

A tüdőrák modern sugárterápiája

BAJCSAY ANDRÁS¹, JÁNVÁRY ZSOLT LEVENTE¹, LADÁNYI KATALIN¹, PÓCZA TAMÁS¹, MAJOR TIBOR^{1,2}, POLGÁR CSABA^{1,2}

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, ²Semmelweis Egyetem Onkológiai Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Bajcsay András, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. Tel.: 0036 1 224 8600, e-mail: bajcsay@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2020. július 2.

Elfogadva:

2020. augusztus 3.

A megbetegedési és halálozási statisztikák élen járó tüdőrákok kezelésének egyik sarokköve a sugárkezelés. Az utóbbi évtizedekben ezen a diszciplínán belül is jelentős technikai fejlődésnek lehetünk tanúi. Az intenzitásmodulált és képvezérelt sugárkezelés (IMRT és IGRT), valamint a sztereotaxiás sugárkezelés (SBRT) technikai feltételei a hazai centrumokban is széleskörűen rendelkezésre állnak, melyek alkalmazása a mellkasi sugárterápiában is egyre inkább előtérbe kell, hogy kerüljön. A modern technikák alkalmazása a tüdőrák sugárkezelésében lehetővé teszi, hogy egyre több betegnél végezzünk gyógyszerekkel (kemo-, ill. immunterápiával) kombinált sugárkezelést és érthessünk el mind jobb klinikai eredményeket, ugyanakkor a mellékhatások előfordulási arányát csökkentjük. Jelen munkánkban ebbe a fejlődésbe adunk betekintést a tüdőrák különböző stádiumainak megfelelően. *Magy Onkol* 64:255–261, 2020

Kulcsszavak: tüdőrák, sugárterápia, modern technikák, SABRT, IMRT, IGRT

Lung cancer is known for its outstanding incidence and mortality rates. One of the cornerstones of the treatment of this disease is radiation therapy. A remarkable development was observed in this field through the latest decades. Intensity-modulated and image-guided radiotherapy (IMRT and IGRT) are now widely accessible in Hungarian centers, and should be increasingly applied in case of thoracic irradiations as well. Application of modern radiotherapy techniques in the treatment of lung cancer allows better clinical results and lower rates of side effects. In this work the authors give an overview of this above mentioned development regarding different clinical stages.

*Bajcsay A, Jánváry ZL, Ladányi K, Pócza T, Major T, Polgár C. Application of modern radiotherapy in lung cancer. *Magy Onkol* 64:255–261, 2020*

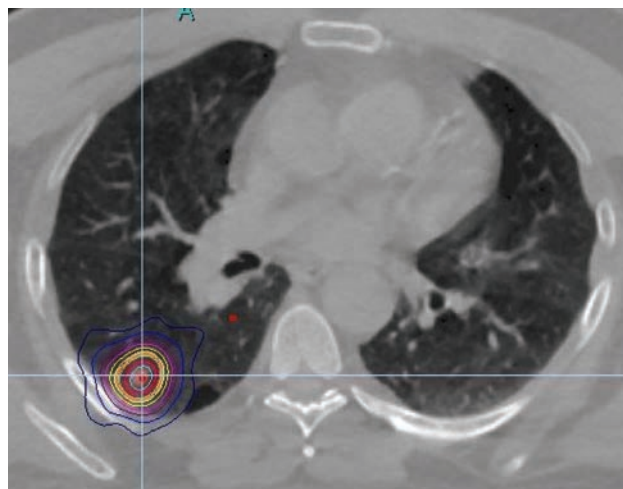
Keywords: lung cancer, radiotherapy, modern techniques, SABRT, IMRT, IGRT

BEVEZETÉS

Világviszonylatban és Magyarországon is köztudottan a tüdőrák vezeti a rosszindulatú daganatos halálozást (1). Ennek a betegségcsoportnak a kezelésében is kulcsfontosságú szerepet játszik a sugárkezelés, mind a kuratív, mind a palliatív ellátás keretében. Az elmúlt 2-3 évtized rohamos technikai fejlődése óriási lendületet adott a korai és pontos képalkotó diagnosztika és ennek kapcsán többek közt a sugárterápia terén is. Ennek köszönhetően számos olyan modern eljárás terjedt el, melyek a tüdőrák kezelésében is jelentős előrelépést jelentenek, ill. a túlélési eredményeket is javítják (2). Elterjedtek a CT-szimulátorok és a 4D-CT leképezés, pontosabb (CT-, MRI-, PET/CT fúziót felhasználó) besugárzástervezési algoritmusok állnak rendelkezésre, lehetővé vált a képvezérelt és intenzitásmodulált sugárkezelés (IGRT/IMRT), továbbá különböző légzőmozgást követő besugárzási technikák alkalmazhatók. A pontosabb célterület-meghatározás és a „real-time” (azaz valós időben) ellenőrzött beállítási módok célzottabb sugárkezelést tesznek lehetővé. Ezáltal nagyobb dózisok biztonságos leadása válik lehetővé, jobb épszöveti kímélet, vagyis kevesebb toxicitás mellett, így a kezelési eredmények is javulnak (3). Az újabb, korszerű sugárterápiás technikák egyre inkább hazánkban is a rutin napi gyakorlat részévé válnak, ezért időszerűn tekinteni, hogy ezek segítségével milyen lehetőségek nyíltak meg a tüdőrákok sugárterápiás ellátása terén, a betegség különböző stádiumaiban.

A KORAI, LOKALIZÁLT, ST. I/A1-II/A TÜDŐRÁK SUGÁRKEZELÉSE – SABRT MEGJELENÉSE ÉS TÉRHÓDÍTÁSA

A korai stádiumokban (T1a–2b N0 M0) felismert tüdőtumороk – mind a kissejtes, mind a nem kissejtes tüdőrákok – gold standard kezelése a műtét. Azonban ebben a betegcsoportban is van helye a sugárterápiának, az ún. SBRT formájában. Az extrakraniális sztereotaxiás sugárkezelésekre Magyarországon is széles körben használják az SBRT mozaikszót, amely az angol Stereotactic Body Radiation Therapy rövidítése. Ennek egy másik névváltozata az SABR(T), amely a Stereotactic Ablative Radiation (Therapy)-ból ered. Valamennyi elnevezés ugyanazt a kezelési formát takarja, melynek során nagyszámú álló vagy mozgó sugárnyalábbal, nagy pontossággal, nagy napi dózist adunk egy viszonylag kisméretű, koponyán kívüli céltérfogatra. A kezelés történhet lineáris gyorsítóval vagy kifejezetten sugársebészeti kezelésekre dedikált robotikus besugárzóval (CyberKnife). Ez utóbbi berendezés további előnye, hogy képes a légzőmozgás valós idejű térbeli követésére, így minimalizálva a károsított ép tüdőszövet térfogatát. Tulajdonképpen a legmodernebb sugárterápiás technológiai vívmányok, mint az intenzitásmodulálás, a képvezérelt kezelés (bővebben ld. a következő fejezetben) felhasználásával egy rendkívül pontos és koncentrált sugárkezelésről van szó (1. ábra). Az így leadott dózis biológiai („tumorroncoló”) hatása messze meghaladja a hagyományos sugárkezeléssel elérhetőket.



1. ÁBRA. Jobb alsó tüdőlebenyi daganat SABRT kezelési terve a 100%-30%-os dóziseloszlással. Jól látható, hogy a nagy dózisu terület szorosan körbeveszi a kezelendő célterületet és körülötte a dózis gyorsan, meredeken esik, így a környezetet minimális sugárterhelés éri

Az SBRT-kezelés legegységelműbb indikációja azoknál a korai stádiumú (T1a–2b N0 M0), nem kissejtes primer tüdőtumoros betegeknél jelenik meg, akiknél súlyos társbetegségek (COPD, rossz légzésfunkció, kardiális okok), ill. idős koruk miatt a műtét kontraindikált. Ugyanakkor korábban operált vagy regresszióba került tüdőtumor vagy egyéb szervből kiinduló rosszindulatú tumor szoliter intrapulmonális metasztázisa esetén vagy kisméretű hegrecidívánál is szóba jön ez a megközelítés, csakúgy, mint – szerencsére ritkán – a műtétet elutasító, egyébként operábilis, nyirokcsomó-negatív betegeknél.

A sugárérzékeny védendő szervek tumorhoz való közelsége korlátozhatja a leadható sugárdózis nagyságát: centrális elhelyezkedés esetén más séma ajánlott (alacsonyabb biológiaiileg effektív dózis), mint egy perifériás tumornál. Tüődaganatokban a legelterjedtebb sugárterápiás sémák (frakciószám × napi frakciódózis) a naponta adott 8×7,5 Gy és a másnaponta adott 3×18 Gy között változnak (BED: biológiaiileg effektív dózis 105–151 Gy között), leggyakoribb az 5×12 Gy frakcionálási séma alkalmazása, minden egymást követő munkanapon adva (4).

A primer tüdőrák SBRT kezelésével elért lokális progressziómentesség kiemelkedő. A nagyobb betegszámot feldolgozó tanulmányokban a 2 éves lokális daganatmentesség 64–96%, a 3 éves 52–95% között mozog, mindeközben a súlyos (≥Grade 3) mellékhatások aránya 0–3% (5–8). A teljes túlélés aránya 2 évnél 52–87%, 3 évnél 43–75% közötti. Nem kissejtes tüdőrákban az SBRT csaknem 14–30%-kal javítja a 3 éves teljes túlélést a konvencionális sugárkezeléshez képest (9, 10).

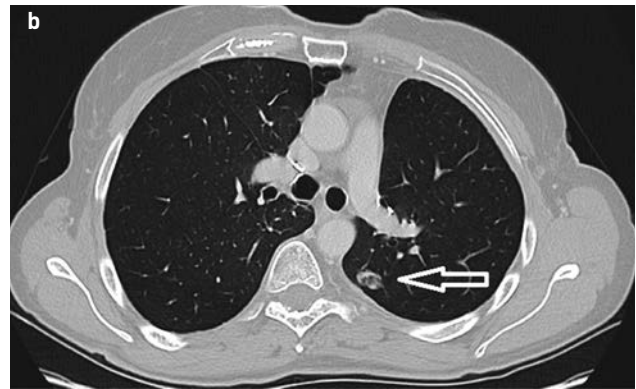
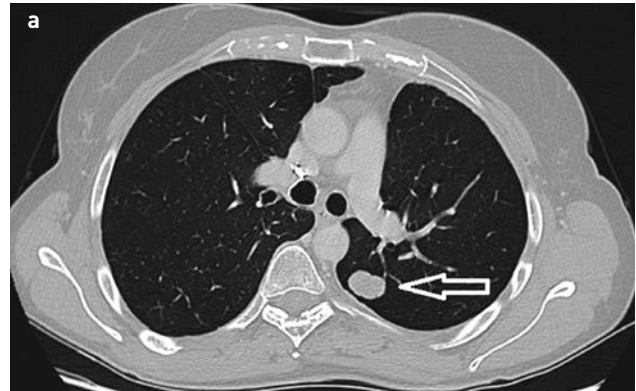
Mivel még a magas biológiai dózisu SBRT szöveti hatása is lassan, hónapok alatt jelentkezik, ezért a követési CT-ken hosszú ideig stagnálhat vagy csak minimális méretcsökkenést

mutathat a lézió egy hegesedő, zsugorodó vagy éppenséggel környező pneumonitiszes sugárreakciót mutató szövetmaradvány képében. Egyes esetekben azonban, főleg kisebb léziók esetén teljes, ill. csaknem teljes morfológiai regresszió is bekövetkezhet (2. ábra). Az SABRT-kezelés hazánkban is elérhető, és alkalmazása öröndetesen terjed, a korai stádiumokban eredményesen egészítve ki egymást a sebészeti ellátással. Saját anyagunkban 4 évvel az SABRT bevezetése után a helyi tumormentesség (LC) 91,6% és a teljes túlélés (OS) 60,3% volt (11).

A LOKÁLISAN, LOKOREGIONÁLISAN ELŐREHALADOTT, ST. II/B–III/C TÜDŐRÁK SUGÁRKEZELÉSE

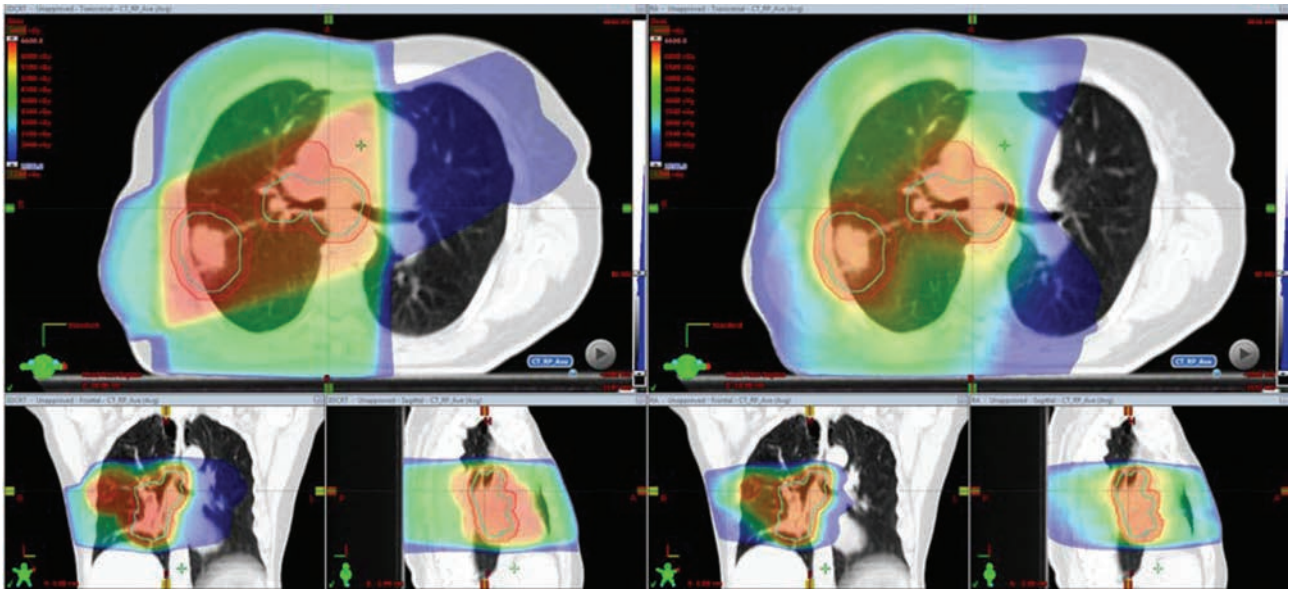
Lokálisan, lokoregionálisan kiterjedt betegségben (II/B–III/A stádiumokban) is törekedni kell a sebészeti megoldásra, akár kombinált neoadjuváns kezelést követően, akár posztoperatív ellátással kiegészített formában. Ha viszont műtét bármilyen okból nem lehetséges, ill. előrehaladottabb (St. III/B–C) betegségben a nem sebészi ellátások kerülnek előtérbe. Ennek keretében minden esetben alkalmazunk sugárkezelést, önállóan vagy gyógyszeres kezeléssel valamilyen formában kombinálva. Ezekben az esetekben leginkább kemo- és sugárterápiát alkalmazunk, lehetőség szerint egymással párhuzamosan, konkromittálva. A párhuzamos kezelés a szekvenciális adáshoz képest több mellékhatással járhat és gondosabb támogató ellátást igényel, de jobb eredményeket is ad. A jobb lokoregionális kontroll pedig szignifikáns előnyt eredményez, mind a tünetmentes túlélés szempontjából, mind a teljes túlélést illetően (12, 13). Természetesen nem minden betegnél végezhető konkromittál radio-kemoterápia (RKT), erre csak a betegek kb. 50%-a alkalmas (14, 15), elsősorban belgyógyászati okok miatt. Ugyanakkor közismert sajnálatos tény, hogy ennél a számnál hazánkban egyértelműen sokkal kevesebb konkromittál RKT történik tüdőrákban. Ezt valószínűleg csak a régi megszokások eredményezik. Egyre inkább törekedni kell arra, hogy ez az arány emelkedjen. Valószínűleg megfelelő betegirányítással, az onkoteam-konzíliumok során figyelmes betegszelekcióval, ill. gondos szupportációval ez elérhető. Ehhez a sugárterápiás szakma részéről, elsősorban a rohamosan fejlődő technikák hazai elterjedésének köszönhető, modern eljárások alkalmazásával járulhatunk hozzá. A modern besugárzási technikák alkalmazásával a radiogén mellékhatások csökkenthetők. Minek köszönhető ez?

Leszámítva a ritka sürgősségi, akut kezeléseket egy részét, ma már minden tüdőrákos beteg sugárkezelése CT-alapú besugárzástervezés alapján történik. A besugárzástervezési lépéseket szükség szerint CT-, PET/CT, MR-vizsgálatok felhasználásával végezhetjük. Fejlett, 3D/4D besugárzástervezést és sugárkezelést tudunk biztosítani. A diagnosztikus képanyagot egy, a kezelési pozícióban készített, tervezési („topometriás”) CT-vel összevetjük, ill. fuzionáljuk, ennek alapján tudjuk pontosan meghatározni a kezelendő és a védendő térfogatokat. A kezelendő céltérfogat kialakításánál az első lépés a makroszkópos tumor és



2. ÁBRA. 20 mm-es tüdő tumor sztereotaxiás sugárkezelés előtt (a); kifejezett regresszió a sztereotaxiás sugárkezelés után 3 hónappal (b)

nyirokcsomóáttétek berajzolása (gross tumor volume, GTV), majd a potenciális terjedés figyelembevételével ennek megnövelése az ún. klinikai céltérfogatra (clinical target volume, CTV). Az előírt dózissal ellátandó térfogat (ún. tervezési céltérfogat, planning target volume, PTV) meghatározásánál be kell számítani a napi betegfektetési eltérések miatt és a légzőmozgás miatt változó céltérfogathelyzetet is. A céltérfogat és a védendő szervek légzéssel kapcsolatos időbeli elmozdulásait 4D CT-vel tudjuk leképezni és figyelembe venni a besugárzástervezésnél. A biztonsági zónák a pontosabb tervezés és beállítás következtében csökkenthetők (16). Ezen túlmenően, figyelembe véve a tumor (céltérfogat) különböző időbeli mozgásait, változásait, annak követését is biztosíthatjuk. Ez passzív/aktív mozgási kompenzációs eljárások alkalmazása révén lehetséges (pl. rekeszmozgást csökkentő hasi kompressziós eszközök, tumormozgásokat leképező, számításba vevő ún. ITV-konceptió, légzéskövető, -kapuzó technikák). Az ITV (internal target volume) koncepció alkalmazása során egy olyan nagyobb, egyesített céltérfogatot hozunk létre a besugárzástervezés során, amely a légzőmozgás következtében változó helyzetű tumort a légzés minden fázisában magába foglalja. A légzéskapuzó („gating”) besugárzás során pedig magát a besugárzást vezérelhetjük úgy, hogy csak a légzés bizonyos fázisában



3. ÁBRA. Lokálisan előrehaladott tüdő tumor sugárkezelése esetén kialakuló dóziseloszlások hagyományos 3D konformális (bal oldal) és intenzitás-modulált forgóíves (jobb oldal) besugárzási technika használata esetén

történjen dózisleadás [17, 18]. Rendelkezésre állnak továbbá a védendő, ép szövetek dózis/volumen terhelési határértékei is [19]. A dóziskorlátokat és térfogati dózisterhelési adatokat a tervezőrendszerekbe beadva, a fejlett besugárzástervezési algoritmusok lehetővé teszik azok betartását, a pontos dóziseloszlás kiszámítását és a kezeléshez szükséges vezérlés precíz programozását. Ennek birtokában biztonságos sugárkezelés végezhető [20]. A besugárzást intenzitásmodulált (IMRT) sugárkezelési technikákkal, gyors forgóíves besugárzás útján tudjuk végrehajtani. A kezelést megfelelő képvezérelt (IGRT) technikával szükséges végezni, mint a besugárzó készülékbe integrált kilovoltos cone-beam CT (kV-CBCT), amellyel a légyszövet és a csontos anatómiai struktúrák is pontosan detektálhatók. A fenti két megoldás kombinálása (IMRT+IGRT) egyrésztől nagyobb biológiai dózisos biztonságosabb kiszolgáltatását is lehetővé teszi, másrésztől csökkenthető a radiogén mellékhatások (pl. pneumonitisz, özofagitisz) súlyossága és előfordulása. A kisebb toxicitás következtében így mód nyílik a sugárkezeléssel párhuzamosan történő szisztémás kezelések hozzáadására is [21]. Tapasztalható az a mások által is igazolt gyakorlat, hogy pl. az RKT kezelések egyik leginkább limitáló tényezője, a radiogén özofagitisz előfordulási aránya és súlyossága is csökken [22–24]. Kevesebb súlyos mellékhatással is biztonságosan kezelhetünk átlag 66/2 Gy (60–70 Gy) dózissal (3. ábra).

A tüdőrákok kezelésében nem annyira a konvencionális dózis eszkalációja, ill. az eltérő frakcionálási sémák hoztak javulást az eredményekben [25], hanem sokkal inkább a sugárkezelésnek a gyógyszeres kezelésekkal, a kemo- és immunterápiával való kombinálása [26, 27]. Amikor RKT-ről

beszélünk, szigorúan véve ez alatt a konkomittáló kezelési módot (tehát az egymással párhuzamosan, időben szinkron módon, egymással „konkurálva” adott kombinált kezelési formát) értjük, szemben a hagyományos „szendvics” kezelésekkal, vagyis amikor szekvenciálisan, időben egymástól elkülönítve, egymást követő sorrendiségben alkalmazunk kombinált gyógyszeres és sugaras kezeléseket. Az RKT során a sugárkezelést általában napi 1,8–2 Gy frakciókkal, összesen átlag 60 Gy (54–66 Gy) dózisban végezzük, a konkomittáló kemoterápiával kombinálva. A kemoterápia nem kissejtes tüdőrákoknál a saját gyakorlatunkban leginkább a „Tax-Ray” protokoll szerinti docetaxel-ciszplatin az 1. és 8. napon, valamint a 29. és 36. napon adva történik, ill. lehet a jól tolerálható heti paklitaxel-karboplatin sémát is alkalmazni [28]. Kissejtes tumornál a ciszplatin-etopozid sémát alkalmazzuk. A beteg paramétereit felmérve (biológiai kor, általános állapot, légzésfunkciós kapacitás, társbetegségek, a folyamat kiterjedése stb.) individuálisan dönthető el, hogy a kombinált kezelés során szekvenciális vagy konkomittáló radio-/kemoterápiát alkalmazunk. Ha a beteg ezek alapján (életkor, általános erőállapot, tápláltság, illetve fogyás, légzésfunkciós, labor- és besugárzási dózis/volumen értékek) a párhuzamos kezelésre alkalmas, akkor a legjobb rögtön azzal kezdeni, indukciós kezelés nélkül. A konkomittáló RKT-kezelést követően a konzolidációban pedig már immunterápia is mérlegelhető. Ha csak szekvenciális kezelésre van mód, akkor 2 ciklus kemoterápia után javasolt az irradiáció és utána a konzolidációs kezelés. De a jobb eredmény elérése érdekében mindenképpen törekedni kell a konkomittáló, párhuzamosan együtt adott kemo- és sugárterápia végzésére [29, 30].

Az RKT után ún. re-staging állapotfelmérés szükséges a további kezelés folytatásának mérlegelése céljából. Ez legtöbbször valamilyen gyógyszeres konzolidációs kezelés. A kemoterápiás konzolidációs ellátás azonban nem hozta meg a várt eredményeket. Az obszervációhoz képest a további kemoterápiák nem adtak érdemi túlélési előnyt, ill. a mellékhatásokat fokozták [31, 32]. Ezen a téren jelentős áttörést a hozzáadott konzolidációs immunterápia hozott. Az RKT-ra jól reagáló betegeknél az aktív onkoterápia egy konzolidációs immunterápiával folytatható. Ezzel mind a tünetmentes, mind a teljes túlélés jelentősen javul [33, 34]. Nem lehet eléggé hangsúlyozni az onkoteam által képviselt multidiszciplináris szemlélet fontosságát. Az RKT, ill. a sugárkezelés és az immunterápia kombinálása egy igazi reneszánszát élő modalitás. Már korábban voltak olyan megfigyelések, hogy a sugárkezelésnek a direkt helyi hatásán kívül valamilyen „távolhatása”, immunmodulációs hatása is lehet [35]. Az utóbbi évek során vált nyilvánvalóvá, hogy ezt a hatást kedvezően ki lehet használni a modern onkoterápiában. Meglepően kedvező eredmények váltak ismertté pl. immunterápiával kezelt betegeknél a sugárkezelést követően, a besugárzás helyétől különböző, távolabbi daganatos területeken is észlelt regresszió (abscopal effect, abszkopális vagyis a célterületen kívüli hatás) megfigyelése során [36]. Ezt követően egyre több kölcsönhatási mechanizmus került leírásra, miszerint a besugárzás a normális és különösen a daganatos szöveteken is ún. „immunogén vihart” idéz elő. Ez számos helyi és távoli reakciót indít be az immunválasz fokozódása révén [37]. Hasonlóan az immunterápiában is ismert autoimmun mellékhatások megjelenéséhez, a sugárkezeléssel való kombinált kezelésnél is előadódhatnak ugyanakkor különböző toxicitások. Meg kell találni a kedvező terápiás hatással járó egyensúlyokat. Ma még nem teljesen ismert a modalitások legkedvezőbb, pontos időzítése (timing), a kombinálás sorrendje (sequencing), ill. a legjobb besugárzási dózis/frakció paraméterek [38]. A további kutatások fognak tudni arra válaszolni, hogy milyen sorrendben és dózisban adva, milyen betegcsoportokban tudjuk optimálisan kihasználni a különböző kezelések szinergista hatását [39–42].

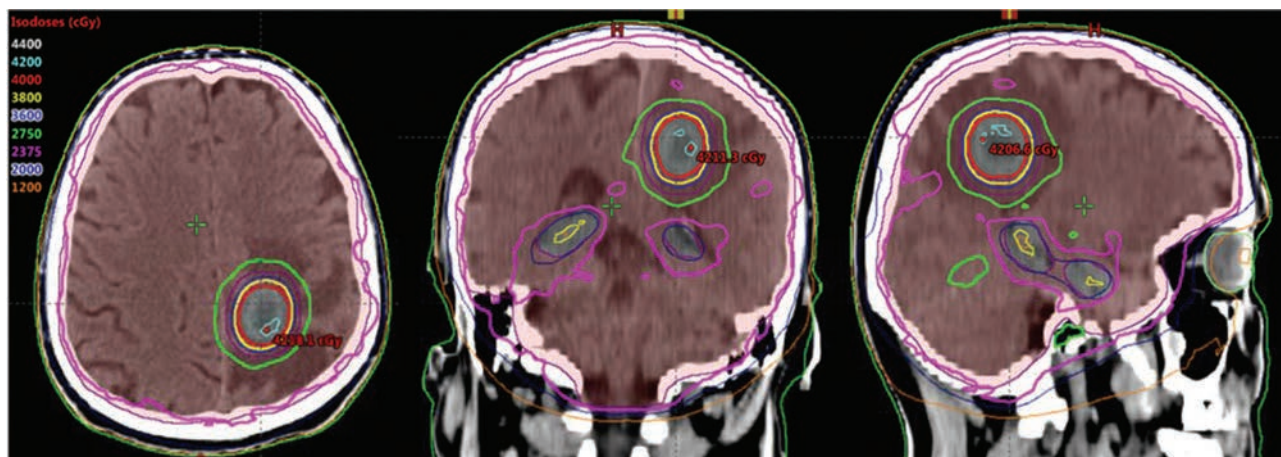
AZ ELŐREHALADOTT, TÁVOLI ÁTTÉTES, ST. IV/A-B TÜDŐRÁK SUGÁRKEZELÉSE

A modern sugárterápiás technikáknak köszönhetően a diszszeminált, IV. stádiumú betegség ellátási lehetőségei is bővültek. Szoliter vagy oligometasztatikus betegségnél, egyéni mérlegelés alapján, ebben a stádiumban is alkalmazhatunk SBRT-kezeléseket. Ugyanez vonatkozik néhány májáltétes, ill. mellékvese-áttétes esetre, valamint egyes esetekben intrapulmonális áttétekre is. Ezekben az esetekben definitív dózisokat alkalmazunk, mintegy a metasztazektómiát helyettesítve. Másrészt a kiterjedten áttétes betegségek palliatív sugárkezelését illetően, a teljesség igénye nélkül, megemlítünk néhányat, melyek gyakoriságuknál fogva talán kiemelkedő fontosságúak.

Az egyik leggyakoribb a csontáttét és az ezzel kapcsolatos fájdalmas területek sugárkezelése. A modern minőségbiztosítási követelményeknek megfelelően ezekben az esetekben is CT-tervezést alkalmazunk a legtöbb esetben. Ezzel körülírtabb, pontosabb kezelést biztosítunk, még a palliatív céllal, de effektíven dozírozott eseteknél is, legyen szó 10×3 Gy, 5×4 Gy vagy akár 1×8 Gy hipofrakcionált kezelési formáról.

Kiemelendő az agyi áttétek ellátása. Az alapbetegség lefolyási tendenciája és az agyi folyamat dinamikája alapján itt is onkoteam mérlegelése alapján indikálunk. Hagyományosan elterjedt a teljes agykoponya besugárzása (Whole Brain RadioTherapy, WBRT), illetve gyakran alkalmazott a sztereotaxiás sugársebészeti vagy frakcionált sugársebészeti eljárás (SRS, ill. fSRS, vagy inkább fSRT). A sugársebészeti beavatkozásokat ma már a legtöbb helyen non-invazív módon, célzókeret felhelyezése nélkül, maszkörgítéssel végezzük („frameless” technika). Ez lehetővé teszi a frakcionált sztereotaxiás sugársebészeti ellátást is. Ennek legmodernebb formája az első részben már részletezett robotkaros CyberKnife-kezelés. Ily módon lehetőségünk nyílik olyan, kritikus védendő területek közvetlen szomszédságában lévő elváltozások effektív sugárkezelésére is, mint pl. az agytörzs, látóideg, kiazma stb. közelében lévő tumorok. Az agyi sztereotaxiás kezeléseket természetesen végezhető a modern lineáris gyorsítókon is, ill. az egy ülésben végzett SRS eredetileg bevezetett technikája szerint gammakéssel is. A leggyakoribb agyi sztereotaxiás dózis-frakció sémák az 1×15–20 Gy kezeléstől a 3×7 Gy kezelésem át az 5×5–6 Gy alkalmazásáig terjednek.

Multiplex agyi áttétes esetekben teljes agyi sugárkezelést (is) alkalmazunk. A modern technikáknak köszönhetően ezeket a WBRT kezeléseket is CT-tervezetten, leginkább 3D-konformálisan végezzük. Ez a legtöbbször 10×3 Gy frakcionálást jelent. Újra és újra felvetődő kérdés azonban ezekben az esetekben az esetleges késői neurokognitív toxicitás problémája [43]. Bár a túlélési idők relatív rövidsége még gyakran elodázhhatja ezt a kérdést, a komplex ellátásnak köszönhetően egyre javuló túlélési eredmények következtében ez már a tüdőrákok agyi áttéteinek kezelésénél is egyre inkább létjogosulttá válik. Erre a problémára ad megoldást a memóriefunkciókért leginkább felelős hippocampuszrégiók védelme a sugárkezelés során. Ez a modern IMRT-technikákkal lehetséges, ún. HA-WBRT (hippocampal-avoidance) útján. Ennek során a teljes agyterület kellő dózisu ellátása mellett a hippocampális területeken a dózis csökkenthető. Még további fejlődési lehetőség a HA-WBRT mellett a standard dózis leadásának fokozása az áttétek területére való egyidejű, szimultán dóziskiemeléssel (SIB, szimultán integrált boost). Ezzel a technikával a hagyományos WBRT és a frakcionált sztereotaxiás boost besugárzás egyfajta kombinálását valósíthatjuk meg [4. ábra]. Gyógyszeres oldalról pedig mindehhez még a hozzáadott memantin szedésével járulhatunk hozzá a jobb memória és koncentráció funkciók megőrzéséhez [44].



4. ÁBRA. Intenzitásmodulált forgóíves technikával készült, szimultán integrált boost-tal és hipokampuszvédelemmel végzett teljesagykoponya-besugárzás tervezett dóziseloszlása

ÖSSZEFOGLALÁS

A tüdőrákos betegek ellátásánál is természetesen döntően meghatározó továbbra is a lehetőség szerinti radikális sebészeti daganattávolításra való törekvés. Ugyanakkor, emellett az utóbbi években a sugárterápia és a gyógyszeres kezelés (főleg az immunterápia) fejlődése forradalmi javulást indított a betegek túlélési eredményeit illetően. És bár egyelőre a tüdőrák gyógyíthatósága továbbra is meglehetősen kedvezőtlen, úgy tűnik, a közeljövőben a további technikai fejlődéseknek köszönhetően és a betegség biológiai

tulajdonságainak fokozottabb megismerése által, ebben a betegségben is jelentős előrelépésnek lehetünk tanúi [45]. Ennek a fejlődésnek szerves részét képezi a fejlett sugárterápiás technikák alkalmazása, melyek segítségével, a modern kezelésekhöz való jobb hozzáférés révén is, egyre több beteg kaphat kuratív intencióval sugárkezelést [46]. Ezért is egyre sürgetőbb kíváncsi, hogy ezeket a modern technikai lehetőségeket hazánkban is széles körben alkalmazzuk, lehetővé téve ezzel a betegség eredményesebb kezelését és a nemkívánatos mellékhatások elkerülését.

IRODALOM

1. Polgár Cs (szerk). Onkológia és sugárterápia. Semmelweis Kiadó, 2019
2. Cheng M, Jolly S, Quarshie WO, et al. Modern radiation further improves survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 288,670 patients. *J Cancer* 10:168–177, 2019
3. Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 11:115, 2016
4. Davis JN, Medbery C 3rd, Sharma S, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: clinical outcomes from a National Patient Registry. *J Radiat Oncol* 4:55–63, 2015
5. Wegner RE, Ahmed N, Hasan S, et al. SBRT for early stage lung cancer: outcomes from biopsy-proven and empirically treated lesions. *Lung Cancer Manag* 7:LMT01, 2018
6. Schanne DH, Nestle U, Allgäuer M, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located stage I NSCLC: a multicenter analysis. *Strahlenther Onkol* 191:125–132, 2015
7. Bahig H, Filion E, Vu T, et al. Excellent cancer outcomes following patient-adapted robotic lung SBRT but a case for caution in idiopathic pulmonary fibrosis. *Technol Cancer Res Treat* 14:667–676, 2015
8. January ZL, Jansen N, Baart V, et al. Clinical outcomes of 130 patients with primary and secondary lung tumors treated with cyberknife robotic stereotactic body radiotherapy. *Radiol Oncol* 51:178–186, 2017
9. Lanni TB Jr, Grills IS, Kestin L, et al. Stereotactic radiotherapy reduces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 34:494–498, 2011

10. von Reibnitz D, Shaikh F, Wu AJ, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) improves local control and overall survival compared to conventionally fractionated radiation for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol* 57:1567–1573, 2018
11. Bajcsay A, Jánváry ZsL, Lövey J, et al. Korai stádiumú tüdőrák légzőmozgást kompenzáló sugárkezelése a 3 fázisú ITV-tervezéstől a 4D/CT-alapú ITV koncepció Linac-SABRT-n át a CyberKnife légzőskövető besugárzásig – a technikai és klinikai adatok tükrében. *Magy Onkol* 63:142, 2019
12. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 17:473–483, 2006
13. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:2181–2190, 2010
14. De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M, et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol* 20:98–102, 2009
15. Sanders KJC, Hendriks LE, Troost EG, et al. Early weight loss during chemoradiotherapy has a detrimental impact on outcome in NSCLC. *J Thorac Oncol* 6:873–879, 2016
16. van Diessen JNA, Kwint M, Sonke JJ, et al. Safety and efficacy of reduced dose and margins to involved lymph node metastases in locally advanced NSCLC patients. *Radiation Oncol* 143:66–72, 2020
17. Pócsa T, Pesznyák Cs, Lövey J, et al. Légzőmozgást figyelembe vevő képalkotó protokollok alkalmazása korai stádiumú tüdődaganatos betegek besugárzástervezésénél. *Magy Onkol* 59:133–138, 2015

18. Szilágyi A, Pócza T, Polgár Cs, et al. Korai stádiumú tüdődaganatok kuratív sugárkezelése légzőmozgást figyelembe vevő technikával. *Magy Onkol* 60:314–319, 2016
19. Fleming C, Cagney DN, O’Keefe S, et al. Normal tissue considerations and dose–volume constraints in the moderately hypofractionated treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 119:423–431, 2016
20. Kisiván K, Miovecz Á, Gugyerás D, et al. Multimodális képalkotás tüdő- és hasi sztereotaxiás ablatív radioterápia során: a cine MRI-mérésektől a 3D/4D CBCT-n át a kezelés alatti kV-os képi verifikációig. *Magy Onkol* 63:116–124, 2019
21. Shrimali RK, Chakraborty S, Prasath S, et al. Impact of modern radiotherapy techniques on survival outcomes for unselected patients with large volume non-small cell lung cancer. *Br J Radiol* 92:20180928, 2019
22. Bitterman DS, Rawal B, Atkins KM, et al. Predictors of radiation esophagitis in locally advanced non-small cell lung cancer with modern radiation therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102[3 Suppl.]:E674–E675, 2018
23. Maráz A, Furák J, Varga Z, et al. Acute oesophageal toxicity related to paclitaxel-based concurrent chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 33:1737–1741, 2013
24. Maráz A, Furák J, Pálföldi R, et al. Roles of BCL-2 and MDR1 expression in the efficacy of paclitaxel-based lung cancer chemoradiation. *Anticancer Res* 31:1431–1436, 2011
25. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 124:1–10, 2017
26. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374:379–386, 2009
27. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 124:687–695, 2014
28. Csada E, Bajcsay A. A III-as stádiumú tüdőrák kemo-radioterápiája. *Med Thorac* 5:321–324, 2018
29. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(Suppl. 4):iv1–iv21, 2017
30. NCCN Guidelines Version 7. 2020 Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
31. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 33:2660–2666, 2015
32. Varol Y, Komurcuoglu B, Yılmaz U, et al. The effect of consolidation chemotherapy for LA-NSCLC patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *J Clin Anal Med* 8:142–146, 2017
33. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1928, 2017
34. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342–2350, 2018
35. Rodé I. Klinikai onkoradiológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest 1984
36. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366:925–931, 2012
37. Wirsdörfer F, de Leve S, Jendrosseck V. Combining radiotherapy and immunotherapy in lung cancer: Can we expect limitations due to altered normal tissue toxicity? *Int J Mol Sci* 20:24, 2019
38. Buchwald ZS, Wynne J, Nasti TH, et al. Radiation, immune checkpoint blockade and the abscopal effect: a critical review on timing, dose and fractionation. *Front Oncol* 8:612, 2018
39. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 6:75, 2018
40. Meng X, Feng R, Yang L, et al. The role of radiation oncology in immuno-oncology. *Oncologist* 24(Special Issue):S42–S52, 2019
41. Yang H, Jin T, Li M, et al. Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges. *Precis Clin Med* 2:57–70, 2019
42. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B, et al. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Ann Oncol* 30:1244–1253, 2019
43. Dobi Á, Fodor E, Maráz A, et al. Boost irradiation integrated to whole brain radiotherapy in the management of brain metastases. *Pathol Oncol Res* 26:149–157, 2020
44. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 38:1019–1029, 2020
45. Santini Blasco AE, Cortes CV, Arcuch VS, et al. Radiation therapy for non-small cell lung cancer in the twenty-first century. *Cancer Manag Ther* 2018. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76513>
46. Tumelty K, McAleese J, Rooney C, et al. Modern radiotherapy increases patient access to curative intent radiotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 13(10S):S1009–S1010, 2018