mięśniaki, 7% nowotwory z komórek rozrodczych, 6% czerniak [51].

Przerzuty do płuc mogą powodować objawy takie jak: kaszel, duszność, krwiotłucie, ból w klatce piersiowej oraz ból pleców. Wystąpienie przerzutów do płuc ma również negatywny wpływ na przeżycie, stąd ważne jest, żeby zastosowane formy leczenia poza zmniejszeniem objawów, wydłużały również przeżycie [52,53]. Wdrożenie paliatywnej chemioterapii odgrywa rolę w zmniejszeniu liczby mikroprzerzutów, zmniejszeniu objawów, opóźnienia wzrostu guza oraz być może wydłużenia czasu przeżycia. Leczenie systemowe rzadko jednakże jest w stanie eradykować ogniska makroprzerzutów. Z kolei w ramach leczenia miejscowego można zastosować leczenie operacyjne, radioablację (RFA) oraz SBRT.

Za standard leczenia oligoprzerzutowej choroby płuc uznawane jest leczenie operacyjne. Zastosowanie chirurgicznego leczenia operacyjnego pozwala uzyskać 70% 2-letnie przeżycie, 36% 5-letnie przeżycie, zaś średnie przeżycie na poziomie 36 miesięcy [51]. W badaniu dotyczącym zastosowania radioablacji (RFA), w grupie chorych nie będącymi kandydatami do leczenia operacyjnego, udało się osiągnąć średnie przeżycie 3-letnie i 5-letnie wynoszące odpowiednio: 51 miesięcy, 60% i 45% [54]. Przy zastosowaniu RFA odsetek powikłań jest znaczny, sięgający nawet 50%, przy czym najczęstszym jest odma opłucnowa, w około połowie przypadków wymagająca założenia drenażu [55].

1.7.1. Zastosowanie SBRT w leczeniu ognisk przerzutowych do płuc

W ramach leczenia meta do płuc możliwe jest zastosowanie tak pojedynczej frakcji jak i frakcjonowanej SBRT, przy czym znacznie więcej danych literaturowych dotyczy drugiej metody [56].

Zastosowanie radiochirurgii wiązało się z zastosowaniem dawek 24-30Gy przepisanej na obszar izocentrum (BED znajdujące się w zakresie 60-100Gy, obliczone dla 2Gy/ fr α/β 10), lub 15-26Gy na określoną izodozę (BED 100-138Gy). Średnia ważona 2-letnia kontrola miejscowa wynosiła 78,6% (zakres 48-91%), zaś ważne 2-letnie całkowite przeżycie wyniosło 50,3% (zakres 33-73%). Do SBRT kwalifikowani byli chorzy zarówno ze zmianami zlokalizowanymi obwodowo, jak i centralnie. Toksyczność płucna wykazana w badaniach dotyczyła stopnia 3, nie wykazano toksyczności w stopniu 4 i 5. W Tabeli 1.2. zestawiono badania dotyczące radiochirurgii przy zmianach przerzutowych do płuc.

Badanie	Ilość pacjentów/ ilość zmian	Rodzaj przerzutu	Dawka/ przypisana na	Wynik leczenia	Toksyczność
Nakagawa i wsp. 2000	14/21	36% wątroba, 21% płuco, 14% jelito grube, 14% grasica, 7% przełyk, 7% szpiczak	Średnio 20 Gy (zakres 15–25 Gy)/izodoza obejmująca	95% LC, średnie przeżycie 9.4 m-ca, szacowane 2-tenie OS 35%, szacowane 2-yr LC 91%	Bez toksyczności ≥ 3
Hara i wsp. 2002	11/15	36% płuco, 27% wątroba, 18% głowa i szyja, 9% szyjka macicy, 9% pierś, 9% pęcherz moczowy	<30 Gy (n = 8), 30 Gy (n=7) /izocentrum	62% rocznej LC przy dawce <30 Gy, 86% LC przy 30 Gy, 79% całkowita średnia LC, szacowany 2-letni LC 48%	18% stopień 2 i 9% stopień 3 zapalenie płuc
Wulf i wsp. 2005	25/25	45% płuco, 10% pierś, 8% jelito grube, 8% nerka, 8% mięsak, 6% HCC, 12% inne	26 Gy/izodoza obejmująca	100% crude LC and 33% actuarial 2-yr o/s	Brak toksyczności ≥ 3 stopnia
Le i wsp. 2006	12/12	63% gruczolakorak, 22% rak drobnokomórkowy, 6% NDRP, 6% mięsak, 3% HCC	15–20 Gy (n=3), 25 Gy (n=9)/ izodoza obejmująca	67% surowej LC przy 15–20 Gy, 56% crude LC przy 25 Gy, 1-roczny OS 56%, szacowany 2-letni OS 32% i LC 56.3%	19% odmcy opłucnowej związanej z założeniem znacznika
Fritz i wsp. 2006	25/31	32% płuco, 29% odbytnica, 19% pierś, 10% głowa i szyja, 10% inne	30 Gy/izocentrum	87% crude LC, 73% 2-letnie OS	73% radiologicznych objawów zapalenia płuc
Hof i wsp. 2007	91/71	51% płuco, 13% jelito grube, 6% pierś, 30% inne	24 Gy (n =28), 26 Gy (n=20), inne (n=23)/ izocentrum	65.1% 2-letni OS, 47.8% 3-letni OS, 73.7% 2-letni LC, 63.1% 3-letni LC	5% zapalenia płuc stopnia 3

Tabela 1.2. Zastosowane radiochirurgii w leczeniu przerzutów do płuc

Więcej badań przeprowadzono z zastosowaniem 3-5 frakcji w leczeniu guzów metastatycznych do płuc. Również w tym wypadku zakres stosowanych dawek był szeroki i znajdował się w przedziale od 33Gy/6fr do 60Gy/3 fr. Dla przepisanych dawek BED w izocentrum znajdowało się w zakresie 86-188Gy. Średnia ważona 2-letnia kontrola miejscowa wynosiła 77,9% (zakres 67-96%), zaś ważne 2-letnie całkowite przeżycie wyniosło 53,7% (zakres 33-89%). Wykazana toksyczność stopnia 3 lub wyższa była bardzo niska i wynosiła 2,6%. Do SBRT kwalifikowani byli chorzy zarówno ze zmianami zlokalizowanymi obwodowo, jak i centralnie. Wykaz badań znajduje się w Tabeli 1.3.

Badanie	Ilość pacjentów / ilość zmian	Rodzaj przerzutu	Dawka/ przypisana na	Wynik leczenia	Toksyczność
Nagata i wsp. 2001	9/9	44% jelito grube, 22% głowa i szyja, 11% płuco, 11% wątroba, 11% mięsak	48Gy/4 4 fr/ izocentrum	67% surowe LC	Bez toksyczności ≥ 3
Onimaru i wsp. 2003	20/32	45% nerka, 22% płuco, 6% pęcherz moczowy, 6% pierś, 6% głowa i szyja, 3% wątroba, 3% obytnica, 3% czerniak, 3% grasicca, 3% tarczycza	48Gy/8fr, n=22 dla zmian centralnych; 60Gy/8 fr, n=10 dla zmian obwodowych/ izocentrum	48% 2-letniego oOS, 69.6% 3-letniego LC 48 Gy (n=39), 100% 3-letniego LC for 60 Gy (n=19)	Jeden pacjent zapalenie przełyku 5 stopnia, jeden pacjent ból klatki piersiowej 2 stopnia
Wulf i wsp. 2005	25/51	45% płuco, 10% pierś, 8% jelito grube, 8% nerka, 8% mięsak, 6% wątroba, 4%traczycza, 8% inne	30Gy/3 fr, 37,5Gy/3 fr/ izodoza obejmująca	71% 2-letnie LC przy 30Gy/3fr 92% 2-letnie LC at 37,5 Gy/3 fr, OS: roczne =85%, 2-letnie=33%	Zapalenie płuc 3%
Song i wsp. 2005	14/20	15% mięsaki, 15% głowa i szyja, 15% nerka, 8% pierś, 8% płuco, 8% przełyk, 8% macica, 8%	Dawka średnia 35Gy (27-45 gy, max dawka dzienna 15 Gy)	90% surowe LC, szacowane 2-letnie LC 87	29% całkowita roksyczność stopień 1-2 (4/14 pacjentów), 8% zwłóknienie wnęki z zapadnięciem płuca (1/14 pacjentów)

		jajnik, 8% jelito grube, 8% jądro			
Min Yoon i wsp. 2006	53/80	28% płuco, 22% wątroba, 19% jelito grube, 11% głowa i szyja, 8% przełyk, 4% macica, 2% żołądek, 2% odbył, 2% pierś, 2% mięsak	30 Gy/3fr, 40Gy/4 fr, 48Gy/4 fr/ 90% izodoza obejmująca PTV	70% LC przy 30 Gy/3 fr, 77% LC przy 40 Gy/4 fr, 100% LC at 48 Gy/4, 2-letni OS 51%	Bez toksyczności płucnej >2 stopnia
Aoki i wsp. 2007	8 zmian	62% płuco, 13% wątroba, 13% przełyk, 13%głowa i szyja	54Gy/9 fr/ izocentrum	95% LC, 2-letnie OS 89.5%, szacowane 2-letnie LC = 93%	Bez toksyczności 3 i 4 stopnia
Milano i wsp 2008. ; Okunieff i wsp. 2006	50/125	29% jelito grube, 20% pierś, 16% płuco, 35% inne	50GY/10fr, 48Gy/6 fr, 57Gy/3 fr/ 80% izodoza obejmująca	3-yr actuarial LC 91.0%, crude LC = 94%, estimated 2-yr LC = 92%, 2-yr o/s 50%	3/49 (6%) stopnia 2, 1/49 (2%) stopnia 3 wysięk osierdziowy
Norihisa i wsp. 2008	34/43	65% AdenoCa, 15% SCC, 9% RCC, 6% adenoid cystic, 3%pleomorphic carcinoma, 3%osteosarcoma	48Gy/4 fr, 60Gy/5 fr/ izocentrum	2-letnie LC 90%. 2-letnie o/s 84%	1/34 stopnia 3 toksyczność, 6% (2/34) mięśniowo-szkieletowe, zapalenie płuc 2 stopnia 12% (4/34)
Brown i wsp. 2008	35/69	22% płuca, 18% nerka, 15% mięsak, 10% głowa i szyja, 6% moczowód, 6% jądro, 4% jelito grube, 10% inne	5-60Gy/1-4fr /60-85% izodoza obejmująca	77% surowe OS. szacowane 2-letnie OS=72.5%, LC brak danych, 84% odpowiedzi	Jeden pacjent zapalenie płuc 4 stopnia
Salazar i wsp. 2008	7 zmian	28% płuco, 28% jelito grube, 14% pierś, 14% głowa i szyja, 14% język	40Gy/4 fr	86% surowe LC, średnie OS 19 m-cy, 3-letnie OS 29%	Całkowita toksyczność 19%, 7% stopnia 2, brak toksyczności w stopniu 3 i 4
Rusthoven i wsp. 2009(badnie I/II fazy)	38/63	24% jelito grube, 18% mięsak, 18% nerka, 13% płuco, 8% czerniak, 8% głowa i szyja, 5% pierś, 5% inne	60Gy/3 fr / izodoza obejmująca	2-letnie LC 96%, 2-letnie OS 39%	10.5% stopnia 2, 7.9% stopnia 3, brak stopnia 4

Tabela 1.3. Zastosowane SBRT w leczeniu przerzutów do płuc

Szeroki zakres sposobu frakcjonowania oraz zastosowanych technik wskazuje, że obecnie brak jest konsensusu dotyczącego standardowego postępowania w zakresie SBRT przerzutowych guzów płuca. Jednak świetne wyniki leczenia, zwłaszcza w zakresie kontroli miejscowej (LC), wskazują na skuteczność metody. Brak jednak badań III fazy aby móc ocenić rzeczywisty wpływ na całkowite przeżycie. Istotny jest także właściwy dobór pacjenta do zastosowania tej metody leczenia. Pacjenci z zaawansowaną chorobą w samym płucu jak i poza nim nie są właściwymi kandydatami do intensywnego leczenia. Wieloczynnikowa analiza przeprowadzona przez Milano i wsp. [52,53] wskazuje, że mniejsza objętość guza przerzutowego oraz pierwotna choroba wywodząca się z piersi stanowią niezależne korzystne czynniki rokownicze. Ważnym aspektem podczas kwalifikacji chorego do leczenia jest ocena parametrów dozymetrycznych planu leczenia, np. dawki średniej w płucach czy parametru V_{20} w płucach, celem wyeliminowania chorych dla których leczenie to może okazać się zbyt toksyczne. Zaznaczyć przy tym trzeba, że zazwyczaj chorzy z chorobą przerzutową wykazują się lepszą wydolnością oddechową w stosunku do pacjentów z pierwotnym rakiem płuca. Niewskazane jest także łączenie leczenia SBRT z chemioterapią, gdyż nie jest znana toksyczność takiego postępowania. Szczególną rozważę należy zachować przy zastosowaniu gemcytabiny po zakończonym leczeniu, gdyż występowały przypadki toksyczności 5 stopnia po włączeniu adjuwantowego systemowego leczenia [57].

Nie wiadomo również czy zastosowanie SBRT w chorobie oligometastatycznej do płuc daje porównywalne wyniki w stosunku do leczenia operacyjnego. Brak randomizowanych badań porównawczych w tej kwestii. Jednak porównując wyniki badania Pastorino i wsp. z danymi dotyczącymi SBRT można założyć, że stosując obydwie metody uzyska się porównywalne całkowite przeżycie.

1.8.Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej w leczeniu niedrobnokomórkowego nowotworu płuca

Wczesne doświadczenia z stosowaniem SBRT wskazały na możliwość uzyskania świetnych wyników leczenia, a także wskazały istotne czynniki mogące na niego wpłynąć. Ważnymi aspektami w zastosowaniu SBRT są: zastosowana dawka, wielkość i lokalizacja guza, możliwa toksyczność leczenia, wyznaczenie narządów krytycznych.

1.8.1. Badania nad skutecznością i bezpieczeństwem SBRT guzów płuca

Wyniki leczenia oraz toksyczność leczenia guzów płuca za pomocą SBRT były oceniane w licznych badaniach zarówno retrospektywnych oraz I, II, III fazy. Pierwszym opublikowanym badaniem I fazy było badanie zrealizowane na Uniwersytecie Indiana [58]. Badanie to dotyczyło eskalacji dawki przy zastosowaniu trzech frakcji u pacjentów z rozpoznaniem NDRP, którzy z uwagi na lokalizację i rozmiar guza mogli być poddani leczeniu operacyjnemu, jednak z uwagi na stan zdrowia nie kwalifikowali się do takiego postępowania („medycznie nieoperacyjni”). Zakres dawek zastosowanych w badaniu rozpoczynał się od 8Gy przez 10, 12, 14, 16, 18, 20 do 22Gy podanych trzykrotnie. Kontrola miejscowa przy zastosowaniu dawek 60Gy/3 fr wynosiła ponad 90%. Następne badanie przeprowadzone w tym samym ośrodku, było badaniem II fazy i dotyczyło nieoperacyjnych pacjentów z NDRP z guzami T1 i T2 [59,60]. U chorych tych zastosowano dawki 60Gy/3 fr dla guzów T1 oraz 66Gy/3fr dla guzów T2. Kontrola miejscowa wyniosła: 2 letnia 95%, 3 letnia 88,1%. Badanie to miało duże znaczenie w kontekście oceny toksyczności, gdyż potencjalnie 6 z 70 pacjentów zmarło na skutek leczenia (toksyczność 5 stopnia). Ustalono, że lokalizacja guza miała istotne znaczenie dla wystąpienia powikłań. Leczenie guzów zlokalizowanych wewnątrz lub centralnie 11-nasto krotnie zwiększało ryzyko wystąpienia powikłań 3-5 stopnia ($p=0.004$). Na podstawie tego badania wprowadzono podział na guzy zlokalizowane obwodowo oraz centralnie, tzn. w promieniu 2 cm od głównych części drzewa tchawiczo-oskrzelowego. Kolejne, tym razem europejskie badanie Nordic Study Group, potwierdziło skuteczność zastosowania SBRT we wczesnym raku płuca [61](Baumann 2009). Badanie II fazy objęło 57 nieoperacyjnych chorych z NDRP w stadium IA i IB, z obwodową lokalizacją, leczonych dawką 45Gy/3fr. Wyniki leczenia w 3 letniej obserwacji wyniosły; kontrola miejscowa 92%, całkowite przeżycie 60%, przerzuty odległe 24%, toksyczność 3 st 28%, 4 st 2%, bez toksyczności w stopniu 5. W dalszej kolejności omówić należy serię badań II fazy przeprowadzonych przez Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Pierwsze z tych badań (RTOG 0236) było dotyczyło leczenia 55 chorych z obwodowo zlokalizowanymi guzami, wielkości <5cm, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego, zaś zastosowana dawka promieniowania wynosiła 54Gy/3fr[62]. Za pomocą takiego schematu postępowania uzyskano znakomitą 98% 3-letnią kontrolę miejscową, 56 % całkowite przeżycie, 22% przerzutów odległych. Nie zanotowano toksyczności w stopniu 5, a toksyczność 3-4 stopnia wyniosła 17%. Kolejne badanie (RTOG0918) dotyczyło porównania radioterapii stereotaktycznej hipofrakcjonowanej z podejściem

radiochirurgicznym[63,64]. Porównano jednorazową dawkę 34 Gy z 48 Gy podanych w 4 frakcjach. W obydwu schematach frakcjonowania uzyskano porównywalną >90% kontrolę miejscową, tak w okresie 2, jak i 5 letniej obserwacji. Z uwagi na mniejszą toksyczność ramię 34 Gy będzie porównane w kolejnym badaniu RTOG 0236 III fazy ze schematem 54Gy/3fr.

Poza powyższymi badaniami istnieją także liczne doniesienia dotyczące retrospektywnych badań. Zestawienie największych badań przedstawiono w Tabeli 1.4.

	Liczebność	Dawka	Kontrola miejscowa	Toksyczność
Onishi, 2007	257	30-84Gy/1-14 fr	86% całkowita, 91% dla BED>100Gy	5% płucna, 1% skórna, 1,6% złamanie żeber
Grills, 2012	482	54Gy/3 fr	94% 2-letnie	7% płucna, 3% złamania żeber
Shibamoto, 2013	180	44-52Gy/4 fr	83% 3-letnie	13% płucna
Uematsu, 2008	131	56-60Gy/5-10fr	96% 3 letnie	20% ból w klatce, 3 płucne, w tym 1 5st, 4 złamania żeber
Lagerwaard, 2008	206	60Gy/3-8 fr	83% 2-letnie	3% płucna, 2% złamania żeber
Stephans, 2009	94	50Gy/3fr, 60Gy/3fr	97%1-letnie 100% 1-letnie	2,2% płucna, 10% ból w klatce piersiowej
Olsen, 2001	130	54Gy/3 fr, 45-50Gy/ 5fr	91% 2-letnie	3% płucne, 16% ból w klatce piersiowej
Taremi, 2012	108	48-60Gy/3-10fr	92% 4-letnie	11% stopnia 3
Bradley, 2010	91	45-54Gy/3-5fr	86% 2-letnie	3% płucne
Chang, 2012	130	50Gy/4fr	98% 2-letnie	12% płucne

TAB 1.4. Zestawienie retrospektywnych badań dotyczących zastosowania SBRT we wczesnych stadiach NDRP

1.8.2. Znaczenie dawki i wielkości guza na wynik leczenia

Jednym z pierwszych badań wskazujących na istotne znaczenie dawki zastosowanej w leczeniu wcześnie zaawansowanego nowotworu płuca jest japońskie wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w latach 1994-2004[65]. Badaniem tym objęto 257 chorych, u których zastosowano zróżnicowane frakcjonowanie obejmujące zakres dawek 30-84Gy podanych w od 1 do 14 frakcji, minimalna dawka frakcyjna wynosiła 4 Gy. W trakcie obserwacji wykazano, że zastosowanie frakcjonowania, którego BED wynosił >100Gy pozwalało uzyskać kontrolę miejscową 91,6%, zaś gdy dawka była niższa niż 100Gy kontrola ta wynosiła tylko 57%. Podobne wnioski zostały wyciągnięte w omawianym powyżej wieloośrodkowym badaniu Grills i wsp.[66], w którym uczestniczyło 482 pacjentów. Średnia dawka zastosowana w badaniu wynosiła 54Gy/3 fr. Podobnie jak w badaniu japońskim uzyskano 2-letnią kontrolę miejscową na poziomie 94%, ustalając, że optymalne dawki powinny przekraczać BED 105Gy. Ustalono także [67], że istnieje efekt plateau, dla dawek pomiędzy 83-146 Gy BED, w tym także dla całkowitego przeżycia, jednak już dla dawek >146 Gy BED może nastąpić pogorszenie wyników całkowitego przeżycia. W 2017 przeprowadzono analizę 46 opublikowanych badań, używając 6 różnych modeli radiobiologicznych, w której potwierdzono zależność pomiędzy kontrolą miejscową a zastosowaną dawką[68]. Stwierdzono, że prawdopodobieństwo kontroli miejscowej wynosi >95% przy zastosowaniu BED 90Gy, przy założeniu wysokiego współczynnika α/β wynoszącego 20Gy.

Znaczenie wielkości guza w odniesieniu do uzyskanego wyniku leczenia było analizowane w wielu badaniach. Zwiększone ryzyko miejscowego niepowodzenia było związane guzami w stopniu zaawansowania T2. W badaniu II fazy Baumann i wsp. oceniono, że dla guzów T2 wynik leczenia cechował się gorszą kontrolą miejscową, regionalną oraz zwiększonym ryzykiem przerzutów odległych ocenianych w okresie 3-letniej obserwacji[61]. W badaniu Onimaru i wsp. [69], wykazano dodatkowo, że guzy T2 w porównaniu do T1, zmniejszają całkowite przeżycie. Analiza niepowodzeń leczenia dla guzów powyżej 5 cm wykazała wpływ $BED_{iso} < 120Gy$, a także duże znaczenie $BED_{obwodowe} < 100Gy$. W badaniach, w których zastosowano leczenie guzów >7cm pomimo zastosowania adekwatnego BED zanotowano trend w kierunku zwiększonego niepowodzenia miejscowego[70].

1.8.3. Leczenie guzów zlokalizowanych centralnie

Nasilona toksyczność stwierdzona w omówionym już badaniu II fazy przeprowadzonym na Indiana University spowodowała, że w kolejnych badaniach guzy zlokalizowane centralnie, były wykluczane z wielu programów badawczych[59]. Lokalizacja centralna guzów jest definiowana jako guz zlokalizowany w promieniu 2 cm od głównych dróg tchawiczo-oskrzelowych, tzn.: tchawicy, lewego i prawego oskrzela głównego, prawego górnego, środkowego, dolnego oskrzela płatowego, lewego górnego, języczkowego, dolnego oskrzela płatowego. Nie jest to jedyna definicja guzów centralnych, choć najczęściej stosowana [72]. Inną definicją jest określenie guzów centralnych jako takich, które znajdują się w odległości poniżej 1 cm od śródpiersia[73].

Dawka zastosowana w badaniu Indiana wynosiła 60-66Gy/3 fr i wiele ośrodków zastosowało zmianę dawki dla guzów zlokalizowanych centralnie, ograniczając toksyczność, jednak przy zachowaniu bardzo dobrej kontroli miejscowej. W badaniu zrealizowanym w MD Anderson Center przeprowadzono leczenie 20 chorych z guzami zlokalizowanymi w odległości mniejszej niż 2 cm od głównego drzewa oskrzelowego, tchawicy, głównych naczyń, przełyku, serca, osierdza, splotu barkowego, kręgosłupa. Zastosowana dawka wynosiła 45-50Gy/4 fr i uzyskano kontrolę miejscową wynoszącą 100%, przy braku powikłań >3st. [74]. Z kolei w Vrije University Medical Center Amsterdam zmodyfikowano dawkę poprzez zwiększenie ilości frakcji, podając 60Gy/8fr[73]. Leczenie to zastosowano, nie notując toksyczności >3st, otrzymując miejscowe wyleczenie u 92% pacjentów. Między innymi te badania stały się podstawą do stworzenia badania RTOG 0813. Badanie to było badaniem I-II fazy w którym leczenie realizowano z zastosowaniem dawki 50-60Gy/5fr dla 120 guzów zlokalizowanych centralnie, o wielkości nie większej niż 5 cm. Dwuletnia kontrola miejscowa w tym badaniu wyniosła 88%, przy odsetku powikłań wynoszącym 7,2% w I fazie badania oraz akceptowalnej toksyczności ≥ 3 stopnia ocenionej w fazie II [75]. W Tabeli 1.5. zestawiono toksyczność zanotowaną w badaniach, w których leczono także guzy zlokalizowane centralne.

Badanie	Dawka	Toksyczność
Fakiris, 2009	60-66Gy/3 fr	5 przypadków toksyczności w stopniu 5, toksyczność >2st: 40,4% guzy obwodowe, 27,3% guzy centralne
Chang, 2008	40-50Gy/4 fr	Brak toksyczności >3st.
Haasbeek, 2011	60Gy/8 fr	Brak toksyczności >3st.
Uematsu, 2008	56-60Gy/5-10fr	20% ból w klatce piersiowej, 3 płucne, w tym 1przypadek 5st, 4 złamania żeber
Onimaru, 2003	48Gy/8 fr	1 przypadek toksyczności 5 stopnia związanej z przełykiem, który w 80% był objęty 80% izodozą
Xia, 2006	50Gy/10fr,	Brak toksyczności >3st.
Zimmermann, 2006	35Gy/5 fr,	Brak toksyczności >3st.
Guckenberger, 2007	48Gy/8fr	Brak toksyczności >3st.

TAB 1.5. Badania z zastosowaniem guzów zlokalizowanych centralnie

Szczególnym przypadkiem centralnej lokalizacji guzów są tzw. guzy „ultracentralne”, czyli zlokalizowane ≤ 1 cm od głównych dróg oddechowych, bądź nawet będące w bezpośrednim sąsiedztwie narządów krytycznych. Bezpieczeństwo zastosowania SBRT w takiej lokalizacji pozostaje dyskusyjne, z uwagi na sprzeczne doniesienia. W analizie Chaudhuri i wsp. wykazano 100% kontrolę miejscową przy zastosowaniu dawki 50Gy/4-5 fr, utrzymując toksyczność poniżej 2 stopnia[76]. Jednak w badaniu z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center zanotowano 4 śmiertelne przypadki, pomimo modyfikacji zastosowanej dawki [77]. Z kolei badanie zrealizowane w Amsterdamie zakładało leczenie ultracentralnie zlokalizowanych guzów, u pacjentów u których nie można była zastosować radiochemioterapii bądź standardowej SBRT[78]. Zastosowana dawka wynosiła 60Gy/12 fr. Toksyczność 3 stopnia lub wyższa dotyczyła 30% pacjentów, najczęściej wystąpiło popromienne zapalenie płuc, w tym 16% śmiertelnych krwotoków z płuc.

W 2017 roku ASTRO (*American Radiation Therapy Oncology Group*) wydało zalecenia dotyczące leczenia guzów zlokalizowanych centralnie. Pierwsze z nich stanowi, że guzy te stanowią

oddzielną grupę pod kątem możliwej toksyczności i nie powinny być leczone z zastosowaniem trójfrakcyjnych schematów. Zaleca się stosowanie schematów z zastosowaniem 4-5 frakcji, a uwzględniając czynniki ryzyka także rozłożenie leczenia na 6-15 frakcji[79].

1.8.4. Leczenie operacyjnych guzów

Obecnym standardem leczenia wczesnie zaawansowanych guzów płuca jest lobektomia. Mając na uwadze podobne wyniki leczenia oraz niską toksyczność SBRT przeprowadzono prospektywne badania w grupie operacyjnych pacjentów. Do badań tych należą: JCOG 0403, RTOG 0618, ROSEL/STARS. Badanie II fazy JCOG 0403 [80] dotyczyło operacyjnych vs. nieoperacyjnych pacjentów z wczesnie zaawansowanych NDRP. Do badania włączono 164 pacjentów, 100 w grupie nieoperacyjnej oraz 64 w grupie operacyjnej. Zastosowano dawkę 48Gy/4 fr. Kontrola miejscowa w okresie 3-letniej obserwacji w grupie pacjentów nieoperacyjnych wyniosła 88%, zaś operacyjnych 86%. Zanotowano toksyczność płucną 3 stopnia u 10 pacjentów oraz 4 stopnia u 2 pacjentów w grupie nieoperacyjnej, w grupie operacyjnej stwierdzono toksyczności 4 stopnia, a toksyczność w stopniu 3 wystąpiła u 5 chorych. Badanie RTOG 0618 było badaniem II fazy, do którego zakwalifikowano 33 chorych operacyjnych z obwodowym guzem wielkości poniżej 5 cm, na który stosowano dawkę 60Gy/3fr[81]. Kontrola miejscowa w okresie 2-letnim wyniosła 96%, jeden chory wymagał ratunkowej lobektomii z powodu wznowy miejscowej. Nie stwierdzono toksyczności >3 stopnia, toksyczność 3 stopnia wyniosła 16%. Następne dwa badania choć zostały przedwcześnie zakończone, z powodu słabej rekrutacji, zostały poddane zbiorczej analizie [82]. Badania STARS/ROSEL były badaniami III fazy, w których randomizowano pacjentów do grupy stereotaktycznej lub poddawano lobektomii. Analizie poddano wyniki leczenia 58 pacjentów, z czego 31 znalazło się w grupie SBRT, a 27 w grupie poddanej operacji. Całkowite 3-letnie przeżycie wyniosło 95% w grupie SBRT i 79% w grupie operacyjnej ($p=0,037$). Nie wykazano różnic w 3-letniej kontroli miejscowej. W ramieniu SBRT toksyczność 3 stopnia wyniosła 10% i nie zanotowano wyższej toksyczności. W ramieniu operacyjnych stwierdzono u 44% pacjentów toksyczność 3-4 stopnia.

Na podstawie powyższych badań nie można jednoznacznie stwierdzić czy zastosowanie SBRT w grupie operacyjnych chorych powinno zastąpić leczenie operacyjne. Szczególny nacisk kładziony jest na porównanie profilu toksyczności pomiędzy dwiema metodami. Przeprowadzone metaanalizy wskazują, że odsetek powikłań płucnych po SBRT wynosi 12% [83]. Toksyczność 3 stopnia w grupie pacjentów nieoperacyjnych waha się w przedziale 10-15%, a w grupie operacyjnej 8-10%. Dla porównania okołoperacyjne powikłania płucne występują u 35-45% chorych poddanych lobektomii [82, 84]. Zwrócić należy uwagę, że dane dotyczące wyników badań z wysokiej jakości chirurgią wskazują (badanie ASCOG Z0030), że profil toksyczności może być porównywalny z tym stwierdzonym np. w badaniach STARS/ROSEL, co może przemawiać na korzyść leczenia chirurgicznego [84].

Być może istniejące wątpliwości w powyższym zagadnieniu rozwieją toczące się kliniczne badania: rozszerzenie badania STARS (NCT02357992), badania POSTILV pod egidą RTOG przeprowadzanego w Chinach (NCT01753414), SABRtooth toczące się w Wielkiej Brytani (NCT02629458) oraz badanie obejmujące chorych z wysokim ryzykiem operacyjnym JoLT-Ca STABLE-MATES (NCT02468024).

1.9. Powikłania radioterapii sterotaktycznej

Toksyczność radioterapii związana jest z dawką oraz objętością narządów krytycznych objętych dawką promieniowania. W porównaniu do radioterapii konwencjonalnej SBRT obejmuje mniejsze obszary tkanek zdrowych, choć aby uzyskać wyższą konformalność konieczne bywa zastosowanie wielu całych lub częściowych łuków, co skutkuje objęciem większej objętości tkanek zdrowych niską dawką promieniowania.

Ostra toksyczność, występująca w czasie kursu leczenia oraz bezpośrednio po nim, występuje rzadko i ma zazwyczaj łagodny przebieg. Wyjątkiem są pacjenci leczeni z użyciem znacznika lokalizowanego w guzie, u których u 25% chorych powikłaniem była odma opłucnowa, wymagająca założenia drenażu [85]. Późna toksyczność dotyczy głównie powikłań płucnych, bólu w klatce piersiowej oraz złamań żeber. Całkowita toksyczność ≥ 3 st. wynosiła 0-28%, przy czym w większości badań ograniczona była w zakresie 0-10%. Szczególnym obszarem niepokoju jest stwierdzona w kilku badaniach toksyczność 5 stopnia, związana głównie z popromiennym zapaleniem płuc, choć

opisano także powikłania związane z wysiękiem opłucnowym i osierdziowym oraz masywnym krwawieniem z drzewa oskrzelowego. Nasilona toksyczność dotyczyła głównie guzów zlokalizowanych centralnie i została omówiona w podrozdziale dotyczącym tej lokalizacji.

Zestawienie występującej toksyczności po zastosowaniu SBRT przedstawił w przeglądowym artykule Chi i wsp. [86]. Zestawienie występujących powikłań znajduje się w Tabeli 1.6.

Badanie	Toksyczność ≥ 2 stopnia
Baumann i wsp.	Stopień 3-4: 28% duszność, włóknienie płuc, niewydolność serca, złamanie żeber
Fakiris i wsp.	Stopień 3-5: 17%; Guzy centralne: 27,3%, guzy obwodowe: 10,4% Stopień 5: 4 bakteryjne zapalenia płuc, 1 wysięk osierdziowy, 1 krwotok
Kopek i wsp.	Stopień 3-4: 14%
Koto i wsp.	Stopień 3: 1,1% zapalenia płuc
Nagata i wsp.	Bez toksyczności ≥ 3 stopnia
Onishi i wsp.	4% zapalenie płuc, 0,8% zapalenia przełyku, 1,2% zapalenie skóry
Salazar i wsp.	3% toksyczności 2 stopnia (2 zapalenia płuc, 1 włóknienie)
Takeda i wsp.	3 zapalenia płuc; 1 stopień 2, 2 stopień 3
Uematsu i wsp.	2 zapalenia płuc stopień 2; 3 złamania kości; 1 przetoka oskrzelowo-żylna stopień 5 20% ból w ścianie klatki piersiowej
Chang i wsp.	4 zapalenia płuc stopień 2; 3 zapalenia skóry i ból w ścianie klatki piersiowej stopień 2-3; 1 neuropatia splotu barkowego
Collins i wsp.	1 ostre zapalenie płuc stopień 3 (w trakcie terapii erlotynibem)
Fritz i wsp.	1 złamanie żeber
Lagerwaard i wsp.	3% zapalenie płuc ≥ 3 stopnia; 1,8% złamanie żeber; 3 ból w ścianie klatki piersiowej
Le i wsp.	12,5% stopień 3-5; 3 stopień 5- wszystkie w przypadku guzów centralnych: przetoka tchawiczowo-żylna, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zator płucny
Onimaru i wsp.	1 zapalenie przełyku stopień 2, później pacjent zmarł z powodu krwawienia z wrzodu przełyku zlokalizowanego w tej samej okolicy
Song i wsp.	Bez toksyczności > 2 w guzach obwodowych 3/9 guzów centralnych ≥ 3 toksyczność płucna; 1 zgon z powodu krwawienia, aspiracji i całkowitej obturacji drzewa oskrzelowego
Xia i wsp.	4,6% zapalenia płuc 2-3 stopień
Zimmermann i wsp.	6,4% zapalenia płuc 3 stopień; 5% złamania żeber; 3,4% zwłóknienie tkanek miękkich; 3,4% łagodny wysięk opłucnowy
Van der Voort van Zyp i wsp.	10% stopień 3; 3 zapalenia płuc, 4 ból w klatce piersiowej, 1 złamanie żeber
Inoue i wsp.	≤ 2 cm: brak; > 2 cm: 8,8% stopień 2, 5,3 % stopień 3, 1 stopień 5 toksyczność płucna
Guckenberger i wsp.	1 zapalenie płuc stopień 3, 0,6% zapalenie przełyku stopień 3
Onimaru i wsp.	2 zapalenia płuc stopień 3

TAB 1.6. Profil toksyczności SBRT w rejonie klatki piersiowej, za Chi i wsp. [86]

1.9.1. Narządy krytyczne i dawki tolerancji przy zastosowaniu SBRT z rejonie klatki piersiowej

W zastosowaniu radioterapii aby uzyskać właściwy indeks terapeutyczny konieczna jest znajomości narządów krytycznych oraz ich zakresy tolerancji na promieniowanie jonizujące. Z uwagi na inny zakres dawek i sposobów frakcjonowania SBRT wymaga dodatkowej analizy tego zagadnienia.

Aby właściwie zaplanować realizację SBRT należy wyznaczyć narządy krytyczne, których wachlarz jest szerszy niż przy stosowaniu konwencjonalnej radioterapii. W ramach planowania SBRT należy uwzględnić następujące narządy: płuco, drzewo oskrzelowe, tchawicę, główne naczynia, serce wraz z osierdziem, przełyk, rdzeń kręgowy, splot ramienny, ścianę klatki piersiowej/żebra, skórę. Znaczenie poszczególnych narządów zmienia się w zależności od lokalizacji guza. I tak dla guzów zlokalizowanych centralnie znaczenie mają narządy śródpiersia, guzy obwodowe mogą skutkować toksycznością w zakresie ściany klatki piersiowej, a guzy szczytowej części płuc plexopatią splotu barkowego.

1.9.1.1. Płuco

Biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci z nowotworami płuca mają wyjściowo niskie parametry płucne istnieje obawa, że zastosowanie promieniowania jonizującego może dodatkowo osłabić ich funkcję. Dane w tym zakresie są ograniczone. W badaniu z Uniwersytetu z Indiany przeanalizowano dane spirometryczne 70 pacjentów podanych SBRT. Pod uwagę wzięto poziom natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) oraz zdolność dyfuzyjną gazów w płucach (DLCO) i ich wpływ na przeżycie oraz pogorszenie funkcji płuc po leczeniu [87]. Wykazano brak wpływu niskich wartości spirometrycznych na przeżywalność i funkcję płuc, choć zanotowano obniżenie DLCO, podobnie jak to się dzieje u pacjentów poddanych konwencjonalnej radioterapii. Podobnie brak wpływu na pogorszenie parametru FEV1 zanotowano w innych badaniach. Rozbieżności dotyczą wpływu SBRT na DLCO gdyż w jednym badaniu nie stwierdzono różnicy w poziomie po leczeniu [88], w innym nawet nastąpiła poprawa u chorych z POCHP [89].

Znacznie więcej danych literaturowych analizuje wpływ parametrów dozymetrycznych na wystąpienie popromiennego zapalenia płuc (RP, *radiation pneumonitis*). Oceniając parametry dozymetryczne w ocenie toksyczności płuc często analizuje się parametr MLD (*mean lung dose*) oraz V_n (czyli objętość tkanki płucnej V otrzymującą dawkę n Gy lub wyższą), ocenianej w jednym bądź

obydwu płucach. W badaniu z Uniwersytetu w Würzburgu wyznaczono, że MLD oraz V_{5-25} korelują z wystąpieniem RP [90]. Holenderscy badacze zaobserwowali, że wszyscy pacjenci z $V_{5\text{obustronnym}} > 37\%$ i $V_{5\text{przeciwnym}} > 26\%$ rozwinęli 2-3 stopnia RP [91]. W innym holenderskim badaniu ustalono z kolei, że MLD 4-8Gy powoduje 7% ryzyko wystąpienia RP [92]. Szczegółową dozymetryczną analizę uwzględniając parametr V_{5-30} i ryzyko wystąpienia RP w poszczególnych stopniach przeprowadzono przez grupę badaczy japońskich [93]. Stwierdzono że: V_{5-30} stanowiły czynnik predykcyjny wystąpienia RP porównując stopnie 0-1 do 2; V_{15-30} porównując stopnie 2 do 3; analiza wieloczynnikowa wykazała, że V_{15} jest czynnikiem prognostycznym dla wystąpienia stopnia 2 RP. Inne, również pochodzące z Japonii dane, wskazują na kluczowe znaczenie parametrów V_{20} i V_{25} , zwłaszcza V_{25} , na ryzyko wystąpienia RP [94]. W analizie tej stwierdzono, że ryzyko wystąpienia RP wynosi powyżej 50% jeśli $V_{25} \geq 4,2\%$, a wielkość obszaru $PTV \geq 37,3\text{cm}^3$. W radioterapii konwencjonalnej jako czynniki korelujące z wystąpieniem RP wyznaczono MLD i V_{20} . W retrospektywnej analizie badania z Indiana University, po przeanalizowaniu parametrów MLD, V_5 , V_{10} , V_{20} , wykazano, że częściej występował RP w stopniu 2-4 gdy $MLD > 4\text{Gy}$ (17,6% vs. 4,3%) i $V_{20} > 4\%$ (16,4% vs. 4,3%) [95]. W późniejszych protokołach RTOG przyjęto $V_{20} < 10\%$, gdyż na podstawie analizy Barrigera i wsp. nie wykazano zwiększonego ryzyka przy zastosowaniu takiego punktu odcięcia. W badaniu Chang i wsp., w którym zastosowano schemat 4 frakcyjny, dozymetryczne parametry zwiększające ryzyko RP ustalono na poziomie: $MLD > 6\text{Gy}$, $V_{20} > 12\%$, $V_{30\text{tożstronne płuco}} > 30\%$ [96]. Badanie to może wskazywać, że zmiana schematu frakcjonowania, tu zastosowano schemat 4-frakcyjny, a w badaniach z Indiana University głównie 3-frakcyjny, że schemat z 4 frakcjami może skutkować mniejszym ryzykiem wystąpienia RP.

Pacjenci ze stwierdzoną śródmiąższową chorobą płuc wykazują również większą predyspozycję do ciężkiego RP, co potwierdzają japońskie badania [97]. W przeprowadzonej analizie 259 pacjentów, u których radiologicznie stwierdzono zmiany śródmiąższowe stwierdzono 12% RP stopnia 3 i 7% RP stopnia 5, czyli wyższe niż w grupie ogólnej. W osobnej analizie Ueki i wsp. stwierdzili, że występowanie śródmiąższowej choroby płuc jest znaczącym czynnikiem ryzyka dla wystąpienia RP w stopniu 2-5, niezależnie od parametrów dozymetrycznych w płucach [98].

W pracy Barrigera i wsp. przedstawiono zestawienie dozymetrycznych czynników ryzyka dla wystąpienia objawowego RP Tabela 1.7. [99].

Parametr	Wartość parametru	%2-4 stopnia RP	Wartość p
MLD	≤4Gy	4,3%	0,02
	>4Gy	17,6%	
V₅	≤20%	4,7%	0,67
	>20%	8,9%	
V₁₀	≤12%	5,7%	0,1
	>12%	15%	
V₂₀	≤4%	4,3%	0,03
	>4%	16,4%	
V₂₀	≤10%	9,6%	0,42
	>10%	15,8%	
PTV	≤48ml	6,4%	0,18
	>48ml	13%	
Lokalizacja guza	Płat górny	9%	0,59
	Płat środkowy, dolny	12%	
POCHP	Nie	5,7%	0,36
	Tak	12%	

TAB1.7. Czynniki ryzyka wystąpienia RP

Nowsze protokoły badawcze stworzone przez RTOG zakładają uwzględnienie sposobu frakcjonowania oraz objętości napromienianych tkanek. Ustalono, że oceniana objętość tkanki płucnej dla oceny funkcji płuc będzie wynosiła 1500 cm³ i 1000cm³ dla RP. Z uwagi na różne wyniki uzyskiwane w poszczególnych badaniach brak na razie jednoznacznych danych jakie wartości można uznać za jednoznacznie graniczne. Na podstawie doświadczeń RTOG i badań holenderskich, założono że należy utrzymać ryzyko wystąpienia RP <10% , co powinno zostać zapewnione utrzymując MLD<4-8 Gy i V₂₀<10Gy, choć bezpieczniejsze jeśli to możliwe jest utrzymanie V₂₀<5% [92,99]. W TAB1.8. zestawiono stosowane w protokołach RTOG (1 frakcja:0915, 3 frakcje:0236, 0618,1021, 4 frakcje:0915, 5 frakcji: 0813) dawki tolerancji tkanki płucnej uwzględniając parametr objętości tkanki płucnej oraz ilość frakcji.

	1 frakcja	3 frakcje	4 frakcje	5 frakcji
Płuco 1000 cm³	7Gy	V ₂₀ <10% 11,4Gy	11,6Gy	12,5Gy
Płuco 1500 cm³	7,4Gy	V ₂₀ <10% 10,5Gy	12,4Gy	13,5Gy

TAB1.8. Dawki tolerancji płuc stosowane w protokołach badań RTOG (1 frakcja:0915, 3 frakcje:0236, 0618,1021, 4 frakcje:0915, 5 frakcji: 0813)

1.9.1.2.Tchawica i główne drzewo oskrzelowe

Ustalenie dawek tolerancji dla tchawicy i głównych części drzewa oskrzelowego stało się ważne, gdy zanotowano toksyczność 5 stopnia związaną z napromienianiem centralnie zlokalizowanych guzów. W ramach toksyczności z drzewa oskrzelowego w kilku badaniach stwierdzono wystąpienie zwężenia, zamknięcia lub wytworzenia przetoki [73,100, 101]. W badaniu Song i wsp. stwierdzono częściowa lub całkowitą obturację oskrzeli u 8 z 9 pacjentów z centralnie zlokalizowanymi guzami, przy czym jeden z tych pacjentów zmarł z powodu obturacji dróg oddechowych. W badaniu zastosowano schemat frakcjonowania 40-48Gy/4 fr lub 60Gy/3 fr[100]. W badaniu z zastosowaniem CyberKnife do napromieniania guzów zlokalizowanych wewnątrz doszło do wytworzenia przetoki oskrzelowej, w wyniku której pacjent zmarł [101]. Podana dawka na oskrzele wynosiła 49Gy. W badaniu Haseltine i wsp. wystąpiła toksyczność 5 stopnia u 4 z 18 pacjentów, u których guz naciekał drzewo oskrzelowe[77]. Dwóch z tych pacjentów zmarło z powodu krwotoku z płuc, przy czym obydwójce przed i po radioterapii byli leczeni z użyciem leków przeciwko nabłonkowemu czynnikowi wzrostu. Dostępne są także dane świadczące, że zastosowanie SBRT nawet w przypadku guzów bezpośrednio naciekających drogi oddechowe może być skuteczne i bezpieczne. W badaniu ze Stanford University w zastosowanym leczeniu guzów bezpośrednio naciekającymi drogi oddechowe, przy zastosowaniu dawki 50Gy/4-5 fr, nie zanotowano żadnego przypadku toksyczności ≥ 1 stopnia[76].

W 2016 roku przeprowadzono analizę 134 pacjentów poddanych SBRT z centralną lokalizacją guza i obliczono prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania ze strony zdrowych tkanek (NTCP, *normal tissue complication probability*). Opracowany model wykazał, że zastosowana D_{max} wynosząca 65 Gy w 5 frakcjach może skutkować 50% prawdopodobieństwem wystąpienia opisanej

radiologicznie stenozy w głównym drzewie oskrzelowym, porównywalnie do $D_{\max}$ 55Gy w 5 frakcjach dla oskrzeli pośrednich [102]. W analizie nie zanotowano przypadków obturacji tchawicy.

Dostępne, choć nieliczne dane, sugerują, że zastosowane dawki tolerancji w badaniu Timmermanna, np. $D_{\max}$ < 38Gy w 5 frakcjach, wydają się obecnie zbyt restrykcyjne. W późniejszym badaniu RTOG 0813 ustalono na poziomie $D_{\max}$ < 52,5Gy w 5 frakcjach, dla leczenia 50Gy/5 fr. Na podstawie obliczeń Duijm i wsp. wydaje się, że główne drogi oddechowe mogą z 30% ryzykiem wystąpienia radiologicznych objawów stenozy, przy jeszcze mniejszym ryzyku wystąpienia zmian objawowych, tolerować dawkę $D_{\max}$ 52,5Gy [102].

1.9.1.3. Przełyk

Poważne powikłania mogące wystąpić ze strony przełyku po zastosowaniu SBRT w rejonie śródpiersia mogą być spowodowane krwawieniem z owrzodzenia przełyku, wytworzeniem przetoki, perforacją. Dane dotyczące toksyczności ze strony przełyku pochodzą z realizacji SBRT guzów płuca i rdzenia kręgowego. W kilku badaniach stwierdzono wystąpienie toksyczności w stopniu 5, w pozostałych toksyczność była zdecydowanie niższa: G2 9%, G3 5% [103]; G2 3% G3-5 0% [96]; G2 9,65, G3 2,4%, G4-5 0% [104]; $G \geq 3$ 3,7% [105]. W Stanford University stwierdzono dwa przypadki toksyczności 5 stopnia ze strony przełyku przy zastosowaniu 25 Gy/1fr, ustalając, że toksyczność w stopniu 5 wystąpiła przy dawkach: $D_{\max}$ 21 i 18,5Gy oraz D_{5cm^3} 16,5 i 11,4 Gy [106]. Podobnie w MSKCC po zastosowaniu jednej frakcji przy leczeniu przerzutu do kręgosłupa toksyczność stopnia 3 wynosiła 3,4%, stopnia 4 2,9% zaś stopnia 5 0,4%. Stosując test Fishera ustalono *medial split* dla toksyczności ≥ 3 stopnia na poziomie: $D_{2,5cm^3}$ -14Gy, V_{12} -3,78cm³-, V_{15} - 1,87cm³, V_{20} - 0,11cm³, V_{22} - 0 cm³ [107].

Najnowsza analiza dotycząca toksyczności przełyku pochodzi z holenderskiego badania, w którym udział wzięły dwa ośrodki. Pacjenci leczeni byli z powodu centralnie zlokalizowanego guza. Przeanalizowano dane 252 chorych, u których zastosowano SBRT lub hipofrakcjonowaną radioterapię ≤ 12 frakcji. Nie zanotowano żadnego przypadku toksyczności ≥ 3 stopnia, zaś toksyczność 1-2 stopnia wystąpiła u 17% chorych. Zastosowane w badaniu dawki zostały przeliczone na ekwiwalent dawki 2Gy z zastosowaniem α/β 10 (EQD₂¹⁰). Model NTCP wykazał, że 50% prawdopodobieństwo wystąpienia ostrej toksyczności ze strony przełyku występuje przy dawce

$D_{\max}$ 67Gy EQD₂¹⁰ i $D_{1\text{cm}^3}$ 42Gy EQD₂¹⁰. Autorzy na tej podstawie proponują zastosowanie $D_{\max}$ 56Gy EQD₂¹⁰ oraz $D_{5\text{cm}^3}$ 35,5Gy EQD₂¹⁰ [108].

1.9.1.4. Duże naczynia krwionośne

Przy zastosowaniu SBRT dla guzów centralnych i ultracentralnych stało się jasne, że ważnymi narządami krytycznymi są duże naczynia krwionośne: aorta, tętnice płucne, żyła główna górna, żyła główna dolna. Powikłania mogą dotyczyć pęknięcia naczynia lub wytworzenia przetoki oskrzelowej lub przełykowej i być groźne dla życia. Właśnie wytworzenie przetoki oskrzelowo-naczyniowej stało się przyczyną do śmiertelnego krwotoku w obserwacji badaczy z Japonii [109]. Zanotowali oni 2 przypadki toksyczności 5 stopnia u pacjentów którzy otrzymali $D_{\max}$ 60,2Gy i 62,4 Gy w 5 frakcjach. Na podstawie powyższych danych oraz danych z własnego ośrodka Xue i wsp. przeprowadzili analizę NTCP dotyczącą powikłań ze strony naczyń krwionośnych [110]. W grupie Xue i wsp. nie zanotowano żadnego przypadku toksyczności ≥ 3 stopnia. Na podstawie łączonej analizy autorzy ustalili, że $D_{\max}$ wynoszące 52,5 Gy podane w 5 frakcjach mogą skutkować 1,2% ryzykiem wystąpienia powikłania ze strony naczyń 3-5 stopnia. Badacze wskazali także, że opisane powikłania dotyczyły tętnicy płucnej, stąd być może naczynie to jest bardziej wrażliwe na zastosowanie SBRT. Powyższa analiza potwierdza, że dawki tolerancji ustalone w badaniu RTOG 0813 wynoszące $V_{47\text{Gy}}$ 10cm³ oraz $D_{\max}$ 52,5Gy w 5 frakcjach mogą być odpowiednie aby uniknąć powikłań z strony naczyń krwionośnych [75].

1.9.1.5. Ściana klatki piersiowej

Toksyczność ze strony klatki piersiowej związana jest z obwodową lokalizacją guza i dotyczy bólu w klatce piersiowej i złamania żeber. Największym badaniem analizującym to zagadnienie jest badanie zrealizowane w Vrije Universiteit. Bongers i wsp. przeanalizowali dane 500 pacjentów leczonych SBRT na 530 zmian w płucach [111]. W ośrodku stosowano frakcjonowanie: 60Gy/3fr, 60Gy/5fr, 60Gy/8fr. W leczonej grupie stwierdzono ból w ścianie klatki piersiowej 1-2 stopnia u 9,5%, stopnia 3 - 1%, złamania żeber 1,6%. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wskazała na znaczenie takich parametrów: odległość guza od ściany klatki piersiowej, średnica guza, objętość PTV. Wyznaczono, że wystąpieniu ból w ścianie klatki piersiowej w stopniu 3 sprzyjała lokalizacja

guza w odległości do 25 mm od ściany klatki piersiowej, zaś guz zlokalizowany w odległości do 5 mm od ściany klatki zwiększał ryzyko złamania żeber. Wskazano również, że młodszy pacjenci znacząco częściej doświadczali bólu w ścianie klatki piersiowej (65 vs 73 lata).

Na podstawie dostępnej literatury wyznaczono, że parametry V_{30} oraz D_{max} w ścianie klatki piersiowej stanowią istotne dozymetryczne wskaźniki wyznaczające ryzyko wystąpienia powikłań ze strony ściany klatki piersiowej[11-118]. Zestawienie przedstawiono w Tabeli 1.9. Uznaje się, że parametrem ograniczającym powinno być utrzymanie dawki w ścianie klatki piersiowej V_{30} poniżej 30cm^3 oraz D_{max} poniżej 50-60Gy, przy zastosowaniu 3-5 frakcji. W każdym przypadku należy ocenić w jaki sposób niedodawkowanie w guzie może zmniejszyć prawdopodobieństwo wyleczenia, zwłaszcza, że dane chirurgiczne wskazują, że 30% pacjentów odczuwa ból nawet 4-5 lat po leczeniu operacyjnym[112].

Badanie	Liczba pacjentów/ Zmiany	Schemat dawkowania	Toksyczność	Dozymetryczne parametry ryzyka wystąpienia toksyczności ze strony ściany klatki piersiowej
Pettersson i wsp. 2009	68	45Gy/3fr	13/68 ZŻ	Złamanie żeber: $D_{2\text{cm}^3} < 21\text{Gy}$ - 0%, 27,3Gy 5%, 49,8Gy 50%
Dunlap i wsp. 2010	60	21-60Gy/3-5fr	17/60 BŚKP 5/60 ZŻ	Ciężka toksyczność ze strony ściany klatki piersiowej: $V_{30} 30\text{cm}^3$ -30%
Andolino i wsp. 2011	311/378	18-72Gy/2-5 fr	21% BŚKP 4% ZŻ	$D_{max} < 50\text{Gy}$; V_{40} : 5cm^3 10%, 15cm^3 30%
Welsh i wsp. 2011	265/268	50Gy/4 fr	5% BŚKP 17%ZŻ	Ból w ścianie klatki: $V_{30} \geq 30\text{cm}^3$ 18%, $< 30\text{cm}^3$ 2,7%
Bongers i wsp. 2011	500/530	60Gy/3-8 fr	10,5% BŚKP 1,6% ZŻ	Ból w ścianie klatki piersiowej ≥ 3 stopnia 2,3%, złamania żeber 1,9%; wyższe V_{30} - V_{50} większe ryzyko toksyczności
Mutter i wsp. 2012	126	40-60Gy/3-5 fr	39%	Ból w ścianie klatki ≥ 2 stopnia: $V_{30} \geq 70\text{cm}^3$
Creach i wsp. 2012	140/146	54Gy/3 fr, 50Gy/5 fr	15,7%	Ból w ścianie klatki: zależny od V_{30} , V_{35} , V_{40} ; V_{30} 0,7% i V_{40} 0,19% daje 15%
Asai i wsp. 2012	116	48Gy/4fr	28/ 116 ZŻ (46 żeber)	Złamanie żeber: D_{max} : $\geq 42,4\text{Gy}$ 45,8%, $< 42,4\text{Gy}$ 1,4% V_{30} : $\geq 1,35\text{cm}^3$ 45,8%, $< 1,35\text{cm}^3$ 2,2%

TAB 1.9. Toksyczność ze strony ściany klatki piersiowej przy leczeniu guzów płuca (ZŻ- złamanie żeber, BŚKP- ból w ścianie klatki piersiowej)

1.9.1.6.Splot barkowy

Splot barkowy jest narządem, który powinien zostać oznaczony jako narząd krytyczny w przypadku SBRT guzów szczytowych części płuc. W analizie przeprowadzonej przez Forquer i wsp. [120] dotyczącej oceny 36 chorych z guzami szczytowych partii płuc u 7 pacjentów stwierdzono pleksopatię w stopniu 2-4. Ustalono dawkę BED przy założeniu α/β wynoszącym 3Gy dla wystąpienia pleksopatii na 123Gy₃ (średnia punktowa maksymalna dawka), w zakresie 45-839 Gy₃. Z kolei używając SFED wyznaczono, że ryzyko wystąpienia pleksopatii wynosi 8% jeśli dawka ≤ 15 Gy.

1.9.1.7.Skóra

Toksyczność ze strony skóry była obserwowana po zastosowaniu SBRT, jednak istnieje niewiele danych dotyczących oceny tego powikłania. Inną kwestią jest także różny sposób definiowania/konturowania tego narządu. W części badań i ośrodków skóra jest oznaczana jako zewnętrzny kontur ciała pacjenta, zaś w innych, w tym protokołach RTOG, jako 5 mm obręcz od powierzchni w głąb ciała pacjenta. Tak różne definiowanie tego parametru utrudnia porównawczą analizę, gdyż dawki uzyskane różnią się.

W badaniu w MSKCC przeanalizowano przypadki 50 powikłań ze strony skóry u pacjentów leczonych SBRT z powodu NDRP, stosując dawki 60Gy/3 fr lub 44-48Gy/4 fr. Stwierdzono, że toksyczność ze strony skóry wiąże się z: zastosowaniem trzech wiązek promieniowania, odległości guza od powierzchni skóry < 5 cm, a także wyższą niż 50% przepisanej dawki maksimum na skórę pleców. Ważnym aspektem okazał się wpływ zestawu do unieruchomienia, który działał jak bolus na skórę. Stąd ustalono dawkę wynoszącą < 30 Gy w 3 frakcjach dla tylnej części ściany klatki piersiowej [121]. Z kolei RTOG zakłada przyjęcie dla pojedynczej frakcji SBRT dawki $V_{23\text{cm}^3} < 23$ Gy oraz $V_{0,03\text{cm}^3} < 26$ Gy. Trudno jest wyznaczyć dawki precyzyjnie, gdyż wpływ SBRT na skórę zależy w dużej mierze od zastosowanej techniki realizacji SBRT, dawki, sposobu unieruchomienia pacjenta, w tym materiału z jakiego jest zrobiony zestaw unieruchamiający.

1.10. Zastosowanie technik łukowych przy radioterapii stereotaktycznej

Zastosowanie wysokodawkowej radioterapii stereotaktycznej stało się możliwe dzięki znacznemu postępowi technologicznemu. Zaczynając od wprowadzenia technik planowania 3D czyli wprowadzenie trójwymiarowej konformalnej radioterapii, następnie dodanie do etapu planowania czwartego wymiaru czasu, czyli tomografii komputerowej 4D oraz poszerzenia dokładności wyznaczania obszarów tarczowych dzięki zastosowaniu badania PET-TK. Dodatkowo od lat 90-tych rozpowszechniało się użycie technik IMRT (*intensity modulated radiation therapy*), która to pozwoliła w stosunku do technik 3D eskalować przepisane dawki, zaoszczędzając tym samym narządy krytyczne. Samo zastosowanie IMRT wiąże się z wydłużeniem czasu podania pojedynczej frakcji, zwiększeniem ilości jednostek monitorowych oraz objętości zdrowych tkanek otrzymujących niską dawkę promieniowania. W przypadku gdy technika ta jest stosowana w rejonie klatki piersiowej może to skutkować zwiększaniem ryzyka wystąpienia popromiennego zapalenia płuc. Długi czas leczenia udało się zmniejszyć dzięki zastosowaniu łukowej techniki obrotowej VMAT (*volumetric arc therapy*). Metoda ta pozwoliła na dynamiczne, w trakcie obrotu gantry po łuku, zastosowanie technik IMRT z jednoczesnym skróceniem czasu pojedynczej frakcji.

1.10.1. Techniczne aspekty techniki VMAT

Technika VMAT jest modyfikacją zastosowania techniki IMRT w formie terapii łukowej. Technika IMAT, czyli *intensity modulated arc therapy*, została wprowadzona w 1995r. [122] i polegała na realizacji radioterapii w czasie rotacji gantry akceleratora podczas gdy następowała dynamiczna zmiana kształtu pola napromieniania. Technika ta nie znalazła szerokiego zastosowania, jednak po wprowadzeniu kilku zmian w algorytmach stworzono obecnie dość szeroko stosowaną technikę VMAT. Zmiany w stosunku do IMAT polegają na tym, że poza rotacją gantry i zmianą kształtu napromienianego pola, zmianie mogą ulegać następujące parametry: szybkość obrotu gantry, moc dawki, kąt kolimatora. Wprowadzenie tych zmian pozwala tworzyć niezwykle konformalne plany leczenia, zwłaszcza przy zastosowaniu kilku, pełnych bądź częściowych, łuków. Jednocześnie ogromną zaletą techniki jest czas napromienia. Realizacja napromienia jednego

pacjenta dawką 2Gy zajmuje średnio 1,5-3 min, co jest czasem znacznie krótszym w stosunku do IMRT [123].

1.10.2. Porównanie techniki 3D, IMRT, VMAT

Wprowadzenie techniki IMRT w stosunku do 3D dzięki zastosowaniu heterogennych wiązek pozwoliło zwiększyć dawkę całkowitą, zaś dzięki znacznemu spadkowi dawki poza guzem narządy krytyczne (np. płuca, przełyk, rdzeń kręgowy) otrzymują niższą dawkę promieniowania. Wykazano, że dzięki technice IMRT udało się zwiększyć dawkę całkowitą o 35% [123]. W badaniach porównawczych technik 3D i IMRT wskazano, że dzięki IMRT można zmniejszyć średnią dawkę w płucach (MLD, *mean lung dose*) o 2 Gy, zaś objętość tkanki płucnej otrzymującej dawkę 20 Gy (V_{20}) o 8% [124]. W innej analizie oceniono, że dzięki IMRT, zwiększono wysokość średniej dawki, zwiększając tym samym szanse kontroli miejscowej (TCP, *tumor control probability*) o 7-8%, jednocześnie redukując dawkę V_{20} w płucach, NTCP płuc (*normal tissue complication probability*), NTCP przełyku odpowiednio o 15, 30 i 55% [125].

Największym badaniem oceniającym toksyczność leczenia przy zastosowaniu techniki IMRT w NDRP przedstawił Sura i wsp.[126]. Badanie to stanowiło retrospektywną analizę wyników 55 pacjentów leczonych z powodu raka płuca dawką 60Gy/2Gy. W analizie tej odsetek powikłań płucnych wyniósł 13%. Toksyczność oceniona była wg skali RTOG/EORTC i jej ostra postać w płucach wyniosła: 18% stopień 2, 11% stopień 3, 0% stopień 4-5. Jeśli chodzi o odczyny późne (≥ 4 miesięcy) ze strony płuc, toksyczność w stopniu 3 dotyczyła jednego pacjenta i jeden zmarł z powodu powikłań płucnych (stopień 5). Częstym powikłaniem było zapalenie przełyku w stopniu 1-2, wystąpiło u 69% pacjentów, jednak już w wyższym 3 stopniu tylko u 4%. Wszystkie późne powikłania wystąpiły w stopniu 1 i 2 i stanowiły 22% przypadków.

Jedną z najczęściej podawanych wad techniki IMRT jest objęcie większych obszarów tkanek zdrowych niską dawką promieniowania. Aspekt ten jest podnoszony podczas napromieniania guzów płuca, pod kątem obszaru zdrowej tkanki płucnej, tak płuca w którym znajduje się guz, jak i płuca po przeciwległej stronie, otrzymującej niską dawkę promieniowania. W badaniu Gopal i wsp. wykazano, że już dawka ≥ 13 Gy powoduje zmniejszenie zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO). Wykazano

także zależność pomiędzy dawką jaką otrzymują płuca a ryzykiem wystąpienia popromiennego zapalenia płuc (TRP, *treatment related pneumonitis*). W badaniach dotyczących eskalacji dawki z zastosowaniem techniki 3D wysoki odsetek TRP był związany z objętością płuca otrzymującą niską dawkę promieniowania: V_5 , V_{10} , V_{12} [128]. Późniejsze analizy potwierdziły, że parametry V_5 , V_{10} , zwłaszcza V_5 , stanowiły najsilniejsze predyktory popromiennego zapalenia płuc ≥ 3 stopnia [129,130]. Analizę porównawczą pomiędzy ryzykiem wystąpienia TRP ≥ 3 u pacjentów leczonych radiochemioterapią z powodu NDRP, w zależności od zastosowanej techniki przeprowadził Yom i wsp. [131]. Wykazano, że u pacjentów leczonych techniką IMRT ($n=68$) w porównaniu do chorych leczonych za pomocą 3D ($n=222$) ryzyko wystąpienia popromiennego zapalenia płuc było 4- krotnie niższe (8% vs. 32% $p=0,0002$). Plany leczenia wykonane z zastosowaniem IMRT cechował wyższy poziom parametru V_5 , podobny V_{10} oraz niższy V_{15} , V_{20} , V_{60} ($p<0,005$). Ryzyko wystąpienia TRP było niższe gdy $V_5<70\%$ (2%vs.21%). Z uwagi na fakt, że w powyższym badaniu pomimo wyższego V_5 w grupie IMRT (czynnika stanowiącego główny predyktor wystąpienia TRP) odsetek powikłań płucnych był niższy Shi i wsp. przeprowadzili dalszą analizę czynników mogących wpływać na TRP [132]. Jednoczynnikowa analiza wykazała, że zarówno wystąpienie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), poziom FEV1, średnia dawka w płucach (MLD, mean lung dose), V_{5-60} miały związek z wystąpieniem TRP, zaś analiza wieloczynnikowa wskazała V_{10} jako główny czynnik odpowiedzialny za wystąpienie TRP.

Z uwagi na fakt, że technika VMAT jest dość nowa i jej powszechne zastosowanie dopiero się rozwija, doświadczeń i danych literaturowych dotyczących skutków jej wykorzystania jest niewiele. W 2008 roku Bedford i wsp. [133] opublikował dane z leczenia jednego pacjenta z powodu NDRP za pomocą jednego łuku VMAT do dawki 50Gy. Zrealizowany plan porównano do planu wykonanego techniką 3D, wykazując, że plan z zastosowaniem VMAT cechował się : niższą dawką V_{20} w płucach (31,5 vs. 34,8%); niższą ilością jednostek monitorowych (MU, monitor units) (271vs.377), krótszym czasem napromieniania (90vs.180sek.) oraz poprawił dawkę minimalną w PTV. W ramach dalszych analiz badacze stworzyli alternatywne plany VMAT dla pacjentów wcześniej leczonych z powodu NDRP ($n=10$) do dawki 65Gy z użyciem techniki 3D [134]. Plany z użyciem VMAT zakładały użycie jednego łuku, dzięki czemu udało się obniżyć dawkę V_{10} z 40 do 34%.

Kolejnym doniesieniem jest publikacja Scorsetti i wsp. prezentująca wyniki napromieniania 24 pacjentów z NDRP do dawki 66Gy za pomocą VMAT[135]. W leczeniu zastosowano dwa

częściowe łuki, unikając przy tym drogi wchodzenia dawki przez przeciwległe płuco. Średni okres obserwacji w badaniu wyniósł 6 miesięcy. W badanej grupie dziesięciu chorych skarżyło się na przewlekły kaszel, zaś sześciu rozwinęło bezobjawowe zapalenie płuc w stopniu 1-2. Żadna z leczonych osób nie rozwinęła TRP $\geq$ 3.

Mniej danych literaturowych dotyczy zastosowania VMAT dla wysokodawkowej radioterapii jaką jest leczenie stereotaktyczne guzów płuca. Większość prezentowanych publikacji dotyczy badań dozymetrycznych, w których dokonano modyfikacji zrealizowanego planu leczenia. McGrath i wsp. stworzył nowe plany leczenia dla 21 pacjentów, u których wcześniej zrealizowano SBRT za pomocą nie-koplanarnych planów 3D[136]. Stworzone plany zawierały 180° pół-łuk, ustalony w ten sposób aby omijać przeciwległe płuco. Plany z zastosowaniem VMAT poprawiły indeks konformalności, zmniejszyły dawki V_5 , V_{10} , $V_{12,5}$, V_{20} w płucu, zachowując porównywalny stopień pokrycia PTV. Dodatkowo wskazano, że czas leczenia został zredukowany z 12 do 6 minut. Niekorzystnym aspektem było wykorzystanie większej ilości jednostek monitorowych. Podobną analizę przeprowadziła Holt i wsp. porównując tym razem VMAT z koplanarnym i nie-koplanarnym IMRT [137]. Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie VMAT pozwala osiągnąć porównywalny plan leczenia do nie-koplanarnego IMRT, zaś nieznacznie lepszy w stosunku do koplanarnego IMRT. Istotnym jest, że zastosowanie VMAT skraca czas leczenia o 70%. Podobne wnioski wyciągnęli badacze z VU University Medical Center w Holandii, w którym to ośrodku technika VMAT była zastosowana jako pierwotna metoda leczenia, zaś do celów porównawczych stworzono plany 3D i IMRT[91]. We wnioskach badania stwierdzono, że zastosowanie VMAT skutkuje większą konformalnością planu oraz krótszym czasem jego realizacji.

2.CELE I ZAŁOŻENIA

Cel pracy

Zadaniem mojej pracy doktorskiej jest ocena bezpieczeństwa zastosowania techniki łukowej VMAT w ramach stereotaktycznego napromieniania guzów płuca.

Analizie zostaną poddane:

1. przebieg i tolerancja leczenia w trakcie trwania radioterapii,
2. ocena wczesnych powikłań popromiennych, czyli występujących w okresie do 6 miesięcy od zakończenia radioterapii, ze szczególnym uwzględnieniem popromiennego zapalenia płuc,
3. ocena późnych powikłań popromiennych,
4. wpływ wielkości i lokalizacji guza na wystąpienie powikłań popromiennych,
5. czas realizacji napromieniania
6. kontrola miejscowa.

Hipoteza badania- zastosowanie terapii łukowej w ramach stereotaktycznego leczenia guzów płuca nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań popromiennych

Radioterapia stereotaktyczna realizowana z użyciem akceleratorów liniowych jest nową, prężnie rozwijającą się gałęzią radioterapii. Uzyskane dotychczas dane wskazują na wysoką skuteczność miejscową zastosowania takiego leczenia. Jednocześnie profil toksyczności znajduje się na stosunkowo niskim poziomie.

Wdrożenie radioterapii stereotaktycznej stało się możliwe dzięki znacznemu rozwojowi technologicznego sprzętu stosowanego w radioterapii. W pierwszej kolejności należy podkreślić, że poprawa obrazowania, tak na poziomie przygotowania planu radioterapii, jak i prawidłowej precyzyjnej realizacji radioterapii, stała się podstawą do wdrożenia stereotaksji w lokalizacji poza centralnym układem nerwowym. Początkowo radioterapia stereotaktyczna była realizowana tylko na dedykowanych do tego celu urządzeniach, jednak z czasem zaadaptowano przyspieszacze liniowe, będące podstawowym narzędziem leczenia a każdym zakładzie radioterapii, do realizacji radioterapii stereotaktycznej.

W Zakładzie Teleradioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu rozpoczęliśmy stosowanie SBRT w rejonie klatki piersiowej w 20011 roku. Istotną modyfikacją protokołu leczenia w Ośrodku było zastosowanie łukowej techniki VMAT do napromienia guzów płuc. Technika jest modyfikacją techniki IMRT, skracającą całkowitą realizację napromienia. Wadą zastosowania tej techniki jest poddanie większej objętości tkanek zdrowych niską dawką promieniowania jonizującego. W dostępnych protokołach badawczych, zwłaszcza grupy RTOG, do realizacji radioterapii stosowane były statyczne wiązki promieniowania 3-D oraz technika IMRT. Niewiele jest danych literaturowych dotyczących skutków zastosowania VMAT do leczenia guzów płuca, choć jest to metoda stosowana przez ośrodki radioterapii.

Wobec powyższego moja praca ma na celu przeanalizowanie zastosowania VMAT pod kątem bezpieczeństwa w realizacji SBRT w rejonie płuc. Realizacja SBRT za pomocą VMAT znacznie skraca czas leczenia jednego pacjenta, a co jest z tym związane poprawia jakość leczenia poszczególnych chorych i zmniejsza obciążenie aparatu terapeutycznego.

Przeprowadzona przeze mnie praca ma istotny aspekt naukowo-poznawczy ponieważ pozwala ocenić bezpieczeństwo stosowania nowych technologii w procesie leczenia onkologicznych pacjentów. Należy sprawdzić czy wprowadzanie nowych technik nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań popromiennych. Dotychczasowe dane literaturowe w tym zakresie są nieliczne, stąd potrzeba analizy zagadnienia.

3. MATERIAŁ I METODY

W roku 2011 w Zakładzie Teleradioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii (DCO) we Wrocławiu rozpoczęto leczenie guzów płuca za pomocą radioterapii stereotaktycznej. Ocenie poddano chorych, u których zrealizowano SBRT, zaś minimalny okres od zakończenia leczenia wynosił 6 miesięcy. Ponadto pacjenci musieli odbyć wizyty kontrolne po zakończeniu leczenia w ramach Poradni Onkologicznej DCO.

Materiał badawczy składał się z retrospektywnej analizy danych dostępnych w historiach chorób pacjentów Zakładu Teleradioterapii DCO, danych znajdujących się w systemie ARIA i ECLIPSE firmy Varian (system służący planowania i do realizacji radioterapii) oraz historii chorób Poradni Onkologicznej DCO, w której odbywały się badania kontrolne.

Kryteria kwalifikacji do stereotaktycznej radioterapii guzów płuca obejmowały następujące warunki w zakresie guza płuca:

1. Rozpoznany i potwierdzony histopatologicznie NDRP T1-T2 N0 M0, u pacjentów zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego bądź odmawiających leczenia operacyjnego;
2. Izolowany nawrotowy guz NDRP, po wcześniejszym leczeniu operacyjnym lub radioterapii;
3. Guzy płuca bez potwierdzenia histopatologicznego, ale z radiologicznymi cechami złośliwości i potwierdzeniem złośliwości zmiany w badaniu FDG-PET;
4. Stwierdzenie oligometastatycznej choroby, z wystąpieniem nie więcej niż trzech przerzutów do płuc;
5. Zalecana wielkość guza nie powinna przekraczać 5 cm.

3.1. Charakterystyka grupy klinicznej

W latach 2011-2019 radioterapii stereotaktycznej poddano 170 chorych, w tym 55 kobiet i 115 mężczyzn. Średnia wieku w badanej grupie wyniosła 73 lata.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia mogli zostać zakwalifikowani chorzy, którzy nie mogli być leczeni chirurgicznie. Brak możliwości przeprowadzenia leczenia operacyjnego w grupie

spowodowana była: słabą wydolnością oddechową, nasilonymi chorobami układu krążenia, zaawansowanym wiekiem w połączeniu ze słabą wydolnością fizyczną, stanem zaawansowania choroby nowotworowej.

W dokumentacji medycznej dostępne były wyniki badań spirometrycznych wykonanych przed leczeniem SBRT u 112 osób.

Pacjenci z grupy badanej byli w większości obciążeni chorobami układu oddechowego (głównie POCHP- przewlekła obturacyjna choroba płuc) i/lub chorobami układu krążenia. W badanej grupie tylko u 6 osób nie stwierdzono innych chorób towarzyszących i byli to chorzy leczeni z powodu choroby przerzutowej.

Charakterystyka	No (%)	Średnia	Zakres
Wiek	170 (100%)	73	38-91
Płeć			
Kobieta	56 (32%)		
Mężczyzna	114 (68%)		
FEV 1nal %	112(66%)	69	23-145
Choroby współistniejące	164(96%)		
POCHP	83(49%)		
Choroby układu krążenia	135(79%)		
Cukrzyca	29(17%)		
Inne	69(41%)		
Brak	6(4%)		

Tabela 3.1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej

Znaczna grupa pacjentów (n=65), poza leczeniem z powodu obecnej choroby nowotworowej, była leczona wcześniej z powodu innego nowotworu, co stanowiło 38% grupy badanej. Do nowotworów tych należały: rak języka, nowotwór dna jamy ustnej, rak gardła środkowego, rak krtani drobnokomórkowy rak płuca, nowotwór przełyku, nowotwór złośliwy jelita grubego, rak piersi, białaczka limfoblastyczna, rak podstawnokomórkowy skóry, nowotwór złośliwy prostaty, nowotwór złośliwy pęcherza moczowego, mięsak, trzon macicy, nowotwór jajnika. Połowa

pacjentów z badanej grupy otrzymała wcześniej leczenie onkologiczne, zarówno z powodu obecnej choroby jak też innych nowotworów. Zestawienie zastosowanych metod leczenia znajduje się w Tabeli 3.2.

	No (%)
<i>Wcześniejsze leczenie onkologiczne</i>	83(49%)
<i>Operacyjne</i>	38(22%)
<i>Lobektomia</i>	34(20%)
<i>Pulmonektomia</i>	4(2%)
<i>Chemioterapia</i>	49(29%)
<i>Radioterapia</i>	33(19%)

Tabela 3.2. Charakterystyka przebytego leczenia onkologicznego

3.2. Charakterystyka guzów płuc

U wszystkich chorych rozpoznanie guza płuca w pierwszej kolejności było postawione na podstawie badania TK klatki piersiowej. Dodatkowo każdy pacjent przed kwalifikacją do SBRT musiał mieć wykonane badanie FDG-PET, celem wykluczenia lub oceny stopnia rozsiewu choroby oraz planowania radioterapii. Badania tego nie wykonano u 8 chorych. Byli to chorzy z rozsianą chorobą nowotworową, przewlekle leczeni w DCO i mieli systematycznie wykonywane inne badania obrazowe oceniające stopień zaawansowania choroby. U każdego chorego dążono do potwierdzenia histopatologicznego nowotworowego charakteru zmiany, jednak nie u wszystkich chorych było to możliwe, zazwyczaj z uwagi na stan ogólny chorego.

W roku 2011, kiedy rozpoczynano SBRT, obowiązywała ocena stopnia zaawansowania UICC powstała w 2009 roku. Skala ta została zmodyfikowana w 2015 roku. Stąd celem utrzymania spójności w analizie danych guzy NDRP zostały ponownie ocenione stosując klasyfikację z 2015 roku.

Jako guzy nawrotowe zostały zakwalifikowane zmiany po leczeniu operacyjnym, radioterapii, radiochemioterapii NDRP.

Guzy bez postawionego rozpoznania histopatologicznego potraktowałam w niniejszym opracowaniu jako osobną grupę. Z uwagi na brak całkowitej pewności co do charakteru powyższych zmian powinno się ją analizować oddzielnie, stąd też nie zostały przeze mnie ocenione i zaklasyfikowane według stopnia zaawansowania stosowanej przy NDRP.

Dla przeprowadzenia bezpiecznego schematu frakcjonowania konieczne jest także określenie lokalizacji guza w stosunku do narządów klatki piersiowej. W literaturze istnieje powszechny podział na guzy zlokalizowane centralnie i obwodowo. W powyższym opracowaniu wydzieliłam dodatkowo osobną podgrupę obwodowo zlokalizowanych guzów, takich które znajdują się w odległości mniejszej niż 2 cm od ściany klatki piersiowej. U części chorych stwierdzono więcej niż jedno ognisko nowotworowe w rejonie płuc poddane synchronicznemu leczeniu. Chorzy poddani ponownej radioterapii stereotaktycznej z powodu metachronicznego wystąpienia guza nie zostali ujęci w tej analizie. W Tabeli 3.3. zestawiono cechy guzów płuc poddanych SBRT.

Charakterystyka	No (%)
NDRP	43(25%)
T1	15(9%)
T2	26(15%)
T3	2(1%)
Guz nawrotowy	15(9%)
Guz bez rozpoznania histopatologicznego	72(42%)
Guz przerzutowy	40(23%)
Lokalizacja guza	
Obwodowo	52(31%)
W pobliżu ściany klatki piersiowej	92(54%)
Centralnie	25(15%)
Leczenie więcej niż 1 guza	19(11%)
2 guzy	16(9%)
3 guzy	3(2%)
Lateralizacja guza	
Prawa strona	84(49%)
Lewa strona	77(45%)
Obustronnie	9(5%)

Tabela 3.3. Charakterystyka guzów płuca

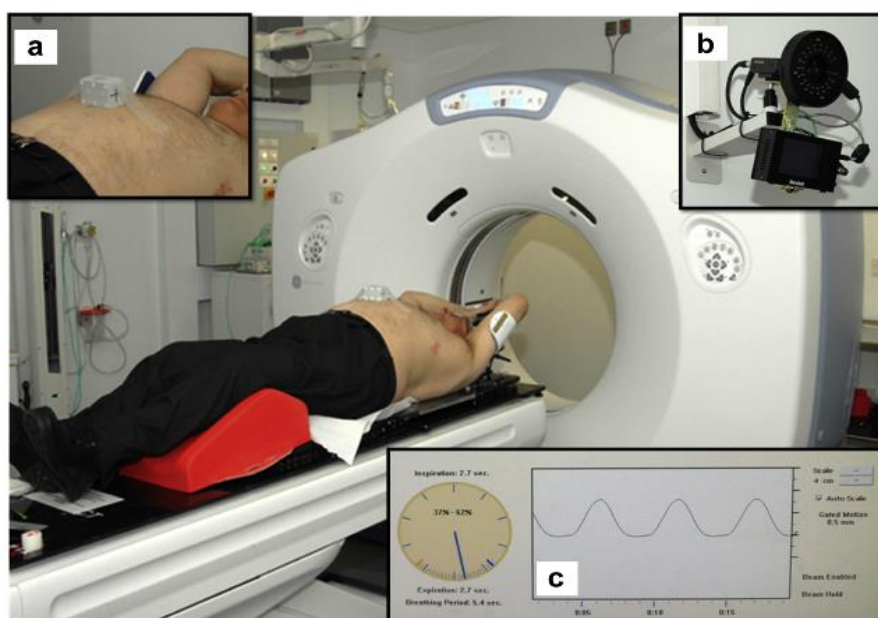
Poza lokalizacją ważną cechą guza kwalifikująca do napromienia stereotaktycznego była jego wielkość. Średnica guza została ustalona na podstawie opisu radiologicznego badania TK lub PET TK. Tabela 3.4. przedstawia rozmiary guza oraz ocenione na podstawie badania PET TK wartości SUVmax.

Cecha	n	Średnia	Mediana	Min	Max
Guz średnica w cm	170	2,53	2,40	0,60	5,70
SUV max	162	9,6	6,2	1,7	43

Tabela 3.4. Średnica oraz maksymalne wartości SUV guzów płuca

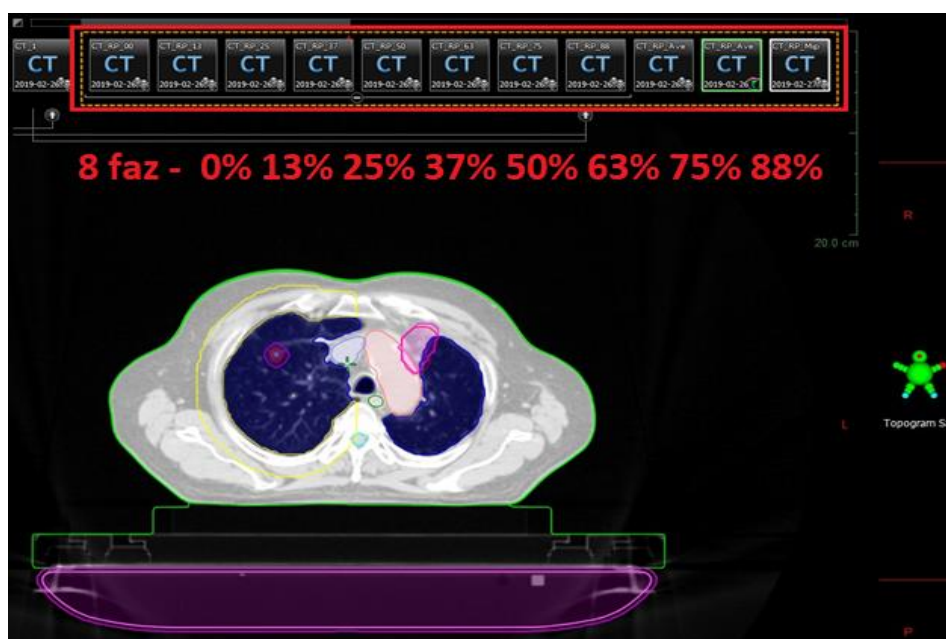
3.3. Planowanie radioterapii

U każdego pacjenta planowanie SBRT odbywało się na podstawie wykonanej tomografii komputerowej. W celu wykonania badania tomograficznego pacjenci byli układani w pozycji terapeutycznej na specjalnych poduszkach próżniowych firm Orfit, z ramionami uniesionymi nad głowę. Poza użyciem poduszek próżniowych unieruchomienie odbywało się także za pomocą standardowych zestawów do unieruchamiania pacjentów The AIO Solution firmy Orfit (Fotografia 3.1.).



Fotografia 3.1. System unieruchomienia pacjenta oraz system RPM: a) układ czujników optycznych pracujących w świetle podczerwonym b) kamera c) tor oddechowy

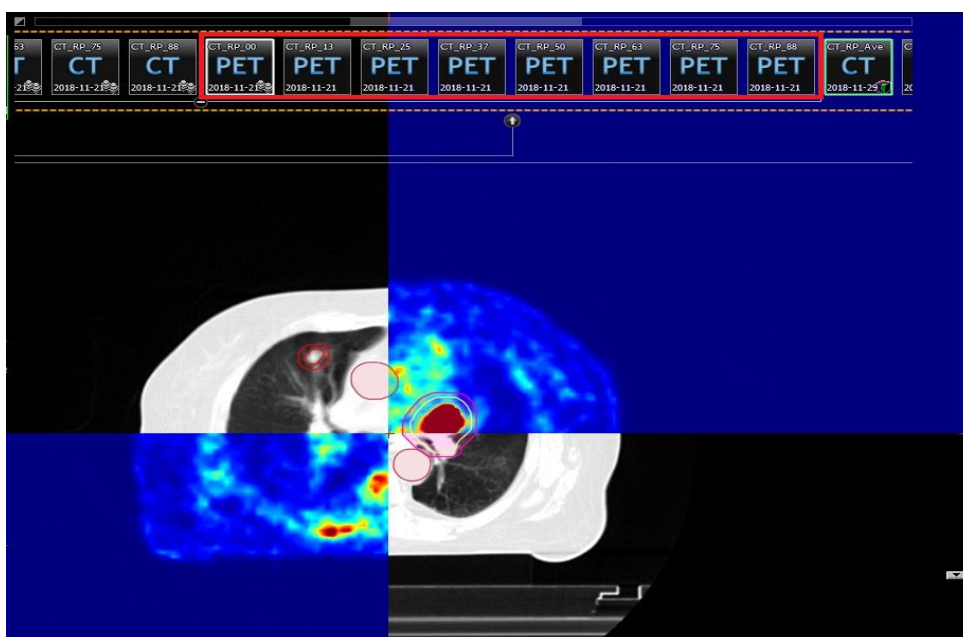
Badanie tomograficzne było wykonane w opcji 4D (4D-CT)[138] tzn. zebrane dane zawierały informacje wynikające z ruchomości oddechowej klatki piersiowej i były wykonane przy użyciu Real-Time Positioning Management System (RPM) firmy Varian Medical System, USA. Jest to system monitorujący cykl oddechowy w oparciu o układ czujników optycznych pracujących w świetle podczerwonym. Badanie było wykonywane na tzw. „swobodnym oddechu”, nie wykonywano instruktażu dotyczącego technik oddechowych, a skanowanie rozpoczynano po ustabilizowaniu toru oddechowego. Grubość poszczególnych warstw badania wynosiła 2 mm. Po wykonaniu badania następowała rekonstrukcja ośmiu faz oddechowych w celu oznaczenia ruchomości oddechowej guza oraz *maximum intensity projection* (MIP) i *average intensity projecton*(AveIP)(Fotografia3.2.). Badanie było wykonywane bez podania środka kontrastowego, poza nielicznymi przypadkami kiedy podanie kontrastu ułatwiało konturowanie guzów zlokalizowanych centralnie.



Fotografia 3.2. System planowania leczenia. Badanie 4D TK, poszczególne fazy oddechowe oraz AveIP i MIP

Pierwszym krokiem na etapie konturowania było określenie obszaru guza (GTV, *gross tumor volume*). W celu wyznaczenie obszaru guza otoczonego tkanką płucną wykorzystywane było „okno

płucne” badania TK (W=1600, L=-600); „okno śródpiersiowe” (W=400, L=20) potrzebne było celem uniknięcia przypadkowego włączenia narządów śródpiersia w obszar GTV, w przypadku guzów zlokalizowanych centralnie. Dodatkowo wykorzystywana była fuzja tomografii do planowania leczenia z badaniem PET-TK(Fotografia 3.3.). Wykonanie fuzji obrazów jest standardem wykonywanym w ramach planowania SBRT. Ważna jest rola tego badania w planowaniu radioterapii, gdyż umożliwia precyzyjne określenie obszaru guza, w tym odróżnienia go od otaczającej niedodmy, unikając przy tym popełnienia błędu geograficznego[139].



Fotografia 3.3. System planowania leczenia. Fuzja badania tomografii komputerowej z badaniem PET TK

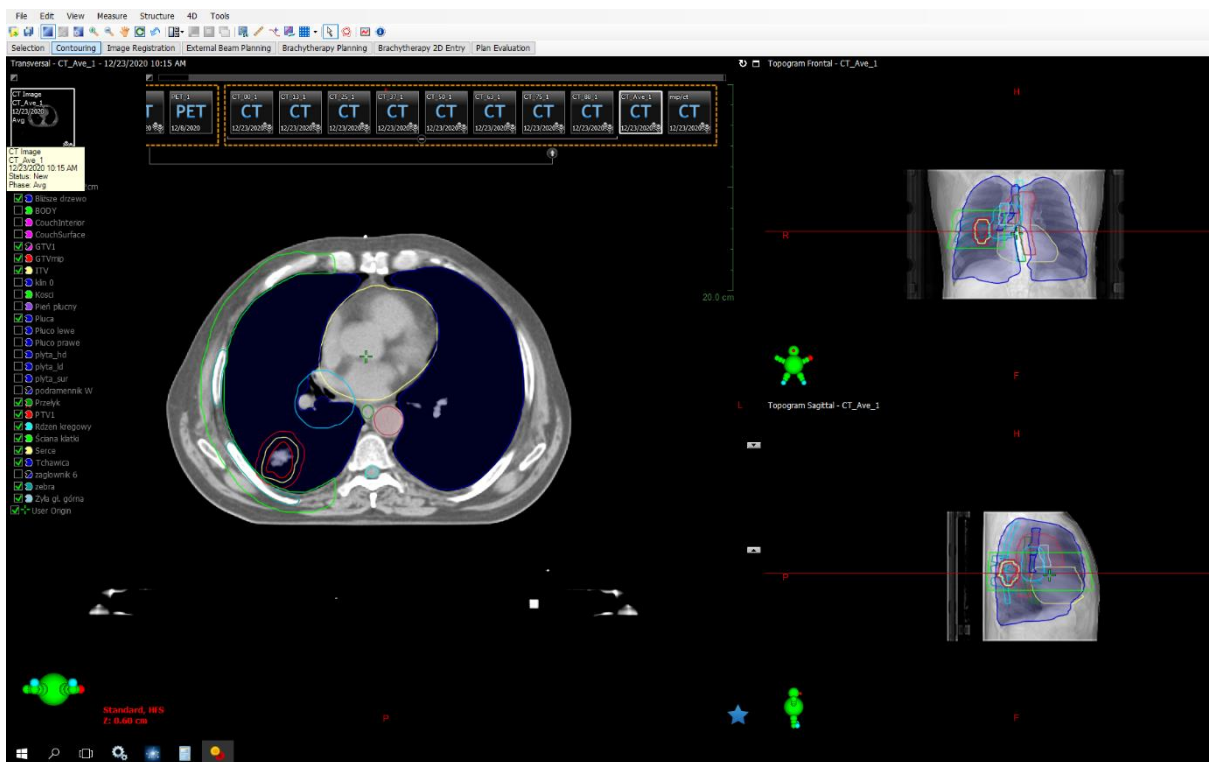
Kolejnym krokiem było określenie obszaru ITV (*internal target volume*), czyli guza z uwzględnieniem jego ruchomości oddechowej[140]. Wyznaczenie tego obszaru było realizowane na podstawie kilku metod. Pierwszą z nich było obrysowanie guza we wszystkich fazach oddechowych, a następnie zsumowanie ich w obszar ITV; dopuszczalne było także wyznaczenie konturów guza w skrajnych i środkowej fazie oddechowej, jednak trajektoria ruchu guza bywa różna stąd konieczność sprawdzenia czy guz zawierał się w wyznaczonym ITV na innych fazach oddechowych. Do konturowania ITV wykorzystywane było również MIP, czyli skan składający się z wokseli o największej intensywności w całym 4DTK i służący do identyfikacji zmian o wysokim kontraście

jakim są guzy płuca[141]. Pozycja guza w tej projekcji wyznaczona jest dla wszystkich łączonych faz. W szczególnych przypadkach, np. gdy guz znajduje się blisko przepony lub ściany klatki istnieje konieczność zmiany obszaru wyznaczonego za pomocą MIP i powstaje wtedy „modified MIP”. Niezależnie od sposobu wyznaczenia rejonu ITV, nie był on dodatkowo powiększany o obszar mikroskopijnego nacieku, stąd nie powstawał obszar CTV (*clinical target volume*), jak ma to miejsce w przypadku standardowej radioterapii. Obszar PTV (*planning target volume*) był wyznaczany poprzez izotropowe dodanie 3-5mm marginesu do obszaru ITV. Zestawienie objętości obszarów tarczowych przedstawiono w TAB 3.4.

	n	Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	SD
GTV	170	12,47	6,40	0,40	89,00	14,63
ITV	170	19,33	11,25	0,90	161,50	23,71
PTV	170	45,79	30,65	5,00	296,00	46,46

Tab 3.4. Objętościowa charakterystyka obszarów tarczowych podana w cm³.

W celu wyznaczenia obszarów krytycznych używano projekcji AveIP. Projekcja AveIP składa się z wokseli równej średniej arytmetycznej z badania 4DTK, tzn. przedstawia średnią intensywność pikseli podczas oddychania. Jako narządy krytyczne (OAR, *organ at risk*) wyrysowywane były: płuca, tchawica, drzewo oskrzelowe, przełyk, osierdzie/serce, aorta, duże naczynia śródpiersia, rdzeń kręgowy, żebra, ściana klatki piersiowej, skóra oraz splot barkowy w przypadku guzów zlokalizowanych w szczycie płuca [142] (Fotografia 3.4.). Dla niektórych narządów, w zależności od lokalizacji guza był wyznaczany dodatkowy obszar PRV (*planning organs at risk volume*), czyli margines wokół wyznaczonego narządu. Do narządów takich należały np. rdzeń kręgowy oraz przełyk.



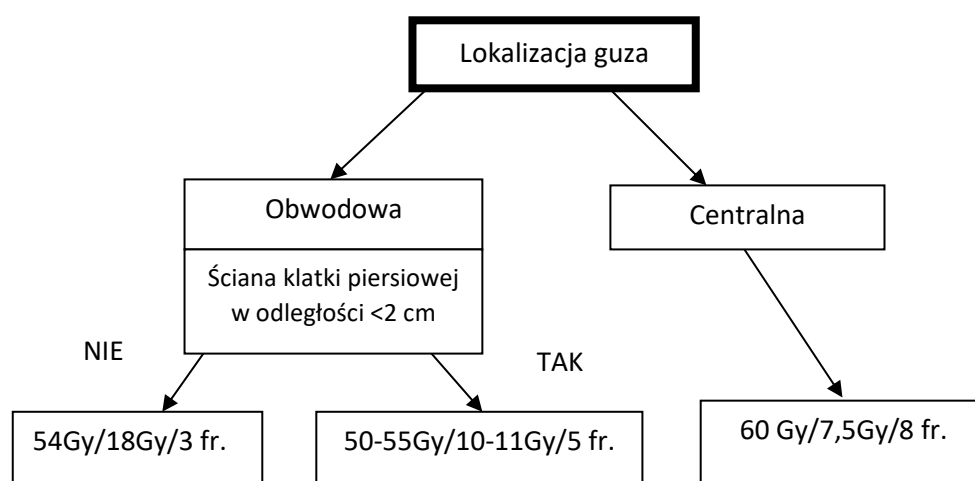
Fotografia 3.4. System planowania leczenia. Wyznaczenie wielu narządów krytycznych jako konieczny element standardowej procedury.

3.4. Schematy frakcjonowania, algorytmy obliczeniowe, dawki tolerancji

Jak przedstawiłam w rozdziale 1.8.1 istnieje wiele możliwych schematów frakcjonowania SBRT i nie ma aktualnie konsensusu, który ze schematów jest właściwy. W naszym ośrodku przyjęliśmy następujące schematy frakcjonowania: 54Gyx3fr (guzy zlokalizowane obwodowo), 50-55Gy/5 fr (guzy zlokalizowane obwodowo znajdujące się w pobliżu narządów krytycznych, zwłaszcza ściany klatki piersiowej), 60Gy/8fr. (guzy zlokalizowane centralnie). W zależności od stanu pacjenta, przebytego leczenia, wielkości guza/guzów stosowane też były inne schematy. Pacjenci otrzymali średnio dawkę całkowitą wynoszącą 52Gy (zakres 18-64Gy), która została zrealizowana z zastosowaniem średniej dawki 11Gy (zakres 5-18Gy). Zestawienie dawek całkowitych oraz frakcyjnych przedstawiono w tabeli w Tabeli 3.5., zaś ogólny schemat doboru dawki przedstawia Rysunek 3.1. W większości przypadków, poza 18, dawka była przypisana na 80% izodozę obejmującą PTV, w pozostałych na 100, 95 i 85% izodozę.

Frakcjonowanie	Dawka całkowita	Ilość frakcji	No(%)
3x18Gy	54Gy	3	32(19%)
5x11Gy	55Gy	5	48(28%)
5x10Gy	50Gy	5	54(32%)
4x12Gy	48Gy	4	6(4%)
8x7,5Gy	60Gy	8	17(10%)
7x7,5Gy	52,5Gy	7	5(3%)
5x6Gy	30Gy	5	5(3%)
inne			6(4%)

Tabela 3.5. Schematy frakcjonowania dawki SBRT



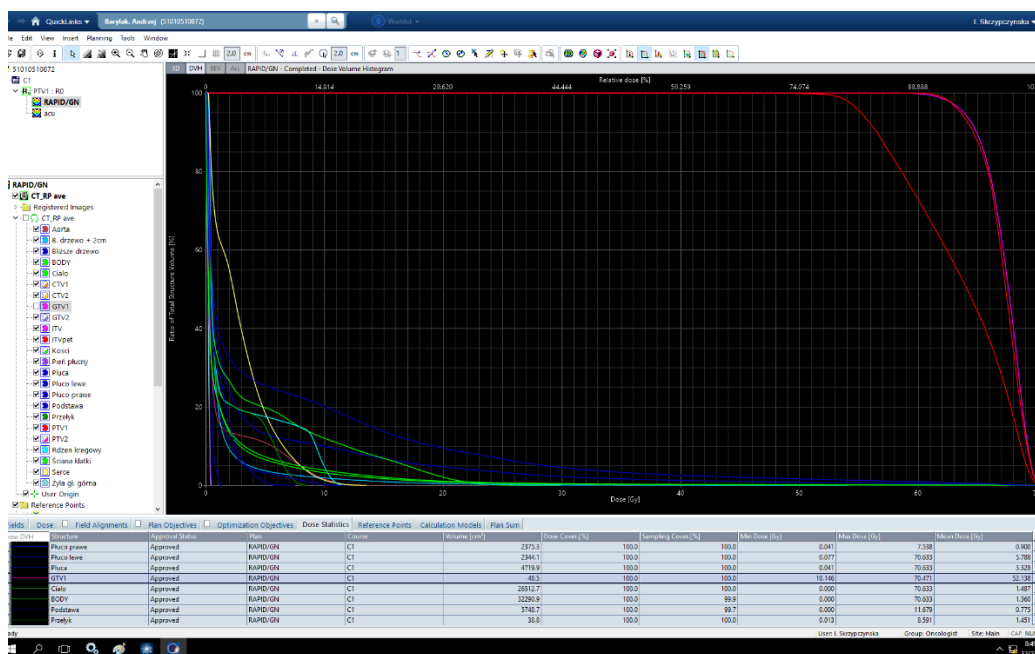
Rysunek 3.1. Schemat doboru dawki w zależności od lokalizacji

W planowaniu radioterapii wysokodawkowej zaleca się stosowanie zaawansowanych algorytmów obliczeniowych [143]. Różnica w działaniu zaawansowanych algorytmów polega na tym, że uwzględniają one dawkę przenoszoną przez rozproszone bocznie. Ma to znaczenie szczególnie dla określenia dawki jaką otrzymuje tkanka płucna zlokalizowana w rejonie wysokiej dawki radioterapii, gdyż dawka ta może być wyższa niż to było stwierdzone we wcześniejszych algorytmach. Do bardziej zaawansowanych algorytmów (tzw. Grupa B) należy między innymi Analytical Anisotropic Algorithm (AAA), który jest algorytmem stosowanym do obliczeń w

Dolnośląskim Centrum Onkologii. Z uwagi na zastosowanie tego algorytmu zmodyfikowano zlecone dawki, np. ze schematu 3x20Gy na 3x18Gy.

Od początku planowanie radioterapii stereotaktycznej guzów płuca odbywało się poprzez zastosowanie częściowych łuków. Zastosowany układ zakładał złożenie dwóch, ograniczonych do jednej połowy ciała, koplanarnych (brak rotacji stołu terapeutycznego), częściowych łuków, tzn. poruszających się w zakresie 0-180°, w miarę możliwości nie przekraczających połowy ciała. Zastosowanie takiego układu wiązek ma na celu zmniejszenie dawki w płucu przeciwległym. Dopuszczalne było przesunięcie kąta łuku o dalsze 25-30°. Zastosowane były także zmienne ustawienia kolimatora ze zmianą ustawień o 15°. Początkowo w przypadku braku spełnienia kryteriów odbioru planu konieczna była modyfikacja takiego założenia zwiększając liczbę łuków do czterech, nie zmieniając zasady kąta. Późniejsze plany składały się właśnie z czterech łuków.

Oddzielnym zagadnieniem jest ocena bezpieczeństwa leczenia w ramach oceny dawki jaką otrzymują narządy krytyczne. Dla każdego planu leczenia tworzony jest histogram dawek, na podstawie którego ocenia się parametry dotyczące obszarów tarczowych- GTV, ITV, PTV oraz dawki promieniowania jakie otrzymują narządy krytyczne (Fotografia 3.5.) Ocena histogramowa uzależniona była od ilości zastosowanych frakcji. Poszczególne narządy krytyczne podlegają ocenie na podstawie kilku kryteriów: dawki maksymalnej, dawki w objętości narządu, dawki średniej. Wybór kryterium na podstawie którego oceniane parametry narządów zależy od narządu i jego reakcji na promieniowanie jonizujące. Dostępne dane literaturowe są liczne jeśli chodzi o dawki tolerancji narządów krytycznych. Dawki tolerancji opierają się na badaniach klinicznych.



3.5. Realizacja planu na akceleratorze liniowym

W Zakładzie Radioterapii DCO we Wrocławiu istnieje linia terapeutyczna akceleratorów liniowych Clinac firmy Varian. Aby realizować proces napromienia aparatura musiała być wyposażona dodatkowo w system oceny toru oddychania RMP oraz możliwość wykonania stożkowej tomografii komputerowej CBCT (*cone beam computer tomography*). Realizacja napromieniania rozpoczyna się od ułożenia pacjenta w tej samej pozycji terapeutycznej na wyznaczonym systemie unieruchamiania. W czasie każdej ekspozycji za pomocą systemu RPM pacjent miał monitorowany tor oddechowy. Przed każdą frakcją było wykonywane CBCT, a następnie dopasowanie obrazów tomograficznych: tomografii lokalizacyjnej oraz stożkowej tomografii wykonanej na akceleratorze w celu jak najdokładniejszego zlokalizowania guza. W pierwszym etapie następowało automatyczne dopasowanie struktury ITV+0,5 cm. Przy każdej ekspozycji obecny jest lekarz, który następnie weryfikuje poprawność dopasowania struktur tarczowych oraz krytycznych. W przypadku braku możliwości dopasowania struktur konieczne było ponowne ułożenie pacjenta oraz powtórzenie procedury weryfikacji za pomocą dopasowania dwóch struktur tomograficznych. Wydłużało to czas potrzebny do napromieniania pacjenta. Kolejnym etapem było już podanie zaplanowanej dawki frakcyjnej na obszar guza, co odbywało się z użyciem dwóch lub czterech częściowych łuków. W przypadku zaburzenia ustalonego wcześniej przebiegu faz oddechowych, np. jeśli pacjent nabrał głębszego wdechu, zakaszał, następowała przerwa w podaniu dawki promieniowania, zaś aparat

uruchamiał się automatycznie dopiero kiedy tor oddechowy znalazł się w wyznaczonym wcześniej przedziale. Przebieg procesu leczenia był odnotowywany w historii zdrowia i choroby pacjenta.

W celu oceny czasu napromienienia został zastosowany programu InSightive firmy VARIAN, który służy do analizy danych i jest związany z programem do planowania radioterapii. Za pomocą programu uzyskano następujące informacje:

1) całkowity czas potrzebny do realizacji jednej frakcji napromieniania zawierający proces przygotowania chorego do napromieniania, w tym ułożenie i weryfikację ułożenia za pomocą CBCT, a także podanie ekspozycji; nazywane dalej CC;

2) czas ekspozycji, czyli czas jaki jest potrzebny na podanie dawki promienia do obszaru tarczowego, dalej nazywany CE.

Ocena CC ma znaczenie dla funkcjonowania Zakładu Radioterapii, ponieważ na tej podstawie można określić czas jaki jest potrzebny do napromienienia jednego pacjenta, a co się z tym wiąże jaki może być całkowite wykorzystanie akceleratora. Informacja o czasie napromieniania jest ważna także z perspektywy pacjenta, ponieważ mając widzieć jak długo będzie trwało napromieniania może się do tego odpowiednio przygotować.

Z kolei wyznaczenie CE jest kluczowym aspektem w realizacji SBRT za pomocą VMAT. To właśnie czas potrzebny do podania w precyzyjny sposób dawki promieniowania jonizującego stanowi istotną zaletę zastosowania techniki łukowej.

3.6. Kontrola po leczeniu- ocena powikłań popromiennych

Zasady kontroli po leczeniu w przypadku zastosowania leczenia z użyciem promieniowania jonizującego zakładają pierwszą kontrolę po 5 tygodniach od zakończenia radioterapii. Pierwsza kontrola ma na celu ocenę wystąpienia wczesnych powikłań popromiennych, a także dynamiki ich ustępowania w czasie. W trakcie wizyt było wykonywane badanie przedmiotowe i podmiotowe. Dalsze kontrole zakładały w ciągu pierwszych dwóch lat kontrole co 3-6 miesięcy z badaniem podmiotowym i przedmiotowym oraz kontrolne TK klatki piersiowej z podaniem dożylnym kontrastu[144]. W przypadku stwierdzenia progresji bądź niecharakterystycznych zmian wykonywane było badanie PET TK.

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej zebrałam dane dotyczące wystąpienia odczynów popromiennych wczesnych i późnych u wszystkich pacjentów. W przypadku wystąpienia wątpliwości dotyczących stanu i postępowania pacjentka odbyłam z pacjentem, bądź członkami rodziny rozmowę telefoniczną. Otrzymane informacje oceniałam za pomocą skali wystąpienia odczynów/zdarzeń niepożądanych. W celu oceny nasilenia powikłań zastosowałam skale: RTOG/EORTC oraz CCTCAE. Oceniając fakt wystąpienia danego powikłania, analizowałam również czas wystąpienia powikłania w miesiącach od zakończenia radioterapii.

3.7. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica v.13.0 (StatSoft). Do zbierania danych oraz wspomagania analiz statystycznych zastosowano program MS Excel 2010 (Microsoft).

W celu prezentacji wyników otrzymanych w skali nominalnej i porządkowej wykorzystano metody statystyki opisowej tj.: liczebność (N) i odsetek (%). W celu prezentacji wyników otrzymanych w skali ilościowej wykorzystano metody statystyki opisowej tj.: średnia arytmetyczna ($\bar{x}$), mediana (Me), odchylenie standardowe (SD), minimum (Min), maksimum (Max), dolny i górny kwartył (Q1, Q3).

Podczas opracowania statystycznego wykorzystano następujące testy:

- test Manna-Whitneya celem oceny różnicy pomiędzy dwoma grupami
- test niezależności χ^2 celem oceny zależności pomiędzy badanymi zmiennymi w skali nominalnej i porządkowej Test Walda

W badaniu przeprowadzono analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera.

W celu oceny zgodności rozkładu badanych zmiennych z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro-Wilka. Przy braku rozkładu normalnego zmiennych stosowano testy nieparametryczne.

Określenie zależności między zmiennymi powiązanymi i niepowiązanymi określano przy zastosowaniu korelacji rang Spearmana.

W celu oceny wpływu badanych zmiennych objaśniających na zmienną dychotomiczną wykorzystano metodę jednowymiarowej oraz wielowymiarowej regresji logistycznej.

Przyjęto 5% błąd wnioskowania i związany z nim poziom istotności (α) wynoszący 0,05 ($\alpha=0,05$). Na podstawie wyników analizy przyjęto reguły prawdopodobieństwa testowego:

- $p < 0,05$ – istotność statystyczna
- $p < 0,01$ – silna istotność statystyczna
- $p < 0,001$ – bardzo silna istotność statystyczna

4. WYNIKI

4.1. Całkowity czas leczenia i tolerancja leczenia w trakcie radioterapii

Ocena czasu napromieniania może być oceniana w kilku wymiarach. Pierwszym z nich jest ocena całkowitego czasu leczenia liczonego w dniach od dnia rozpoczęcia radioterapii do dnia jej zakończenia. Z uwagi na niewielką ilość zastosowanych frakcji całkowity czas radioterapii liczony w dniach jest krótki. Zestawienie danych przedstawiono w Tabeli 4.1. Oceniając całkowity czas leczenia należy wziąć pod uwagę, że podawanie kolejnych ekspozycji odbywało się co drugi dzień (n=167), z uwzględnieniem przerw przypadających w soboty i niedziele. W innym schemacie było leczonych trzech chorych: jeden z przerwami 7 dniowymi (n=1) oraz dwóch było leczonych codziennie (n=2). Przedział czasowy w jakim zawiera się czas realizacji radioterapii to 1-30 dni. Czas realizacji w ciągu jednego dnia oznacza, że u danego pacjenta zastosowano jedną frakcję. Czas leczenia powyżej 20 dni wynika z faktu, że szesnastu chorych (n=16) było leczonych jednocześnie na dwa guzy płuca, a czterech (n=4) z powodu trzech guzów. W takich sytuacjach całkowity czas leczenia uległ wydłużeniu, gdyż guzy były leczone osobno. Średni czas leczenia dla całej grupy chorych wyniósł 10 dni, co wynika z najczęściej stosowanego 5-frakcyjnego sposobu frakcjonowania (n=102).

Cecha	n	Średnia	Mediana	Min	Max	Q1	Q3	SD
Czas radioterapii w dniach	170	10	10	1	30	8	10	4

Tabela 4.1. Czas napromieniania w dniach

Realizacja radioterapii u wszystkich pacjentów przebiegła zgodnie z wyznaczonym na początku leczenia harmonogramem. U żadnego z chorych nie doszło do nieplanowych przerw w radioterapii.

Tolerancja leczenia była bardzo dobra. Tylko u dwóch chorych w trakcie realizacji leczenia pojawiły się dolegliwości: u jednego chorego była to duszność (n=1), u innego wymioty (n=1) (Tabela 4.2., Tabela 4.3.). Pacjent u którego wystąpiła duszność, był obciążony dodatkowo POCHP.

Odczyn-płuca		
	n	%
Nie	169	99,40
Duszność	1	0,59
Razem	170	100,00

Tabela 4.2. Odczyn w trakcie radioterapii- płuca

Odczyn -inne		
	n	%
Nie	169	99,40
Wymioty	1	0,59
Razem	170	100,00

Tabela 4.3. Odczyn w trakcie radioterapii- inne narządy

Powyższe dane świadczą, że realizacja SBRT w zakresie guzów płuca jest bardzo dobrze tolerowana i wszyscy pacjenci realizują leczenie napromienianiem bez dodatkowych dolegliwości.

4.2. Wczesne odczyny popromienne

Jako wczesne odczyny popromienne określa się zmiany występujące w czasie sześciu miesięcy od rozpoczęcia radioterapii. W badanej grupie chorych powikłania te wystąpiły u 10 osób co stanowi 6% grupy badanej (Tabela 4.4., Wykres 4.3.)

Odczyny popromienne wczesne		
	n	%
Nie	160	94,12
Tak	10	5,88
Razem	170	100,00

Tabela 4.4. Odczyny popromienne wczesne



Wykres 4.3. Odczyny popromienne wczesne

Występujące odczyny popromienne dotyczyły powikłań płucnych (n=10). Powikłania płucne wystąpiły pod postacią: zapalenia płuc w stopniach 1-3(n=6) oraz płynu w opłucnej również w stopniach 1-3(n=2). Dodatkowo u jednego chorego wystąpił wysięk krwawy w osierdziu stopnia 3(n=1). U tego samego chorego wystąpił także wysięk do jamy opłucnej stopnia 2.

W ocenie bezpieczeństwa metody leczenia szczególne znaczenie ma ocena wystąpienia odczynów popromiennych stopniu 3 i wyższym. Powikłania 3 stopnia wystąpiły u dwóch chorych pod postacią wysięku w opłucnej i wysięku w osierdziu. Nie stwierdzono odczynów w stopniu 4 i 5. Zestawienie odczynów popromiennych wczesnych wraz ze stopniem znajduje się w Tabeli 4.5.

Odczyn popromienny wczesny	Stopień odczynu	Stopień odczynu	
		Liczba	%
Popromienne zapalenie płuc	1	3	1,76
Popromienne zapalenie płuc	2	4	2,05
Płyn w opłucnej	1	1	0,59
Płyn w opłucnej	2	1	0,59
Płyn w opłucnej	3	1	0,59
Płyn w osierdziu	3	1	0,59

Tabela 4.5. Rodzaj i stopień odczynu popromiennego wczesnego

Wystąpienie wczesnego odczynu popromiennego u zaledwie 6 % pacjentów jest bardzo niskim wynikiem. Występujące powikłania dotyczyły głównie odczynu ze strony płuc i opłucnej.

4.3. Późne odczyny popromienne

Jako późne odczyny popromienne określa się zmiany występujące po upływie sześciu miesięcy od rozpoczęcia radioterapii. W badanej grupie chorych powikłania te wystąpiły u 14 osób co stanowi 8% grupy badanej (Tabela 4.6., Wykres 4.4.)

Odczyny popromienne późne		
	n	%
Nie	156	91,76
Tak	14	8,26
Razem	170	100,00

Tabela 4.6. Odczyny popromienne późne



Wykres 4.4. Odczyny popromienne późne

Występujące odczyny popromienne dotyczyły płuc (n=9) oraz były związane ze ścianą klatki piersiowej (n=7). Powikłania płucne wystąpiły pod postacią: zapalenia płuc w stopniach 1-2 (n=4), płynu w opłucnej w stopniach 1-3 (n=3), odmy opłucnowej stopnia 2 (n=1). Dodatkowo u jednego chorego wystąpił wysięk krwawy w osierdziu stopnia 3 (n=1). U tego samego chorego wystąpił także wysięk do jamy opłucnej. Odczynem, który wystąpił u pięciu chorych (n=5), był ból ściany klatki piersiowej w stopniu 1-3. Wystąpienie odczynu w stopniu 3 ze strony ściany klatki piersiowej oznacza, że jeden chory stosował opioidowe środki przeciwbólowe celem złagodzenia dolegliwości.

Kolejnym późnym odczynem było złamanie żeber, które wystąpiło u dwóch chorych (n=2). Złamania żeber u chorych zostały opisane w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej i nie

miało klinicznych manifestacji. W skali oceny powikłań leczenia jest to powikłanie oceniane jako stopień 4. Wśród innych odczynów wystąpiły także: hiperpigmentacja skóry pleców stopień 1 (n=1) oraz przewlekła chrypka stopień 1 (n=1). Zestawienie odczynów popromiennych wczesnych wraz ze stopniem znajduje się w Tabeli 4.5.

Powikłania 3 stopnia wystąpiły u dwóch chorych pod postacią wysięku w opłucnej oraz bólu w ścianie klatki piersiowej (n=2). Odczyn 4 stopnia wystąpił pod postacią złamania żeber u dwóch chorych (n=2). Nie stwierdzono odczynu w stopniu 5.

Odczyn popromienny późny	Stopień odczynu	Czas wystąpienia odczynu w miesiącach	Liczba	%
Popromienne zapalenie płuc	1	12, 12	2	1,18
Popromienne zapalenie płuc	2	7, 9	2	1,18
Płyn w opłucnej	1	18	1	0,59
Płyn w opłucnej	2	9, 8	2	1,18
Płyn w opłucnej	3	9	1	0,59
Odma opłucnowa	2	9	1	0,59
Ból ściany klatki piersiowej	1	18, 12	2	0,59
Ból ściany klatki piersiowej	2	24, 9	2	1,18
Ból ściany klatki piersiowej	3	20	1	0,59
Złamanie żeber	4	12, 18	2	1,18
Chrypka	1	24	1	0,59
Hiperpigmentacja skóry	1	6	1	0,59

Tabela 4.6. Rodzaj, stopień i czas w miesiącach wystąpienia odczynu popromiennego wczesnego

Średni czas wystąpienia odczynów późnych to 12 miesięcy (zakres 6-24).

Wystąpienie późnych odczynów popromiennych u 8% leczonych chorych jest niskim odsetkiem powikłań zastosowanego leczenia.

4.3. Odczyny popromienne ogólnie

Rezygnując z arbitralnego podziału na odczyny wczesne i późne ogólnie powikłania wystąpiło u 22 chorych (n=22), co stanowiło 13% badanej grupy. (Tabela 4.7., Wykres 4.4.) Poziom ten w odniesieniu do danych literaturowych należy uznać za typowy występujący wśród chorych, u których zastosowano SBRT.

Odczyny popromienne ogólnie		
	n	%
Nie	148	87,06
Tak	22	12,94
Razem	170	100,00

Tabela 4.7. Odczyny popromienne- ogólnie



Wykres 4.5. Odczyny popromienne ogólnie

4.4. Wystąpienie odczynów popromiennych w zależności od parametrów objętościowych guza płuca GTV, ITV, PTV oraz jego średnicy

Na wystąpienie odczynów popromiennych wpływ ma wielkość guza. Analizy statystycznej dokonano za pomocą testu Manna-Whitneya. Zależność pomiędzy wystąpieniem powikłań wystąpiła dla wszystkich trzech objętościowych parametrów wielkości guza, czyli GTV, ITV, PTV, przy poziomie istotności $<0,05$ (Tabela 4.8., Wykres 4.6., Wykres 4.7., Wykres 4.8). Nie stwierdzono istotności statystycznej dla parametru jakim jest średnica guza.

Zmienna	Odczyny ogólnie	n	Śr.	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Test Manna-Whitneya	
										Z	p
Guz - średnica	Nie	148	2,48	2,35	0,60	5,70	1,70	3,25	1,02	-1,33	> 0,05
Guz - średnica	Tak	22	2,85	2,70	1,20	5,30	2,00	3,40	1,16		
GTV	Nie	139	11,55	5,40	0,40	69,00	2,90	14,20	13,42	-2,16	< 0,05
GTV	Tak	20	18,85	11,00	1,40	89,00	6,05	29,95	20,59		

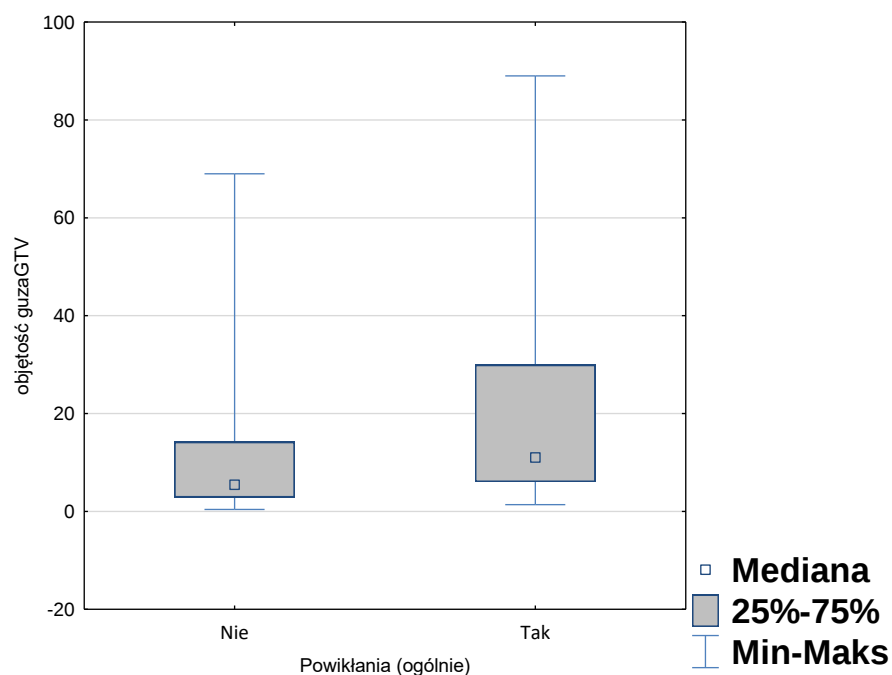
ITV	Nie	148	17,67	9,55	0,90	161,50	4,65	21,75	21,11	-2,48	< 0,05
ITV	Tak	22	30,53	18,05	4,10	159,20	9,20	37,90	35,40		
PTV	Nie	148	41,91	27,75	5,00	296,00	16,60	54,25	41,05	-2,54	< 0,05
PTV	Tak	22	71,88	40,00	7,10	262,00	30,30	94,60	68,96		

Tabela 4.8. Parametr : średnica guza GTV, ITV PTV w zależności od wystąpienia odczynu popromiennego. Pogrubioną czcionką wyróżniono $p < 0,05$.

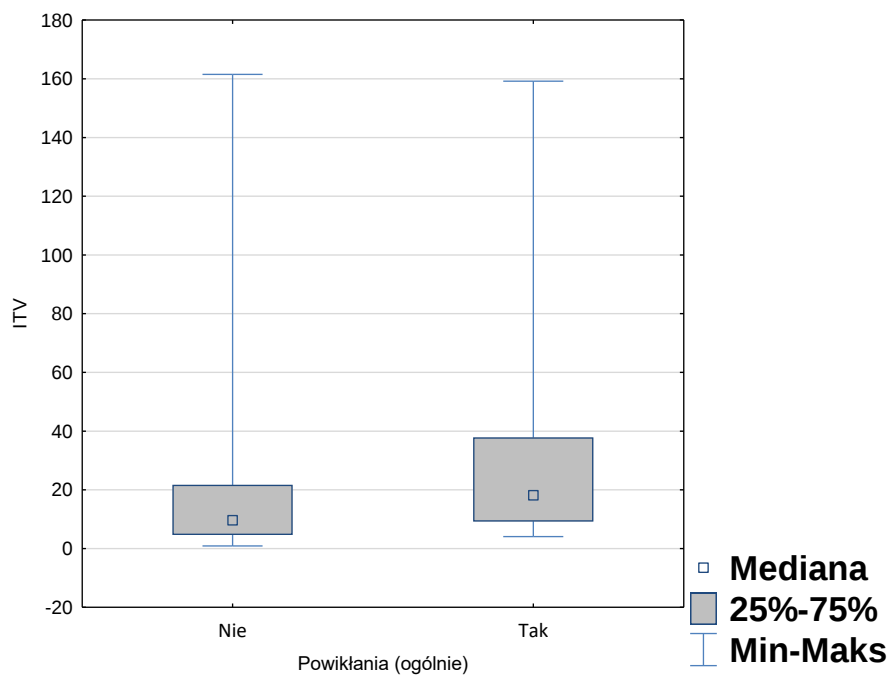
Stwierdzono istotnie statystycznie większą objętość GTV w grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania w porównaniu do grupy pacjentów, u których powikłania nie wystąpiły ($Z = -2,16$; $p < 0,05$).

Stwierdzono istotnie statystycznie większą objętość ITV w grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania w porównaniu do grupy pacjentów, u których powikłania nie wystąpiły ($Z = -2,48$; $p < 0,05$).

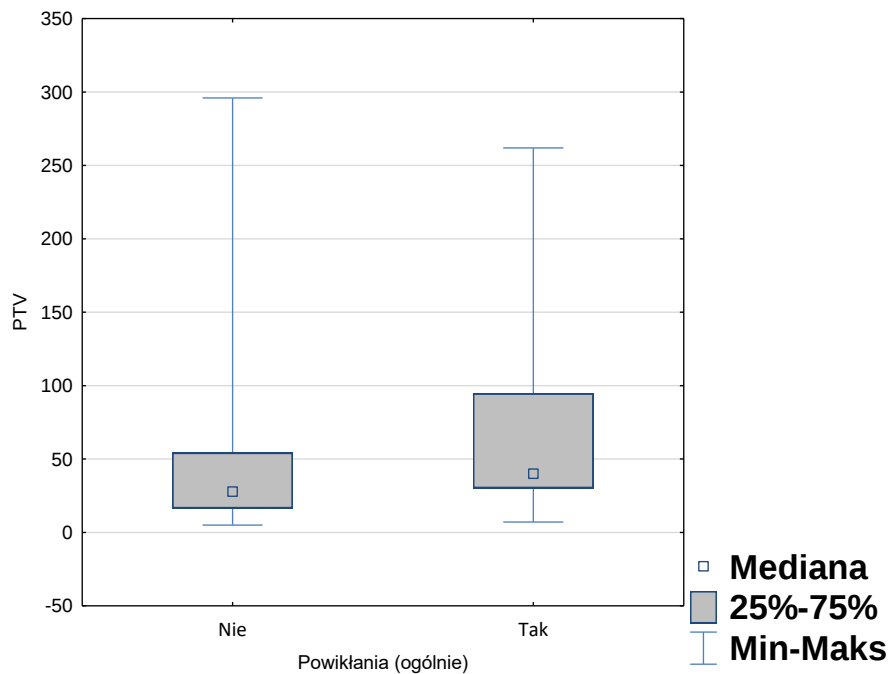
Stwierdzono istotnie statystycznie większą objętość PTV w grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania w porównaniu do grupy pacjentów, u których powikłania nie wystąpiły ($Z = -2,54$; $p < 0,05$).



Wykres 4.6. Wystąpienie odczynów popromiennych w zależności od objętości GTV, różnica istotna statystycznie $p < 0,005$



Wykres 4.7. Wystąpienie odczynów popromiennych w zależności od objętości ITV, różnica istotna statystycznie $p < 0,005$



Wykres 4.8. Wystąpienie odczynów popromiennych w zależności od objętości PTV, różnica istotna statystycznie $p < 0,005$

4.4. Wystąpienie odczynów popromiennych w zależności od lokalizacji guza w płucach

W celu oceny czy strona płuca ma znaczenie, a także czy lokalizacja obustronna guzów ma znaczenie zastosowano test χ^2 . Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem powikłań, a lokalizacją zmiany w zależności strony płuca, w tzn. także dla guzów występujących obustronnie ($\chi^2 = 0,69$; $p > 0,05$) (Tabela 4.9.)

Powikłania (ogólnie)					
	Nie		Tak		Razem
	n	%	n	%	n
Płuco prawe	75	88,24%	10	11,76%	85
Płuco lewe	66	86,84%	10	13,16%	76
Płuco prawe i lewe	7	77,78%	2	22,22%	9
	148		22		170
$\chi = 0,69$		$p > 0,05$			

Tabela 4.9. Lokalizacja guza w zależności od strony klatki piersiowej a wystąpienie powikłań

Bardzo ważnym aspektem w kwestii bezpieczeństwa zastosowania SBRT jest lokalizacja guza w tkance płucnej w zależności od jego położenia w stosunku do narządów klatki piersiowej. Na podstawie testu χ^2 nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem powikłań, a lokalizacją guza w płucu ($\chi^2 = 1,82$; $p > 0,05$) (Tabela 4.10.).

Powikłania ogólnie						
		Nie		Tak		Razem
		n	%	n	%	n
Lokalizacja	Obwodowe	43	82,69%	9	17,31%	52
	Centralne	22	84,62%	4	15,38%	26
	Obwodowe blisko ściany	83	90,22%	9	9,78%	92
	Ogólnie	148		22		170
χ^2 niezależności		$\chi = 1,82$		$p > 0,05$		

Tabela 4.10. Lokalizacja guza w zależności od narządów klatki piersiowej a wystąpienie powikłań

4.5. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań w zależności od parametrów objętościowych guza

Dla zmiennych dotyczących objętościowych parametrów guza wykonano także ocenę ryzyka (OR) wystąpienia powikłań w zależności od zmiany wielkości guza. Do analizy użyte zostały zmienne GTV, ITV, PTV ponieważ były one istotnie różne pomiędzy grupami pacjentów z powikłaniami i bez powikłań.

Wynik analizy jednowymiarowej regresji logistycznej analizujący zmienną dychotomiczną jaką jest fakt wystąpienia powikłania przy pomocy zmiennej objętość GTV okazał się być istotny statystycznie ($p < 0,05$). W tym wypadku iloraz szans wynosi 1,03 co oznacza, że w przypadku wzrostu objętości guza o 1cm^3 ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta 1,03 razy. (Tabela 4.11.)

Wystąpienie powikłań				
Zmienna objaśniająca:		Objętość guza GTV		
χ^2 Walda	p	Iloraz szans	95% PU	95% PU
3,92	< 0,05	1,03	1,00	1,05

Tabela 4.11. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań w zależności od zmiany objętości GTV

Podobnie wynik analizy jednowymiarowej regresji logistycznej analizujący zmienną dychotomiczną jaką jest fakt wystąpienia powikłania przy pomocy zmiennej objętość ITV okazał się być istotny statystycznie ($p < 0,05$). W tym wypadku iloraz szans wynosi 1,03 co oznacza, że w przypadku wzrostu objętości guza o 1cm^3 ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta 1,02 razy. (Tabela 4.12.).

Wystąpienie powikłań				
Zmienna objaśniająca:		ITV		
χ^2 Walda	p	Iloraz szans	95% PU	95% PU
4,60	< 0,05	1,02	1,00	1,03

Tabela 4.12. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań w zależności od zmiany objętości ITV

Podobnie wynik analizy jednowymiarowej regresji logistycznej analizujący zmienną dychotomiczną jaką jest fakt wystąpienia powikłania przy pomocy zmiennej objętość PTV okazał się być istotny statystycznie ($p < 0,05$). W tym wypadku iloraz szans wynosi 1,01 co oznacza, że w przypadku wzrostu objętości ITV o 1cm^3 ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta 1,01 razy. (Tabela 4.13.).

Wystąpienie powikłań				
Zmienna objaśniająca:		PTV		
χ^2 Walda	p	Iloraz szans	95% PU	95% PU
6,39	< 0,05	1,01	1,00	1,02

Tabela 4.13. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań w zależności od zmiany objętości PTV

Po przeprowadzeniu analizy jednowymiarowej regresji logistycznej przeprowadzono analizę wielowymiarową regresji logistycznej wyjaśniającą zmienną dychotomiczną wystąpienie powikłań przy pomocy zmiennych: GTV, ITV, PTV, która okazała się być nieistotna statystycznie ($p > 0,05$) dla każdej badanej zmiennej (Tabela 4.14.).

Wystąpienie powikłań					
Zmienna objaśniająca	χ^2 Walda	p	Iloraz szans	95% PU	95% PU
GTV	0,01	> 0,05	1,00	0,94	1,07
ITV	0,11	> 0,05	0,99	0,94	1,05
PTV	1,82	> 0,05	1,01	0,99	1,03

Tabela 4.14. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań w zależności od zmiany objętości GTV, ITV, PTV

4.6. Czas ekspozycji

Nawiązując do rozważań dotyczących czasu leczenia zawartych w pierwszym akapicie tego rozdziału ocena czasu napromieniania może być oceniana w kilku wymiarach. W części 4.1. analizowany był całkowity czas leczenia liczonego w dniach od dnia rozpoczęcia radioterapii do dnia jej zakończenia. Innym ważnym aspektem realizacji radioterapii jest czas w jakim realizowana jest pojedyncza ekspozycja. W tym zakresie przyjęte zostały dwa interwały czasowe. Istotnymi danymi są:

1) CC- całkowity czas potrzebny do realizacji jednej frakcji napromieniania zawierający proces przygotowania chorego do napromieniania, w tym ułożenie i weryfikację ułożenia za pomocą CBCT, a także podanie ekspozycji;

2) CE- czas ekspozycji, czyli czas jaki jest potrzebny na podanie dawki promienia do obszaru docelowego.

Obydwa przedziały zostały ocenione dla każdej podanej ekspozycji, których całkowita liczba wyniosła 942. Średni CC napromieniania wyniósł 21,7 min. (1304,6 sek.), przy czym minimalna czas potrzebny do napromienienia pacjenta wyniósł 12,3 min (739,8sek.), zaś najdłuższy czas potrzebny do napromienienia chorego wyniósł 47,3 min (2882,33 sek.) Analogicznie dla CE wartości te wynosiły: średnia 5,04 min (302,671 sek.), minimalna 1,29 min. (77,2 sek.), maksymalna 22,88 min (1373,0 sek.). (Tabela 4.15.)

	n	Śr.	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Całkowity czas (CC)	169	21,7 (1304,562)	19,7 (1181,20)	12,3 (739,8)	47,3 (2822,33)	17,5 (1052,125)	24,98 (1498,750)	6,44 (386,4247)
Czas ekspozycji (CE)	169	5,04 (302,671)	4,85 (291,0)	1,29 (77,2)	22,88 (1373,0)	3,32 (198,9)	6,17 (370,333)	2,56 (153,632)

Tabela 4. 15. Całkowity czas trwania napromieniania (CC) i czas ekspozycji podany w minutach, (w nawiasie dane w sekundach)

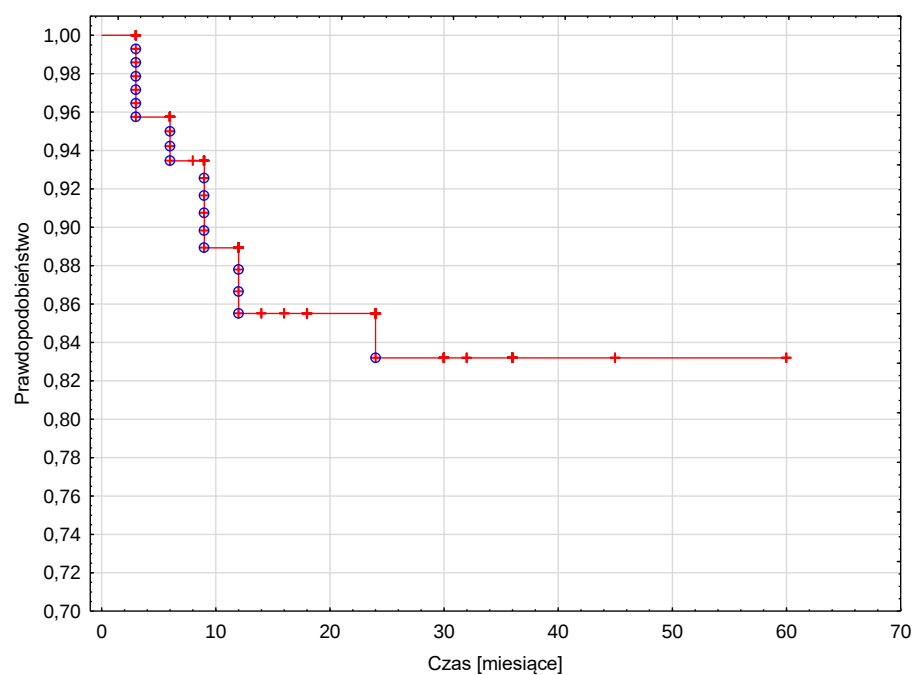
Otrzymane wyniki porównano do dostępnej w literaturze wartości 6 min, która pojawia się w piśmiennictwie dotyczącym czasu potrzebnego do zrealizowania radioterapii za pomocą VMAT oraz 12 min, czyli czasu jaki jest potrzebny do realizacji SBRT z zastosowaniem techniki IMRT. Zdecydowana większość ekspozycji napromieniania wynosząca 72% (n=122) odbyła się w czasie krótszym niż 6 min. Czas dłuższy niż 12 min wystąpił w przypadku jednej ekspozycji. Zestawienie czasu ekspozycji w przedziałach czasowych <6 min, 6-12 min, >12 min przedstawiono w Tabeli 4.16.

Klasa	Czas ekspozycji	
	Liczba	Procent
< 6	122	72,18935
6-11,99	46	27,21893
>= 12	1	0,59172

Tabela 4. 16. Czas ekspozycji w przedziałach czasowych <6 min, 6-12 min, >12 min

4.6. Ocena kontroli miejscowej

W badanej grupie chorych wyleczenia miejscowe (LC) uzyskano dla obserwacji 1-roczonej u 85%, zaś w przedziale czasowym 2-letnim u 83% (Wykres.4.9.). Rzeczywisty (*crude*) poziom niepowodzenia miejscowego wyniósł 11% (n=18). Wszystkie niepowodzenia miejscowe miały miejsce w ciągu 24 miesięcy od zakończenia SBRT.



Wykres 4.9. Krzywa kontroli miejscowej w funkcji czasu obserwacji po leczeniu

12 miesięcy = 85,51%

24 miesiące = 83,20%

5. DYSKUSJA

5.1. Kwalifikacja do radioterapii stereotaktycznej

Pacjenci z rozpoznaniem i histopatologicznie potwierdzonym NDRP byli omawiani na wielodyscyplinarnym konsylium i kwalifikowani do radioterapii w przypadku dyskwalifikacji z leczenia operacyjnego lub odmowy takiego leczenia. Nie jest zaskoczeniem dominacja mężczyzn (68%) w grupie poddanej SBRT oraz średni wiek pacjentów wynoszące 72 lata, co jest zgodne z danymi epidemiologicznymi dotyczącymi występowania nowotworów płuca[32]. Zwraca uwagę fakt, że 96% osób poddanych SBRT miała choroby współistniejące, w tym 49% POCHP oraz 73% choroby układu krążenia. Pacjenci leczeni z powodu POCHP mają wysokie ryzyko zgony niezależnie od występującego nowotworu. Dodatkowo POCHP często współistnieje z innymi chorobami, zwłaszcza sercowo-naczyniowymi, co dodatkowo uniemożliwia przeprowadzenie inwazyjnej diagnostyki lub radykalnego leczenia[145].

Szerszego wyjaśnienia wymaga punkt dotyczący leczenia pacjentów przy braku histopatologicznego potwierdzenia ich nowotworowego charakteru. Brak możliwości uzyskania materiału histopatologicznego wynika w danej grupie z dwóch powodów: pobrany materiał okazał się niediagnostyczny lub stan pacjenta nie pozwalał na wykonanie inwazyjnej diagnostyki. W grupie pacjentów leczonych w DCO 43% nie miała histopatologicznie potwierdzonego nowotworu. Jest to nowe podejście do leczenia pacjentów ze stwierdzonym guzem, gdyż dotychczas dogmatem było, że rozpoczęcie leczenia onkologicznego jest możliwe dopiero po uzyskaniu histopatologicznego. Obecnie, właśnie w erze SBRT, chorzy są często kwalifikowani do leczenia na podstawie nie histopatologicznych lecz klinicznych wykładników złośliwości. Liczne badania dotyczące SBRT guzów płucach dotyczą także chorych zakwalifikowanych empirycznie do terapii [146-155]. Odsetek pacjentów leczonych w niektórych holenderskich ośrodkach onkologicznych wyniósł nawet 69% [156].

Zasadność takiego postępowania wynika z możliwości wykorzystania szansy na wyleczenie pacjenta na etapie kiedy jest to wysoce prawdopodobne, przy braku możliwości zastosowania innych metod leczenia, w grupie chorych u których inne metody leczenia nie są możliwe.

U pacjentów tych kwalifikacja do leczenia radioterapeutycznego oparta była na wykonaniu badania tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz badania PET TK. Słuszność takiego postępowania wynika z przeprowadzanych na holenderskiej grupie chorych analiz stanowiących, że spełniając radiologiczne kryteria prawdopodobieństwo, że opisana zmiana jest nowotworem złośliwym wynosi >95% [157,158]. Oceniając ryzyko czy dany guzek jest złośliwy należy wziąć pod uwagę: wielkość guzka (>8 mm) lub średnicę (>1,14mm), lokalizację guzka w górnym płacie, spikulacje guzka, nikotynizm oraz na potwierdzeniu rozrostowego charakteru zmiany w badaniu FDG-PET (SUV>2), bądź progresję zmiany w odstępie czasowym[159].

Obecnie zwraca się uwagę, że w dobie rozwijającego się skринingu raka płuca, ale także zwiększonej dostępności do badań diagnostycznych, konieczność zastosowania empirycznego leczenia będzie się zwiększała [160]. Większość guzków występujących w płucu ma łagodny charakter, z szacowaną dodatnią predylekcją w populacji o wysokim ryzyku wystąpienia raka płuca wynosi tylko 2,4%[161]. Obecnie coraz częściej będzie się pojawiał dylemat czy należy leczyć chorych bez potwierdzenia histopatologicznego guza. W grupie pacjentów poddanych SBRT guzów płuca w DCO brak histopatologicznego potwierdzenia złośliwego charakteru guza w 2014 roku wynosił 29%, a w 2018r. odsetek ten stanowił już 55%. Jest to odnotowany w literaturze trend[162]. Podaje się, że tendencja ta jest zaznaczona w ośrodkach akademickim, u starszych pacjentów, w przypadku lokalizacji guza utrudniającą biopsję oraz małymi rozmiarami guza. Stąd widać, że kwestia precyzyjnej kwalifikacji jest niezwykle ważna. Wykazano, jednak że lekarze mają tendencję do przeszacowywania złośliwego charakteru zmian, a co jest z tym związane nadmierne leczenie (ang. *overtreatment*) [163], stąd konieczna jest nadal ostrożność oraz powołanie Wielodyscyplinarnego Konsylium w trakcie kwalifikacji do leczenia.

Zwrócić należy uwagę, że w przeprowadzonej przez IJsseldijk i wsp. metaanalizy wyników SBRT przy potwierdzonym i niepotwierdzonym histopatologicznie guzie płuca wyniki są różne dla obu grup [164]. Wykazano niższe 3-letnie całkowite przeżycie, 2- i 5-cio letnie przeżycie zależne od raka w grupie z potwierdzonym histopatologicznie nowotworem. Może to w praktyce oznaczać, że wyniki SBRT mogą być przeszacowane gdyż część guzów nie ma wbrew założeniom nowotworowego charakteru.

W tym miejscu warto wspomnieć inne badanie nad skutecznością SBRT w zależności od rozpoznania histopatologicznego przeprowadzonego przez Woody i wsp. [165]. Badacze ocenili skuteczność SBRT w zależności od postawionego rozpoznania histopatologicznego. Stwierdzili, że pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem płuca mają znacznie wyższy odsetek niepowodzeń miejscowych w stosunku do histopatologicznego rozpoznania gruczolakoraka, z 3-letnim odsetkiem niepowodzeń miejscowych wynoszącym odpowiednio 18,9% w stosunku do 8,7%. Świadczy to, że rak płaskonabłonkowy jest bardziej odporny na zastosowanie SBRT niż rak gruczolowy. Być może stanowi to podstawę aby optymalizować dawkę radioterapii w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

5.2. Profil toksyczności

5.2.1. Toksyczność płucna

Badania nad zastosowaniem SBRT u pacjentów z guzami płuca, wskazują, że może ona powodować ciężką toksyczność płucną, choć zazwyczaj jest bezpieczną metodą i to niezależnie od wyjściowego stanu funkcjonalnego płuc[166]. Celem mojej analizy było zbadanie czy zastosowanie VMAT w realizacji SBRT guzów płuca wpłynie na wystąpienie powikłań w zakresie tkanki płucnej. Płuco jest uznawane za klasyczny narząd równoległy, co oznacza, że istotna jest objętość napromienionej tkanki. Zastosowane VMAT powoduje, że większa objętość tkanki zdrowej, jest narażona na pewną, niską dawkę promieniowania jonizującego. W analizach mających na celu ocenę parametrów bezpieczeństwa dla poszczególnych narządów[167] standardowo oceniany był parametr V20 oraz MLD. Współczesne analizy wskazują, że parametr V5 może mieć znaczenie dla wystąpienia popromiennego zapalenia płuc. Stąd właśnie obawa, czy zastosowanie VMAT nie zwiększy tego ryzyka. Niestety analiza dostępnych danych literaturowych, w momencie, kiedy w Zakładzie Teleradioterapii DCO była wdrażana procedura SBRT nie dostarczała odpowiedzi na to pytanie. Dostępne były tylko dane symulacji dozymetrycznych porównujących plany 3D, IMRT z VMAT, brakowało rzetelnych danych obserwacyjnych. Według opracowanej w 2016 roku analizy przeprowadzonej przez Zhao i wsp.[168], zawierającej 88 badań, oceniono, że po zastosowaniu SBRT guzów płuca ryzyko wystąpienia powikłań płucnych w stopniu 1-2 wynosi ok 9% (95% przedział ufności: 7.15-11.4), zaś dla powikłań ≥ 3 stopnia 1.8% (95% CI: 1.3-2.5). W przeprowadzonej przeze

W mojej analizie odsetek popromiennego zapalenia płuc (odczyny wczesne i późne) wyniósł 6% (n=11). Żadne z powikłań płucnych nie wystąpiło w stopniu 3 bądź wyższym. Oceniając ryzyko wystąpienia odczynów popromiennych w mojej grupie podzieliłam dane na powikłania wczesne oraz późne, zgodnie z założeniem, że ryzyko wystąpienia popromiennego zapalenia płuc jest większe w pierwszych miesiącach od zakończenia radioterapii [166]. Znalazło to potwierdzenie w uzyskanych przeze mnie danych: popromienne zapalenie płuc wystąpiło jako odczyn wczesny u 7 chorych, co stanowiło 4 % grupy, zaś jako odczyn późny u 4 osób (2%). Według analizy przeprowadzonej przez Giuranno i wsp. dotyczącej czynników RILI większość pacjentów doświadcza zapalenia płuc stwierdzanego tylko w badaniach radiologicznych, bez cech aktywnego zapalenia w badaniu przedmiotowym czy podmiotowym [169]. Według zebranych przeze mnie danych objawowe popromienne zapalenie płuc wystąpiło tylko u połowy pacjentów. Pozostali chorzy to grupa, która nie wymaga żadnego leczenia, ani też nie doświadcza z tego powodu dolegliwości, dyskomfortu, czy pogorszenia komfortu życia.

Większość badań oraz obserwacji klinicznych jest skoncentrowana na ocenie powikłań płynących z leczenia. Rzadko ocenia się czy nastąpiła poprawa jakości życia po leczeniu. Zwróciła na to uwagę grupa badawcza de Ruyschera, analizując czy nastąpiło zmniejszenie duszności po zastosowaniu radioterapii. Badacz ten zauważa, że nawet u 20 % pacjentów poddanych radioterapii następuje kliniczna poprawa w zakresie odczuwalnej duszności [170]. Wniosek ten jest wart odnotowania, gdyż wśród grupy pacjentów, u których przeprowadzono SBRT w DCO jeden pacjent podał, że odczuwa zmniejszenie duszności i utrzymywało się to przez resztę okresu obserwacji.

Wskazuje się, że występujące przed zastosowaniem radioterapii opisane radiologicznie śródmiąższowe zmiany płucne stanowią czynnik predykcyjny wystąpienia popromiennego zapalenia płuca [97,98] stąd też jest to grupa chorych u których należy wykazać się większą ostrożnością. Poza wykryciem zmian śródmiąższowych, u wielu chorych występują także znaczne funkcjonalne uszkodzenia w zakresie tkanki płucnej, manifestujące się znacznym pogorszeniem parametrów spirometrycznych. W wielu przypadkach to właśnie słaba wydolność płucna jest powodem dyskwalifikacji od będącego nadal złotym standardem leczenia operacyjnego. Słaba wydolność oddechowa powoduje także, że chorzy nie mogą zostać poddani pogłębionej diagnostyce, stąd liczna grupa chorych niemająca histopatologicznego charakteru guza. W grupie poddanej SBRT według uzyskanych przeze mnie danych, średnia wartość FEV 1% wyniosła tylko 69 %, wahając się

w zakresie 23-145 %. Taki poziom wydolności oddechowej jest niskim parametrem, który w ramach konwencjonalnej radioterapii mógłby stanowić powód do dyskwalifikacji z leczenia. Protokoły badań klinicznych grupy RTOG, zakładały próg kwalifikacji do leczenia na poziomie $>35\%$ FEV1%. Problem bardzo niskich poziomów parametrów spirometrycznych podjął Guckenberga i wsp., zastanawiając się wprost czy istnieje dolna granica wydolności oddechowej, bezpiecznej podczas kwalifikacji chorych do SBRT. W powyższej analizie oceniono, wystąpienia powikłań płucnych wśród chorych, u których FEV1 znajdował się w zakresie 29-109%. W grupie tej toksyczność płucna ≥ 2 stopnia wystąpiła u 7% pacjentów i nie była zależna od wyjściowej funkcji płuc [171]. Podobne wnioski wyciągnęli także inni badacze [145, 172]. Według analizy niedozymetrycznych parametrów zwiększających ryzyko wystąpienia popromiennego zapalenia płuc nie udało się wyznaczyć progu wydolności płucnej zwiększającej ryzyko wystąpienia tego powikłania [173]. Zdziwiałające jest także, że choć dym tytoniowy jest znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka płuca oraz pogarszającym wydolność oddechową, to wydaje się mieć ochronny wpływ na wystąpienie popromiennego zapalenia płuc [174].

Brak jest danych z publikacji naukowych porównujących zastosowanie VMAT w SBRT w stosunku do innych technik radioterapii- 3D i IMRT. Dostępne dane literaturowe stanowią porównania dozymetryczne, więc analizują zagadnienie tylko wirtualnie w systemie planowania leczenia, nie zaś in vivo. Zwraca jednak uwagę praca analizująca przebieg radioterapii i/lub radiochemioterapii u 188 pacjentów z NDRP leczonych za pomocą IMRT lub VMAT. W badaniu tym u pacjentów leczonych z użyciem VMAT toksyczność płucna w stopniu ≥ 3 wystąpiła dwa razy częściej w porównaniu do grupy IMRT. Wnioskuje się w tym badaniu, że różnica ta może wynikać z odmienności w dystrybucji dawki, co powoduje różny rozkład dawki promieniowania [175]. Wyniki te są zaskakujące w stosunku do innych danych dotyczących zastosowania VMAT w SBRT. Należy także zwrócić uwagę, że metodologia leczenia w wyższych stopniach zaawansowania znacznie się różni od SBRT. W przypadku radioterapii radykalnej stosowane są klasyczne metody napromieniania: to znaczy wyznaczenie obszaru guza pierwotnego powiększonego o obszar nacieku klinicznego, czego nie stosuje się w przypadku SBRT, gdzie wyznaczony guz GTV nie jest powiększany o obszar CTV, co powoduje, że obszar tarczowy jest mniejszy. W SBRT obszar nie jest też powiększany o rejon węzłowy. Nie można pominąć też toksycznego wpływu dodania leków

cytostatycznych w radiochemioterapii na wystąpienie odczynów popromiennych. Stąd należy zachować ostrożność w bezpośrednim porównywaniu obydwu grup.

5.2.2. Toksyczność ze strony ściany klatki piersiowej

Powikłania ze strony ściany klatki piersiowej są w literaturze uznawane za jedno z częstszych powikłań po SBRT. Do odczynów ze strony ściany klatki piersiowej należą ból ściany klatki oraz złamania żeber. Zakres powikłań ze strony ściany klatki piersiowej w różnych opracowaniach waha się w zakresie od 1,5-33% [118,111]. W grupie chorych SBRT w moim opracowaniu częstość wystąpienia odczynu ze strony klatki piersiowej wyniosła 4,5% (n=7). Najczęściej występował ból ściany klatki piersiowej (n=3), w tym u jednego chorego w stopniu 3, wymagającym podania opioidowych leków przeciwbólowych. W ramach tych powikłań wystąpiło dwukrotnie złamanie żeber (n=2), które było stwierdzone wyłącznie radiologicznie. Zakres czasu w jakim wystąpił odczyn ze strony klatki piersiowej to 9-24 miesiące. Uzyskane dane są zgodne z wynikami innych analiz, które podają czas wystąpienia powikłań w przedziale 6-22 miesięcy [176]. Ból ściany klatki piersiowej jest bólem o charakterze przewlekłym. W analizie Chipko i wsp. wykazano, że u większości pacjentów w ramach leczenia u około połowy chorych z bólem wymagane są opioidowe środki przeciwbólowe [177]. Jest to odmienne w stosunku do profilu odczynów w obecnej analizie, gdyż tylko jeden chory wymagał intensywnego leczenia przeciw bólowego. W badaniu Chipco i wsp. odczynów było jednak znacznie więcej, gdyż sięgały nawet 32 %, stąd większa grupa pacjentów mogła wymagać intensywniejszego leczenia. W Zakładzie Teleradioterapii w procesie doboru dawki lokalizacja guza była szczegółowo analizowana, zaś dawka radioterapii była modyfikowana jeśli guz znajdował się blisko ściany klatki piersiowej. Można więc założyć, że należy zwracać uwagę nie tylko na lokalizację centralną guza, ale także na sąsiedztwo ściany klatki piersiowej. Odpowiedni dobór dawki zmniejsza ryzyko powikłań bólowych, nie pogarszając komfortu życia pacjentów, a taki wpływ może mieć ból przewlekły.

W piśmiennictwie wykazano kilka czynników związanych z pacjentem mających wpływ na ryzyko wystąpienia powikłań ze strony ściany klatki piersiowej: ryzyko jest większe u kobiet, u chorych z osteopenią/osteoporozą [178], u pacjentów otyłych [179]. Proces gojenia zmian jest

powolny, przebiegający w zakresie 2-60 m-cy, zaś u części chorych nie dochodzi do wycofania dolegliwości bólowych. Wykazano, że pacjenci starsi, stosujący leki z grupy statyn i z większą objętością PTV dłużej cierpią z powodu bólu. W mechanizmie patofizjologicznym wystąpienia bólu podaje się: zmniejszenie grubości warstwy korowej kości [180] oraz uszkodzenie ściany naczyń krwionośnych [181].

W 2017 roku Yu i wsp. dokonali analizy wykonanych planów SBRT, stwierdzając, że zastosowanie VMAT, w tym także nie-koplanarnych planów, znacznie zmniejsza V30 i V40 ściany klatki, nie zwiększając dawki w płucu[182].

Oceniając profil toksyczności zastosowania SBRT należy przyjąć, że nie jest on wyższy w stosunku do danych literaturowych, stąd zastosowanie VMAT jest bezpieczne w realizacji stereotaksji płucnej. Zwracam jednak uwagę, że moja analiza ma charakter retrospektywny i ocena powikłań była dokonana na podstawie danych zawartych w historiach chorób pacjentów. Istnieje ryzyko, że część działań niepożądanych nie została ujęta w zebranych wywiadach i profil ten jest niedoszacowany. Dodatkowo historie chorób nie zawierały oceny toksyczności z uwzględnieniem dostępnych skal. Większość radioterapeutów w codziennej praktyce klinicznej posługuje się skalą RTOG/EORTC, która nie uwzględnia wszystkich możliwych odczynów. Z kolei skala CTCAE jest rozległa, stąd trudna w użyciu. Większość odczynów była wpisana w skalę punktową na podstawie mojej oceny danych zawartych w badaniach podmiotowych oraz obrazowych, co mogło niestety odbiegać od rzeczywistego stanu.

5.3. Czas realizacji SBRT przy zastosowaniu VMAT

Technika VMAT została wprowadzona, jako modyfikacja techniki IMRT, aby m. in. zredukować czas leczenia. Skrócenie czasu leczenia jest ważnym aspektem w realizacji radioterapii. Z jednej strony pozwala skrócić czas jaki pacjent spędza na aparacie terapeutycznym, zwiększając dostępność leczenia dla innych chorych. Innym argumentem, potwierdzonym w badaniach, jest, że im krócej pacjent leży na stole przyspieszacza liniowego, tym większą jest precyzja leczenia. Pacjent

nie powinien się poruszyć w trakcie kursu radioterapii. Częściowo jest to niemożliwe do wyeliminowania, gdyż jest spowodowane fizjologicznym przemieszczaniem narządów wewnętrznych, np. w wyniku ruchów oddechowych. Jednak zdarzyć się może, że w trakcie zbyt długiego czasu jaki chory musi spędzić w bezruchu jest niemożliwy do utrzymania i pacjent poruszy się zmniejszając precyzję leczenia[183]. Precyzja leczenia jest bardzo ważna w trakcie realizacji SBRT, gdyż jest wpisana w definicję pojęcia.

Zastosowanie VMAT, w stosunku do techniki IMRT, zmniejsza ilość jednostek monitorowych (monitor unit, MU). Powoduje to, że VMAT może zrealizować w krótszym czasie dystrybucję dawki. Stąd też zastosowanie VMAT znajduje zastosowanie w wysokoprecyzyjnej radioterapii jaką jest SBRT [97].

Ważnym elementem mojej analizy była ocena czasu jaki jest potrzebny do realizacji SBRT z zastosowaniem VMAT. I choć jest to obecnie bardzo popularna technika trudno znaleźć dane literaturowe odnoszące się do realizacji SBRT przy zastosowaniu właśnie tej metody realizacji SBRT. Nie udało mi się odnaleźć danych bezpośrednio porównujących metody.

Według zebranych danych średni całkowity czas jaki jest potrzebny do napromienienia jednego chorego techniką VMAT w rejonie klatki piersiowej to około 21,7 min (1304,6 sek.). Jest to czas od momentu zalogowania danych pacjenta w systemie aparatu terapeutycznego, ułożenia chorego, wykonania CBCT, weryfikacji ułożenia poprzez dopasowanie obrazów, a także samo podanie przepisanej, wysokiej dawki frakcyjnej. Minimalny czas potrzebny do napromienienia pacjenta wyniósł 12,3 min (739,8sek.), co w mojej ocenie jest bardzo krótkim czasem, jak na zastosowanie precyzyjnej techniki jaką jest SBRT. Tak krótkie czasy napromieniania zaczęły się pojawiać w trakcie stosowania techniki w DCO i mogą być wynikiem nabywania doświadczenia przez napromieniający zespół, choć czas leczenia zależy także od całkowitej dawki frakcyjnej. Najdłuższy czas potrzebny do napromienienia chorego wyniósł 47,3 min (2882,33 sek.) i był to czas znacznie odbiegający od średniej czy trzeciego kadryla (24,98 min), co należy uznać za wystąpienie w momencie napromienia tego pacjenta zdarzenia losowego, które spowodowało tak długi czas napromienia. Obecnie nie mam możliwości odtworzenia danych, które by mogły wyjaśnić taką sytuację. Jest to ograniczenie, które wynika z retrospektywnego charakteru zebranych danych, gdzie

nie do wszystkich informacji można wstecznie dotrzeć, a właśnie taki rodzaj analizy stanowi moja praca.

Osobnej analizie poddałam inny przedział czasowy, a mianowicie czas podania ekspozycji, gdyż ma to znaczenie przy zastosowaniu VMAT. Czasy ekspozycji wynosiły: średnia 5,04min (302,671 sek.), minimalna 1,29 min.(77,2sek.), maksymalna 22,88min (1373,0 sek.). Podobnie w zakresie czasu ekspozycji dane literaturowe są niewielkie. Jak podawałam w Rozdziale 1.11.2 większość prezentowanych publikacji dotyczy badań dozymetrycznych, w których dokonano modyfikacji zrealizowanego planu leczenia, nie zaś rzeczywiście zrealizowanych planów [91, 136, 137]. Na podstawie takich danych wyznaczyłam granicę 6 minut, które należy uznać za czas w jakim możliwe jest zrealizowane 1 frakcji SBRT przy zastosowaniu VMAT [136]. Według zebranych danych 72% chorych zostało napromienionych w czasie krótszym niż 6min. Jedna osoba (0,59%) została napromieniona w czasie dłuższym niż 12 min., jaki to czas jest uznany za średni czas napomnienie z zastosowaniem techniki IMRT.

Dodatkowo zaznaczyć chciałabym, że nie odnalazłam żadnej publikacji naukowej przedstawiającej jaki czas jest potrzebny aby zrealizować jedna frakcję napromieniania pacjenta z guzem płuca. Stanowi to ważną informację, możliwą do wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej oraz wpływającą na organizację pracy zakładów radioterapii.

Uwagę zwracają także publikacja, również będąca analizą dozymetryczną, porównująca zastosowanie tzw. wiązki bezstożkowej (*flattenig filter free beam*, FFF), w ramach SBRT w kontekście czasu napromieniania Na podstawie modyfikacji 6 planów leczenia wykazano, że średni czas dostarczenia dawki 18Gy oraz 11Gy można zredukować dzięki zastosowaniu 6MV FFF z 4,8 min do 2,6 min dla dawki 18Gy oraz z 3,2 min do 2,5 min dla dawki 11Gy[185]. Nie wykazano różnicy dla dawki 7,5Gy. W innej pracy w wykonaniu Pokhrel i wsp. założono, że możliwe jest napromienienie dawką 30Gy w 15 minutowym przedziale czasowym (zakładającym w tym wykonanie CBCT)[186]. Średni czas napromienia trzynastu pacjentów przy zastosowaniu wiązki 6MV FFF wyniósł około 8 min, znajdując się w przedziale 4,6- 10,8 min, co było znacznie krótszym czasem w stosunku do standardowej wiązki 6MV (średnia 15,1 min, zakres 10,41-25,22 min.)[187]. Dane te są istotne gdyż w Zakładzie Radioterapii DCO istnieje możliwość zastosowania wiązek FFF i w niektórych planach

były one wykorzystane. Zastosowanie FFF ma znaczenie dla wysokich dawek frakcyjnych - powyżej 11 Gy, gdyż zmniejsza czas napromieniania.

5.4. Kontrola miejscowa

Kontrola miejscowa jest ważnym aspektem ocenianym w badaniach dotyczących SBRT. Kontrola miejscowa przy zastosowaniu SBRT w leczeniu wczesnych postaci NDRP wynosi 77-100% w zależności od badania[86,188]. W większości badań zakres ten przekracza 90%. Skuteczność ta jest nieznacznie mniejsza w przypadku leczenia guzów przerzutowych, gdzie zakres kontroli miejscowej wynosi 70-90% [50,188,189].

Według zebranych przeze mnie danych kontrola miejscowa 1-rocza wyniosła 85%, zaś w przedziale czasowym 2-letnim 83%. Wszystkie niepowodzenia miejscowe miały miejsce w ciągu 24 miesięcy od zakończenia SBRT. Wynik ten w świetle dostępnych danych literaturowych należy uznać za zgodny z dostępnymi danymi naukowymi w tym zakresie. Uwzględnić tu należy fakt, że grupa nie była homogeniczną- składała się zarówno z chorych na wczesnego NRP, chorych z guzami płuca bez rozpoznania histopatologicznego oraz chorych z guzami przerzutowymi.

Przedstawić w tym miejscu chciałam jedyną pracę jaką odnalazłam analizującą wpływ VMAT na kontrolę miejscową. Jest to praca Yamashita i wsp. oceniająca kontrolę miejscową po zastosowaniu VMAT-SBRT u 67 chorych z pierwotnymi i metastatycznymi guzami[190]. Badacze odnotowali doskonałą 1-rocza kontrolę miejscową wynoszącą 100%, zarówno w grupie guzów pierwotnych jak i metastatycznych. W dłuższej obserwacji odsetek ten wynosił odpowiednio dla zmian pierwotnych i przerzutowych: 92% i 75% w 2-letniej obserwacji, 92% i 75% w 3 letniej obserwacji($p = 0.59$). Jest to zaskakująco dobry wynik, wskazujący że zastosowanie VMAT pozwala osiągnąć doskonały rezultat kliniczny. Zwrócić należy także uwagę, że realizacja radioterapii, także SBRT, jest pracą zespołową i składa się na nią dobrze wyszkolony zespół lekarzy, fizyków medycznych, techników radioterapii. Im bardzo doświadczony, zaawansowany, ciągle zwiększający swoje kompetencje zespół, tym lepsze wyniki można osiągnąć.

Inna pracą, w której analizowano zastosowanie VMAT była publikacja Kumar i wsp. [191]. W analizie przedstawiono wyniki leczenia 176 pacjentów poddanych SBRT. W leczeniu zastosowano trzy techniki: niekoplanarne statyczne pola ($n=106$), VMAT($n=36$) oraz tomoterapię($n=34$). Plany z zastosowaniem VMAT wykazały się większą konformalnością w porównaniu do innych modalności.

Plany VMAT oraz tomoterapia miały lepsze parametry ryzyka toksyczności w narządach krytycznych, choć wszystkie plany spełniały dopuszczalne kryteria. Zanotowano także trend w kierunku lepszej kontroli miejscowej przy zastosowaniu VMAT: roczna kontrola miejscowa wyniosła 95.9% dla planów niekoplanarnych, 85.1% dla tomoterapii oraz 100% dla VMAT. Trend ten utrzymał się w kolejnych latach kontroli. W mojej ocenie jest to zaskakujący wynik, zwłaszcza w porównaniu do znacznie słabszych wyników przy zastosowaniu tomoterapii, stąd znaczenie może mieć niewielka liczebność tych grup.

Zwrócić chciałam także uwagę na trudności w jednoznacznej ocenie wyników miejscowego wyleczenia. W literaturze wskazuje się na liczne zmiany radiologiczne, mogące zaburzać ocenę miejscową. Późne procesy włóknienia mogą się rozwinąć, a także narastać w czasie. Łagodne radiologiczne zmiany występują często, zaś pewien stopień zmian pojawia się prawie zawsze i może występować nawet powyżej 2 lat po zakończeniu SBRT [192]. Miejscowa konsolidacja miększu płucnego zaburza proces oceny kontroli miejscowej, gdyż w skonsolidowanej tkance trudno jest wyodrębnić ognisko nowotworowe. Także w badanej przeze mnie grupie ogniska konsolidacji występowały często, co mogło doprowadzić do mylnej oceny miejscowej konsolidacji z miejscowym niewyleczeniem. Ogniska konsolidacji były uznawane za co najmniej stan stabilizacji. Poza oceną związaną z kontrolą miejscową trudnym aspektem jest także przekazanie pacjentowi informacji, że taka sytuacja kliniczna nie oznacza miejscowej progresji i wymaga cierpliwości w dalszej kontroli.

6. WNIOSKI

1. Realizacja SBRT guzów płuca z zastosowaniem VMAT jest bezpieczną metodą leczenia pod kątem profilu toksyczności wczesnej i późnej, gdyż odsetek powikłań jest niski.
2. Do najczęściej występujących odczynów późnych zaliczyć należy dolegliwości ze strony ściany klatki piersiowej (ból oraz złamanie żeber), stąd szczególną uwagę należy przykładąć do należytego planowania oraz doboru dawki.
3. Na ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych wpływ ma wielkość guza. W przypadku wzrostu objętości guza o 1cm^3 ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta 1 raz.
4. Czas realizacji VMAT jest krótki, co uzasadnia stosowanie tej techniki jako łatwej do zrealizowania dla pacjenta oraz nieobciążającej dla Zakładu Radioterapii.
5. Technika VMAT-SBRT zapewnia bardzo dobrą kontrolę miejscową, zwłaszcza, że jest często stosowana w starszej, obciążonej pulmonologicznie i kardiologicznie grupie pacjentów, u których możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Martin A., Gaya A., Stereotactic body radiotherapy: a review. Clin Oncol. 2010 Apr;22(3):157-72
2. Grosu A.L., Kneschaurek P., Schlegel W., Stereotactic radiotherapy/radiosurgery, w: Schlegel T.(red) New technologies in radiation oncology, Springer, Berlin Heidelberg 2006, 267-276
3. Potters L., Steinberg M., Rose C., et.al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Nov 15;60(4):1026-32
4. Loo B.W. Jr, Chang J.Y., Dawson L.A., et. al. Stereotactic ablative radiotherapy: what's in a name? Pract Radiat Oncol. 2011 Jan-Mar;1(1):38-9.
5. Solberg T.D., Siddon R.L., Kavanagh B., Historical development of stereotactic ablative radiotherapy; w: Lo S.S.(red.) Stereotactic Body Radiation Therapy, Springer, Berlin Heidelberg 2012, 9-35
6. Hamilton A.J., Lulu B.A., Fosmire H.,et. al. Preliminary clinical experience with linear accelerator-based spinal stereotactic radiosurgery. Neurosurgery. 1995 Feb;36(2):311-9.
7. Lax I., Blomgren H., Naslund I., et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen: Methodological aspects. Acta Oncol. 1994;33: 677-683
8. Blomgren H., Lax I., Naslund I., Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Acta Oncol. 1995;34: 861-870
9. www.elekta.com
10. www.visionrt.com
11. www.brainlab.com/radiosurgery-products/exactrac/
12. Maciejewski B. Od Roentgena (120 lat) do stereotaktycznej radiochirurgii. Nowotwory 65(5):373-382
13. Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. Nature. 2009 Oct 22;461(7267):1071-8
14. Kim M.S., Kim W., Park I.H., et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. Radiat Oncol J. 2015 Dec; 33(4): 265–275
15. Park H.J., Lyons J.C., Ohtsubo T., et al. Cell cycle progression and apoptosis after irradiation in an acidic environment. Radiat Oncol J. 2015 Dec; 33(4): 265–275
16. Malaise E.P., Deschavanne P.J., Fertil B. The relationship between potentially lethal damage repair and intrinsic radiosensitivity of human cells. Int J Radiat Biol. 1989 Nov;56(5):597-604
17. Bentzen S.M., Baumann M. The linear-quadratic model in clinical practise. w: Steel G. (Ed.) Basic Clinical radiobiology. Arnold , Londyn , 2002,
18. Park C., Papiez L., Zhang S., et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 1;70(3):847-52.

19. Brown M., Carlson D.J., Brenner D. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More than the 5 R's Involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Feb 1; 88(2): 254–262.
20. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct;18(4):234-9
21. Kirkpatrick J.P., Meyer J.J., Marks L.B. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct;18(4):240-3
22. Guerrero M., Li X.A. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2004 Oct 21;49(20):4825-35.
23. Fuks Z., Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell.* 2005 Aug;8(2):89-91
24. Song C.W., Park I., Cho L.C., Yuan J, et al. Is indirect cell death involved in response of tumors to stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jul 15;89(4):924-5
25. Kaur P., Asea A. Radiation-induced effects and the immune system in cancer. *Front Oncol.* 2012 Dec 17;2:191
26. Ahmed M.M., Guha C., Hodge J.W., et al. Immunobiology of radiotherapy: new paradigms. *Radiat Res.* 2014 Aug;182(2):123-5
27. Hiniker S.M., Chen D.S., Knox S.J. Abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 2012 May 24;366(21):2035;
28. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A. et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366(10):925-31
29. Wojciechowska U., Didkowska J., Michałek I., et al. Nowotory złośliwe w Polsce w 2018 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020
30. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2016, 35-39
31. Didkowska J., Wojciechowska U., Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020
32. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15
33. Krzakowski M. , Orłowski T. Nowotwory płuca i klatki piersiowej, W: Krzakowski M. (red.) *Onkologia kliniczna*, Tom II, Borgis, Warszawa 2001, 801-846
34. Gould M.K., Kuschner W.G., Rydzak C.E., et al., Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Dec 2;139(11):879-92
35. Kołodziejczyk M., Kępka L., Dziuk M., et al. Impact of [18F]fluorodeoxyglucose PET-CT staging on treatment planning in radiotherapy incorporating elective nodal irradiation for non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 15;80(4):1008-14

36. MacManus M., Nestle U., Rosenzweig K.E., et al., Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol.* 2009 Apr;91(1):85-94
37. Fischer B., Lassen U., Mortensen J., et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2;361(1):32-9
38. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C (red). *TNM classification of malignant tumours* (wyd 8). Oksford, John Wiley & Sons Inc, 2016
39. Łaczańska I., Dębicka I., Gil J., et al *Medycyna personalizowana w raku płuca. Nowotwory* 2021;6(2):143-149
40. Delaney G., Barton M., Jacob S., et al. .A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol.* 2003 Feb;4(2):120-8.
41. Tyldesley S., Boyd C., Schulze K., et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Mar 15;49(4):973-85.
42. Wahl M., Gubens M.A., Yom S.S., *Non-small Cell Lung Cancer* W: Hansen E.K., Roach III M (Edi.) *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*, wyd 3, Springer, Berlin Heidelberg 2018Gucke
43. Movsas B., Scott C., Sause W., et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Dec 1;45(5):1143-9
44. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):8-10.
45. Lussier Y.A., Xing H.R., Salama J.K., et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One.* 2011;6(12):e28650.
46. Wuttig D., Baier B., Fuessel S., et al, Gene signatures of pulmonary metastases of renal cell carcinoma reflect the disease-free interval and the number of metastases per patient. *Int J Cancer.* 2009 Jul 15;125(2):474-82
47. Corbin K.S., Hellman S., Weichselbaum R.R. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 10;31(11):1384-90
48. Tree A.C., Khoo V.S., Eeles R.A., et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):e28-37
49. Salama J.K., Hasselle M.D., Chmura S.J., et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer.* 2012 Jun 1;118(11):2962-70
50. Milano M.T., Katz A.W., Zhang H., et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1;83(3):878-86
51. Pastorino U, Buyse M., Friedel G., et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37–49

52. Milano M.T., Katz A.W., Muhs A.G., et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008a;112:650–658
53. Milano M.T., Katz A.W., Schell M.C., et al. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008b;72:1516–1522.
54. Chua T.C., Sarkar A., Saxena A., et al. Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol* 2010(10): 2017–2022
55. Hiraki T., Gobara H., Iguchi T., et al. Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 28;20(4):988-96
56. Siva S., MacManus M., Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010 5(7):1091–1099
57. Le Q.T., Petrik D.W. Nonsurgical therapy for stages I and II non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005 Apr;19(2):237-61
58. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients. *Chest*. 2003 124(5): 1946-55
59. Timmerman R., McGarry R., Yiannoutsos C., et a. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006 24(30): 4833-9
60. Fakiris A.J., McGarry R.C., Yiannoutsos C.T., Papiez Let al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 1;75(3):677-82
61. Baumann P., Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009 Jul 4;27(20):3290-6
62. Timmerman R., Paulus R., Galvin J., et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1070-6
63. Videtic G.M., Hu C., Singh A.K.,et al. Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Nov 15;93(4):757-64
64. Videtic G.M., Paulus R., Singh A.K., et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer.*Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Apr 1;103(5):1077-1084.
65. Onishi H., Araki T., Shirato H. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 2004 Oct 1;101(7):1623-31

66. Grills I.S., Hope A.J., Guckenberger M., et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012 Sep;7(9):1382-93
67. Zhang J., Yang F., Li B., et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e305–16.
68. Liu F., Tai A., Lee P., Biswas T., et al. Tumor control probability modeling for stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer using multiple bio-physical models. *Radiother Oncol*. 2017 Feb;122(2):286-294.
69. Onimaru R., Fujino M., Yamazaki K., et al. Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):374-81
70. van der Voort van Zyp N.C., Prévost J.B., Hoogeman M.S., et al 2006
71. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol*. 2009 Jun;91(3):296-300.
72. Senthil S., Haasbeek C.J., Slotman B.J., et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013; 106: 276–82
73. Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Slotman B.J. et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *Thorac Oncol*. 2011 Dec;6(12):2036-43
74. Chang J.Y., Balter P.A., Dong L., et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):967-7
75. Bezjak A., Paulus R., Gaspar L.E., et al. Efficacy and toxicity analysis of the NRG oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Oct 1, 2016; 96(2S):S8
76. Chaudhuri A., Tang C., Binkley M.S., et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer*. 2015 Jul;89(1):50-6
77. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016;Mar;6(2):e27-33
78. Tekatli H., Haasbeek N., Dahan M., et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with "Ultracentral" Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jul;11(7):1081-9. e27-33
79. Videtic G.M., Donington J., Giuliani M., et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295-301
80. Nagata Y., Hiraoka M., Shibata T., et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan

- Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Dec 1;93(5):989-96
81. Timmerman R, Paulus R, Pass HI, et al. RTOG 0618: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients. *J Clin Oncol.* 2013; 31(15 suppl):7523
 82. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):630-7
 83. Zhao J, Yorke ED, Li L et al. Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Aug 1;95(5):1357-1366.
 84. Darling G.E., Allen M.S., Decker P.A., et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Mar;141(3):662-70.
 85. Collins B.T., Vahdat S., Erickson K., et al. Radical cyberknife radiosurgery with tumor tracking: an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2009 Jan 17;2:1
 86. Chi A., Liao Z., Nguyen N.P. et al. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. *Radiother Oncol.* 2010 Jan;94(1):1-11
 87. Henderson M., McGarry R., Yiannoutsos C., et al. Baseline pulmonary function as a predictor for survival and decline in pulmonary function over time in patients undergoing stereotactic body radiotherapy for the treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct 1;72(2):404-9.
 88. Stephans K.L., Djemil T., Reddy C.A., et al. Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. *J Thorac Oncol.* 2009 Jul;4(7):838-44.
 89. Bishawi M., Kim B., Moore W.H., et al. Pulmonary function testing after stereotactic body radiotherapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):e107-10
 90. Guckenberger M., Baier K., Polat B., et al. Dose-response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010 Oct;97(1):65-70.
 91. Ong C.L., Palma D., Verbakel W.F., et al. Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): planning considerations and early toxicity. *Radiother Oncol.* 2010 Dec;97(3):431-6
 92. Borst G.R., Ishikawa M., Nijkamp J., Hauptmann M., et al. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2009 Jun;91(3):307-13.

93. Takeda A., Ohashi T., Kunieda E., Sanuki N., et al. Comparison of clinical, tumour-related and dosimetric factors in grade 0-1, grade 2 and grade 3 radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for lung tumours. *Br J Radiol.* 2012 May;85(1013):636-42.
94. Matsuo Y., Shibuya K., Nakamura M., et al. Dose--volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):e545-9.
95. Barriger R.B., Forquer J.A., Brabham J.G., et al .A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):457-62.
96. Chang J.Y., Li Q.Q., Xu Q.Y., et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Apr 1;88(5):1120-8.
97. Yamashita H., Takahashi W., Haga A., et al. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. *World J Radiol.* 2014 Sep 28;6(9):708-15
98. Ueki N., Matsuo Y., Togashi Y., et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Jan;10(1):116-25
99. Barriger R.B., Forquer J.A., Brabham J.G., et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):457-62.
100. Song S.Y., Choi W., Shin S.S., et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer.* 2009 Oct;66(1):89-93
101. Unger K., Ju A., Oermann E., et al. CyberKnife for hilar lung tumors: report of clinical response and toxicity. *J Hematol Oncol.* 2010 Oct 22;3:39.
102. Duijm M., Schillemans W., Aerts J.G., et al., Dose and Volume of the Irradiated Main Bronchi and Related Side Effects in the Treatment of Central Lung Tumors With Stereotactic Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2016 Apr;26(2):140-8.
103. Nuytens J.J., Moiseenko V., McLaughlin M., et al. Esophageal Dose Tolerance in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2016 Apr;26(2):120-8.
104. Wu A.J., Williams E., Modh A., et al. Dosimetric predictors of esophageal toxicity after stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *Radiother Oncol.* 2014 Aug;112(2):267-71.
105. Stephans K.L., Djemil T., Diaconu C., et al. Esophageal dose tolerance to hypofractionated stereotactic body radiation therapy: risk factors for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Sep 1;90(1):197-202
106. Abelson J.A., Murphy J.D., Loo B.W. Jr, et al. Esophageal tolerance to high-dose stereotactic ablative radiotherapy. *Dis Esophagus.* 2012 Sep-Oct;25(7):623-9

107. Cox B.W., Jackson A., Hunt M., et al. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e661-7
108. Duijm M., Tekatli H., Oomen-de Hoop E., et al. Esophagus toxicity after stereotactic and hypofractionated radiotherapy for central lung tumors: Normal tissue complication probability modeling. *Radiother Oncol*. 2018 May;127(2):233-238.
109. Nishimura S., Takeda A., Sanuki N., et al. Toxicities of organs at risk in the mediastinal and hilar regions following stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumors. *J Thorac Oncol*. 2014 Sep;9(9):1370-6.
110. Xue J., Kubicek G., Patel A., et al. Validity of Current Stereotactic Body Radiation Therapy Dose Constraints for Aorta and Major Vessels. *Semin Radiat Oncol*. 2016 Apr;26(2):135-9.
111. Bongers E.M., Haasbeek .CJ., Lagerwaard F.J., et al. Incidence and risk factors for chest wall toxicity after risk-adapted stereotactic radiotherapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Dec;6(12):2052-7
112. Pettersson N., Nyman J., Johansson K.A. Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer: a dose- and volume-response analysis. *Radiother Oncol*. 2009 Jun;91(3):360-8
113. Dunlap N.E., Cai J., Biedermann G.B., et al. Chest wall volume receiving >30 Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):796-801
114. Andolino D.L., Forquer J.A., Henderson M.A., et al. Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 1;80(3):692-7
115. Welsh J., Thomas J., Shah D., et al. Obesity increases the risk of chest wall pain from thoracic stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):91-6.
116. Mutter R.W., Liu F., Abreu A., et al. .Dose-volume parameters predict for the development of chest wall pain after stereotactic body radiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1783-90
117. Creach K.M., El Naqa I., Bradley J.D., et al. Dosimetric predictors of chest wall pain after lung stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2012 Jul;104(1):23-7.
118. Asai K., Shioyama Y., Nakamura K., et al. Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy: risk factors and dose-volume relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):768-73
119. Karmakar M.K., Ho A.M. Postthoracotomy pain syndrome. *Thorac Surg Clin* 2004;14:345–352
120. Forquer J.A., Fakiris A.J., Timmerman R.D., Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):408-13
121. Hoppe B.S., Laser B., Kowalski A.V., et al. Acute skin toxicity following stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer: who's at risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Dec 1;72(5):1283-6

122. Yu C.X. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol*. 1995 Sep;40(9):1435-49
123. Schwarz M., Alber M., Lebesque J.V., et al. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jun 1;62(2):561-70
124. Luan S., Wang C., Cao D., et al. Leaf-sequencing for intensity-modulated arc therapy using graph algorithms. *Med Phys*. 2008 Jan;35(1):61-9
125. Grills I.S., Yan D., Martinez A.A., et al. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 1;57(3):875-90
126. Sura S., Gupta V., Yorke E., et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for inoperable non-small cell lung cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *Radiother Oncol*. 2008 Apr;87(1):17-23
127. Gopal R., Starkschall G., Tucker S.L., et al Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 May 1;56(1):114-20
128. Yorke E.D., Jackson A., Rosenzweig K.E., et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 1;63(3):672-82
129. Shaitelman S.F., Grills I.S., Liang J., et al A comprehensive dose–volume analysis of predictors of pneumonitis and esophagitis following radiotherapy for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 75:S468
130. Wang C., Luan S., Tang G., et al. Arc-modulated radiation therapy (AMRT): a single-arc form of intensity-modulated arc therapy. *Phys Med Biol*. 2008 Nov 53:6291–6303
131. Yom S.S., Liao Z., Liu H.H., et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advancedstage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 May 68:94–10
132. Shi A., Zhu G., Wu H., et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010 May 12:35
133. Bedford J., Nordmark H. V., McNair H., et al. Treatment of lung cancer using volumetric modulated arc therapy and image guidance: a case study. *Acta Oncol* 2008 47:1438–1443
134. Bedford J.L., Warrington A.P. Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 73:537–545.
135. Scorsetti M., Navarria P., Mancoso P., et al. Large-volume unresectable locallyadvanced non-small-cell lung cancer: acute toxicity and initial outcome results with rapid arc. *Radiat Oncol* 2010 5:94

136. McGrath S.D., Matuszak M.M., Yan D., et al. Volumetric modulated arc therapy for Intensity-Modulated Radiation Therapy and Volumetric-Modulated Arc Therapy for Lung Cancer delivery of hypofractionated stereotactic lung radiotherapy: a dosimetric and treatment efficiency analysis. *Radiother Oncol* 2010 July 95:153–157
137. Holt A., van Vliet-Vroegindeweij C., Mans A., et al. Volumetric-modulated arc therapy for stereotactic body radiotherapy of lung tumors: a comparison with intensity-modulated radiotherapy techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5): 1560-1566
138. Slotman B.J., Lagerwaard F.J., Senan S., 4D imaging for target definition in stereotactic radiotherapy for lung cancer, *Acta Oncol*, 2006; 45: 966-972
139. Nestle U., Kremp S., Grosu A.L. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol.* 2006 Nov;81(2):209-25
140. Liu H.H., Balter P., Tutt T. et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jun 1;68(2):531-40
141. Underberg R.W.M., Lagerwaard F.J., Slotman BJ, et al. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Sep 1;63(1):253-60
142. Kong F.M., Ritter T., Quint D.J. et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1442-57
143. 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 Dec 20;28(36):5301-10
144. 'Huang K., Palma D.A. IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Follow-up of patients after stereotactic radiation for lung cancer: a primer for the nonradiation oncologist. *J Thorac Oncol.* 2015 Mar;10(3):412-9.
145. Palma D., Lagerwaard F., Rodrigues G., Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Mar 1;82(3):1149-56
146. Sakanaka K., Matsuo Y., Nagata Y., et al. Safety and effectiveness of stereotactic body radiotherapy for a clinically diagnosed primary stage I lung cancer without pathological confirmation. *Int J Clin Oncol* 2014;19:814-21.
147. Versteegen N.E., Lagerwaard F.J., Haasbeek C.J.A., et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol* 2011;101:250-4.

148. Takeda A., Kunieda E., Sanuki N., et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for solitary pulmonary nodules clinically diagnosed as lung cancer with no pathological confirmation: comparison with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;77:77-82.
149. Yoshitake T., Nakamura K., Shioyama Y., et al. Stereotactic body radiation therapy for primary lung cancers clinically diagnosed without pathological confirmation: a single institution experience. *Int J Clin Oncol* 2015;20:53-8.
150. Harkenrider M.M., Bertke M.H., Dunlap N.E. Stereotactic body radiation therapy for unbiopsied early-stage lung cancer: a multi-institutional analysis. *Am J Clin Oncol* 2014;37:337-42.
151. Wang Z., Li A.M., Gao J., et al; written on behalf of the AME Lung Cancer Collaborative Group. Clinical outcomes of CyberKnife stereotactic radiosurgery for elderly patients with presumed primary stage I lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:6-13.
152. Haidar Y.M., Rahn D.A. 3rd, Nath S., et al. Comparison of outcomes following stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer in patients with and without pathological confirmation. *Ther Adv Respir Dis.* 2014;8: 3–12.
153. Lagerwaard F.J., Versteegen N.E., Haasbeek C.J., et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83: 348–353
154. Rosen L.R., Fischer-Valuck B.W., Katz S.R., et al. Helical image-guided stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of early-stage lung cancer: a single institution experience at the Willis-Knighton Cancer Center. *Tumori.* 2014;100:42–48.
155. Shaikh T., Churilla T.M., Murphy C.T., et al. Absence of pathological proof of cancer associated with improved outcomes in early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1112–1120
156. Lagerwaard F.J., et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70: 685–692.
157. Herder G., Golding R., Hoekstra O. et al. The performance of 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004; 31: 1231–1236.
158. Herder G.J., van Tinteren H., Golding R.P., et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005;128:2490-6
159. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-andData-Systems/Lung-Rads>
160. Berman A., Jabbour S.K., Vachani A., et al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation *Transl Lung Cancer Res* 2019 Feb;8(1):5-14

161. McMahon P., Kong C.J., Bouzan, C., et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States *J Thorac Onco* 2011 Nov;6(11):1841-8
162. Rutter C.E., Corso C.D., Park H.S., et al. Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. *Lung Cancer*. 2014;85: 390–394.
163. Balekian A.A., Silvestri G.A., Simkovich SM, et al. Accuracy of clinicians and models for estimating the probability that a pulmonary nodule is malignant. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:629-35
164. IJsseldij A.M., Shoni M., Siegert C., et al. Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Clinically Diagnosed or Biopsy-Proven Early-Stage NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Thorac Oncol* 2019 Apr;14(4):583-595
165. Woody N.M., Stephans K.L., Andrews M., A histologic basis for the efficacy of SBRT to the lung *J Thorac Oncol*. 2017 March ; 12(3): 510–519
166. Koba A., Hayashi K., Suzuki O., et al. Stereotactic body radiotherapy feasibility for patients with peripheral stage I lung cancer and poor pulmonary function *Oncol Let*. 2020 Mar;19(3):2515-2521
167. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A., et al Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9.
168. Zhao J, Yorke ED, Li L, et al. Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after stereotactic body radiation therapy of the thorax: A pooled analysis of 88 studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1357-1366
169. Giuranno L., Ient J., De Ruyscher D., et al. Radiation-induced lung injury (RILI). *Front Oncol* 2019;9:877.
170. De Ruyscher D., Dehing C., Yu S., et al. Dyspnea evolution after high-dose radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. (2009) 91:353–9
171. Guckenberger M., Kestin L.L., et al: Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol*. 2012 7: 542-551
172. Koba A., Hayashi K., Suzuki O., et al. Stereotactic body radiotherapy feasibility for patients with peripheral stage I lung cancer and poor pulmonary function *Oncol Let*. 2020 Mar;19(3):2515-2521
173. Kong F.M., Wang S. Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2015 25:100–9.
174. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 63:5–24
175. Wijsman R., Dankers F., Troost E.G.C. et al. Comparison of toxicity and outcome in advanced stage non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated (chemo-)radiotherapy using IMRT or VMAT. *Radiother Oncol*. (2017) 122:295–9
176. Thompson M., Rosenzweig K.E. The evolving toxicity profile of SBRT for lung cancer *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(1):48-57

177. Chipko C., Ojwang J., Gharai L.Z., et al., Characterization of Chest Wall Toxicity during Long Term Follow Up after Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy, *Pract Radiat Oncol.* 2019 May ; 9(3): e338–e346
178. Thibault I., Chiang A., Erler D., et al. Predictors of Chest Wall Toxicity after Lung Stereotactic Ablative Radiotherapy. *Clinical Oncology* 28(1) (2016) 28-35
179. Welsh J, Thomas J, Shah D et al. Obesity increases the risk of chest wall pain from thoracic stereotactic body radiation therapy. *Int. J.Radiat. Oncol.* 81(1), 91–96 (2011).
180. Okoukoni C., Lynch S.K., McTyre E.R., et al. A cortical thickness and radiation dose mapping approach identifies early thinning of ribs after stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol* 2016 6; 119(3):449–53
181. Fain R III, Thomas C.R. Jr, and Nabavizadeh N. Shoulder Pain After Definitive Lung Radiotherapy. *JAMA Oncology.* 2016; 2(4): 537–8
182. Yu A. S., Maxi, P. G., Loo, B. W. et al. Chest wall dose reduction using noncoplanar volumetric modulated arc radiation therapy for lung stereotactic ablative radiation therapy. *Practical Radiation Oncology*, 2018: 8(4), e199–e207
183. Bertholet J., Knopf A., Eiben B., et al. Real-time intrafraction motion monitoring in external beam radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2019 Aug 7;64(15):15TR01
184. Ong CL, Verbakel WF, Dahele M, Cuijpers JP, Slotman BJ, Senan S. Fast arc delivery for stereotactic body radiotherapy of vertebral and lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):e137-43.
185. Pokhrel D., Sanford L., Dhanireddy B., et al.. Flattening filter free VMAT for a stereotactic, single-dose of 30 Gy to lung lesion in a 15-min treatment slot. *J Appl Clin Med Phys.* 2020 Apr;21(4):6-12.
186. Pokhrel D., Halfman M., Sanford L. FFF-VMAT for SBRT of lung lesions: Improves dose coverage at tumor-lung interface compared to flattened beams. *J Appl Clin Med Phys.* 2020 Jan;21(1):26-35.
187. Shinde A, Li R, Kim J, Salgia R, Hurria A, Amini A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin Oncol.* 2018 Aug;45(4)210-219
188. Wulf J., Haedinger U., Oppitz U., et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):186-96
189. Okunieff P., Petersen A.L., Philip A., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol.* 2006;45(7):808-17
190. Yamashita H., Haga A., Takahashi W., et al. Volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic radiation therapy can achieve high local control rates. *Radiat Oncol.* 2014 Nov 11;9:243.
191. Kumar S.S., Hall L., Li X., et al.. Comparison of outcomes of stereotactic body radiation therapy delivered with three different technologies to the lung. *J Radiosurg SBRT.* 2018;5(3):209-216

- 192.** Dahele M., Palma D., Lagerwaard F., et al. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Jul;6(7):1221-8

8. STRESZCZENIE

CEL PRACY: Celem pracy jest ocena bezpieczeństwa zastosowania techniki łukowej VMAT w ramach stereotaktycznego napromieniania guzów płuca. Analizie podlega także efekt zastosowanego leczenia mierzony w ramach kontroli miejscowej (LC). Istotnym elementem badania jest ocena czasu realizacji napromienienia.

MATERIAŁ I METODY : W latach 2011-2019 w Zakładzie Radioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii, przeprowadzono radioterapię stereotaktyczną u 170 pacjentów z pierwotnymi i przerzutowymi guzami płuca, w tym: 43 pacjentów z pierwotnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca NDRP (25%), 15 chorych z nawrotowym guzem NDRP (9%), 72 chorych z guzami bez rozpoznania histopatologicznego (42%), 40 pacjentów z guzami przerzutowymi (23%). Średnia wieku pacjentów wyniosła 73 lata (zakres: 38-91). W badanej grupie 96% chorych miało schorzenia współistniejące, w tym 46 % POCHP. Każdy pacjent miał zrealizowaną radioterapię stereotaktyczną za pomocą techniki łukowej VMAT (*volumetric arc therapy*). Pacjenci otrzymali średnio dawkę całkowitą wynoszącą 52Gy (zakres 18-64Gy) w 1-8 frakcjach.

WYNIKI: W badanej grupie chorych odczyny popromienne wystąpiły u 13% leczonych pacjentów. Wczesne odczyny popromienne stwierdzono u 6% (n=10) chorych i należały do nich: popromienne zapalenie płuc w stopniu 1-2, wysięk opłucnowy w stopniu 1-3, płyn w osierdziu. Późne odczyny popromienne wystąpiły u 14 chorych (8%). Należały do nich: popromienne zapalenie płuc st 1-2, płyn w opłucnej st 1-3, odma opłucnowa st 2, ból ściany klatki piersiowej st 1-3, złamanie żeber. Na wystąpienie odczynu popromiennego nie miały wpływu lokalizacja guza (guzy centralne, obwodowe). Na wystąpienie odczynów popromiennych wpływ miały parametry objętościowe guza- GTV, ITV, PTV ($p<0,05$). Zwiększenie o 1 cm^3 wymiarów GTV, ITV oraz PTV powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych o $1\times$ ($p<0,05$). Średni całkowity czas potrzebny do realizacji (ułożenie pacjenta, weryfikacja położenia za pomocą stożkowej tomografii komputerowej, ekspozycja promieniowania) 1 frakcji na aparacie terapeutycznym wynosi 21 min, średni czas ekspozycji promieniowania wyniósł 5 min. Kontrola miejscowa guzów płuca przy zastosowaniu VMAT-SBRT wynosi: 1-rocza 85%, 2-letnia 83% .

WNIOSKI: Zastosowanie nowoczesnej techniki VMAT przy napromienianiu guzów płuca pozostaje bezpieczne pod kątem spodziewanego profilu toksyczności. Nie zanotowano zwiększonego ryzyka wystąpienia popromiennego zapalenia płuc, pomimo znacznego obciążenia pulmonologicznego pacjentów. Profil toksyczności późnej oraz skuteczność leczenia nie odbiega od tej występującej przy zastosowaniu wielopolowych technik. Zastosowanie VMAT skraca czas podania ekspozycji: poprawiając w ten sposób komfort pacjenta i usprawnia organizację pracy w Zakładzie Radioterapii.

9. SUMMARY

PURPOSE: The aim of this study was to report the toxicity profile of primary lung cancer patients undergoing volumetric modulated arc therapy VMAT for stereotactic body radiation therapy. The analysis is also targeted to local control LC and time needed to perform procedure.

MATERIAL AND METHODES: From 2011 to December 2019 in Department of Radiotherapy, Lower Silesian Oncology Centre, 170 patients with lung tumours, including: 43 patients with primary non small cell lung cancer NSCLC (25%), 15 with recurrent NSCLC tumours (9%), 72 patients without histopathological confirmation of malignancy (42%), 40 metastatic lung lesions (23%); received VMAT-SBRT. Median age was 73 years (range: 39-91). Major, 96% patients had comorbidities, including 48% of COPD. All patients were treated with partial VMAT arcs (volumetric arc therapy). The median prescribed dose was 52Gy (range 18-64Gy) in 1-8 fractions.

RESULTS: Post SBRT toxicity was observed in 13% of patients. Early toxicity was noticed in 6% including: radiation- induced lung pneumonitis grade 1-2, pleural fluid grade 1-3, pericardial effusion. Late post SBRT toxicity were in 14 cases (8%). There were: radiation- induced lung pneumonitis grade 1-2, pleural fluid grade 1-3, pneumothorax grade 2, chest wall pain 1-2, rib fracture. Toxicity was not associated with tumour location (peripheral vs. central), but was associated with GTV-, ITV-, PTV- volumes ($p < 0,05$): enlarging tumour volumes for 1cm^3 increases the risk of radiation induced toxicity 1X ($p < 0,005$). Median time needed to irradiate one patient with one fraction on accelerator was 21 min (patient positioning, set-up verification with cone-beam computer tomography, beam exposition), while median beam-on period was 5 min. Local control was: 1-year 85%, 2-years 83%

CONCLUSION: Lung SBRT with VMAT is safe, without excessive toxicity. There is not increased risk of radiation- induced lung toxicity- including pneumonitis, although patients were severely burdened with comorbidities. Toxicity profile and local control are comparable between VMAT and other radiation techniques. Using VMAT reduces time needed to treat one patient: increasing patient comfort and prevent Radiotherapy Units overload.

10. SKRÓTY

4DTK- (ang. *4 dimension* tomografia komputerowa) czterowymiarowa tomografia komputerowa

AAA- (ang. *Analytical Anisotropic Algorithm*) anizotropowy algorytm obliczeniowy

ALK – (ang. *anaplastic lymphoma kinase*) rearanżacja genu ALK jest oceniana w diagnostyce molekularnej raka płuca

ASTRO (ang. *American Radiation Therapy Oncology Group*)- Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej

AveIP- (*ang. average intensity projecton*) skan tomografii składający się z wokseli równej średniej arytmetycznej

BED- (ang.- *biologically effective dose*) dawka efektywna biologicznie

BŚKP- ból w ścianie klatki piersiowej

CTV -(ang. *clinical target volume*) objętość nacieku klinicznego

CBCT- (ang. *cone beam computer tomography*) stożkowa tomografia komputerowa

DCO- Dolnośląskie Centrum Onkologii

DLCO- zdolności dyfuzji gazów w płucach

DNA- (ang. *deoxyribonucleic acid*) kwas deoksyrybonukleinowy

EGFR- (ang. *epidermal growth factor receptor*) receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu

FEV1- (ang. *forced expiratory volume in 1 second*) natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej

FFF (ang. *flattenig filter free beam*)- bezstożkowa wiązka promieniowania

GTV-(ang. *gross tumor volume*) objętość guza pierwotnego

IGRT- (ang. *image guided radiation therapy*) radioterapia sterowana obrazem

IMAT (ang. *intensity modulated arc therapy*)terapia łukowa z zastosowaniem modulacji intensywności dawki

IMRT- (ang. *intensity modulated radiation therapy*) radioterapia z zastosowaniem modulacji intensywności dawki

ITV- (ang. *internal target volume*) objętość guza pierwotnego z uwzględnieniem ruchomości wewnętrznej

LC- (ang. *local control*) kontrola miejscowa

L-Q- (ang. *linear-quadratic*) liniowo-kwadratowy

MIP- (ang. *maximum intensity projection*) skan tomografii składający się z wokseli o największej intensywności

MLD-(ang. *mean lung dose*) średnia dawka w płucach

NDRP- niedrobnokomórkowy rak płuca

NTCP- (ang. *normal tissue complication probability*) prawdopodobieństwo powikłań ze strony zdrowych tkanek

OAR- (ang. *organ at risk*) narządy krytyczne

OR- ocena ryzyka

PD-1- receptor programowanej śmierci typu

PD-L1- ligandowi receptora programowanej śmierci PD-1

PET-TK- pozytonowa tomografia emisyjna

POCHP- przewlekła obturacyjna choroba płuc

PRV-(ang. *planning organs at risk volume*) margines dodany do narządów krytycznych

PTV - (ang. *planning target volume*) objętość obszaru tarczowego

RFA- (ang. *radiofrequency ablation*) radioablacja

ROS-1- mutacja genu ROS 1 jest oceniana w diagnostyce molekularnej raka płuca

RP-(ang. *radiation pneumonitis*) popromienne zapalenie płuc

RPM –(ang. *Real-Time Positioning Management System*) system real-time position monitorujący cykl oddechowy

RS – (ang. *radiosurgery*)– radiochirurgia

RTOG- (ang. *Radiation Therapy Oncology Group*)- Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej

SABR- (ang. *Stereotactic Ablative Radiotherapy*) ablacyjna radioterapia stereotaktyczna

SBRT- (ang. *Stereotactic Body Radiation Therapy*) pozaczaszkowa radioterapia stereotaktyczna

SF- (ang. *survival factor*) czynnik przeżycia

SFED- (ang. *single fraction equivalent dose*) odpowiednik dawki pojedynczej frakcji

SRS- (ang. *stereotactic radiosurgery*) – stereotaktyczna radiochirurgia

SRT – (ang. *stereotactic radiation therapy*) radioterapia stereotaktyczna

TCP- (ang. *tumor control probability*) prawdopodobieństwo kontroli miejscowej

TK- tomografia komputerowa

TNM – klasyfikacja określająca stopień zaawansowania nowotworów (T-tumor, N-node, M-metastasis)

TRP- (ang. *treatment related pneumonitis*) popromienne zapalenie płuc

UICC- (ang Union for International Cancer Control)

USC- (ang. *Universal Survival Curve*) model uniwersalnej krzywej przeżycia

VMAT -(ang. *volumetric arc therapy*)- terapia łukowa

ZŻ- złamanie żeber