



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Η αξία του PET/CT στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας του καρκίνου του
πνεύμονα»**

"The value of PET/CT in lung cancer radiation therapy treatment planning"

υπό

ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή
Θεοδώρα Κυριακή, Καθηγήτρια ΠΘ
Κύργιας Γεώργιος, Καθηγητής ΠΘ
Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής ΠΘ

Λάρισα, 2023

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Abstract	5
1. Εισαγωγή.....	6
2. Ο καρκίνος του πνεύμονα.....	7
2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία	9
2.2 Διάγνωση	11
2.3 Σταδιοποίηση.....	13
2.4 Θεραπεία - Ακτινοθεραπεία	15
3. Σχεδιασμός ακτινοθεραπείας για καρκίνο του πνεύμονα	17
4. Η τεχνολογία της μεθόδου PET/CT	21
5. Ο ρόλος του PET /CT στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα	24
6. Περιορισμοί- Μελλοντικές προοπτικές.....	31
7. Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	32
8. Βιβλιογραφία	35

Ευχαριστίες

Με τη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια κυρία *Κική Θεοδώρου*, για την ανάθεση του θέματος και την εμπιστοσύνη της στο πρόσωπο μου ώστε να το φέρω εις πέρας. Οι συμβουλές της και η άψογη συνεργασία μας όλο αυτό το διάστημα με αφήνουν γεμάτη με θετικά συναισθήματα και τις καλύτερες μνήμες για το κλείσιμο αυτού του εκπαιδευτικού κύκλου.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο *Κύργια Γεώργιο*, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις του.

Καθοριστική ήταν η συμβολή του καθηγητή κ. *Τσούγκου Ιωάννη* στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα , στον οποίο οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή του στην ολοκλήρωση των σπουδών μου .

Περίληψη

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τον δεύτερο σε συχνότητα (μετά τον καρκίνο μαστού) και τον πρώτο σε θνησιμότητα καρκίνο παγκοσμίως και για τα δύο φύλα. Η θεραπεία του έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως μετά από συνδυασμό διαφόρων ογκολογικών θεραπειών, με την ακτινοθεραπεία να είναι βασική θεραπευτική προσέγγιση. Ο σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας, που προηγείται της εφαρμογής της, είναι μια περίπλοκη διαδικασία που αποτελείται από διάφορα στάδια όπως η ανατομική απεικόνιση και οριοθέτηση του όγκου-στόχου (ή των όγκων-στόχων) και των περίξ υγιών οργάνων και βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε τεχνολογίες απεικόνισης για να διασφαλιστεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα και η ελαχιστοποίηση της δόσης ακτινοβολίας, άρα η προστασία των παρακείμενων υγιών ιστών

Μέχρι τώρα η αξονική τομογραφία θεωρείται ως η τυπική μέθοδος απεικόνισης στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, καθώς παρέχει μια τρισδιάστατη άποψη του όγκου αλλά και δεδομένα σχετικά με την πυκνότητα των ηλεκτρονίων, τα οποία απαιτούνται για τον υπολογισμό της δόσης. Η κατανόηση όμως της βιολογίας του όγκου και η αναγνώριση της ανάγκης να ληφθεί υπόψη η ετερογένεια του όγκου, οδήγησε σε προσπάθειες ενσωμάτωσης πληροφοριών από νέες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης στον σχεδιασμό της θεραπείας. Η ενσωμάτωση τεχνικών μεταβολικής και μοριακής απεικόνισης στη διαδικασία σχεδιασμού της ακτινοθεραπείας ενισχύει την έννοια της «βιολογικής περιοχής στόχευσης»

Η συγχώνευση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και της υπολογιστικής τομογραφίας (PET-CT) έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή εξελιγμένων, λεπτομερών και πολύτιμων ιατρικών απεικονίσεων, ιδιαίτερα για την περίπτωση των κακοήθων όγκων. Ενώ η αξονική τομογραφία ασχολείται με τη συλλογή πληροφοριών από διάφορα μέρη του σώματος για την παραγωγή μιας τρισδιάστατης εικόνας μέσω ακτίνων X, η σάρωση PET χρησιμοποιεί ένα ήπιο ραδιενεργό φάρμακο για την απεικόνιση των περιοχών όπου τα κύτταρα τείνουν να είναι πιο δραστήρια από το κανονικό.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος της απεικονιστικής μεθόδου PET/CT στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας. Μετά από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας αναλύθηκαν οι πτυχές όπου το PET/CT ενίσχυσε την ακτινοθεραπεία και οι προβληματισμοί που προκύπτουν για την μελλοντική του εφαρμογή στην κλινική πράξη.

Abstract

Lung cancer is the mostly diagnosed cancer worldwide, and especially among men it remains the main type of cancer. Its treatment has made significant progress in recent decades, mainly after a combination of various methods, with radiotherapy almost always being part of them. Radiotherapy planning is a complex process consisting of several steps such as anatomical imaging and tumor delineation and relies heavily on imaging technologies to ensure maximum effectiveness and minimum radiation of adjacent healthy tissues.

Computed tomography has - until now - been considered the standard imaging modality in radiation therapy planning, as it provides a three-dimensional view of the tumor as well as electron density data, which are required for dose calculation. However, the understanding of tumor biology and recognition of the need to take into account the tumor heterogeneity has led to efforts to incorporate information from new functional imaging techniques into treatment planning. Incorporation of metabolic and molecular imaging techniques into the radiotherapy planning process reinforces the concept of 'biological target area'.

The fusion of positron emission tomography and computed tomography (PET-CT) results in the production of sophisticated, detailed and valuable medical images, particularly in the case of malignant tumors. While a CT scan deals with gathering information from different parts of the body to produce a three-dimensional image via X-rays, a PET scan uses a mild radioactive drug to image areas where cells tend to be more active than normal.

The purpose of this work was to investigate the role of the PET/CT imaging method in the planning of radiotherapy. After a review of the international literature, the aspects where PET/CT enhanced radiation therapy and the resulting concerns about its future application in clinical practice were analyzed.

1. Εισαγωγή

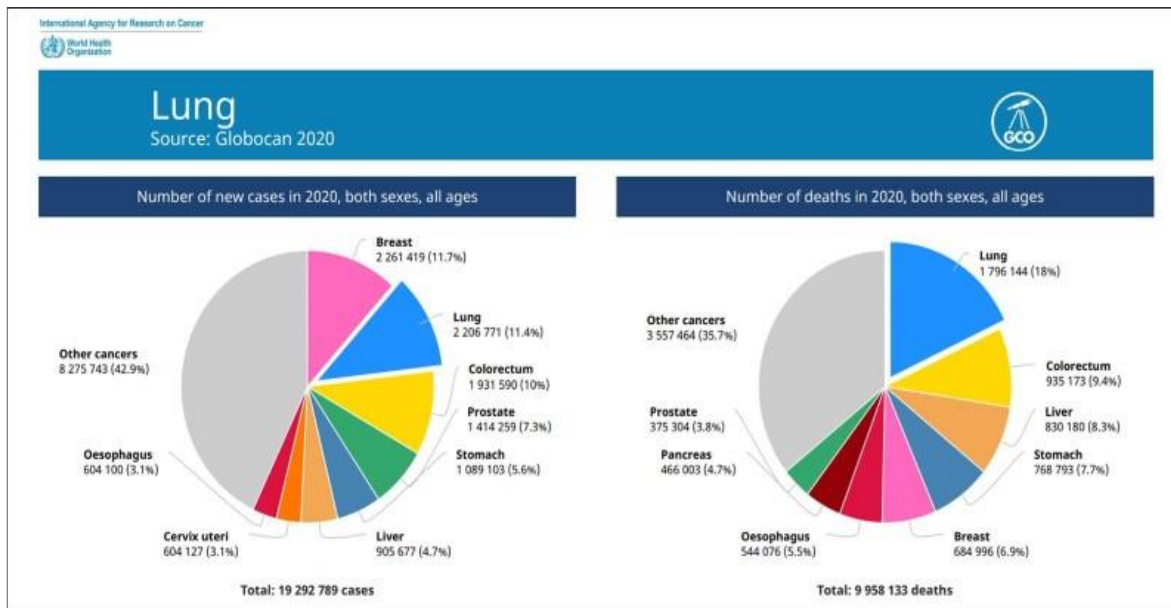
Η θεραπεία του καρκίνου έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο τις τελευταίες δεκαετίες. Πολλές κακοήθειες που προηγουμένως δεν θεραπεύονταν, είναι πλέον ιάσιμες, κυρίως μετά από συνδυασμό διαφόρων μεθόδων, με την ακτινοθεραπεία να είναι σχεδόν πάντα μέρος τους. Στόχοι της ακτινοθεραπείας είναι να περιλαμβάνεται στην περιοχή που ακτινοβολείται με υψηλή δόση ολόκληρος ο όγκος - στόχος και η δόση στους γύρω φυσιολογικούς ιστούς να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη για να αποφευχθούν οι επιπλοκές. Προκειμένου αυτό να γίνει εφικτό, απαιτείται να συνδυαστούν ποικίλες τεχνικές βελτιώσεις και κλινικές εμπειρίες (MacManusetal., 2009).

Την πιο σημαντική βελτίωση αποτέλεσε αρχικά η ενσωμάτωση της αξονικής τομογραφίας (CT) στον σχεδιασμό θεραπείας. Έτσι, αναπτύχθηκαν πιο αποτελεσματικές τεχνικές για τη χορήγηση καλύτερα στοχευμένης και διαβαθμισμένης ακτινικής δόσης, όπως η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D-CRT, Three-dimensional Conformal RadioTherapy), η ακτινοθεραπεία με δέσμη μεταβαλλόμενης έντασης (IMRT – Intensity-modulated RadioTherapy), η ογκομετρική τοξοειδής ακτινοθεραπεία (VMAT–Volumetric ModulatedArcTherapy), η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS – StereotacticRadioSurgery) και η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT - StereotacticBodyRadiationTherapy). Αυτές, σε συνδυασμό με καινοτόμα συστήματα καθοδήγησης που συμπεριλαμβάνονται στην απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT – Image-guidedRadioTherapy), αυξάνουν την ακρίβεια “στόχευσης” και την ακρίβεια της παροχής διαβαθμισμένης δόσης ακτινοβολίας (MacManus et al., 2009; Thorwarthetal., 2010).

Κατ’αρχήν, για την οριοθέτηση του στόχου χρειάζεται επακριβής απεικόνιση της θέσης και της ανατομικής του δομής: μέχρι πρόσφατα, οι μόνες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με αυτά, προέρχονταν από την απεικόνιση με αξονική τομογραφία ή/και μαγνητική τομογραφία. Και οι δύο όμως αυτοί, πολύ χρήσιμοι, τύποι απεικόνισης, δεν είναι σε θέση να περιγράψουν όλα τα χαρακτηριστικά του στόχου. Η πρόοδος στην πυρηνική ιατρική έφερε μια νέα, πολύ σημαντική λειτουργική προοπτική για τον στόχο, αυτή της «βιολογικής απεικόνισης» ή οποία παρέχει πληροφορίες μεταβολικές, λειτουργικές, φυσιολογίας και φαινοτύπου, παρέχει δηλαδή ταυτόχρονα ανατομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά (Bradyetal., 2006). Παράλληλα, έχει σημειωθεί ένα σημαντικό άλμα και στην κατανόηση της βιολογίας των όγκων. Αναγνωρίζεται πλέον ότι ο καρκίνος δεν είναι ένα ομοιογενές σύνολο καρκινικών κυττάρων με παρόμοια χαρακτηριστικά, αλλά αποτελείται από υποπεριοχές με πολύ διαφορετικές ιδιότητες, όπως υποξικές περιοχές που είναι εξαιρετικά ανθεκτικές στην ακτινοβολία(Thorwarthetal., 2010)

2. Ο καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τον δεύτερο σε συχνότητα (μετά τον καρκίνο μαστού) και τον πρώτο σε θνησιμότητα καρκίνο παγκοσμίως και για τα δύο φύλα, όπως φαίνεται και από τον παρακάτω πίνακα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO–WorldHealthOrganization - (<https://gco.iarc.fr/today>, accessed February 2021).



Ο καρκίνος του πνεύμονα ταξινομείται σε δύο κύριους ιστολογικούς τύπους, τον μικροκυτταρικό και τον μη-μικροκυτταρικό. Οι όγκοι της πρώτης κατηγορίας είναι ιδιαίτερα επιθετικοί και αποτελούν το 15-20% όλων των πρωτοπαθών καρκίνων του πνεύμονα. Η δεύτερη κατηγορία διακρίνεται σε τέσσερις υποτύπους: το αδenoκαρκίνωμα του πνεύμονα, το ακανθοκυτταρικό (πλακώδες) καρκίνωμα πνεύμονα, το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και τους νευροενδοκρινείς όγκους των βρόγχων(Howladeretal., 2020).

Ο μικροκυτταρικός τύπος καρκίνου του πνεύμονα είναι ένας χαμηλής διαφοροποίησης και υψηλού βαθμού όγκος, που ευθύνεται για το 10-15% όλων των καρκίνων του πνεύμονα. Χαρακτηρίζεται από έντονη πολλαπλασιαστική ικανότητα των κυττάρων και μετάσταση σε πρώιμο στάδιο, με περισσότερους από τους μισούς ασθενείς να διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο. Επομένως, ο προληπτικός έλεγχος και η έγκαιρη διάγνωση θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε καλύτερη πρόγνωση. Η τυπική θεραπεία περιλαμβάνει χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία θώρακος. Το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο της ανάπτυξης και της εξέλιξης του όγκου μέσω της ανοσολογικής επιτήρησης του καρκίνου. Ωστόσο, οι όγκοι μπορούν να ξεφύγουν από την ανοσολογική επιτήρηση επάγοντας τα ρυθμιστικά T-

λεμφοκύτταρα γεγονός που κατά συνέπεια επηρεάζει την πρόγνωση τους. Η στόχευση προς την αναστροφή της ανοσοκαταστολής που δημιουργείται παρέχει ελπίδα για ανοσοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς. (Hornetal., 2016).

Το αδενοκαρκίνωμα είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του πνεύμονα και ευθύνεται για περισσότερο από το 40% των καρκίνων του πνεύμονα, το 60% των μη μικροκυτταρικών καρκίνων και περισσότερο από το 70% των χειρουργικών περιπτώσεων. Η συχνότητα του έχει αυξηθεί σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες. Σχηματίζει συνήθως μια περιφερικά εντοπισμένη μάζα με κεντρική ίνωση, μπορεί όμως να έχει και μια ποικιλία από άλλες εμφανίσεις, συμπεριλαμβανομένης της κεντρικά τοποθετημένης μάζας, της αμφοτερόπλευρης πολυοζώδους κατανομής και της πάχυνσης του υπεζωκότα. Εξ ορισμού, το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα είναι κακόηθες επιθηλιακό νεόπλασμα με αδενική διαφοροποίηση ή παραγωγή βλεννίνης. Το αδενοκαρκίνωμα in years αντιπροσωπεύει σχετικά μικρού μεγέθους όγκους (3 cm) με πλασματικά κύτταρα που αναπτύσσονται κατά μήκος προϋπάρχουσων κυψελιδικών δομών χωρίς στοιχεία στρωματικής, αγγειακής ή υπεζωκοτικής διήθησης. Τα περισσότερα διηθητικά αδενοκαρκινώματα αποτελούνται από μεικτούς μορφολογικούς υποτύπους, που ταξινομούνται σύμφωνα με το κυρίαρχο μοτίβο ανάπτυξης (Zheng, 2016).

Το πλακώδες καρκίνωμα αποτελεί περίπου το 20% των καρκίνων του πνεύμονα, με τη συχνότητά του να έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, πιθανότατα λόγω αλλαγών στη συνήθεια του καπνίσματος. Εμφανίζεται σε κεντρικότερα τμήματα του πνεύμονα, κατά την πορεία των κύριων αεραγωγών, και μπορεί να σχηματίσει κοιλότητες όταν μεγαλώσει αρκετά σε μέγεθος (Zheng, 2016).

Η μοριακή ανάλυση των γενετικών μεταλλάξεων των κακόηθων όγκων του πνεύμονα έχει βελτιώσει την κατανόηση της καρκινογένεσης και έχει αλλάξει τη θεραπευτική προσέγγιση. Η ανίχνευση συγκεκριμένων γενετικών αλλαγών έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στη πρόγνωση της νόσου ενώ είναι δυνητικά εφαρμόσιμη στην έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα. Η στοχευμένη θεραπεία με συγκεκριμένα φάρμακα σχεδιασμένα να αναστέλλουν τις γενετικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τις μεταλλάξεις προσφέρουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και μικρότερη τοξικότητα από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και επομένως σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων σε σύγκριση με την τυπική χημειοθεραπεία. Ένας από τους κοινούς μηχανισμούς καρκινογένεσης είναι η ενεργοποίηση υποδοχέων των κινασών της τυροσίνης, με την αναστολή της δράσης τους να αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο για την αντικαρκινική θεραπεία (Lindemanetal., 2013).

Άλλες γενετικές αλλοιώσεις, επίσης υποψήφιες για στοχευόμενη θεραπεία, περιλαμβάνουν μεταλλάξεις σε πρωτοογκογονίδια όπως το KRAS, EGFR, BRAF, PI3K, MEK και HER2. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο EGFR (υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) έχει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του φυσιολογικού πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της απόπτωσης και άλλων κυτταρικών λειτουργιών. Περίπου το 10% των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο στις ΗΠΑ και το 35% στην Ανατολική Ασία έχουν μεταλλάξεις EGFR (Shtivelmanetal., 2014).

2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

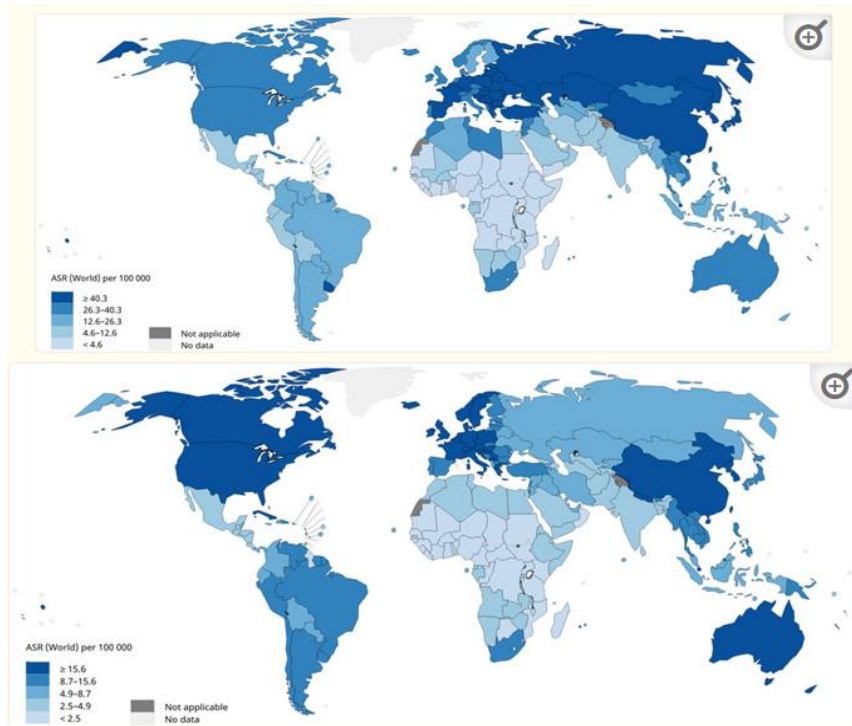
Παγκοσμίως, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Οι γεωγραφικές διακυμάνσεις ανά χώρα/περιοχή και μεταξύ ανδρών και γυναικών αποδίδονται σε μεγάλο βαθμό στα ιστορικά πρότυπα στο κάπνισμα και στην ωριμότητα της επιδημίας καπνού (Brayetal., 2018).

Το ποσοστό επίπτωσης στους άνδρες είναι 71,3 ανά 100.000 και στις γυναίκες είναι 52.3 ανά 100.000. Αν και το ποσοστό επίπτωσης μειώνεται στους άνδρες από τα μέσα της δεκαετίας του 1980, τα ποσοστά επίπτωσης δεν άρχισαν να μειώνονται για τις γυναίκες μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 2000 γεγονός που επίσης αποδίδεται στις ιστορικές διαφορές της έναρξης και διακοπής του καπνίσματος. Η μείωση της επίπτωσης έχει αποκτήσει δυναμική την τελευταία δεκαετία με τα ποσοστά να μειώνονται από το 2011 έως το 2015 κατά σχεδόν 3% ετησίως στους άνδρες και 1,5% ετησίως στις γυναίκες.

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί παγκοσμίως τον δεύτερο πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο των τελευταίων δεκαετιών, με 2,1 εκατομμύρια νέες διαγνώσεις το 2018, που αντιστοιχούν στο 12% των περιπτώσεων καρκίνου. Μεταξύ των ανδρών, ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η πιο κοινή διάγνωση καρκίνου με περίπου 1,37 εκατομμύρια περιπτώσεις το 2018, με τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης στη Μικρονησία (54,1 ανά 100.000), την Πολυνησία (52.0 ανά 100.000), την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη (49,3 ανά 100.000) και την Ανατολική Ασία (47,2 ανά 100.000). Μεταξύ των γυναικών, τα ποσοστά επίπτωσης είναι γενικά χαμηλότερα από τους άνδρες με περίπου 725.000 νέες περιπτώσεις το 2018. Οι γεωγραφικές διακυμάνσεις στα ποσοστά επίπτωσης διαφέρουν για τις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες και αποδίδονται στις ιστορικές διαφορές του καπνίσματος. Μεταξύ των γυναικών, τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης εμφανίζονται στη Βόρεια Αμερική (30,7 ανά 100.000), τη Βόρεια Ευρώπη (26,9 ανά 100.000) και τη Δυτική Ευρώπη (25,7 ανά 100.000) (AmericanCancerSociety, 2018; Brayetal., 2018).

Γεωγραφικά, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα είναι υψηλότερη στις Μεσοδυτικές, Ανατολικές και Νότιες χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στο Νότο τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες.

Τα παγκόσμια γεωγραφικά μοτίβα στους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα ακολουθούν στενά αυτά της επίπτωσης λόγω της κακής επιβίωσης και του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας αυτής της νόσου.



Εικόνα 1. Τα τυποποιημένα ποσοστά ηλικίας για τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα παγκοσμίως. Το πάνω σχήμα αναφέρεται στους άνδρες, με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα να είναι υψηλότερη στη Μικρονησία, την Πολυνησία, την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη και την Ανατολική Ασία και χαμηλότερη στο μεγαλύτερο μέρος της Αφρικής. Το κάτω σχήμα αναφέρεται στις γυναίκες, με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα να είναι υψηλότερη στη Βόρεια Αμερική, τη Βόρεια Ευρώπη, τη Δυτική Ευρώπη και την Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία και χαμηλότερη στο μεγαλύτερο μέρος της Αφρικής (GLOBOCAN 2018).

Παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση τα τελευταία χρόνια για τους άλλους τύπους καρκίνου, στις Ηνωμένες Πολιτείες, υπήρξαν μόνο μικρές βελτιώσεις στην 5ετή επιβίωση μεταξύ των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του πνεύμονα. Αυτή η έλλειψη βελτίωσης οφείλεται κυρίως στο ότι η πλειονότητα των ασθενών διαγιγνώσκεται με νόσο τελικού σταδίου όπου τα ποσοστά επιβίωσης είναι χαμηλά. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για όλους τους τύπους καρκίνου του πνεύμονα (μη μικροκυτταρικός καρκίνος και μικροκυτταρικός καρκίνος του

πνεύμονα μαζί) είναι 19%, με την πενταετή επιβίωση είναι υψηλότερη για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (23%) σε σχέση με του μικροκυτταρικού (6%) (Siegeletal., 2019).

2.2 Διάγνωση

Η εφαρμογή προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για τη διάγνωση των ασθενών σε πρώιμο στάδιο είναι ένα από τα κύρια βήματα που απαιτείται για τη μείωση των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος των ομάδων υψηλού κινδύνου (καπνιστές ή πρώην καπνιστές για λιγότερο από 15 χρόνια, ηλικίας μεταξύ 55 και 80 ετών) επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση της νόσου σε ιάσιμο στάδιο. Δεδομένου ότι η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία προέβλεψε 135.720 θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα το 2020, μια τακτική πιο διαδεδομένου προληπτικού ελέγχου θα μπορούσε να σώσει 30.000–60.000 ζωές στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο (UsmanAlietal., 2016).

Σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου ατόμων με υψηλό κίνδυνο, η αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης βελτίωσε σημαντικά τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα. Κατά τη Δοκιμή Εθνικού Ελέγχου του Πνεύμονα (NLST), στις Η.Π.Α., περίπου 50.000 ασθενείς υψηλού κινδύνου κατανεμήθηκαν τυχαία σε προληπτικό έλεγχο με ετήσιες αξονικές τομογραφίες ή ακτινογραφίες θώρακος για 3 χρόνια. Κατά τη μικρότερη μελέτη, NELSON, άνδρες που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα ελέγχθηκαν με αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης κατά την έναρξη, ακολουθούμενη από τέσσερις ακόμη σαρώσεις ή καμία παρέμβαση, κατά τη διάρκεια 15 ετών. Τόσο η NLST όσο και η NELSON έδειξαν σαφή μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα (NLST: αναλογία κινδύνου [HR] 0,80, $p=0\cdot004$; NELSON: 0,76, $p=0\cdot01$) (NationalLungScreeningTrialResearchTeam, 2011; DeKoningetal., 2020).

Επί του παρόντος, για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα χρησιμοποιείται συνήθως η αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης. Η δοκιμή NELSON έδειξε ότι ο συγκεκριμένος έλεγχος έχει ειδικότητα 99% σε σύγκριση με μη προσυμπτωματικό έλεγχο (Horewegetal., 2014). Κάποια εμπόδια που αποθαρρύνουν την εφαρμογή του για τον γενικό πληθυσμό είναι το κόστος και η προσβασιμότητα. Επιπλέον, η έκθεση σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας αυξάνει τον κίνδυνο ο ασθενής να αναπτύξει τελικά καρκίνο του μαστού, του θυρεοειδούς ή του πνεύμονα, ειδικά εάν υποβληθεί σε πολλαπλές αξονικές τομογραφίες (Sobueetal., 2002; Toyodaetal., 2008).

Η χρήση ακτινογραφίας θώρακα ως διαγνωστικό εργαλείο έγκειται στην ανίχνευση όγκων διαμέτρου 1 cm, μέγεθος το οποίο πιθανότατα έχει αλλοιώσει το βρογχικό και αγγειακό επιθήλιο. Η αξονική τομογραφία είναι πιο αποτελεσματική στην ανίχνευση περιφερικών βλαβών του πνεύμονα από την απλή ακτινογραφία ενώ η πολυτομική σπειροειδής τομογραφία έχει μικρότερο χρόνο σάρωσης, χαμηλότερη έκθεση σε ακτινοβολία και βελτιωμένη διαγνωστική ακρίβεια από την απλή ακτινογραφία, ανιχνεύοντας οζίδια της τάξης των 1–5 mm. Ωστόσο, οι σπειροειδείς αξονικές τομογραφίες έχουν δείξει καλύτερη διαγνωστική ικανότητα για την ταυτοποίηση μικρών περιφερικών όγκων και η ευαισθησία τους για όγκους που βρίσκονται πιο κεντρικά (κυρίως ακανθοκυτταρικού καρκινώματος) είναι σημαντικά χαμηλότερη (Sobueetal., 2002; Toyodaetal., 2008).

Νεότερες μέθοδοι, όπως ο έλεγχος για μεταλλάξεις, αξιοποίησαν στο έπακρο την κλασσική μέθοδο διάγνωσης μέσω βιοψίας του πνευμονικού ιστού. Ο πιο κοινός έλεγχος είναι για μετάλλαξη στο γονίδιο EGFR, για το οποίο η δοκιμή αποτελεί μέρος της καθιερωμένης πρακτικής από το 2011. Ωστόσο, τα δείγματα ιστών από βιοψίες είναι συχνά επαρκή για την ιστολογική διάγνωση, αλλά ανεπαρκή για τη δοκιμή αυτή, απαιτώντας επαναλαμβανόμενες λήψεις, οι οποίες μπορεί να είναι δυσβάστακτες από άποψη κινδύνου, κόστους και προτίμησης των ασθενών, ενώ ενδέχεται να αποτύχουν για τεχνικούς λόγους. Η σωστή διάγνωση χρειάζεται τη συνεργασία ενός διεπιστημονικού συστήματος με πνευμονολόγους και επεμβατικούς ακτινολόγους για να διασφαλιστεί ότι θα ληφθεί αρκετός ιστός κατά τη διάγνωση για εξέταση (Pennelletal., 2019).

Μια πιο εξελιγμένη μέθοδος είναι η ανάλυση του ελεύθερου κυκλοφορούντος DNA (cfDNA) και ελεύθερων καρκινικών κυττάρων (CTCs) μέσω μιας μη επεμβατικής μεθόδου, όπως η αιμοληψία ή το δείγμα ούρων. Το κυκλοφορούν DNA όγκου (ctDNA) είναι ένα υποσύνολο του cfDNA που απελευθερώνεται από κύτταρα όγκου μέσω ενός συνδυασμού απόπτωσης, νέκρωσης και έκκρισης. Η ανάλυση των γενετικών αλλαγών περιλαμβάνει σημειακές μεταλλάξεις, μοτίβα μεθυλίωσης, χρωμοσωμικές αναδιατάξεις, δομικές αναδιατάξεις και παραλλαγές του αριθμού αντιγράφων. Κανονικά, τα φαγοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την φαγοκυττάρωση των κυτταρικών υπολειμμάτων, αλλά στους συμπαγείς όγκους αυτή η διαδικασία δεν συμβαίνει επαρκώς και τα κυτταρικά υπολείμματα συσσωρεύονται και απελευθερώνονται στο αίμα (Johannetal., 2018). Ο επιγενετικός έλεγχος όπως η μεθυλίωση του DNA και η τροποποίηση των ιστονών, που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων θα μπορούσαν να επηρεάσει την πρόωμη ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα (Esteller, 2007).

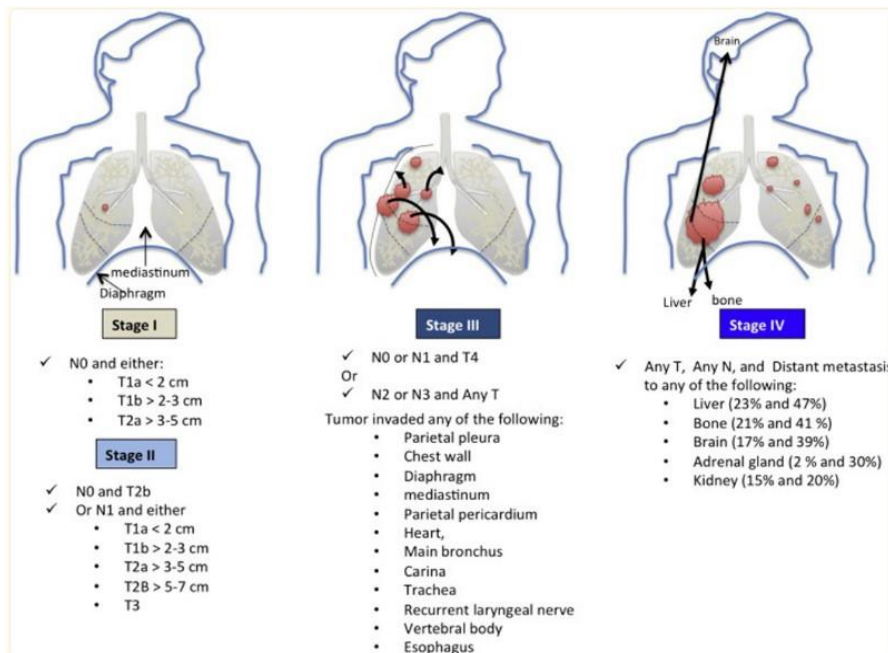
2.3 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι κρίσιμη και συσχετίζεται με τη θεραπεία που θα ακολουθηθεί, την πρόγνωση, την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας και τη συνεχή διερεύνηση του καρκίνου. Το διεθνές σύστημα σταδιοποίησης είναι το TNM, που περιγράφει την ανατομική έκταση της νόσου. Η κατηγορία T περιγράφει το μέγεθος και την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου (Tumor), η κατηγορία N περιγράφει την έκταση της προσβολής των περιφερειακών λεμφαδένων (LymphNodes) και η κατηγορία M περιγράφει την παρουσία ή απουσία μακρινής μεταστατικής εξάπλωσης (Metastatic spread). Η προσθήκη αριθμών σε αυτές τις κατηγορίες περιγράφει την έκταση του όγκου. Όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί των κατηγοριών T, N και M χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για τη δημιουργία υποσυνόλων, και τα υποσύνολα TNM με τις παρόμοιες προγνώσεις στη συνέχεια συνδυάζονται σε ομάδες σταδίων (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015).

T \ N	0	1	2	3
1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
3	IIB	IIB	IIIA	IIIB
4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (Any T)	IV	IV	IV	IV
M1b (Any T)	IV	IV	IV	IV

Εικόνα 2. Το σύστημα σταδιοποίησης TNM. T = Πρωτοπαθής όγκος: T1a (Μέγεθος όγκου ≤ 2 cm), T1b ($>2-3$ cm), T2a ($>3-5$ cm), T2b ($>5-7$ cm), T3 (>7 cm) και/ή Πολλαπλοί όγκοι στον ίδιο λοβό, T4: Πολλαπλοί όγκοι (οποιοδήποτε μεγέθους) στον ίδιο πνεύμονα αλλά σε διαφορετικό λοβό. N0 = Καμία περιφερειακή μετάσταση στους λεμφαδένες. N1 = Μετάσταση ομόπλευρα περιβρογχικά και/ή ενδοπνευμονικά, συμπεριλαμβανομένης της συνεχόμενης επέκτασης, N2 = Μετάσταση ομόπλευρα μεσοθωρακικά, N3 = Μετάσταση σε ετερόπλευρο λεμφαδένα. M = Απομακρυσμένη μετάσταση: M1a: Κακοήθεις υπεζωκοτικές ή περικαρδιακές συλλογές και/ή ξεχωριστοί όγκοι στον ετερόπλευρο πνεύμονα, M2b: απόμακρη μετάσταση σε εξωθωρακικά όργανα (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015).

Τα στάδια του μη μικροκυτταρικού καρκίνου κυμαίνονται από ένα έως τέσσερα. Όσο χαμηλότερο είναι το στάδιο, τόσο λιγότερο έχει εξαπλωθεί ο καρκίνος. Τα στάδια του μικροκυτταρικού καρκίνου κυμαίνονται στο 1 και το 2, ως περιορισμένος και εκτεταμένος. Ο όρος σταδιοποίηση, χωρίς περαιτέρω ταξινόμηση, σχετίζεται με το κλινικό στάδιο ή cTNM και προέρχεται από τα διαθέσιμα στοιχεία του κλινικού ιστορικού, των εξετάσεων αίματος, της απεικόνισης, της ενδοσκοπικής εξέτασης, της βιοψίας και οποιασδήποτε άλλης εξέτασης θεωρείται απαραίτητη πριν ληφθεί απόφαση για την κατάλληλη θεραπεία σε οποιοδήποτε άτομο. Εάν αυτή η απόφαση οδηγήσει σε χειρουργική θεραπεία, τότε οι πρόσθετες πληροφορίες που καθίστανται διαθέσιμες κατά τη χειρουργική επέμβαση και με την ιστολογική εξέταση που επιτρέπει μια πιο ακριβή εκτίμηση της νόσου, συντελούν στη μετεγχειρητική σταδιοποίηση- pTNM. Εάν ο ασθενής υποβληθεί σε προεγχειρητική θεραπεία, συνήθως με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, τότε γίνεται επαναξιολόγηση μετά από αυτή τη θεραπεία, πριν από την τελική απόφαση για τη χειρουργική θεραπεία. Τα διαθέσιμα στοιχεία από αυτή τη διαδικασία χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του ycTNM και μετά από τη χειρουργική θεραπεία, η μετεγχειρητική έκταση της νόσου περιγράφεται ως ypTNM. Τέλος, στη σταδιοποίηση, χρησιμοποιείται πλέον όλο και περισσότερο η τεχνική FDG-PET/CT, που απεικονίζει τη μεταβολική δραστηριότητα σε βλάβες που είναι 1 cm ή μεγαλύτερες (Nooreldeenetal., 2021; Lemjabbar-Alaoui et al., 2015).



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση των σταδίων του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (Lemjabbar-Alaoui et al., 2015).

2.4 Θεραπεία - Ακτινοθεραπεία

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου θεωρείται η πρότυπη μέθοδος θεραπείας για άτομα με πρώιμο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα. Με τις σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί, συμπεριλαμβανομένης της λιγότερο επεμβατικής βιντεο-υποβοηθούμενης θωρακοσκοπικής χειρουργικής (VATS), η χειρουργική αντιμετώπιση έχει αλλάξει ριζικά. Η περιεγχειρητική θνησιμότητα και η μακροχρόνια επιβίωση μετά από επέμβαση VATS έχει αποδειχθεί ότι είναι καλύτερη από την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση σε ορισμένες μελέτες. Μια μεγάλη ευρωπαϊκή αναδρομική μελέτη βρήκε ότι η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα μετά από VATS είναι 1% έναντι 1,9% για την κλασσική μέθοδο. Αντίστοιχα, μια άλλη μελέτη βρήκε ότι η 5-ετής επιβίωση μετά από VATS ήταν 80,1% έναντι 65,6% για την κλασσική μέθοδο, ενώ έχει επίσης χαμηλότερο κίνδυνο συνολικών επιπλοκών (29,1% VATS έναντι 31,7) και μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο (8,3 ημέρες έναντι 13,3 ημέρες) (Falcozetal., 2016;Whitsonetal., 2008).

Η χημειοθεραπεία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική σε πρώιμο στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα και μπορεί να οδηγήσει σε θεραπεία, ενώ μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Όταν συνδυάζεται με ακτινοβολία και/ήχειρουργική επέμβαση, παραμένει η μόνη μορφή συστηματικής θεραπείας που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις πιθανότητες ίασης του μη μικροκυτταρικού καρκίνου σε πρώιμο στάδιο (Paz-Ares&Corral, 2014).

Η θεραπεία με βάση τη cisplatin έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε διάφορα στάδια καρκίνου (Morgenszternetal., 2016). Περίπου το 40% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πνεύμονα βρίσκονται στο στάδιο IV και ο τελικός στόχος κατά τη θεραπεία τέτοιων ασθενών είναι να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της νόσου και η βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης (Zarra&Mousa 2016). Η θεραπευτική επιλογή σ αυτό το στάδιο είναι συνδυαστική χημειοθεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα .Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η cisplatin έδειξε καλύτερη κλινική έκβαση χωρίς σοβαρές τοξικές επιδράσεις σε σύγκριση με θεραπεία με βάση την carboplatin σε κλινικές δοκιμές. Η χρήση της bevacizumab, η οποία είναι μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα(VEGF), εγκρίθηκε το 2006, σε συνδυασμό με carboplatin και paclitaxel ως θεραπεία πρώτης γραμμής του μη μικροκυτταρικού καρκίνου(Ardizzonietal., 2007).

Η διαδερμική κατάλυση με ραδιοσυχνότητες (RFA) αν και αρχικά χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία πρωτογενών ή δευτερογενών ηπατικών όγκων, περιγράφηκε το 2000 ως μέθοδος θεραπείας και για όγκους του πνεύμονα (Dupuyetal., 2000) Υπό την καθοδήγηση της αξονικής τομογραφίας, μια επεκτάσιμη βελόνα που περιέχει πολλαπλά ηλεκτρόδια εισάγεται διαδερμικά στην πνευμονική βλάβη. Στη συνέχεια, ένα ημιτονοειδές ρεύμα περνά μέσα από τα ηλεκτρόδια

προκαλώντας θερμική καταστροφή των κυττάρων και νέκρωση. Η πιο συχνή επιπλοκή που αναφέρεται είναι ο πνευμοθώρακας. Ωστόσο, μόνο το 4–16% των ασθενών χρειάζεται τοποθέτηση θωρακικής παροχέτευσης (Bargellini et al., 2011) ενώ έχει αναφερθεί επιβίωση 75% σε ανεγχείρητο καρκίνο του πνεύμονα σταδίου I (Lencioni et al., 2008).

Καθώς η έναρξη και η εξέλιξη του καρκίνου του πνεύμονα δεν εξαρτάται μόνο από τις γενετικές και μοριακές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων αλλά και από την αλληλεπίδρασή τους με το μικροπεριβάλλον του όγκου και συγκεκριμένα με το ανοσοποιητικό σύστημα, οι προσεγγίσεις της ανοσοθεραπείας έχουν επικεντρωθεί σε μια σειρά από υποδοχείς που αναστέλλουν ή διεγείρουν την ανοσολογική λειτουργία (Forde et al., 2014).

Η ακτινοθεραπεία συνεχίζει να εξελίσσεται και πλέον χρησιμοποιούνται διαφορετικές τεχνικές για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SABR), η οποία έχει αναπτυχθεί για χρήση στον καρκίνο του πνεύμονα από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, είναι σε θέση να παρέχει μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας με υψηλή ακρίβεια της τάξης των 1-2 mm σε μικρές βλάβες, κάτω του 1 cm³ χρησιμοποιώντας ένα εξωτερικό τρισδιάστατο σύστημα που συνδέεται με τις κινήσεις των πνευμόνων κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Προορίζεται κυρίως για άτομα με καρκίνο πρώιμου σταδίου που δεν μπόρεσαν/δεν επιθυμούσαν να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή λόγω συννοσηρότητας. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η SABR έχει όφελος επιβίωσης έναντι της συμβατικής ακτινοθεραπείας με τη 2ετή επιβίωση να φτάνει στο 70% έναντι του 53% της συμβατικής ακτινοθεραπείας (Grutters et al., 2010). Μια προοπτική μελέτη φάσης II βρήκε επίσης την επιβίωση 3 ετών να είναι 55,8% με SABR σε καρκίνους του πνεύμονα σταδίου T₁₋₂N₀, M₀ (Timmerman et al., 2010). Δεδομένης της επιτυχίας της μεθόδου στη θεραπεία μη εγχειρήσιμων ασθενών, η έρευνα επικεντρώνεται τώρα στη χρήση της σε ασθενείς που θα ήταν ιατρικά κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση. Τα ερευνητικά στοιχεία μέχρι στιγμής δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, με μία έρευνα να ευνοεί τη SABR και την άλλη τη χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονα πρώιμου σταδίου (Verstege et al., 2013; Paule et al., 2016).

Σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου I-IIA, με όγκους που είτε ιατρικά είναι ανεγχείρητοι είτε οι ασθενείς αρνούνται να χειρουργηθούν, η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία είναι πλέον το πρότυπο περίθαλψης. Την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης επιβεβαιώνουν δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές που τη συγκρίνουν με τη συμβατική ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς και στις δύο δοκιμές ήταν ηλικιακά άνω των 70 ετών, με την πλειονότητα των ασθενών να έχουν συννοσηρότητα. Η δοκιμή SPACE έδειξε μειωμένη τοξικότητα και βελτιωμένη ποιότητα ζωής με παρόμοια επιβίωση μεταξύ των ομάδων (Nyman et al., 2016). Η δοκιμή CHISEL ήταν η πρώτη που έδειξε βελτιωμένη συνολική επιβίωση

σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SABR (77% έναντι 59%, $p = 0,027$), με παρόμοια όμως τοξικότητα και ποιότητα ζωής (Balletal., 2019). Για μη εγχειρήσιμους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για SABR, η συμβατικά κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία παραμένει το πρότυπο φροντίδας, με συνήθη δόση να είναι τα 60 Gy σε 30 κλάσματα (Dinetal., 2013).

Η ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία είναι το πρότυπο φροντίδας των ασθενών με στάδιο III μη μικροκυτταρικού καρκίνου, και κάποιες φορές μαζί με επικουρική ανοσοθεραπεία (Bradleyetal., 2015; Antoniaetal., 2017). Η μακροπρόθεσμη επιβίωση είναι μια ρεαλιστική πιθανότητα σε αυτούς τους ασθενείς, αν και υπάρχει ένα υποσύνολο ασθενών που δεν είναι κατάλληλοι για ακτινοθεραπεία λόγω του μεγέθους του όγκου. Πρόκειται για το 57% - 61% των ασθενών σταδίου III, οι οποίοι λαμβάνουν συνήθως παρηγορητική ακτινοθεραπεία (Vinodetal., 2012).

Το στάδιο IV του μη μικροκυτταρικού καρκίνου θεωρείται γενικά μη ιάσιμο. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχει μια ομάδα ασθενών με ολιγομεταστατική νόσο στους οποίους η θεραπεία σε όλες τις μεταστατικές εστίες μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια επιβίωση. Οι ολιγομεταστάσεις ορίζονται ως μέχρι και πέντε απομακρυσμένες μεταστάσεις σε μέγιστο τρία όργανα με βάση ολοκληρωμένη απεικόνιση, συμπεριλαμβανομένης της σάρωσης PET και της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου. Η παρηγορητική ακτινοθεραπεία έχει καθιερωμένο ρόλο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Dingemansetal., 2019).

Η ακτινοθεραπεία θώρακος στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου I-III είναι η κύρια μέθοδος διαχείρισης. Ωστόσο, η δόση και η κλασματοποίηση της ακτινοθεραπείας του θώρακα παραμένουν αμφιλεγόμενες (Turrismetal., 1999; Faivre-Finnetal., 2017). Η χημειοθεραπεία είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας σε εκτεταμένο στάδιο μικροκυτταρικού καρκίνου, με το ρόλο της ακτινοθεραπείας να χρησιμεύει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων είτε από τις πρωτογενείς εστίες είτε από μεταστάσεις.

3. Σχεδιασμός ακτινοθεραπείας για καρκίνο του πνεύμονα

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί βασική μέθοδο θεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα. Χρησιμοποιείται σε κάθε στάδιο της κλινικής εξέλιξης, τόσο στο μη μικροκυτταρικό όσο και στο μικροκυτταρικό τύπο. Σε πρώιμα στάδια, σε περιπτώσεις που ο ασθενής δεν έχει προγραμματιστεί σε χειρουργική επέμβαση, εφαρμόζεται στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, σε τοπικά προχωρημένα στάδια χρησιμοποιείται ακτινοχημειοθεραπεία ή ριζική ακτινοθεραπεία. Σε περιπτώσεις

μεταστάσεων ή όταν η νόσος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ριζικά για διάφορους ιατρικούς λόγους, η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται ως παρηγορητική θεραπεία.(Kongetal., 2012).

Τα τελευταία χρόνια η σημαντική πρόοδος στις ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση των μελετών για την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα με χρήση σύγχρονων εργαλείων. Οι περιοχές όπου έχει εντοπιστεί ιδιαίτερη ανάπτυξη περιλαμβάνουν την πρόοδο στον εντοπισμό κλινικών προγνωστικών παραγόντων, επιτρέποντας την εξατομίκευση της θεραπείας του ασθενούς καθώς και τη βελτιωμένη ποιότητα της ανατομικής απεικόνισης του όγκου και των περιφερικών λεμφαδένων, που οδηγεί σε ακριβή προσδιορισμό του όγκου στόχου (Baumannetal., 2009).

Ο σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας είναι μια περίπλοκη διαδικασία που αποτελείται από διάφορα στάδια όπως η ανατομική απεικόνιση και οριοθέτηση του όγκου, η κλασματοποίηση της δόσης, η αξιολόγηση της κατανομής της δόσης και η διασφάλιση της ποιότητας ελέγχου πριν από την τελική έγκριση για χορήγηση της θεραπείας (Gurptaetal., 2010).Βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε τεχνολογίες απεικόνισης για να διασφαλιστεί η παροχή θεραπευτικών δόσεων ακτινοβολίας στον όγκο και παράλληλα να ελαχιστοποιηθεί όσο το δυνατόν η ποσότητα ακτινοβολίας στον παρακείμενο υγιή ιστό. Από τη δεκαετία του 1990, έχουν σημειωθεί ραγδαίες τεχνολογικές εξελίξεις στους τρόπους ανατομικής απεικόνισης, όπως η υπολογιστική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) και καινοτομίες στις μεθόδους ακτινοθεραπείας, όπως η καθοδηγούμενη από απεικόνιση ακτινοθεραπεία (IGRT),η διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT), η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT) και η θεραπεία δέσμης πρωτονίων (PBT) (Beatonetal., 2019).

Η απεικόνιση διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στον καθορισμό των στόχων για την ακτινοθεραπεία. Όσο πιο ομοιόμορφη και στοχευμένη είναι η παρεχόμενη δέσμη ακτινοβολίας, τόσο πιο ζωτικής σημασίας είναι να εντοπιστεί με ακρίβεια ο όγκος, η τοπική του επέκταση και η ακριβής θέση των γύρω οργάνων που κινδυνεύουν, με τις ανακρίβειες στην οριοθέτηση να αναγνωρίζονται ως μια κοινή πηγή σφαλμάτων ακτινοθεραπείας. Τα σφάλματα στην οριοθέτηση μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε ανεπαρκή χορήγηση δόσης στον όγκο, οδηγώντας σε μειωμένο έλεγχο του όγκου ή σε πολύ υψηλή δόση που χορηγείται σε κοντινά μη πάσχοντα όργανα, με αποτέλεσμα αυξημένη τοξικότητα για τον ασθενή. (Njeh, 2008).

Αρχικά, η αξονική τομογραφία θεωρείται ως η τυπική μέθοδος απεικόνισης στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, καθώς παρέχει μια τρισδιάστατη άποψη του όγκου αλλά και δεδομένα σχετικά με την πυκνότητα των ηλεκτρονίων, τα οποία απαιτούνται για τον υπολογισμό της δόσης(Bhideetal.,

2012). Ο μακροσκοπικός, ακτινολογικά μετρήσιμος όγκος περιγράφεται ως ο μεικτός όγκος της βλάβης (GTV). Η οριοθέτηση του όγκου από την απεικόνιση CT μπορεί να είναι δύσκολη, ειδικά για τους μαλακούς ιστούς. Για να βελτιωθεί η ακρίβεια της οριοθέτησης GTV, έχουν αναπτυχθεί αλγόριθμοι που επιτρέπουν τη συγχώνευση διαγνωστικών εικόνων, ιδιαίτερα εκείνων που προέρχονται από FDG-PET, με την αξονική τομογραφία. Αυτή η «συγχώνευση» εικόνων επιτρέπει τη διαμόρφωση του περιγράμματος του GTV στο σύνολο των δεδομένων της αξονικής τομογραφίας, ενώ χρησιμοποιούνται πληροφορίες από τις διαγνωστικές εικόνες για να διασφαλιστεί η ακριβής οριοθέτηση του όγκου (Brocketal., 2017).

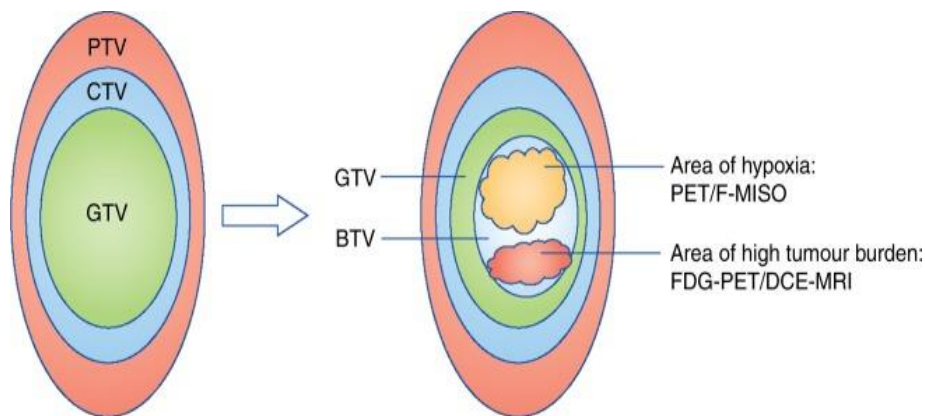
Μία δεύτερη παράμετρος, η Clinicaltargetvolume(CTV), προσθέτει ένα περιθώριο στο GTV ώστε να οριοθετήσει και γειτονικούς ιστούς με αυξημένο κίνδυνο να καταληφθούν από νόσο και που είναι σημαντικό να στοχευθούν για να επιτευχθεί σωστά η θεραπεία. Η οριοθέτηση του CTV βασίζεται στις ανατομικές πληροφορίες που αποκτήθηκαν από απεικόνιση. Ωστόσο, αυτή η πληροφορία μπορεί να είναι μια υπεραπλούστευση, καθώς δεν αντικατοπτρίζει την υποκείμενη πολυπλοκότητα του όγκου, και έρχεται σε αντίθεση με την τρέχουσα πρακτική που είναι η παροχή μιας σχετικά ομοιογενούς δόσης ακτινοβολίας σε ολόκληρο το CTV (Grégoire&Haustermans, 2009).

Τέλος, η παράμετρος Planningtargetorgan(PTV) είναι μια γεωμετρική έννοια που σχετίζεται με την αβεβαιότητα στο σχεδιασμό ή την παροχή θεραπείας. Λαμβάνει υπόψη την εσωτερική κίνηση του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και τις τυχαίες παραλλαγές που εμφανίζονται όπως αλλαγές στη θέση και το σχήμα του όγκου λόγω υποχώρησης ή ανάπτυξης του καθώς και απρόβλεπτες αλλαγές που προκύπτουν από μια αλλαγή στη θέση του ασθενούς. Επομένως, το PTV είναι η συνιστώμενη παράμετρος για να διασφαλιστεί ότι μια επαρκής δόση ακτινοθεραπείας θα χορηγηθεί πραγματικά σε όλα τα μέρη του CTV (Grégoire&Haustermans, 2009).

Στον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας, η βιολογική απεικόνιση είναι πολύ χρήσιμη, και ιδιαίτερα όταν ο όγκος-στόχος δεν έχει καθοριστεί επαρκώς (π.χ. σε όγκους εγκεφάλου ή καρκίνου του πνεύμονα) ή όταν ο σκοπός της ακτινοθεραπείας είναι να χορηγήσει υψηλότερες από τις τυπικές δόσεις στον όγκο προκειμένου να καταστραφούν όσο το δυνατόν περισσότερα καρκινικά κύτταρα και όσο το δυνατόν λιγότερα κύτταρα φυσιολογικού ιστού (π.χ. καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα, προστάτη). Η κατανόηση της βιολογίας του όγκου και η αναγνώριση της ανάγκης να ληφθεί υπόψη η ετερογένεια του όγκου, οδήγησε σε προσπάθειες ενσωμάτωσης πληροφοριών από νέες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης στον σχεδιασμό της θεραπείας. Η ενσωμάτωση τεχνικών μεταβολικής και μοριακής απεικόνισης στη διαδικασία σχεδιασμού της

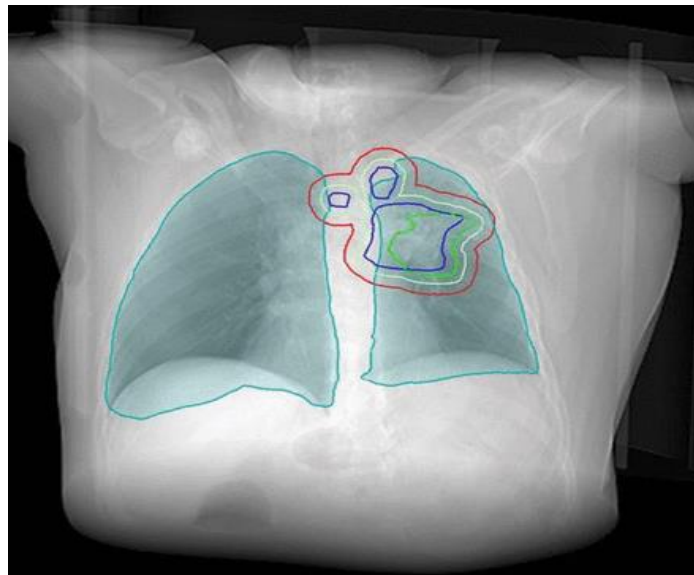
ακτινοθεραπείας ενισχύει την έννοια της «βιολογικής περιοχής στόχευσης» (BTV), η οποία λαμβάνει υπόψη τις μεταβολικές, βιοχημικές, φυσιολογικές και λειτουργικές αλλαγές μέσα σε έναν όγκο (Lingetal., 2000). Η απεικόνιση FDG-PET είναι αυτή τη στιγμή η ευρέως χρησιμοποιούμενη λειτουργική τεχνική απεικόνισης που θα μπορούσε να διευκολύνει την οριοθέτηση του BTV, αν και μια σειρά από άλλες νέες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης βρίσκονται σε εξέλιξη.

Η λειτουργική απεικόνιση μπορεί να χαρτογραφήσει τα χαρακτηριστικά του όγκου, όπως η υποξία, η αγγείωση και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας. Αυτό οδήγησε στην αναζήτηση αξιόπιστων «βιολογικών δεικτών απεικόνισης» με ποιοτικές ή ποσοτικές μετρήσεις που προέρχονται από μεθόδους απεικόνισης και χαρτογραφούν την ετερογένεια μέσα στον όγκο, επιτρέποντας την εστιασμένη βιολογική κλιμάκωση της δόσης (Prestwichetal., 2015). Η χορήγηση διαφόρων ραδιοσημασμένων ουσιών στους ασθενείς είναι μία μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης των βιολογικών χαρακτηριστικών των όγκων (MacManusetal., 2009). Τέτοια παραδείγματα περιλαμβάνουν την πρόσληψη ραδιοσημασμένης μισονιδαζόλης για έλεγχο ορισμένων μορφών υποξίας, θυμιδίνης για έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, χολίνης για έλεγχο του μεταβολισμού των λιπιδίων, και της πιο χρησιμοποιούμενης και μελετημένης ^{18}F -φθοροδεοξυγλυκόζης (FDG) (Haubner, 2010). Είναι πλέον γνωστό ότι πολλοί κακοήθεις όγκοι έχουν υψηλότερο μεταβολισμό και κατά συνέπεια υψηλότερη πρόσληψη FDG σε σύγκριση με τους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς, επιτρέποντας έτσι την απεικόνιση τους, πληροφορία που χρησιμοποιείται επιτυχώς στην κλινική πράξη, ιδιαίτερα στην απεικόνιση όγκων του πνεύμονα (MacManusetal., 2009).



Εικόνα 4. Η οριοθέτηση του όγκου - στόχου. Οι πληροφορίες από τη λειτουργική απεικόνιση μπορεί να παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες για τον καθορισμό της «βιολογικής περιοχής στόχευσης» (BTV)- ένα υποσύνολο του όγκου που μπορεί να υποδηλώνει υποκείμενη

ακτινοαντοχή. Μια υψηλότερη δόση ακτινοβολίας μπορεί στη συνέχεια να χορηγηθεί στο BTV και όχι σε ολόκληρο τον όγκο(Lingetal., 2000).



Εικόνα 5. Οριοθέτηση του όγκου-στόχου. Μπλε γραμμή: μακροσκοπική ασθένεια (GTV), πράσινη γραμμή: GTV με κίνηση (iGTV), ανοιχτό πράσινο: CTV, κόκκινη γραμμή: ο τελικός στόχος (PTV) (<https://breathe.ersjournals.com/content/13/4/e87.figures-only>).

4. Η τεχνολογία της μεθόδου PET/CT

Η ιατρική απεικόνιση με PET βασίζεται σε βραχύβια ισότοπα που εκπέμπουν ποζιτρόνια, όπως ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O και ^{18}F που παράγονται από κυκλοτρόνια καθώς και γάλλιο (^{68}Ga) και ρουβίδιο (^{82}Rb) που παράγονται από γεννήτρια. Τα πλούσια σε πρωτόνια ραδιονουκλείδια έχουν 2 επιλογές μετατροπής σε σταθερούς πυρήνες: εκπομπή ποζιτρονίων ή σύλληψη ηλεκτρονίων. Η σύλληψη συμβαίνει κυρίως για ισότοπα με μη επαρκή ενεργειακή διαφορά μεταξύ αυτού και του θυγατρικού πυρήνα, όταν η διαφορά ενέργειας μεταξύ τους είναι μικρότερη από 1.022 MeV και η εκπομπή ποζιτρονίων δεν είναι δυνατή. Η εκπομπή ποζιτρονίων είναι πιο διαδεδομένη σε πυρήνες χαμηλότερου ατομικού βάρους όπως ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O και ^{18}F (Basuetal., 2014).

Το ποζιτρόνιο, καθώς ταξιδεύει, έρχεται σε επαφή με τα νέφη ηλεκτρονίων τα οποία κατά την αλληλεπίδρασή τους εξαυλώνονται παράγοντας 2 φωτόνια ακτίνων γάμμα (φωτόνια εκμηδένισης) ενέργειας 511 keV το καθένα (ενέργεια ισοδύναμη με τη συνδυασμένη μάζα ηρεμίας ενός ηλεκτρονίου και ενός ποζιτρονίου), που εκπέμπονται σε αντίθετες κατευθύνσεις σε απόσταση περίπου 180° μεταξύ τους. Τα φωτόνια εκμηδένισης ανιχνεύονται από αντιτιθέμενους ανιχνευτές

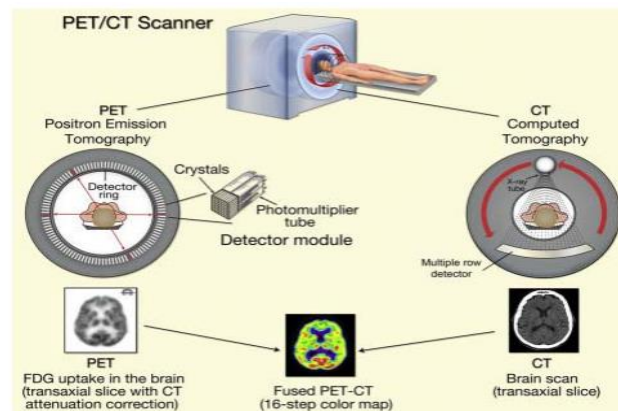
PET, οι οποίοι καταγράφουν την άφιξη των φωτονίων ως γεγονός, μόνο όταν φτάσουν και τα δύο μέσα σε ένα στενό χρονικό όριο (συνήθως 3–15 νανοδευτερόλεπτα) (Basuetal., 2014).

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων μετρά τη φυσιολογική λειτουργία εξετάζοντας τη ροή του αίματος, το μεταβολισμό, τους νευροδιαβιβαστές και τα ραδιοσημασμένα φάρμακα. Προσφέρει ποσοτικές αναλύσεις, επιτρέποντας την παρακολούθηση των σχετικών αλλαγών με την πάροδο του χρόνου καθώς εξελίσσεται μια διαδικασία ή ως απόκριση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, βασισμένη στην ανίχνευση της ραδιενέργειας που εκπέμπεται μετά από έγχυση μικρής ποσότητας ραδιενεργού ιχνηθέτη σε μια περιφερική φλέβα (Berger, 2003).

Η αξονική τομογραφία (CT) βασίζεται στη θεμελιώδη αρχή ότι η πυκνότητα του ιστού από τον οποίο διέρχεται η δέσμη ακτίνων X μπορεί να μετρηθεί από τον υπολογισμό του συντελεστή εξασθένησης. Χρησιμοποιώντας αυτή την αρχή, η αξονική τομογραφία επιτρέπει την αναδόμηση της πυκνότητας του σώματος. Οι σαρωτές αξονικής τομογραφίας χρησιμοποιούν έναν περιστρεφόμενο σωλήνα ακτίνων X και μια σειρά ανιχνευτών της εξασθένησης των ακτίνων X, καθώς αυτές περνάνε από τους διαφορετικούς ιστούς του σώματος. Συγκεκριμένα, ο σωλήνας ακτίνων X (συνήθως με επίπεδα ενέργειας μεταξύ 20 και 150 keV), εκπέμπει φωτόνια ανά μονάδα χρόνου και σχηματίζεται μια δέσμη που διέρχεται από το στρώμα του βιολογικού υλικού πάχους Δx. Οι πολλαπλές μετρήσεις εξασθένησης της δέσμης ακτίνων X που λαμβάνονται από διαφορετικές γωνίες στη συνέχεια υποβάλλονται σε επεξεργασία με τη βοήθεια υπολογιστή και με τη χρήση αλγορίθμων ανακατασκευής παράγονται οι τομογραφικές εικόνες.

Η συγχώνευση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και της υπολογιστικής τομογραφίας (PET-CT) έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή εξελιγμένων, λεπτομερών και πολύτιμων ιατρικών απεικονίσεων, ιδιαίτερα για την περίπτωση των κακοήθων όγκων. Ενώ η αξονική τομογραφία ασχολείται με τη συλλογή πληροφοριών από διάφορα μέρη του σώματος για την παραγωγή μιας τρισδιάστατης εικόνας μέσω ακτίνων X, η σάρωση PET χρησιμοποιεί ένα ήπιο ραδιενεργό φάρμακο για την απεικόνιση των περιοχών όπου τα κύτταρα τείνουν να είναι πιο δραστήρια από το κανονικό. Ο συνδυασμός των σαρώσεων PET και CT πιστεύεται ότι οδηγεί σε πιο ασφαλή αποτελέσματα για τη διάγνωση κακοηθειών, προσδιορίζοντας το στάδιο του καρκίνου και την καλύτερη πιθανή θεραπεία. Είναι σε θέση να αξιολογήσει την υποτροπή ενός όγκου και να χρησιμοποιηθεί για τον προγραμματισμό ακτινοθεραπείας και αξιολόγησης της ανάρρωσης, ενώ βοήθησε στον εντοπισμό μικρών περιοχών ενισχυμένης δραστηριότητας, που δεν θα ήταν δυνατό να εντοπιστούν χρησιμοποιώντας μόνο την τεχνική PET (Al-sharifyetal., 2020). Συνεπώς, ενσωματώνει τα πλεονεκτήματα και των δύο σαρώσεων, με παροχή λειτουργικών πληροφοριών

υψηλής ποιότητας από την PET και εξαιρετική χωρική ανάλυση και αντίθεση από την CT (Al-sharif *et al.*, 2020).



Εικόνα 6. Απεικόνιση της τρέχουσας γενιάς υβριδικών σαρωτών PET/CT (Al-sharif *et al.*, 2020).

Η ενσωμάτωση της [18F]-φθοροδεοξυγλυκόζης στην PET-CT αποτελεί μια σημαντική μέθοδο στην αξιολόγηση των διαφόρων τύπων κακοηθειών. Ο ρόλος της έχει επιβεβαιωθεί και είναι πλέον ευρέως αποδεκτός για τη σταδιοποίηση, την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την ανίχνευση υποτροπών του όγκου (Fletcher *et al.*, 2008; Ben-Haim & Ell, 2009; Kim *et al.*, 2012). Ωστόσο, ο ρόλος του PET-CT μελετάται και σε ορισμένες άλλες διαδικασίες και ειδικά στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας.

Η χρήση του FDG βασίζεται στην παρατήρηση του Warburg στη δεκαετία του 1920 ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν ασυνήθιστα υψηλά ποσοστά γλυκόλυσης. Ακόμη και όταν τα καρκινικά κύτταρα έχουν επαρκή παροχή οξυγόνου, παράγουν κατά προτίμηση ενέργεια χρησιμοποιώντας αναερόβια γλυκόλυση ακολουθούμενη από μεταβολισμό του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό οξύ. Το FDG συνεπώς έχει αποκτήσει ευρεία χρήση στην κλινική για διάφορους λόγους.

Πρώτον, σε αντίθεση με τη γλυκόζη, το FDG απεκκρίνεται στα ούρα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη σχετικά γρήγορη κάθαρση του ραδιοϊχνηθέντη από τον οργανισμό. Δεύτερον, η εξοκινάση, ο στόχος του FDG, έχει ευρεία κατανομή με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στους στόχους, εντός 60 λεπτών. Τρίτον, υπάρχουν λίγοι ραδιοεπισημασμένοι μεταβολίτες του FDG στο αίμα, γεγονός που καθιστά την ανάλυση της πρόσληψης FDG πιο απλή. Τέλος, ο χρόνος ημιζωής των 110 λεπτών του 18F επιτρέπει την παραγωγή του FDG σε μια κεντρική εγκατάσταση και τη μεταφορά του σε κοντινά κέντρα απεικόνισης.

Το FDG χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για τη μελέτη όγκων τη δεκαετία του 1980 από τον DiChiro, ο οποίος έδειξε ότι ο βαθμός κακοήθειας των όγκων του εγκεφάλου συσχετίστηκε με την πρόσληψη του FDG. Επειδή το FDG συσσωρεύεται στα περισσότερα καρκινικά κύτταρα σε μεγαλύτερο βαθμό από τα μη καρκινικά κύτταρα, το FDG-PET έχει επιτύχει ευρεία χρήση για την ανίχνευση του καρκίνου, κυρίως στη σταδιοποίηση νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων ή υποτροπών. Οι τύποι καρκίνου που απεικονίζονται συχνότερα με το FDG-PET περιλαμβάνουν το λέμφωμα, τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, του πνεύμονα, τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τον καρκίνο του μαστού, του οισοφάγου, το μελάνωμα, τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τον καρκίνο του θυρεοειδούς και τον καρκίνο του παγκρέατος (Farwelletal., 2014).

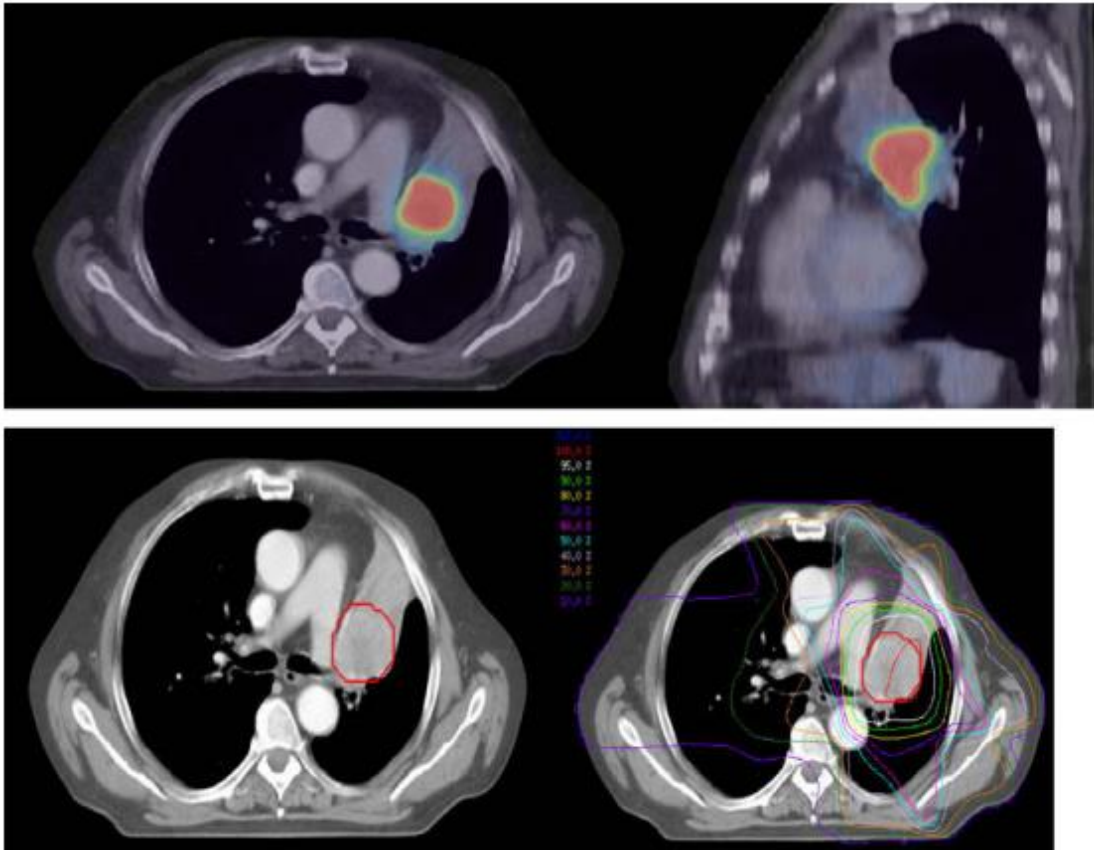
5. Ο ρόλος του PET /CTστην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα

Στην έκθεση του Διεθνούς Οργανισμού Ατομικής Ενέργειας 2006–2007, οι ειδικοί κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ακτινοθεραπεία που βασίζεται σε PET-CT μπορεί να είναι πιο ακριβής σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία που βασίζεται στην τυπική CT στις εξής περιπτώσεις(MacManusetal., 2009):

- Για την απεικόνιση αλλοιώσεων που δεν είναι εμφανείς στην αξονική ή μαγνητική τομογραφία, όπως λεμφαδένες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις, που διαφεύγουν της υποψίας
- Πρόληψη της ακτινοβόλησης ιστών που δεν περιέχουν καρκινικά κύτταρα
- Στην απεικόνιση των βιολογικά διαφορετικών υποομάδων του όγκου που δυνητικά επιτρέπουν τη χορήγηση διαφορετικών δόσεων ακτινοβολίας σε διαφορετικές περιοχές όγκου (ακτινοευαισθησία της περιοχής ενδιαφέροντος)
- Για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης κατά την προσθήκη χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία
- Για την ανάπτυξη «θεραπείας προσαρμοσμένης στην απόκριση» στην οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να γίνουν αλλαγές στους όγκους-στόχους κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας.

Από όλους τους τύπους καρκίνου, ο καρκίνος του πνεύμονα έχει μελετηθεί εντατικά ως προς την ενσωμάτωση της PET-CT απεικόνισης στην ακτινοθεραπεία των ασθενών. Υπάρχουν δύο κύριοι λόγοι για αυτό:

Η PET-CT αλλάζει σημαντικά τη σταδιοποίηση των λεμφαδένων στον θώρακα, συνήθως εμφανίζοντας περισσότερους θετικούς λεμφαδένες από την CT, και δεύτερον σε περιπτώσεις με ατελεκτασία, το PET-CT βοηθά στον καθορισμό του ορίου μεταξύ όγκου και ατελεκτασίας, επιτρέποντας τη θεραπεία μικρότερου όγκου πνεύμονα (MacManusetal., 2009).



Εικόνα 7. Η απεικόνιση με PET-CT βοηθά στον καθορισμό του ορίου μεταξύ όγκου και ατελεκτασίας, επιτρέποντας τη θεραπεία μικρότερου όγκου πνεύμονα με ΜΜΚΠ που εμφανίζεται στον αριστερό άνω λοβό. Η σχετιζόμενη ατελεκτασία δεν απορρόφησε FDG και ως εκ τούτου εξαιρέθηκε από το GTV (MacManusetal., 2009).

Η PET/CT με χρήση 18F-FDG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του όγκου(GTV) περιγράφοντας τον πρωτοπαθή όγκο και τους εμπλεκόμενους λεμφαδένες με βάση την αυξημένη πρόσληψη 18F-FDG (Vermaetal., 2018). Αυτές οι πληροφορίες, στη συνέχεια, μεταφέρονται σε εικόνες CT που καταχωρούνται ταυτόχρονα ή αποκτώνται ξεχωριστά, επιτρέποντας την οπτικοποίηση των ανατομικών ορίων των θετικών περιοχών. Οι όγκοι στόχοι που προέρχονται από PET είναι συνήθως μικρότεροι σε σύγκριση με αυτούς που περιγράφονται μόνο με CT. Μελέτες έχουν τονίσει ότι η εξέταση PET-CT στον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας μειώνει τον κίνδυνο του ανατομικού σφάλματος, ιδιαίτερα στην περιγραφή των

λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (Beatonetal., 2019) αλλά και στη διάκριση του όγκου από την περιβάλλουσα πνευμονική ατελεκτασία (Evans,2008).

Σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα η βασική εξέταση, που επιτρέπει βελτιωμένη ποιότητα της αξιολόγησης και του προγραμματισμού ακτινοθεραπείας, είναι η PET-CT με τη χρήση [18F]-FDG. Η εξέταση PET-CT εκδηλώνει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων, με κάποιες μελέτες να αναφέρουν ότι η εξέταση με PET-CT πριν από την προγραμματισμένη ακτινοθεραπεία απέκλεισε την πιθανότητα πλήρους ίασης στο 25-30% των ασθενών, κυρίως λόγω απομακρυσμένων μεταστάσεων(MacManusetal., 2009; Kolodziejczyketal., 2011). Αυτή η διαγνωστική ακρίβεια επιτρέπει τη διάκριση των ασθενών με χαμηλότερο στάδιο εξέλιξης, στους οποίους μπορεί να πραγματοποιηθεί πλήρης θεραπεία, από εκείνους που χρίζουν παρηγορητικής δράσης. Οι Gregoryetal. αναφέρουν ότι για ασθενείς με ΜΜΚΠ που έλαβαν θεραπεία με ριζική πρόθεση, η σταδιοποίηση με βάση την PET-CT συσχετίστηκε σημαντικώς πιο ισχυρά με τη συνολική επιβίωση σε σχέση με τη συμβατική σταδιοποίηση βάσει απεικόνισης, σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν οποιαδήποτε μορφή θεραπείας (Gregoryetal., 2012).

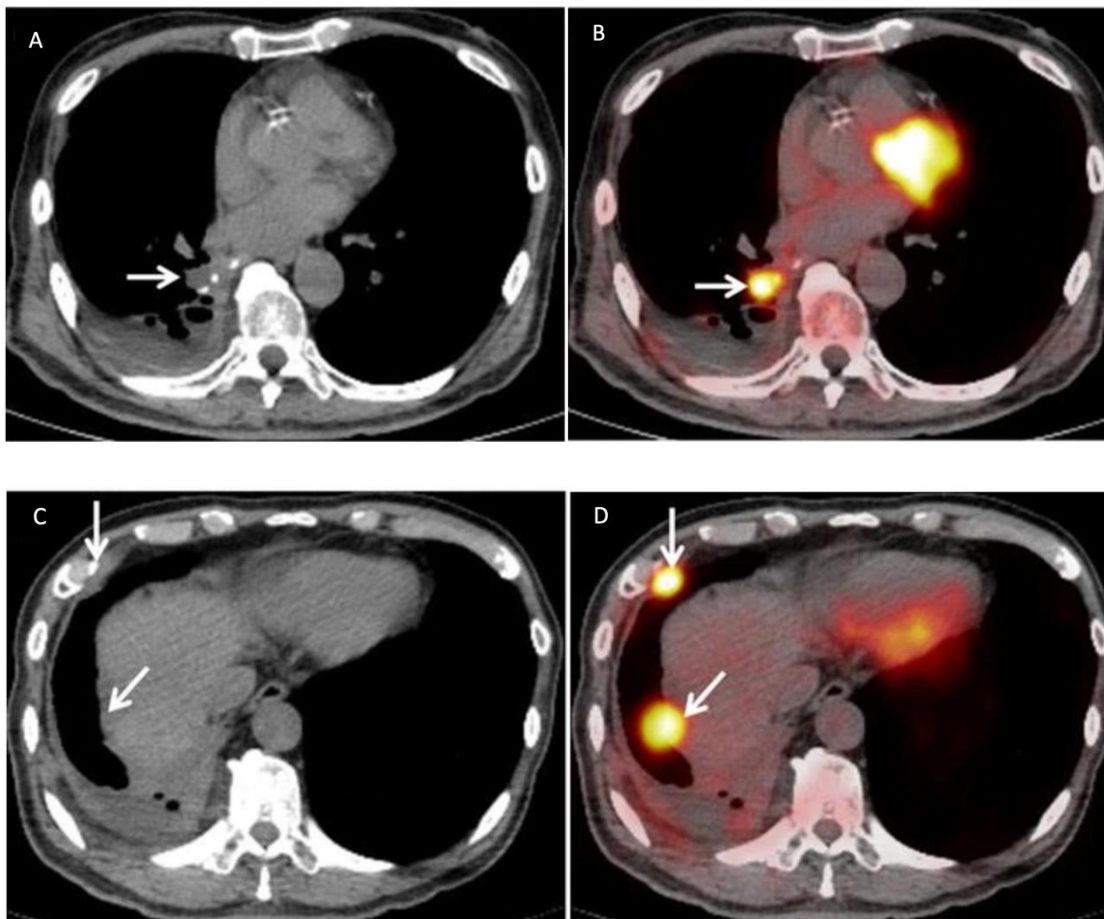
Οι Nestle etal. επανεξέτασαν τα αποτελέσματα 18 δοκιμών από 661 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, οι οποίες συνέκριναν καθορισμένους όγκους-στόχους(GTV, CTV και PTV)χρησιμοποιώντας CT, με τους όγκους στόχους που οριοθετήθηκαν χρησιμοποιώντας πρόσθετα την FDG-PET. Όλοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η απεικόνιση με FDG-PET προσθέτει βασικές πληροφορίες στο αποτέλεσμα της CT με σημαντικές συνέπειες στην οριοθέτηση των GTV, CTV και PTV. Οι κύριοι λόγοι για την τροποποίηση του μεγέθους περιλαμβάνουν στην καλύτερη διάγνωση των θετικών λεμφαδένων και τη διάκριση του όγκου από την ατελεκτασία (Nestle etal., 2006).

Σε σύγκριση με τη συμβατική απεικόνιση με CT ή PET μόνο, η ολοκληρωμένη PET-CT μπορεί να διακρίνει κακοήθεις από καλοήθεις βλάβες με ακρίβεια 82% με ποικίλες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας (από 79% έως 96% και από 40% έως 83%, αντίστοιχα) (Hellwigetal., 2009). Για μετάσταση μεσοθωρακικών λεμφαδένων, το όφελος του PET-CT έγκειται ιδιαίτερα στην πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία πάνω από 90% με ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία και ακρίβεια 73%, 80%, 78% και 87%, αντίστοιχα (DeWeveretal., 2009).

Ως προς τα παραπάνω ακολουθούν δύο παραδείγματα σύγκρισης των πληροφοριών που λαμβάνουμε με την αξονική τομογραφία και αυτών που λαμβάνουμε με την PET/CT. Το ένα αναφέρεται στην απεικόνιση υποτροπής σε ασθενή με χειρουργημένη νόσο πνεύμονα και το άλλο

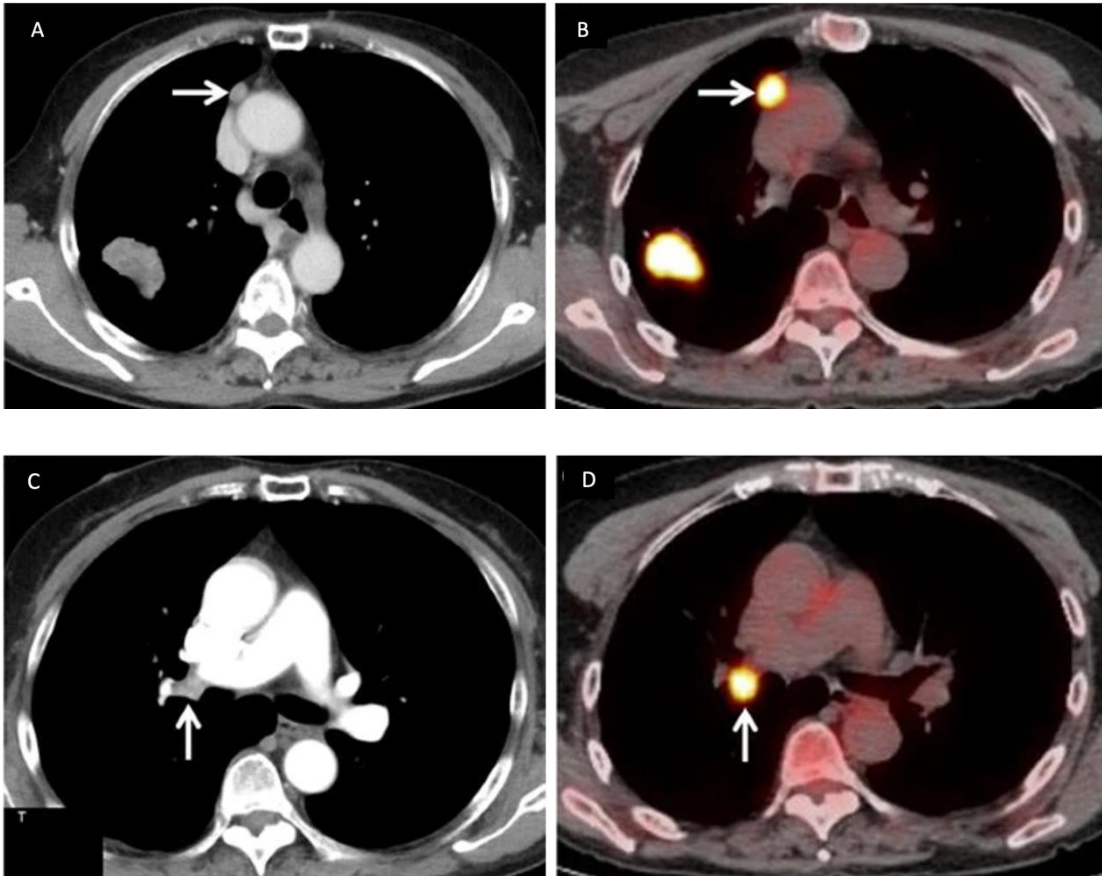
σε ασθενή όπου η αρχική σταδιοποίηση της νόσου οδηγεί στην επιλογή του καταλληλότερου θεραπευτικού χειρισμού.

Κλινικό παράδειγμα 1 (εικόνα 8): Γυναίκα 76 ετών, με μη-μικροκυτταρικόCa πνεύμονα που υποβλήθηκε σε λοβεκτομή του δεξιού κάτω πνευμονικού λοβού, 6 μήνες μετά το χειρουργείο εμφανίζει, τοπική υποτροπή, μεσοθωρακικές λεμφαδενικές μεταστάσεις και υπεζωκοτική επέκταση της νόσου (Kitajimaetal, 2016).



Εικόνα 8. Στην αξονική (εικόνα A) υπάρχει ύποπτη περιοχή στο κολόβωμα του δεξιού κάτω βρόγχου (βέλος). Στην PET/CT (εικόνα B) η περιοχή αυτή δείχνει βιολογική δραστηριότητα επιβεβαιώνοντας ότι εκεί υπάρχει τοπική υποτροπή. Επιπλέον στην ποζι εμφανίζεται και άλλη μία μεγάλη εστία νόσου στους λεμφαδένες του αορτοπνευμονικού παράθυρου όχι ιδιαίτερα ορατή στην αξονική. Σε κατώτερες τομές της ίδιας ασθενούς: η ποζιτρονική (εικόνα D) αναδεικνύει δύο υπερμεταβολικές εστίες η μία στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και η άλλη κοντά στην εγχειρητική τομή, οι οποίες στην αξονική (εικόνα C) είναι σχεδόν αόρατες (βέλη).

Κλινικό παράδειγμα 2 (εικόνα 9): Άνδρας ηλικίας 65 ετών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και μεταστάσεις στους ομόπλευρους μεσοθωρακικούς και πυλαίους λεμφαδένες.



Εικόνα 9. Στην αξονική με σκιαγραφικό (A) εμφανίζεται μία συμπαγή μάζα διαστάσεων 3.2×2.5 cm που προσλαμβάνει το σκιαγραφικό (προφανώς είναι η πρωτοπαθής εστία) και ένα μικρό λεμφαδένα διαστάσεων 7×8 mm στο ανώτερο πρόσθιο μεσοθωράκιο με ομαλή παρυφή που δεν μπορεί να θεωρηθεί απεικονιστικά ύποπτος για μετάσταση (βέλος). Η PET/CT (B) αναδεικνύει αφενός υπερμεταβολική την πρωτοπαθή εστία αλλά και υπερμεταβολικό, ήτοι διηθημένο τον, “αθώ” στην αξονική λεμφαδένα. Σε άλλη τομή της αξονικής με σκιαγραφικό (C) αναδεικνύεται ένας διογκωμένος λεμφαδένας διαστάσεων 10×12 mm στην δεξιά πνευμονική πύλη ύποπτος για μεταστατική διήθηση (βέλος). Η PET/CT επιβεβαιώνει ότι πρόκειται για υπερμεταβολικό μεταστατικό λεμφαδένα που προσλαμβάνει την ^{18}F -FDG. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε άνω δεξιά λοβεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό του οποίου η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε και τους δύο

υπερμεταβολικούς στην PET/CT λεμφαδένες ότι ήταν διηθημένοι από τον μη-μικροκυτταρικό καρκίνο, σταδιοποιώντας τον ασθενή ως pT2N2 (Kitajimaetal, 2016).

Εκτός από τις αλλαγές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και την υποξία, ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός είναι ένα άλλο θεμελιώδες χαρακτηριστικό των όγκων. Στον προγραμματισμό ακτινοθεραπείας, αναγνώριση του τρόπου ανάπτυξης του όγκου μπορεί να είναι χρήσιμη ως πιθανός οδηγός για τη ρύθμιση της χορήγησης δόσης ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας (Everittetal., 2014). Τα επιζώντα καρκινικά κύτταρα, στην πραγματικότητα, ενεργοποιούνται για να πολλαπλασιαστούν ξανά πιο αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια των διαστημάτων μεταξύ των θεραπειών οδηγώντας σε πιθανή αποτυχία της θεραπείας (Sharmaetal., 2016). Ο ιχνηθέτης 18-F-fluorothymidine (18F-FLT) είναι ένα ραδιοσημασμένο ανάλογο θυμιδίνης που επιτρέπει την παρακολούθηση της δραστηριότητας της κινάσης της θυμιδίνης, ένα δείκτη για τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (Iommellietal., 2018). Σε σύγκριση με το 18-F-FDG, αυτός ο ιχνηλάτης έχει μικρότερη πρόσληψη στον φλεγμονώδη ιστό και μπορεί να είναι οφέλιμος σε εξαιρετικά φλεγμονώδεις καρκίνους όπου το 18F-FDG μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα και υπερεκτίμηση του GTV του πρωτοπαθούς όγκου (McKayetal., 2018).

Επιπλέον, το PET-CT μελετάται ώστε να αντικαταστήσει τις συμβατικές τεχνικές απεικόνισης, ειδικά στον σχεδιασμό ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης, που επιτρέπει την παροχή μη ομοιόμορφης έντασης ακτινοβολίας και μη ομοιογενούς κατανομής της δόσης εντός του όγκου στόχου. Η απεικόνιση των όγκων με βιολογικά διαφορετικές ομάδες κυττάρων θα μπορούσε ενδεχομένως να επιτρέψει τη χορήγηση διαφορετικών δόσεων ακτινοβολίας σε διαφορετικές περιοχές όγκου με βάση την ευαισθησία της περιοχής ενδιαφέροντος (Bentzen&Gregoire, 2011). Με την ανάπτυξη βιολογικά προσανατολισμένης ακτινοθεραπείας, εκτός από την αναζήτηση μιας αξιόπιστης οριοθέτησης ολόκληρης της βλάβης, θα υφίσταται και η επιλεκτική ενίσχυση των ακτινοανθεκτικών περιοχών, ώστε να αυξηθούν τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας, χωρίς αυξημένες παρενέργειες και η μη ακτινοβόληση υγιών ιστών (Aertsetal., 2009). Αυτές οι υποπεριοχές μπορεί να αναγνωριστούν για παράδειγμα ως εξαιρετικά μεταβολικώς ενεργές ή ως υποξικές (18F-FDG) (Veraetal., 2017) ή ακόμη και ως υψηλά πολλαπλασιαζόμενες περιοχές (18F-FLT) που ανιχνεύονται με τη χρήση ειδικών κάθε φορά ιχνηθετών (Everittetal., 2014; Idemaetal., 2012).

Η ποιότητα της εικόνας που θα χρησιμοποιηθεί κατά τον προγραμματισμό, μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση εξοπλισμού PET-CT, η οποία καταγράφει επιπλέον τους αναπνευστικούς κύκλους του

ασθενούς (4DPET-CT). Αυτό προκαλεί τη μείωση της θολότητας των μοτίβων της εικόνας, που προκύπτουν από τις αναπνευστικές κινήσεις του ασθενούς, και με αυτόν τον τρόπο μπορεί να περιγραφεί καλύτερα η περιοχή των μεταβολικά ενεργών βλαβών εντός του πνεύμονα (Jacobetal., 2011).

Μια άλλη σημαντική πτυχή της ολοκληρωμένης απεικόνισης PET-CT στον σχεδιασμό ακτινοβολίας ήταν η μειωμένη μεταβλητότητα κατά την οριοθέτηση μεταξύ των παρατηρητών, με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται στην περιοχή της ατελεκτασίας. Η συνολική διακύμανση μειώθηκε από 1,0 cm (SD, μόνο με CT) σε 0,4 cm (CT-FDG-PET). Η μεγαλύτερη μείωση στη διακύμανση, παρατηρήθηκε στην περιοχή της ατελεκτασίας (SD από 1,9 cm σε 0,5 cm). Για την πρώτη περίπτωση, ο κοινός όγκος ήταν 0 σε 4 ασθενείς (δηλαδή, κανένα κοινό σημείο για όλες τις GTV), ενώ με τη δεύτερη μέθοδο ο κοινός όγκος ήταν πάντα >0. Τέλος, μειώθηκαν οι διαφορές στην ερμηνεία μεταξύ των ογκολόγων, με το ποσοστό διαφωνίας από 45% να γίνεται 18%, ο μέσος χρόνος οριοθέτησης (12 min έναντι 16 min, $p<0,001$) και ο μέσος αριθμός διορθώσεων (25 έναντι 39, $p<0,001$) (Steenbakkersetal., 2006).

Εκτός από την ικανότητά του να εντοπίζει τις θέσεις των όγκων, η πρόσληψη 18F-FDG συχνά συσχετίζεται με το στάδιο, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση (Mankoffetal., 2017). Η εντόπιση υποτροπών μετά από ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία, σε προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι οι περιοχές υψηλής πρόσληψης 18F-FDG στις σαρώσεις προ της θεραπείας ήταν πιθανά σημεία υποτροπής του όγκου σε ασθενείς με διαφορετικούς τύπους όγκων συμπεριλαμβανομένου του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (Aertsetal., 2012). Αυτές οι παρατηρήσεις παρείχαν το σκεπτικό για τη χρήση του 18F-FDG στον εντοπισμό περιοχών μέσα στον όγκο που είναι πιο πιθανό να είναι ακτινοανθεκτικές και μπορεί να χρειάζονται υψηλότερες δόσεις για την επίτευξη του τοπικού ελέγχου του όγκου. Επιπλέον, η επιβίωση των ασθενών με έντονη πρόσληψη FDG μετά από ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση είναι σημαντικά πιο δυσμενής από εκείνων χωρίς δραστηριότητα (MacManusetal., 2005). Η μελέτη των Usmanijetal. αποκάλυψε ότι ο βαθμός της πρώιμης μεταβολικής αλλαγής ήδη μετά τη δεύτερη εβδομάδα της χημειο-ακτινοθεραπείας μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στη θεραπεία (Usmanijetal., 2005). Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης της θεραπείας, λοιπόν, είναι μια άλλη πιθανή εφαρμογή της PET-CT.

Με τη σύνδεση της ανατομικής και της λειτουργικής απεικόνισης στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, προέκυψε μια νέα προοπτική για ανάπτυξη εξατομικευμένων πρωτοκόλλων ακτινοθεραπείας. Μέσα στους ακτινοβολούμενους όγκους συνήθως εμφανίζονται ανατομικές

παραλλαγές ως απόκριση στη θεραπεία, οι οποίες μπορούν να απεικονιστούν και αξιολογούνται στο τέλος της θεραπείας ως τελικά σημεία της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η προσαρμοστική – εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία συνίσταται στην προσαρμογή των πρωτοκόλλων ακτινοθεραπείας σε αυτές τις ανατομικές παραλλαγές έτσι ώστε η δόση που χορηγείται στον όγκο να προσαρμόζεται με την πάροδο του χρόνου, ανάλογα με την απόκριση του όγκου (Greenetal., 2019).

6. Περιορισμοί- Μελλοντικές προοπτικές

Όταν η PET-CT χρησιμοποιείται για τον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας, θα πρέπει να ακολουθούνται ακριβή πρωτόκολλα και να εφαρμόζονται με συνέπεια (Sattleretal., 2010). Η κύρια αβεβαιότητα στην εφαρμογή αυτών των πρωτοκόλλων στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι η διαμόρφωση του περιγράμματος του όγκου με βάση το PET-CT. Μέχρι τώρα το περίγραμμα του όγκου επηρεαζόταν κυρίως από την επιλογή του ερευνητή. Έχουν γίνει κάποιες προσπάθειες τυποποίησης της οριοθέτησης των αλλοιώσεων (GTV) σε εικόνες που προέρχονται από FDG-PET, από μια αυθαίρετα καθορισμένη τιμή που εκφράζεται ως ποσοστό της μέγιστης πρόσληψης του ιχνηθέτη - συνεπώς ως ποσοστό της περιοχής του όγκου με τη μέγιστη μεταβολική δραστηριότητα (π.χ. 40%, 50%), έως τη χρήση καθορισμένης απόλυτης τυποποιημένης τιμή πρόσληψης και, με την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο, την οπτική ερμηνεία της σάρωσης PET. Οι Nestle etal. συνέκριναν διαφορετικές τεχνικές προσδιορισμού του περιγράμματος του όγκου από την FDG-PET που οδηγούν ουσιαστικά σε διαφορετικούς όγκους, ειδικά σε ασθενείς με ανομοιογενείς όγκους (Nestleetal., 2005). Οι Devicetal. αμφισβήτησαν τη χρήση των διαφόρων μεθόδων αυτόματης οριοθέτησης για λόγους όπως η ενδεχόμενη κακή ανάλυση της λειτουργικής απεικόνισης, η κίνηση του όγκου και οι διακριτές παθολογικές υποομάδες του, προτείνοντας μια πιθανή επιλογή βιολογικής στόχευσης που ορίζεται από ανατομικές μεθόδους (CT και MRI) και πολλαπλούς βιολογικούς ιχνηθέτες για τον προσδιορισμό υποομάδων του όγκου με διαφορετικά βιολογικά χαρακτηριστικά και διαφορετική δόση ακτινοβολίας για να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος του όγκου (Devicetal., 2010).

Επιπλέον, προκειμένου να εξασφαλιστεί υψηλή ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα των οριοθετημένων στόχων (Coffeyetal., 2010) θα πρέπει κάθε φορά να χρησιμοποιείται η ίδια θέση ακινητοποίησης του ασθενή και ο ίδιος τεχνολογικός εξοπλισμός. Επί του παρόντος, ωστόσο χρησιμοποιούνται συστήματα ακινητοποίησης και δερματικός στιγματισμός για την αναπαραγωγή της θέσης του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα πρωτόκολλα για τη λήψη εικόνας θα

πρέπει να είναι ειδικά για τη δεδομένη ανατομική περιοχή ενώ για όγκους της θωρακικής περιοχής όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, η κίνηση λόγω αναπνοής δημιουργεί **artifacts** τα οποία θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά (Bettinardietal., 2012). Η αναπνευστική κίνηση μπορεί επίσης να προκαλέσει αναντιστοιχία μεταξύ των εικόνων CT και PET, επειδή η αξονική τομογραφία αποκτάται σε μια ξεχωριστή φάση του αναπνευστικού κύκλου ενώ η λήψη εικόνων PET συμβαίνει κατά τη διάρκεια πολλών αναπνευστικών κύκλων. Τα artifacts της αναπνοής ωστόσο, μπορούν να μειωθούν ζητώντας από τον ασθενή να αναπνέει ελαφριά κατά τη διάρκεια της λήψης (Thorwarthetal., 2012). Μία καλύτερη προσέγγιση για αυτό το πρόβλημα είναι η εκτέλεση ενός 4D PET/CT όπου τα δεδομένα αποκτώνται σε διαφορετικές φάσεις του αναπνευστικού κύκλου, με την αναπνευστική κίνηση να παρακολουθείται χρησιμοποιώντας διαφορετικά συστήματα. Οι εικόνες CT και PET που λαμβάνονται στην ίδια αναπνευστική φάση μπορούν να αντιστοιχιστούν έτσι ώστε να αποφευχθούν τα artifacts και η εσφαλμένη εντόπιση της βλάβης (Bettinardietal., 2012).

Οι κλινικές δοκιμές της προσαρμοζόμενης ακτινοθεραπείας είναι επί του παρόντος περιορισμένες λόγω της ανάγκης για επαναλαμβανόμενες απεικονίσεις και συχνή αναθεώρηση του σχεδιασμού θεραπείας, που απαιτούν ειδικές τεχνικές, ιδιαίτερες υπολογιστικές και υλικοτεχνικές δομές (Kongetal., 2017). Η κλινική υλοποίηση της λειτουργικά προσαρμοστικής ακτινοθεραπείας εξαρτάται από την ακριβή οριοθέτηση των ακτινοανθεκτικών υποομάδων του όγκου κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας και την υψηλή αναπαραγωγιμότητα του λειτουργικού σήματος με την πάροδο του χρόνου. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η οριοθέτηση του GTV που βασίζονται σε PET είναι εφικτές με τη χρήση διαφορετικών ανιχνευτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά αυξάνουν οι δυσκολίες που συναντώνται σε μεταγενέστερα στάδια (Hamming-Vriezeetal., 2018). Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα που τίθεται με την εισαγωγή της προσαρμοστικής ακτινοθεραπείας είναι πόσο συχνά χρειάζεται να επαναληφθεί η λειτουργική απεικόνιση για την αναθεώρηση του σχεδίου θεραπείας. Στις περισσότερες μελέτες, οι επαναληπτικές απεικονίσεις έγιναν στη δεύτερη και τέταρτη εβδομάδα θεραπείας (Berwoutsetal., 2013). Ο περιορισμός του FDG-PET ως εργαλείου επαναξιολόγησης είναι ότι δεν συνιστάται ως το μόνο διαγνωστικό εργαλείο για τις θεραπευτικές αποφάσεις (Rebollo-Aguirreetal., 2010).

7. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η ακτινοθεραπεία έχει κρίσιμη θέση στη θεραπεία του καρκίνου αλλά και του καρκίνου του πνεύμονα συγκεκριμένα, στον οποίο αποτελεί βασικό τμήμα στη στρατηγική της θεραπείας του και χρησιμοποιείται σε κάθε στάδιο της κλινικής του εξέλιξης, τόσο στη μη μικροκυτταρική (ΜΣΚΠ)

όσο και στη μικροκυτταρική μορφή (ΜΚΠ) του. Τα τελευταία χρόνια μαζί με την εξέλιξη και την πρόοδο της ακτινοθεραπείας, έχει σημειωθεί πρόοδος και στις τεχνικές ιατρικής απεικόνισης, οι οποίες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στο σχεδιασμό και την παροχή της ακτινοθεραπείας, με σημαντική αύξηση των μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα με χρήση σύγχρονων εργαλείων. Οι περιοχές όπου έχει εντοπιστεί ιδιαίτερη ανάπτυξη περιλαμβάνουν την πρόοδο στον εντοπισμό κλινικών προγνωστικών παραγόντων, επιτρέποντας την εξατομίκευση της θεραπείας του ασθενούς καθώς και τη βελτιωμένη ποιότητα της ανατομικής απεικόνισης του όγκου και των περιφερικών λεμφαδένων, που οδηγεί σε ακριβή προσδιορισμό του όγκου στόχου.

Ο κύριος στόχος της ακτινοθεραπείας είναι να επιτύχει βελτιωμένο τοπικό έλεγχο με κλιμάκωση της δόσης στον όγκο, και παράλληλα να μειώσει την πιθανότητα παρενεργειών μειώνοντας την έκθεση σε ακτινοβολία των υγιών γύρω οργάνων. Απαιτείται όμως ακριβής οριοθέτηση για τον σωστό προσδιορισμό του όγκου ώστε να αποφευχθεί και η αντίθετη περίπτωση, αυτή της μικρότερης δόσης θεραπείας από την απαιτούμενη. Ο σχεδιασμός ακτινοθεραπείας που βασίζεται στην CT περιλαμβάνει απλώς ανατομικές πληροφορίες που είναι ανεπαρκείς, επομένως οι προηγμένες νεότερες τεχνικές απεικόνισης αποκτούν μέρα με τη μέρα ολοένα και μεγαλύτερη σημασία. Το PET/CT χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο για το σκοπό αυτό καθώς συνδυάζει τα μεταβολικά και ανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου. Είναι αποδεκτή μέθοδος για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου, σε διάφορους τύπους καρκίνου.

Παράλληλα με τις καινοτομίες στην ιατρική φυσική και τις απεικονιστικές μεθόδους της πυρηνικής ιατρικής, έχει σημειωθεί ένα σημαντικό άλμα και στην κατανόηση της βιολογίας των όγκων. Αναγνωρίζεται πλέον ότι ο καρκίνος δεν είναι ένα ομοιογενές σύνολο καρκινικών κυττάρων με παρόμοια χαρακτηριστικά, αλλά αποτελείται από υποόγκους με πολύ διαφορετικές ραδιοβιολογικές ιδιότητες, όπως υποξικές περιοχές που είναι γνωστό ότι είναι εξαιρετικά ανθεκτικές στην ακτινοβολία και περιοχές με ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η ικανότητα του PET/CT να απεικονίζει και να χαρακτηρίζει τα διαφορετικά βιολογικά χαρακτηριστικά των όγκων μπορεί να αξιοποιηθεί για την καθοδήγηση της ακτινοθεραπείας σε μεμονωμένους ασθενείς, με αρκετές μελέτες να το επιβεβαιώνουν και να παρέχουν σταθερές ενδείξεις για την ενσωμάτωση του 18F-FDG PET/CT στην ακτινοθεραπεία.

Ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της προηγμένης μεθόδου λειτουργικής απεικόνισης στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας είναι η ικανότητά της να διακρίνει μεταξύ νεοπλασματικών και φυσιολογικών ιστών με μεγαλύτερη ακρίβεια από την αξονική τομογραφία, η οποία εξαρτάται αποκλειστικά από μορφολογικά χαρακτηριστικά για να κάνει αυτή τη διαφοροποίηση, μειώνοντας

έτσι την πιθανότητα παρενεργειών από την έκθεση σε ακτινοβολία των υγιών γύρω οργάνων. Η αξιολόγηση των εικόνων PET/CT είναι σημαντική για την λεπτομερή οριοθέτηση και επίσης αποτελεί μια ακριβή μέθοδο για τον προσδιορισμό των στόχων όγκων στην ακτινοθεραπεία.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην απεικόνιση με PET-CT μπορούν να διευρύνουν τις γνώσεις του ακτινοθεραπευτή ογκολόγου για την έκταση της νόσου, προκειμένου να αποφευχθεί η αποτυχία στόχευσης του όγκου και η επακόλουθη μειωμένη ικανότητα τοπικού ελέγχου της νόσου και, αφετέρου, να αποφευχθεί η αδικαιολόγητη ακτινοβόληση υγιών ιστών. Επιπλέον, ο σωστός ορισμός του σταδίου της νόσου είναι υποχρεωτικός για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής στρατηγικής. Μια άλλη σημαντική πληροφορία για τον ακτινοθεραπευτή ογκολόγο σχετίζεται με τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου που υποβάλλεται σε θεραπεία, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία και είναι υψίστης σημασίας για εξατομικευμένη και βιολογικά προσανατολισμένη ακτινοθεραπεία.

Αν και το PET/CT μπορεί να απαντήσει σε πολλές ερωτήσεις σχετικά με τη σωστή σταδιοποίηση της νόσου και τα βιολογικά χαρακτηριστικά της, ο ακριβής ρόλος του στον καθημερινό σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας αναμένεται να καθοριστεί σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές. Παρόλα τα αυξανόμενα δεδομένα για τα πλεονεκτήματα της μεθόδου PET/CT σχετικά με τη χρήση της σε σύγκριση με άλλες τεχνικές απεικόνισης στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, υπάρχει επιπλέον, και μια διαμάχη σχετικά με την καταλληλότητα της χρήσης της καθώς δεν έχουν λυθεί ακόμη όλα τα τεχνικά ζητήματα που προκύπτουν, περιορίζοντας την καθολική της εφαρμογή όπως η αυτοματοποιημένη οριοθέτηση του όγκου στόχου που δεν έχει επιτευχθεί ακόμη και αναμένει περαιτέρω επικύρωση.

Συνοψίζοντας, η στοχευμένη, εξατομικευμένη και προσαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία με χρήση διαφορετικών ιχνηλατών είναι μια εφικτή στρατηγική που μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση της απεικονιστικής μεθόδου PET/CT, αλλά χρειάζονται περαιτέρω ερευνητικές δοκιμές στο μέλλον για να αποκτήσει κλινική αξία. Ταυτόχρονα, για το σκοπό αυτό, είναι υποχρεωτική η τυποποίηση και η εναρμόνιση των απεικονιστικών διαδικασιών ώστε τα αποτελέσματα που λαμβάνονται μεταξύ των διαφορετικών χειριστών – ιατρών να είναι αξιόπιστα και συγκρίσιμα. Τέλος, με την ανάπτυξη των συστημάτων καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας που ενσωματώνουν την μέθοδο PET αναμένεται να ξεπεραστούν οι τεχνικές, υπολογιστικές και υλικοτεχνικές δυσκολίες της ακτινοθεραπείας προάγοντας έτσι την πλήρη ενσωμάτωση της λειτουργικής απεικόνισης στην ακτινοθεραπεία.

Στο εγγύς μέλλον το PET-CT θα είναι αναπόσπαστο μέρος των περισσότερων διαδικασιών σχεδιασμού ακτινοθεραπείας σε μια καθημερινή κλινική πρακτική. Εκτός από τον σαφή ρόλο στον

σχεδιασμό ακτινοθεραπείας του καρκίνου του πνεύμονα πιθανότατα θα μπορέσει να διευρυνθεί η χρήση του και στον σχεδιασμό ακτινοθεραπείας άλλων συμπαγών όγκων.

8. Βιβλιογραφία

1. Aerts, H. J., Bussink, J., Oyen, W. J., van Elmpt, W., Folgering, A. M., Emans, D., Velders, M., Lambin, P., & De Ruyscher, D. (2012). Identification of residual metabolic-active areas within NSCLC tumours using a pre-radiotherapy FDG-PET-CT scan: a prospective validation. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 75(1), 73–76. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.06.003>
2. Aerts, H. J., van Baardwijk, A. A., Petit, S. F., Offermann, C., Loon, J.v, Houben, R., Dingemans, A. M., Wanders, R., Boersma, L., Borger, J., Bootsma, G., Geraedts, W., Pitz, C., Simons, J., Wouters, B. G., Oellers, M., Lambin, P., Bosmans, G., Dekker, A. L., & De Ruyscher, D. (2009). Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18)Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 91(3), 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.03.006>
3. Al-sharify, Zainab T. & Alsharify, Talib Abidzaid & Al-sharify, Noor & naser, Husam. (2020). A critical review on medical imaging techniques (CT and PET scans) in the medical field. *IOP Conference Series Materials Science and Engineering*. 870. 012043. 10.1088/1757-899X/870/1/012043
4. American Cancer Society (2018) *Global Cancer Facts & Figures 4th Edition*. Atlanta: American Cancer Society <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf>
5. Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., Yokoi, T., Chiappori, A., Lee, K. H., de Wit, M., Cho, B. C., Bourhaba, M., Quantin, X., Tokito, T., Mekhail, T., Planchard, D., Kim, Y. C., Karapetis, C. S., Hirt, S., Ostoros, G., ... PACIFIC Investigators (2017). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*, 377(20), 1919–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>

6. Ardizzoni, A., Boni, L., Tiseo, M., Fossella, F. V., Schiller, J. H., Paesmans, M., Radosavljevic, D., Paccagnella, A., Zatloukal, P., Mazzanti, P., Bisset, D., Rosell, R., & CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group (2007). Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(11), 847–857. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk196>
7. Ball, D., Mai, G. T., Vinod, S., Babington, S., Ruben, J., Kron, T., Chesson, B., Herschtal, A., Vanevski, M., Rezo, A., Elder, C., Skala, M., Wirth, A., Wheeler, G., Lim, A., Shaw, M., Schofield, P., Irving, L., Solomon, B., & TROG 09.02 CHISEL investigators (2019). Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 20(4), 494–503. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30896-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30896-9)
8. Bargellini, I., Bozzi, E., Cioni, R., Parentini, B., & Bartolozzi, C. (2011). Radiofrequency ablation of lung tumours. *Insights into imaging*, 2(5), 567–576. <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0110-7>
9. Basu, S., Hess, S., Nielsen Braad, P. E., Olsen, B. B., Inglev, S., & Høilund-Carlsen, P. F. (2014). The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET clinics*, 9(4), 355–v. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.07.006>
10. Baumann, M., Zips, D., & Appold, S. (2009). Radiotherapy of lung cancer: technology meets biology meets multidisciplinary. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 91(3), 279–281. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.05.001>
11. Beaton, L., Bandula, S., Gaze, M. N., & Sharma, R. A. (2019). How rapid advances in imaging are defining the future of precision radiation oncology. *British journal of cancer*, 120(8), 779–790. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0412-y>
12. Ben-Haim, S., & Ell, P. (2009). 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(1), 88–99. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.054205>
13. Bentzen, S. M., & Gregoire, V. (2011). Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Seminars in radiation oncology*, 21(2), 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2010.10.001>
14. Berger A. (2003). How does it work? Positron emission tomography. *BMJ (Clinical research ed.)*, 326(7404), 1449. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1449>

15. Berwouts, D., Olteanu, L. A., Duprez, F., Vercauteren, T., De Gersem, W., De Neve, W., Van de Wiele, C., & Madani, I. (2013). Three-phase adaptive dose-painting-by-numbers for head-and-neck cancer: initial results of the phase I clinical trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 107(3), 310–316. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.04.002>
16. Bettinardi, V., Picchio, M., Di Muzio, N., & Gilardi, M. C. (2012). Motion management in positron emission tomography/computed tomography for radiation treatment planning. *Seminars in nuclear medicine*, 42(5), 289–307. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2012.04.001>
17. Bhide, S. A., Newbold, K. L., Harrington, K. J., & Nutting, C. M. (2012). Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *The British journal of radiology*, 85(1013), 487–494. <https://doi.org/10.1259/bjr/85942136>
18. Bradley, J. D., Paulus, R., Komaki, R., Masters, G., Blumenschein, G., Schild, S., Bogart, J., Hu, C., Forster, K., Magliocco, A., Kavadi, V., Garces, Y. I., Narayan, S., Iyengar, P., Robinson, C., Wynn, R. B., Koprowski, C., Meng, J., Beitler, J., Gaur, R., ... Choy, H. (2015). Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The Lancet. Oncology*, 16(2), 187–199. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)
19. Brady, L. W., Heilmann, H. P., & Molls, M. (2006). *New technologies in radiation oncology* (Vol. 86). Berlin Heidelberg New York: Springer.
20. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
21. Brock, K. K., Mutic, S., McNutt, T. R., Li, H., & Kessler, M. L. (2017). Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Medical physics*, 44(7), e43–e76. <https://doi.org/10.1002/mp.12256>
22. Coffey, M., & Vaandering, A. (2010). Patient setup for PET/CT acquisition in radiotherapy planning. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 96(3), 298–301. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.07.020>
23. de Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A., Scholten, E. T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M. A., Lammers, J. J., Weenink, C., Yousaf-Khan, U., Horeweg, N., van 't Westeinde, S., Prokop, M., Mali, W. P., Mohamed Hoesein, F. A. A., van Ooijen, P. M. A.,

- Aerts, J. G. J. V., den Bakker, M. A., Thunnissen, E., Verschakelen, J., Vliegenthart, R., ... Oudkerk, M. (2020). Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *The New England journal of medicine*, 382(6), 503–513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
24. De Wever, W., Stroobants, S., Coolen, J., & Verschakelen, J. A. (2009). Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *The European respiratory journal*, 33(1), 201–212. <https://doi.org/10.1183/09031936.00035108>
25. Devic, S., Tomic, N., Faria, S., Menard, S., Lisbona, R., & Lehnert, S. (2010). Defining radiotherapy target volumes using 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography: still a Pandora's box?. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 78(5), 1555–1562. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.02.015>
26. Din, O. S., Harden, S. V., Hudson, E., Mohammed, N., Pemberton, L. S., Lester, J. F., Biswas, D., Magee, L., Tufail, A., Carruthers, R., Sheikh, G., Gilligan, D., & Hatton, M. Q. (2013). Accelerated hypo-fractionated radiotherapy for non small cell lung cancer: results from 4 UK centres. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 109(1), 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.07.014>
27. Dingemans, A. C., Hendriks, L. E. L., Berghmans, T., Levy, A., Hasan, B., Faivre-Finn, C., Giaj-Levra, M., Giaj-Levra, N., Girard, N., Greillier, L., Lantuéjoul, S., Edwards, J., O'Brien, M., Reck, M., Smit, E. F., Van Schil, P., Postmus, P. E., Ramella, S., Lievens, Y., Gago, M., ... Novello, S. (2019). Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 14(12), 2109–2119. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.025>
28. Dupuy, D. E., Zagoria, R. J., Akerley, W., Mayo-Smith, W. W., Kavanagh, P. V., & Safran, H. (2000). Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR. American journal of roentgenology*, 174(1), 57–59. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.1.1740057>
29. Esteller M. (2007). Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature reviews. Genetics*, 8(4), 286–298. <https://doi.org/10.1038/nrg2005>
30. Evans P. M. (2008). Anatomical imaging for radiotherapy. *Physics in medicine and biology*, 53(12), R151–R191. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/12/R01>
31. Everitt, S. J., Ball, D. L., Hicks, R. J., Callahan, J., Plumridge, N., Collins, M., Herschtal, A., Binns, D., Kron, T., Schneider, M., & MacManus, M. (2014). Differential (18)F-FDG and (18)F-FLT Uptake on Serial PET/CT Imaging Before and During Definitive Chemoradiation for

- Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 55(7), 1069–1074. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.131631>
32. Faivre-Finn, C., Snee, M., Ashcroft, L., Appel, W., Barlesi, F., Bhatnagar, A., Bezjak, A., Cardenal, F., Fournel, P., Harden, S., Le Pechoux, C., McMenemin, R., Mohammed, N., O'Brien, M., Pantarotto, J., Surmont, V., Van Meerbeeck, J. P., Woll, P. J., Lorigan, P., Blackhall, F., ... CONVERT Study Team (2017). Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet. Oncology*, 18(8), 1116–1125. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30318-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30318-2)
 33. Falcoz, P. E., Puyraveau, M., Thomas, P. A., Decaluwe, H., Hürtgen, M., Petersen, R. H., Hansen, H., Brunelli, A., & ESTS Database Committee and ESTS Minimally Invasive Interest Group (2016). Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 49(2), 602–609. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv154>
 34. Farwell, M. D., Pryma, D. A., & Mankoff, D. A. (2014). PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions. *Cancer*, 120(22), 3433–3445. <https://doi.org/10.1002/cncr.28860>
 35. Fletcher, J. W., Djulbegovic, B., Soares, H. P., Siegel, B. A., Lowe, V. J., Lyman, G. H., Coleman, R. E., Wahl, R., Paschold, J. C., Avril, N., Einhorn, L. H., Suh, W. W., Samson, D., Delbeke, D., Gorman, M., & Shields, A. F. (2008). Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 49(3), 480–508. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.047787>
 36. Forde, P. M., Kelly, R. J., & Brahmer, J. R. (2014). New strategies in lung cancer: translating immunotherapy into clinical practice. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 20(5), 1067–1073. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0731>
 37. GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr/today>
 38. Green, O. L., Henke, L. E., & Hugo, G. D. (2019). Practical Clinical Workflows for Online and Offline Adaptive Radiation Therapy. *Seminars in radiation oncology*, 29(3), 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.004>
 39. Grégoire, V., & Haustermans, K. (2009). Functional image-guided intensity modulated radiation therapy: integration of the tumour microenvironment in treatment planning. *European*

- journal of cancer (Oxford, England : 1990), 45 Suppl 1, 459–460.
[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(09\)70089-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(09)70089-9)
40. Gregory, D. L., Hicks, R. J., Hogg, A., Binns, D. S., Shum, P. L., Milner, A., Link, E., Ball, D. L., & Mac Manus, M. P. (2012). Effect of PET/CT on management of patients with non-small cell lung cancer: results of a prospective study with 5-year survival data. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(7), 1007–1015.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.111.099713>
 41. Grutters, J. P., Kessels, A. G., Pijls-Johannesma, M., De Ruyscher, D., Joore, M. A., & Lambin, P. (2010). Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 95(1), 32–40.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.08.003>
 42. Gupta, T., & Beriwal, S. (2010). PET/CT-guided radiation therapy planning: from present to the future. *Indian journal of cancer*, 47(2), 126–133. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.63000>
 43. Hamming-Vrieze, O., Navran, A., Al-Mamgani, A., & Vogel, W. V. (2018). Biological PET-guided adaptive radiotherapy for dose escalation in head and neck cancer: a systematic review. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...*, 62(4), 349–368.
<https://doi.org/10.23736/S1824-4785.18.03087-X>
 44. Haubner R. (2010). PET radiopharmaceuticals in radiation treatment planning - synthesis and biological characteristics. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 96(3), 280–287.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.07.022>
 45. Hellwig, D., Baum, R. P., & Kirsch, C. (2009). FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, 48(2), 59–N9.
 46. Horeweg, N., Scholten, E. T., de Jong, P. A., van der Aalst, C. M., Weenink, C., Lammers, J. W., Nackaerts, K., Vliegenthart, R., ten Haaf, K., Yousaf-Khan, U. A., Heuvelmans, M. A., Thunnissen, E., Oudkerk, M., Mali, W., & de Koning, H. J. (2014). Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *The Lancet. Oncology*, 15(12), 1342–1350.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70387-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70387-0)

47. Horn, L., Reck, M., & Spigel, D. R. (2016). The Future of Immunotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*, 21(8), 910–921. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0523>
48. Howlader, N., Forjaz, G., Mooradian, M. J., Meza, R., Kong, C. Y., Cronin, K. A., Mariotto, A. B., Lowy, D. R., & Feuer, E. J. (2020). The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *The New England journal of medicine*, 383(7), 640–649. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>
49. Idema, A. J., Hoffmann, A. L., Boogaarts, H. D., Troost, E. G., Wesseling, P., Heerschap, A., van der Graaf, W. T., Grotenhuis, J. A., & Oyen, W. J. (2012). 3'-Deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET-derived proliferative volume predicts overall survival in high-grade glioma patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(12), 1904–1910. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105544>
50. Iommelli, F., De Rosa, V., Terlizzi, C., Monti, M., Panico, M., Fonti, R., & Del Vecchio, S. (2018). Inositol Trisphosphate Receptor Type 3-mediated Enhancement of EGFR and MET Cotargeting Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer Detected by 18F-fluorothymidine. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(13), 3126–3136. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3657>
51. Jacob, V., Astner, S. T., Bundschuh, R. A., Busch, R., Souvatzoglou, M., Wendl, C., Kneschaurek, P., & Grosu, A. L. (2011). Evaluation of the SUV values calculation and 4D PET integration in the radiotherapy treatment planning system. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 98(3), 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.01.001>
52. Johann, D. J., Jr, Steliga, M., Shin, I. J., Yoon, D., Arnaoutakis, K., Hutchins, L., Liu, M., Liem, J., Walker, K., Pereira, A., Yang, M., Jeffus, S. K., Peterson, E., & Xu, J. (2018). Liquid biopsy and its role in an advanced clinical trial for lung cancer. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 243(3), 262–271. <https://doi.org/10.1177/1535370217750087>
53. Kim, J. S., Jeong, Y. J., Sohn, M. H., Jeong, H. J., Lim, S. T., Kim, D. W., Kwak, J. Y., & Yim, C. Y. (2012). Usefulness of F-18 FDG PET/CT in subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: disease extent and treatment response evaluation. *Radiology and oncology*, 46(4), 279–283. <https://doi.org/10.2478/v10019-012-0017-z>
54. Kitajima, K., Doi, H., Kanda, T. *et al.* Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol* **34**, 387–399 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11604-016-0546-2>

55. Kolodziejczyk, M., Kepka, L., Dziuk, M., Zawadzka, A., Szalus, N., Gizewska, A., &Bujko, K. (2011). 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 80(4), 1008–1014. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.018>
56. Kong F.P., Quarshie W.O., Bi N., Kapadia N., Vigneau F. (2012) Role of Radiation Therapy in Small Cell Lung Cancer (SCLC): analysis of SEER-17 Data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;84(3 Suppl.):S609–S610
57. Kong, F. M., Ten Haken, R. K., Schipper, M., Frey, K. A., Hayman, J., Gross, M., Ramnath, N., Hassan, K. A., Matuszak, M., Ritter, T., Bi, N., Wang, W., Orringer, M., Cease, K. B., Lawrence, T. S., &Kalemkerian, G. P. (2017). Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA oncology*, 3(10), 1358–1365. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0982>
58. Lapa, C., Nestle, U., Albert, N. L., Baues, C., Beer, A., Buck, A., Budach, V., Bütof, R., Combs, S. E., Derlin, T., Eiber, M., Fendler, W. P., Furth, C., Gani, C., Gkika, E., Grosu, A. L., Henkenberens, C., Ilhan, H., Löck, S., Marnitz-Schulze, S., ... ArbeitsgemeinschaftNuklearmedizin und Strahlentherapie der DEGRO und DGN (2021). Value of PET imaging for radiation therapy. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der DeutschenRontgengesellschaft ... [et al]*, 197(9), 1–23. <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01812-2>
59. Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O. U., Yang, Y. W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et biophysica acta*, 1856(2), 189–210. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>
60. Lencioni, R., Crocetti, L., Cioni, R., Suh, R., Glenn, D., Regge, D., Helmberger, T., Gillams, A. R., Frilling, A., Ambrogi, M., Bartolozzi, C., &Mussi, A. (2008). Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *The Lancet. Oncology*, 9(7), 621–628. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70155-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70155-4)
61. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., Chitale, D. A., Dacic, S., Giaccone, G., Jenkins, R. B., Kwiatkowski, D. J., Saldivar, J. S., Squire, J., Thunnissen, E., &Ladanyi, M. (2013). Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Archives*

- of pathology & laboratory medicine, 137(6), 828–860. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0720-OA>
62. Ling, C. C., Humm, J., Larson, S., Amols, H., Fuks, Z., Leibel, S., & Koutcher, J. A. (2000). Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 47(3), 551–560. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00467-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00467-3)
63. Mac Manus, M. P., Hicks, R. J., Matthews, J. P., Wirth, A., Rischin, D., & Ball, D. L. (2005). Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 49(1), 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.11.024>
64. MacManus, M., Nestle, U., Rosenzweig, K. E., Carrio, I., Messa, C., Belohlavek, O., Danna, M., Inoue, T., Deniaud-Alexandre, E., Schipani, S., Watanabe, N., Dondi, M., & Jeremic, B. (2009). Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 91(1), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.11.008>
65. MacManus, M., Nestle, U., Rosenzweig, K. E., Carrio, I., Messa, C., Belohlavek, O., Danna, M., Inoue, T., Deniaud-Alexandre, E., Schipani, S., Watanabe, N., Dondi, M., & Jeremic, B. (2009). Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 91(1), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.11.008>
66. Mah, K., Caldwell, C. B., Ung, Y. C., Danjoux, C. E., Balogh, J. M., Ganguli, S. N., Ehrlich, L. E., & Tirona, R. (2002). The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 52(2), 339–350. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01824-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01824-7)
67. Mankoff, D. A., Farwell, M. D., Clark, A. S., & Pryma, D. A. (2017). Making Molecular Imaging a Clinical Tool for Precision Oncology: A Review. *JAMA oncology*, 3(5), 695–701. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5084>
68. McKay, M. J., Taubman, K. L., Foroudi, F., Lee, S. T., & Scott, A. M. (2018). Molecular Imaging Using PET/CT for Radiation Therapy Planning for Adult Cancers: Current Status and Expanding Applications. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 102(4), 783–791. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.03.013>
69. Morgensztern, D., Du, L., Waqar, S. N., Patel, A., Samson, P., Devarakonda, S., Gao, F., Robinson, C. G., Bradley, J., Baggstrom, M., Masood, A., Govindan, R., & Puri, V. (2016).

- Adjuvant Chemotherapy for Patients with T2N0M0 NSCLC. *Journal of thoracic oncology* : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 11(10), 1729–1735. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.022>
70. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle, D. R., Adams, A. M., Berg, C. D., Black, W. C., Clapp, J. D., Fagerstrom, R. M., Gareen, I. F., Gatsonis, C., Marcus, P. M., & Sicks, J. D. (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*, 365(5), 395–409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
71. Nestle, U., Kremp, S., & Grosu, A. L. (2006). 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 81(2), 209–225. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.09.011>
72. Nestle, U., Kremp, S., Schaefer-Schuler, A., Sebastian-Welsch, C., Hellwig, D., Rube, C., & Kirsch, C. M. (2005). Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(8), 1342–1348.
73. Njeh C. F. (2008). Tumor delineation: The weakest link in the search for accuracy in radiotherapy. *Journal of medical physics*, 33(4), 136–140. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.44472>
74. Nooreldeen, R., & Bach, H. (2021). Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8661. <https://doi.org/10.3390/ijms22168661>
75. Nyman, J., Hallqvist, A., Lund, J. Å., Brustugun, O. T., Bergman, B., Bergström, P., Friesland, S., Lewensohn, R., Holmberg, E., & Lax, I. (2016). SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 121(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.015>
76. Paul, S., Lee, P. C., Mao, J., Isaacs, A. J., & Sedrakyan, A. (2016). Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 354, i3570. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3570>

77. Paz-Ares, L., & Corral, J. (2014). Treatment for early-stage lung cancer: what next?. *Lancet* (London, England), 383(9928), 1528–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60002-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60002-7)
78. Pennell, N. A., Arcila, M. E., Gandara, D. R., & West, H. (2019). Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 39, 531–542. https://doi.org/10.1200/EDBK_237863
79. Prestwich, R. J., Vaidyanathan, S., & Scarsbrook, A. F. (2015). Functional Imaging Biomarkers: Potential to Guide an Individualised Approach to Radiotherapy. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 27(10), 588–600. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.06.008>
80. Rebollo-Aguirre, A. C., Ramos-Font, C., Villegas Portero, R., Cook, G. J., Llamas Elvira, J. M., & Romero Tabares, A. (2010). Is FDG-PET suitable for evaluating neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer? Evidence with systematic review of the literature. *Journal of surgical oncology*, 101(6), 486–494. <https://doi.org/10.1002/jso.21525>
81. Sattler, B., Lee, J. A., Lonsdale, M., & Coche, E. (2010). PET/CT (and CT) instrumentation, image reconstruction and data transfer for radiotherapy planning. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 96(3), 288–297. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.07.009>
82. Sharma, P., Sharma, S., Singh, J., Saha, S., & Baranwal, V. K. (2016). Incidence of Lettuce mosaic virus in lettuce and its detection by polyclonal antibodies produced against recombinant coat protein expressed in *Escherichia coli*. *Journal of virological methods*, 230, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.01.014>
83. Shtivelman, E., Hensing, T., Simon, G. R., Dennis, P. A., Otterson, G. A., Bueno, R., & Salgia, R. (2014). Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. *Oncotarget*, 5(6), 1392–1433. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1891>
84. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
85. Sobue, T., Moriyama, N., Kaneko, M., Kusumoto, M., Kobayashi, T., Tsuchiya, R., Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Nagai, K., Nishiyama, H., Matsui, E., & Eguchi, K. (2002). Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20(4), 911–920. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.911>
86. Steenbakkers, R. J., Duppen, J. C., Fitton, I., Deurloo, K. E., Zijp, L. J., Comans, E. F., Uitterhoeve, A. L., Rodrigus, P. T., Kramer, G. W., Bussink, J., De Jaeger, K., Belderbos, J. S.,

- Nowak, P. J., van Herk, M., & Rasch, C. R. (2006). Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 64(2), 435–448. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.06.034>
87. Thorwarth, D., Beyer, T., Boellaard, R., de Ruyscher, D., Grgic, A., Lee, J. A., Pietrzyk, U., Sattler, B., Schaefer, A., van Elmpt, W., Vogel, W., Oyen, W. J., & Nestle, U. (2012). Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation therapy planning: technical aspects and recommendations on methodological approaches. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, 51(4), 140–153. <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0455-11-12>
88. Thorwarth, D., Geets, X., & Paiusco, M. (2010). Physical radiotherapy treatment planning based on functional PET/CT data. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 96(3), 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.07.012>
89. Timmerman, R., Paulus, R., Galvin, J., Michalski, J., Straube, W., Bradley, J., Fakiris, A., Bezjak, A., Videtic, G., Johnstone, D., Fowler, J., Gore, E., & Choy, H. (2010). Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*, 303(11), 1070–1076. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
90. Toyoda, Y., Nakayama, T., Kusunoki, Y., Iso, H., & Suzuki, T. (2008). Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *British journal of cancer*, 98(10), 1602–1607. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604351>
91. Turrisi, A. T., 3rd, Kim, K., Blum, R., Sause, W. T., Livingston, R. B., Komaki, R., Wagner, H., Aisner, S., & Johnson, D. H. (1999). Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England journal of medicine*, 340(4), 265–271. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901283400403>
92. Usman Ali, M., Miller, J., Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Kenny, M., Sherifali, D., & Raina, P. (2016). Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Preventivemedicine*, 89, 301–314. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.04.015>
93. Usmanij, E. A., de Geus-Oei, L. F., Troost, E. G., Peters-Bax, L., van der Heijden, E. H., Kaanders, J. H., Oyen, W. J., Schuurbiens, O. C., & Bussink, J. (2013). 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 54(9), 1528–1534. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.116921>

94. Vera, P., Thureau, S., Chaumet-Riffaud, P., Modzelewski, R., Bohn, P., Vermandel, M., Hapdey, S., Pallardy, A., Mahé, M. A., Lacombe, M., Boisselier, P., Guillemard, S., Olivier, P., Beckendorf, V., Salem, N., Charrier, N., Chajon, E., Devillers, A., Aide, N., Danhier, S., ... Dubray, B. (2017). Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by 18F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study). *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 58(7), 1045–1053. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.188367>
95. Verma, V., Choi, J. I., Sawant, A., Gullapalli, R. P., Chen, W., Alavi, A., & Simone, C. B., 2nd (2018). Use of PET and Other Functional Imaging to Guide Target Delineation in Radiation Oncology. *Seminars in radiation oncology*, 28(3), 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.02.001>
96. Verstegen, N. E., Oosterhuis, J. W., Palma, D. A., Rodrigues, G., Lagerwaard, F. J., van der Elst, A., Mollema, R., van Tets, W. F., Warner, A., Joosten, J. J., Amir, M. I., Haasbeek, C. J., Smit, E. F., Slotman, B. J., & Senan, S. (2013). Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(6), 1543–1548. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt026>
97. Vinod, S. K., Wai, E., Alexander, C., Tyldesley, S., & Murray, N. (2012). Stage III non-small-cell lung cancer: population-based patterns of treatment in British Columbia, Canada. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 7(7), 1155–1163. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824fea07>
98. Whitson, B. A., Groth, S. S., Duval, S. J., Swanson, S. J., & Maddaus, M. A. (2008). Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 86(6), 2008–2018. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.009>
99. Zappa, C., & Mousa, S. A. (2016). Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational lung cancer research*, 5(3), 288–300. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.06.07>
100. Zheng M. (2016). Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 25(3), 447–468. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>