

# Radioterapijske metode u liječenju raka pluća

---

**Babić, Domagoj**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:282416>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-22**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



zir.nsk.hr



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

**Domagoj Babić**

**RADIOTERAPIJSKE METODE U LIJEČENJU RAKA PLUĆA**

**Završni rad**

Split, 2019.g.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

**Domagoj Babić**

**RADIOTERAPIJSKE METODE U LIJEČENJU RAKA PLUĆA**

**RADIOTHERAPY METHODS IN TREATMENT OF LUNG  
CANCER**

**Završni rad/ Bachelor's Thesis**

Mentor:

**Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.**

Split, 2019.g.

## **Zahvala**

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Tihani Boraska Jelavić na potpori, trudu i stručnom savjetovanju tijekom pisanja ovog završnog rada.

Također zahvaljujem i ostalim djelatnicima Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija, obitelji, kolegama i prijateljima za pomoć i podršku u ostvarenju cilja.

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Rak pluća – nastanak i podjela.....	1
1.1.1. Epidemiologija i etiologija bolesti .....	1
1.1.2. Histologija raka pluća.....	2
1.2. Klinička slika i dijagnostički postupci .....	3
1.2.1. Simptomi i znakovi .....	4
1.2.2. Laboratorijski nalazi.....	4
1.2.3. Bronhoskopija .....	4
1.2.4. Slikovna dijagnostika raka pluća .....	5
1.3. TNM klasifikacija i principi liječenja raka pluća.....	6
1.3.1. TNM klasifikacija .....	6
1.3.2. Principi liječenja.....	8
2. CILJ RADA.....	10
3. IZVORI PODATAKA I METODE.....	11
4. REZULTATI.....	12
4.1. Radioterapija u liječenju raka .....	12
4.1.1. Biološko djelovanje radioterapije .....	12
4.1.2. Nuspojave radioterapije.....	13
4.1.3. Tehnike radioterapije.....	13
4.2. Planiranje radioterapije.....	15
4.2.1. CT simulacija.....	15
4.2.2. Organi od rizika .....	18
4.2.3. Određivanje ciljnog volumena .....	19
4.2.4. Stvaranje izodoznog plana.....	20

4.3.	Radioterapijske tehnike kod raka pluća .....	21
4.3.1.	4D planiranje i gating studije .....	21
4.3.2.	Stereotaksijska tjelesna radioterapija (SBRT) .....	23
4.3.3.	Intenzitetno modulirana radioterapija .....	26
4.3.4.	Frakcioniranje .....	26
4.3.5.	Protonska terapija .....	28
4.3.6.	Profilaktička kranijalna iradijacija kod SCLC .....	29
4.3.7.	Postoperativna radioterapija kod NSCLC-a .....	30
5.	ZAKLJUČAK .....	31
6.	LITERATURA .....	32
7.	SAŽETCI .....	34
7.1.	Sažetak .....	34
7.2.	Summary .....	35
8.	ŽIVOTOPIS .....	36

# 1. UVOD

Rak pluća je najčešći karcinom u Republici Hrvatskoj, a pušenje je glavni etiološki čimbenik (1). Uvažavajući visoku incidenciju potrebne su učinkovite metode prevencije i rane dijagnostike ovih tumora, te stalni razvoj novih sistemskih i lokalnih oblika liječenja.

Radioterapija je jedna od najčešćih metoda liječenja zloćudnih novotvorina. Koristi se fotonskim ili čestičnim zračenjem visokih energija. Cilj radioterapije jest ozračivanje tumora sa što većom ukupnom dozom uz maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkiva.

Radioterapija je nezaobilazna metoda liječenja kako ranih tako i uznapredovalih stadija tumora pluća, s ciljevima u rasponu od izlječenja do palijacije simptoma. Obzirom na velike pomake ciljnih volumena u plućima uslijed disanja, planiranje i provođenje same radioterapije je zahtjevno i zahtijeva rad posvećenog i organiziranog medicinskog tima. U samom procesu radioterapije važna je uloga inženjera medicinske radiologije za koje je nužno poznavanje suvremenih tehnika planiranja, isporuke zračenja te praćenja pacijenata i pravovremenog uočavanja mogućih nuspojava radioterapije.

U ovom radu detaljno ću izložiti različite radioterapijske tehnike i indikacijska područja primjene radioterapije u liječenju raka pluća.

## 1.1. Rak pluća – nastanak i podjela

### 1.1.1. Epidemiologija i etiologija bolesti

Incidencija raka pluća na svjetskoj razini je izrazito zabrinjavajuća, u 2012.g. procijenjeno je da je 1,8 milijuna novih slučajeva ove bolesti zabilježeno, što bi označavalo 12,9% svih novonastalih karcinoma, a bolest sama za sobom vuče vrlo visoku smrtnost. To nam govori kako je rak pluća najčešći zloćudni tumor i najčešći uzrok smrti od svih malignih oboljenja zadnjih desetljeća (2).

Drugo istraživanje pokazalo je kako da je 2008.g. zabilježeno 1,38 milijuna smrti od raka pluća, što je približno 18% svih smrti uzrokovano malignim oboljenjem. Smrtnost od raka pluća ne razlikuje se pretjerano po regijama, 43% smrti se događa u razvijenijim zemljama, dok se razlike između spolova i njihovog odnosa prema smrtnosti od raka pluća reflektira u odnosu na konzumaciju cigareta u zadnjih 50 godina (3).

Postojanje korelacije između pušenja i nastanka raka pluća je neosporno, potvrđeno mnogima istraživanjima i projektima. Rizik od nastanka raka pluća proporcionalan je izloženosti i vremenu konzumacije duhanskih proizvoda. Također je dokazano da kada pušač prestane sa konzumacijom cigareta, kroz idućih petnaest godina rizik od nastanka pluća mu se smanji na skoro jednaku razinu kao i u nepušača (4).

Osim izlaganja nitrozaminima, policikličkim aromatskim ugljikohidratima i drugim spojevima iz duhanskoga dima, postoje i dodatni kancerogeni elementi koji mogu izazvati rak pluća, a oni se često nalaze u okruženju u kojem radimo. Radnici koji se na poslu susreću sa niklom, kromom, azbestom i sličnim elementima imaju veću mogućnost obolijevanja od raka pluća.

### **1.1.2. Histologija raka pluća**

Postoje dvije vrste klasifikacije raka pluća, na osnovu toga kako uočavamo njihove razlike. Jedna klasifikacija se temelji na njihovom molekularnom profilu, a druga razliku nalazi gledanjem tumorskih stanica pod mikroskopom i njihovoj histologiji.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2015.g. objavila posljednju službenu histološku klasifikaciju plućnih tumora, sa određenim preinakama u odnosu na prethodnu (5), slika 1.

Mikroskopski gledano rak pluća se dijeli na dvije osnovne grane:

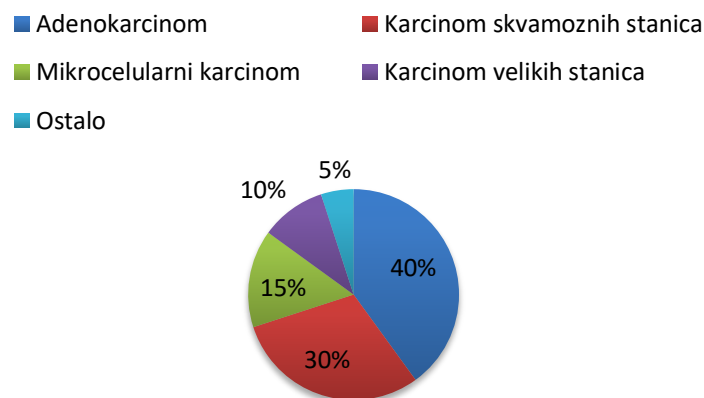
- a) Sitnostanični karcinom pluća („small cell lung cancer“, SCLC)
- b) Nesitnostanični karcinom pluća („non- small cell lung cancer“, NSCLC)



Rak pluća malih stanica zauzima 15% svih tumora pluća i smatra se najagresivnijim i najbrže rastućim tumorom pluća, a često se otkrije tek kada je metastazirao. Povezan je sa pušenjem u tolikoj mjeri da samo 1% ovih tumora se javlja u nepušača.

Nesitnostanični rak pluća zauzima nadomućnu većinu, u postotku od 85% novonastalih slučajeva, a sačinjen je od više podgrupa: adenokarcinomi, karcinom pločastih stanica, karcinom velikih stanica. Adenokarcinomi su najčešća vrsta NSCLC tumora i često se nalaze na perifernim dijelovima pluća, a za razliku od njih tumori velikih stanica koji se često nazivaju i nediferenciranim karcinomima su najrjeđi tip NSCLC-a. Drugi rjeđi tipovi tumora pluća su neuroendokrini tumori, karcinoid, atipični karcinoid i neuroendokrini karcinom. Također treba spomenuti adenoksvamozni rak - rijedak tumor sa lošom prognozom, te rak žlijezda slinovnica.

Česte su i plućne presadnice tumora drugih primarnih sijela koje sunajčešće kuglastog oblika i smještene su perifernim dijelovima pluća.



Slika 1. – Histološka klasifikacija raka pluća

## 1.2. Klinička slika i dijagnostički postupci

Iako su kašalj ili promjene u karakteru kašlja često prvi simptom ili znak bronhogenog karcinoma, rak pluća se ipak može manifestirati u širokoj lepezi simptoma. Stoga je potreban organiziran i detaljan pristup ukoliko se pojave neki od simptoma i znakova sumnjivih na rak pluća. Dijagnostički proces, uz opći fizikalni pregled i laboratorijske pretrage krvi, uobičajeno započinje posteriorno-anteriornom (PA) snimkom pluća na RTG uređaju i nastavlja se

daljnjom dijagnostičkom obradom - bronhoskopijom, CT-om prsišta i trbuha, te po procjeni PET/CT-om (pozitronska emisijska tomografija).

### **1.2.1. Simptomi i znakovi**

Kašalj kao posljedica iritacije bronha česti je simptom raka pluća, može biti produktivan i neproduktivan, a kod pušača je često zanemaren kao „pušački kašalj“. Hemoptiza kao posljedica poremećaja bronhijalne sluznice pojavljuje se u oko 40% bolesnika. Čujno i otežano disanje može biti vrlo sugestivan znak koji ukazuje na opstrukciju bronha. Bol u prsima može odražavati tumorsko zahvaćane pleure.

### **1.2.2. Laboratorijski nalazi**

Hematološki poremećaji su često vezani uz rak pluća, uglavnom se očituju u već podmakloj fazi bolesti, kada se rak već proširio ili u slučaju recidiva tumora. Ovi poremećaji mogu uključivati anemiju, leukoeritoblastozu, trombocitozu, leukopeniju ili abnormalnosti u koagulaciji krvi.

Mnoge biokemijske abnormalnosti u uskoj su korelaciji sa rakom pluća, iako nijedna nije baš specifična za sami karcinom, njihovo prepoznavanje bitno je za razumijevanje karcinoma. Serumski elektroliti i druge metaboličke abnormalnosti ukazuju na moguću organsku disfunkciju uzrokovanu metastazama. Pojava laktične acidoze može ukazivati na širenje metastaza na jetru, dok se povećanje alkalne fosfataze u serumu događa kod koštanih metastaza, također i hipo- i hiperkalcijemija su povezane s metastazama na kostima.

### **1.2.3. Bronhoskopija**

Otkrivanje i liječenje raka pluća u ranom stadiju očituje se višegodišnjim preživljenjem pacijenata. Prve tehnike bronhoskopije, poput bronhoskopije s bijelom svjetlošću, su davale dijagnostičke rezultate od samo 29% za tzv. *carcinoma in situ* i 69% za mikroinvazivne tumore. Stoga su se u narednim desetljećima razvile nove metode koje su osigurale bolje rezultate i dijagnostičku točnost (6).

Autofluorescentna bronhoskopija, uskopojasno snimanje, bronhovideoskopija s velikim uvećanjem i novije metode na bazi sonde danas pokazuju dosta dobre rezultate u

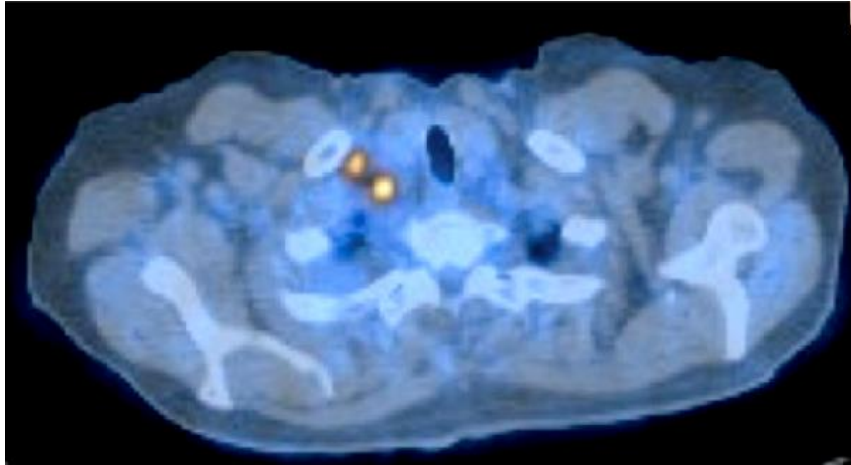
dijagnosticiranju karcinoma pluća u ranom stadiju i smatraju se najtočnijom metodom za dijagnostiku bolesti na području središnjih i distalnih sluznica dišnih putova.

#### 1.2.4. Slikovna dijagnostika raka pluća

Pri interpretacijama radioloških slika raka pluća, radiolog mora identificirati karcinom, pomoći pri određivanju stadija bolesti i ponekad odrediti funkcionalni dio pluća za daljnje liječenje. Primarni tumor na rentgenskim snimkama uglavnom je prikazan kao centralna ili periferna masa; infiltrativna, segmentalna; ili kao plućni izljev. Dok je većina karcinoma vidljiva na uobičajenoj radiografiji prsa, nekada je i potrebna dodatna fluoroskopija ili tomografija. Otkrivanje solitarnog plućnog čvora predstavlja određeni problem u diferencijalnoj dijagnozi, u određivanju njegove benignosti ili malignosti. Dokumentirana stabilnost čvora više od dvije godine može upućivati na to da je čvor benignan, a u pacijenata bez prijašnje dokumentacije, centralna, lamelarna ili difuzna kalcifikacija ukazuje na benignost. Uvođenjem kompjuterizirane tomografije u upotrebu došla je i mogućnost praćenja Hounsfieldovih jedinica na snimkama, te je tako uvideno da je donja granica gustoće benignog čvora između 160-200 HU, a sve lezije sa gustoćom ispod tih smatraju se neodređene između malignih i benignih i trebaju biti dalje evaluirane.

Određivanje stadija bolesti također je od iznimne važnosti radi mogućeg provođenja daljnjih povoljnijih izbora liječenja. CT, konvencionalna tomografija i PET; iako pobuđuju kontroverze oko svoje optimalne upotrebe, uveliko pomažu u određivanju proširenosti bolesti, kako na regionalne dijelove tako i na one distalne.

Upotreba PET/CT tehnike u obradi i liječenju pacijenata s rakom pluća je zadnjih godina u stalnom porastu. Posebnost PET/CT-a u kombiniranju funkcionalnih i anatomskih informacija omogućila je precizniji namještaj pacijenta i točnije informacije u klasifikaciji vrste i stadija tumora. Indikacije za PET/CT su morfološka i funkcionalna karakterizacija plućnih čvorova i masa, određivanje stadija bolesti i *skrining* za metastaze koje CT ne može otkriti. F18-fluorodeoksiglukoza (18F-FDG), kao najčešće korišteni radiofarmak, nam pruža informacije o biološkoj agresivnosti tumora i odgovarajućoj prognozi. Slika 2. prikazuje PET/CT snimku na kojoj se jasno ističu dva blago povećana supraklavikularna limfna čvora, sa sumnjom na malignost.



Slika 2. – PET/CT aksijalni presjek gornje torakalne aperture sa prikazom 2 metabolički aktivna limfna čvora desno supraklavikularno

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541763/>

### 1.3. TNM klasifikacija i principi liječenja raka pluća

#### 1.3.1. TNM klasifikacija

Određivanje stadija je ključna tehnika u određivanju preživljenja kao i mogućnosti liječenja pacijenata s karcinomom pluća. Smjernice za određivanje stadija tumora konstatno se mijenjaju kako sve više i više podataka biva otkriveno i dostupno. Od prve objave tijekom sedamdesetih godina 20. stoljeća do današnjeg osmog izdanja iz 2018.g. službene smjernice su prošle značajne promjene, ali očuvana je prvobitna ideja o TNM strukturi koja klasificira stadije na osnovu veličine tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i proširenosti metastaza.

- T-stupanj određen je veličinom primarnog tumora izmjenjenog u multiplanarnoj rekonstrukciji i njegovoj uključenosti u susjednu strukturu. Također T klasifikacija se odnosi i na proširenost tumora i zahvaćenost susjednih struktura istim. Njegovo postojanje, veličina i karakteristike objašnjeni su kroz Tablicu 1.

Tablica 1. – T-stadiji ovisni o karakteristikama i veličini tumora (7)

Tumor se ne može procijeniti	Tx
Nema primarnog tumora	T0
Carcinoma in situ	Tis
≤ 1 cm	T1a

$>1 \leq 2$ cm	T1b
$>2 \leq 3$ cm	T1c
Glavni bronh, opstruktivna atelektaza (parcijalna i cijela pluća), lokalna zahvaćenost dijafragme i invazija visceralne pleure	T2
$>3 \leq 4$ cm	T2a
$>4 \leq 5$ cm	T2b
Lokalna zahvaćeost prsnog zida i parijetalnog perikarda, te satelitskog čvora (isti lobus)	T3
$>5 \leq 7$ cm	T3
Invazija u medijastinum, dušnik, srce i velike krvne žile, jednjak, kralješke, karinu i rekurentni laringealni živac. Zahvaćenost satelitskog čvora (drugi lobus, isto pluće)	T4
$>7$ cm	T4

- Nodalni (N) stadij određuje tumorsku zahvaćenost regionalnih hilusnih i medijastinalnih čvorova. Njihova uključenost u dijagnostičku sliku može promjeniti prognostičku skupinu pacijenta. Kroz Tablicu 2. prikazan je opis N-stadija.

Tablica 2. – Širenje tumora kroz limfne čvorove (7)

Nx	Regionalni limfni čvorovi su neodređeni
N0	Nema metastaza na regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u ipsilateralom i/ili hilarnom i intrapulmonarnom limfnom čvoru
N2	Metastaze u ipsilateralom medijastinalnom i/ili subkarinalnom limfnom čvoru
N3	Metastaze u kontralateralnom medijastinalnom, kontralateralnom hilusnom, ipsilateralnom ili supraklavikularnom limfnom čvoru.

- M-stadij se definira prisutnošću metastaza izvan regionalnih limfnih čvorova. Ova klasifikacija može pomoći u definiranju grupe pacijenata za koje je prikladnija lokalna terapija umjesto sustavnog liječenja. Tablica 3. prikazuje M-stadije uvjetovane proširenošću metastaza.

Tablica 3. – klasifikacija M-stadija (7)

M0	Nema udaljenih metastaza
M1a	Odvojeni tumorski čvorovi, plućni ili perikardijalni izljev u kontralateralnom lobusu
M1b	Pojedinačna ekstratorakalna metastaza ili uključenje jednog udaljenog (neregionalnog) čvora
M1c	Višestruke ekstratorakalne metastaze u jednom ili nekoliko organa

### 1.3.2. Principi liječenja

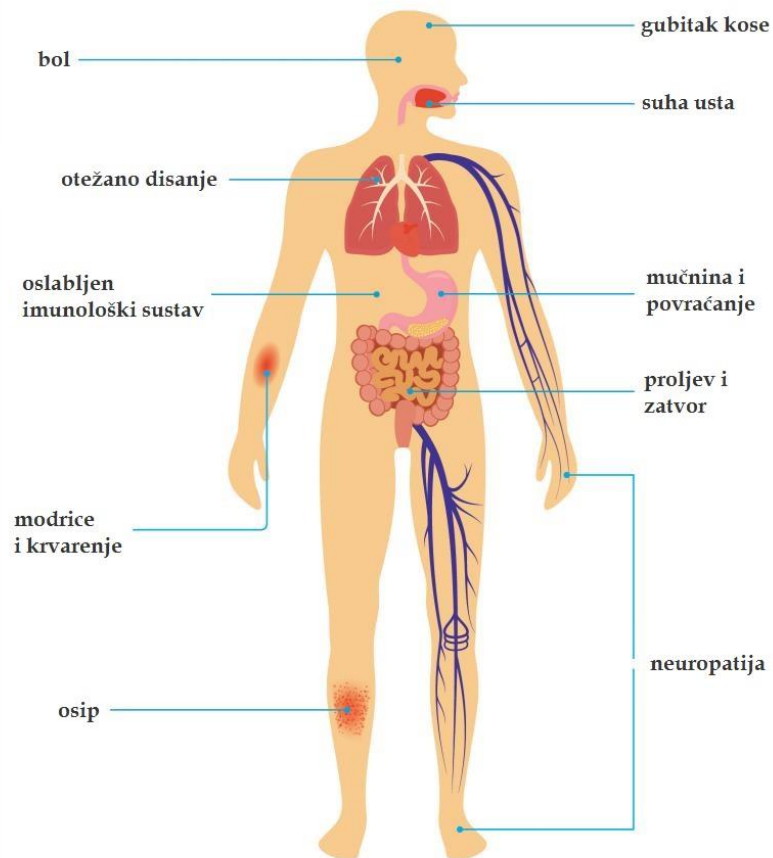
Kirurško liječenje je prvi izbor u terapiji nesitnostaničnog karcinoma pluća stadija I i II, te vrlo važan dio liječenja bolesti u stadiju IIIa. Standardna vrsta resekcije predstavlja odstranjenje lobusa zahvaćenog tumorom, iako još postoje dodatne metode pneumonektomije i segmentektomije koje ovise o zahvaćenosti plućnog parenhima. Pojavom tehnika videoasistirane torakoskopije (VATS) i robotizirane kirurgije došlo se bliže ostvarenju ciljeva smanjene smrtnosti kroz manje invazivne pristupe i što manje resekcije zdravog plućnog tkiva (8).

Pacijenti s uznapredovalim nesitnostaničnim karcinomom pluća se u sklopu sustavnog liječenja liječe kemoterapijom, ciljanim terapijama i imuoterapijom. Tijek i ishod liječenja ovise o karakteristikama pacijenta (demografski čimbenici, povijest bolesti i sl.), histologiji i molekularnoj karakteristici tumora. U obliku kemoterapije pacijenti primaju određene lijekove koji uništavaju tumorske stanice, zaustavljaju njihov rast i razmnožavanje. Posebnost ovih lijekova je u tome što za razliku od radioterapije imaju sustavno djelovanje. Naime osim na tumor posebice djeluju i na zdrave stanice u tijelu koje se brzo dijele, te stvaraju razne nuspojave. Kemoterapija se može također primjenjivati i kao dodatak kirurškom zahvatu i/ili zračenju (adjuvantna kemoterapija), sa svrhom ubijanja preostalih stanica u tijelu. Ciljano liječenje zasniva se na primjeni „pametnih“ lijekova, u koje ubrajamo monoklonska protutijela, inhibitore rasta i terapiju protiv stvaranja tumorskih krvnih žila. Navedena terapija u manjoj ili većoj mjeri zahvaća samo tumorske stanice, te samim time pacijenti imaju i mnogo blaže nuspojave. Slika 3. nam prikazuje nuspojave koje mogu biti uzrokovane sustavnim liječenjem raka, posebice kemoterapijom.

Radioterapija je vrsta terapije onkoloških bolesnika koja s ionizirajućim zračenjem ciljano djeluje na tumorsko tkivo. To je proces u kojem samoj iradijaciji prethodi čitav niz priprema

u sklopu planiranja iste. Visoko-energetsko zračenje se odvija na linearnom akceleratoru, gdje se tumor tretira snopom zračenja pod raznim kutovima i načinima eksponiranja, sve u ovisnosti o kojoj je tehnici riječ. Predajom doze tkivu postiže se direktno i indirektno oštećenje genetskog materijala u stanicama (DNA), te se na taj način ograničava njihova diobena sposobnost.

### Nuspojave KEMOTERAPIJE



Slika 3. – slikovni prikaz nuspojava uzrokovanih kemoterapijskim liječenjem

Izvor: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323485.php>

## **2. CILJ RADA**

Tema ovoga rada je opisati osnove same bolesti raka pluća i njenu dijagnostiku, te predstaviti proces pripreme za radioterapiju, planiranja na raznim simulatorima i isporuku doze na linearnom akceleratoru. Cilj rada je opisati razvoj planiranja radioterapije, od klasičnog rentgenskog do suvremenog 4D planiranja uz pomoć kompjuterizirane tomografije (CT). Također svrha rada je opisati i prikazati mogućnosti raznih tehnika isporuke radijacijske doze prema ciljanom organu, te istaknuti njihove prednosti i mane.



### 3. IZVORI PODATAKA I METODE

Pri pisanju ovoga rada u svrhu pronalaženja informacija i podataka ključnih za ovaj rad pretražio sam meni dostupnu stručnu literaturu. Koristio sam se ponajprije dostupnim online izdanjima knjiga na temu radioterapije i raka pluća, te tiskanim knjigama o kliničkoj onkologiji i radioterapiji. Uz to sam se koristio i izvornim i preglednim znanstvenim radovima koji su objavljeni i javno dostupni u nekoj od arhiva sa slobodnim pristupom. Također sam pretraživao javno dostupne baze podataka koje su mi koristile pri opisivanju epidemiologije raka pluća u Republici Hrvatskoj i na globalnoj razini. Javno objavljene podatke za maksimalnu apsorbiranu dozu organa od rizika pri radioterapiji sam koristio iz posljednjeg izdanja smjernica američkog udruženja za liječenje raka, National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Podatke koje sam naveo u tablicama o TNM klasifikaciji stadija raka pluća sam pronašao u javno objavljenim znanstvenim radovima na tu temu. Rezultate istraživanja, meta-analiza i sustavnih pregleda sam također koristio iz potpuno dostupnih znanstvenih radova u nekoj od biomedicinskih *online* arhiva.

## **4. REZULTATI**

### **4.1. Radioterapija u liječenju raka**

#### **4.1.1. Biološko djelovanje radioterapije**

Radioterapija označava primjenu ionizirajućeg zračenja u svrhu uništenja tumorskog tkiva. Ionizacija kao visokoenergetsko zračenje oštećuje genetski materijal stanica (DNA) i tako ograničava ili onemogućuje njihovu sposobnost daljnjeg dijeljenja. Iako radijacija oštećuje normalne kao i stanice raka, cilj radioterapije je dati maksimalnu dozu zračenja abnormalnim stanicama raka, a maksimalno poštediti zdravo tkivo. Zdrave stanice se uglavnom oporave puno brže i vrate u funkcionalno stanje nego tumorske stanice budući da tumorske stanice nisu toliko učinkovite u samooporavku uzorkovanom zračenjem.

Biološko djelovanje zračenja na DNA stanice očituje se na dva osnovna načina:

- Direktno oštećenje kada gdje radijacija direktno pogađa i oštećuje molekulu DNA. Oštećenje može uzrokovati lom oba lanca DNA, koje je nepopravljivo i odgovorno za više smrti tumorskih stanica od oštećenja samo jednog lanca DNA.
- Indirektno oštećenje, gdje ionizacija vode u tkivu stvara slobodne radikale koji stupaju u interakciju s molekulom DNA i uzrokuju oštećenje iste, što na kraju može dovesti do smrti stanice.

Radioterapija kao i većina drugih tretmana borbe protiv raka, postiže svoj terapijski učinak uzrokujući različite vrste stanične smrti (apoptoza, mitotička smrt, nekroza, autofagija). Radijacija ne ubija stanice tumora odmah pri ozračenju, nego zahtjeva dane i tjedne uzastopnih ponavljanja treatmenta prije nego li stanice počnu odumirati. Stoga učinak radioterapije pratimo u tjednima i mjesecima nakon završetka zračenja (9).

Kako su stanice u razdoblju diobe znatno osjetljivije, a karakteristika tumorskih stanica je češća dioba, tako su one osjetljivije na ionizirajuće zračenje, tj. radiosenzibilnije. Njihova radiosenzitivnost ovisi i o fazi staničnog diobenog ciklusa, pa je tako najviša u fazama G2 i M, a dok je najmanja u S fazi istog tog ciklusa.

#### **4.1.2. Nuspojave radioterapije**

Zračenje mijenja ciljna tkiva, a i tkiva kroz koja prolazi, stoga je potrebno obratiti pozornost na posebno osjetljiva tkiva. Takve promjene mogu se dogoditi odmah ili nakon određenog vremena. Usavršavanjem radioterapijskih uređaja i tehnika zadnjih desetljeća se smanjila učestalost i težina neželjenih posljedica, ali se one ne mogu se u potpunosti izbjeći.

Nuspojave radioterapije mogu se podijeliti u akutne, subakutne i kasne.

- Akutne nuspojave su česte, rijetko ozbiljne i obično su samoograničavajuće. Uglavnom se javljaju na površini kože ili sluznica. Akutne nuspojave obično traju 1 ili 2 tjedna nakon završetka terapije.
- Subakutne nuspojave se javljaju od drugog tjedna do kraja trećeg mjeseca nakon radioterapije. Ove vrste nuspojava su povezane s pokretanjem citokinske kaskade i posljedičnog oštećenja ciljnih organa.
- Kasni učinci radioterapije (iza šest ili više mjeseci) manifestiraju se fibrozom ili njenim reakcijama, pojavom fistula ili trajnim organskim oštećenjem. Primjeri kasnih oštećenja su postradijacijski mijelitis, nekroza mozga ili opstrukcija crijeva. Kao konačna ili najgora moguća nuspojava je i mogućnost razvoja sekundarnog tumora u polju zračenja (10).

#### **4.1.3. Tehnike radioterapije**

Postoje dva načina isporuke terapijskog zračenja prema ciljanom tkivu; vanjska primjena ili teleradioterapija je isporuka visoke doze kroz snopove zračenja prema tijelu pacijenta. Druga vrsta isporuke je postavljanje izvora zračenja unutar tijela pacijenta, to se naziva brahiradioterapija, a koristi se uglavnom u ginekološkim terapijama, liječenju raka prostate ali i palijativnom liječenju endoluminalnih tumora smještenih u gornjoj probavnoj cijevi ili dišnim putevima. Ovisno o načinu isporuke količine doze i ciljnog mjesta, u radioterapiji se razvilo nekoliko tehnika koje pomažu što preciznijoj isporuci doze zračenja.

Frakcioniranje kao jedna od osnovnih načina isporuke zračenja temelji se na različitim radiobiološkim svojstvima tumora i normalnog tkiva. Ova vrsta zračenja povećava prednost preživljenja normalnog tkiva u odnosu na tumorsko, temeljeno na tome da se normalno tkivo

brže oporavlja od tumorskog. Danas tipičan režim terapije sastoji se od dnevnih frakcija od 1.8 – 2 Gy kroz nekoliko tjedana.

#### **4.1.3.1. Tehnike uvjetovane tehnološkim napretkom**

Tehnološki napredak koji uključuje nove načine prikaza, bolji softver, jača računala, te novi sustav isporuke doze naprednim linearnim akceleratorima omogućili su razvoj novih tehnika radioterapije.

Dvodimenzionalna (2D) terapija zračenjem temeljena na pravokutnim poljima rentgenskih uređaja zamijenjena je trodimenzionalnom (3D) radioterapijom, nazvanoj 3D konformalna radioterapija (3D-CRT). Utemeljena je na CT uređaju koji omogućuje lakšu lokalizaciju tumora i jednostavnije određivanje željenog volumena tkiva koji želimo ozračiti terapijskom dozom, „planning target volume“ (PTV-a).

IMRT tehnika (*Intensity modulated radiotherapy*) omogućuje liječniku da stvara doze zračenja nepravilnog oblika kako bi zaobišao zdrava tkiva, ali da idalje odgovaraju obliku tumora. IMRT je ponajprije omogućen razvojem softvera za inverzno planiranje i računala s kontroliranom modulacijom intenziteta višestrukih zračenja tijekom tretmana.

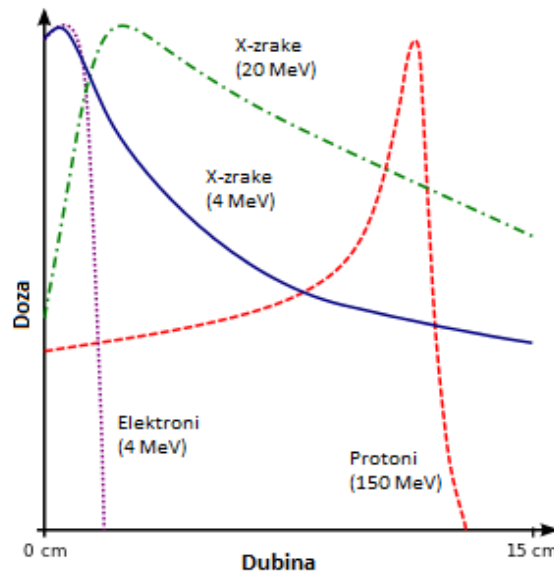
Kako granice tretiranja postaju sve uže i sve se manje razlikuju, mogućnost da se propusti tumorsko tkivo uslijed kretanja organa ili grešaka u namještaju je sve veća. Kada su kritične strukture blizu tumora, čak i mala greška u namještaju može dovesti do ozračenja zdravog tkiva. IGRT (*Image guided radiotherapy*) tehnika dopušta otkrivanje takvih pogrešaka informacijama dobivenim tijekom snimanja prije radioterapije, što omogućuje korekciju namještaja pacijenta.

Sve ove tehnike omogućile su razvoj stereotaksijske tjelesne radioterapije, SBRT-a (*Stereotactic body radiotherapy*) koji precizno isporučuje vrlo visoke pojedinačne doze zračenja u samo nekoliko frakcija kako bi smanjio male, dobro definirane tumore bilo gdje u tijelu. Zbog visoke doze okolno zdravo tkivo oko tumora vjerojatno će biti oštećeno, ali ono je vrlo malo te je i samim time toksičnost vrlo mala.

#### **4.1.3.2. Čestično zračenje**

Uz već dobro poznato i opisano x i gamma zračenje, postoji druga grupacija zračenja koja također ima vrlo važnu ulogu u liječenju. Zračenje elektronskim snopovima se koristi dosta

često i glavna im je primjena u liječenju tumora blizu površine kože, jer ne prodiru duboko u tkiva. Protonsko zračenje je noviji oblik u radioterapiji i može ponuditi bolju raspodjelu doze zahvaljujući jedinstvenom profilu apsorpcije u tkivima, poznatom kao *Braggov pik*, tj. da se maksimalna doza zračenja isporučuje tek na određenoj dubini, čime su pošteđena sva tkiva na putu do tumora u tijelu. Neutronske zračenje je također letalnije od fotonskog zračenja, ali se vrlo rijetko primjenjuje zbog poteškoća u nastanku kao i izgradnje takvih postrojenja za obradu. Slika 4. prikazuje prodornost fotonskog i čestičnog zračenja.



Slika 4. – Prikaz odnosa prodornosti fotonskog i čestičnog zračenja

Izvor: [https://en.wikipedia.org/wiki/Particle\\_therapy](https://en.wikipedia.org/wiki/Particle_therapy)

## 4.2. Planiranje radioterapije

### 4.2.1. CT simulacija

Prije svake terapije bilo radio- ili neke druge, od iznimne je važnosti napraviti dobar plan, a taj plan je najlakše uraditi ukoliko ispred sebe imamo pravu i realnu sliku cilja te terapije. Uspostavom kompjuterizirane tomografije i njezine upotrebe kao CT simulatora sa upravo ulogom predodžbe željenog tkiva iznimno je se olakšao put do što boljeg rezultata liječenja u radioterapiji. Danas u cijelom procesu radioterapije, prvi ozbiljniji koraci su upravo stvaranje slike na CT simulatoru, gdje pacijent, u ovisnosti od organa od interesa, zauzima određeni

položaj. Ovakav CT je blago modificiran u odnosu na dijagnostički CT, koristi ravni stol koji odgovara stolu na linearnom akceleratoru jer položaj pacijenta treba ostati identičan, ima veći gentry zbog imobilizacijske opreme na pacijentu, te koristi i dodatne lasere kako bi se odredio izocentar.

Kod terapije raka pluća pacijenti na simulatoru leže ravno na leđima sa rukama iznad glave, dodatnu stabilnost dobijamo sa imobilizacijskim uređajima, potporom za ruke i noge i držača za ruke. Također kod pacijenta sa rakom na apeksima pluća postoji opcija sa spuštenim rukama niz tijelo, kako bi se terapija vršila kroz gornji dio pluća ili kroz regije ramena. Dodatna fiksacija primjenjuje se još kod liječenja sitnostaničnog karcinoma pluća, naime ukoliko je pacijent kandidat za profilaktičku kranijalnu iradiaciju potrebna je i dodatna fiksacija glave sa imobilizacijskom maskom. CT simulacija također se može vršiti i uz upotrebu i.v. kontrasta kao sredstva za što bolje razlikovanje organa i samim time isticanja tumora.

Tijekom CT simulacije najprije se odredi referentna točka, tj. izocentar koji se dobije na presjeku zidnih i stropnih lasera, najčešće to bude negdje na sredini sternuma, jer se to mjesto smatra najstabilnijim uzimajući u obzir pacijentovo disanje i kretanje kože, te se na to mjesto postavi olovna oznaka. Zatim se obavi brza CT snimka, te se radi na tome da se pacijenta postavi u simetričan položaj. Zatim se postave i dvije bočne olovne oznake na istoj kraniokaudalnoj ravnini, potom se snimanje nastavlja s instrukcijama pacijentu da plitko diše. Oznake su vidljive na predstojećim CT snimkama i služe za označavanje referentnih lokacija na CT snimkama koje se ne moraju uvijek podudarati sa ciljnim volumenom. Nakon što je CT snimanje završeno, pacijent se označi markerima ili trajnom tetovažom na pozicijama navednih olovnih oznaka, prema kojima se kasnije određuje identičan pacijentov položaj na linearnom akceleratoru. Slika 5. prikazuje CT simulator.



Slika 5. – CT simulator

Izvor: <https://sussex-cancer-centre.org.uk/index.php/ctsimulator/>

#### **4.2.1.1. 4D-CT simulacija**

Osim normalne CT simulacije, napretkom tehnologije i uviđanjem artefakata uzrokovanih respiratornim gibanjem, razvila se i u upotrebu uvela 4D – CT simulacija, opcija s ciljem procjene respiratornog gibanja za pacijente s karcinomom pluća. Tijekom same simulacije pacijenti su postavljeni i imobilizirani na sličan način kao i kod prethodno objašnjene CT simulacije.

Pri praćenju disanja CT soba mora biti opremljena sa respiratornim monitoring sustavom, koji se sastoji od dvije kutije sa refleksijskim markerima, infracrvenom kamerom i odgovarajućim softverom. Kutija se obično stavi na vrh pacijentovog trbuha, gdje je najveća respiratorna kretanja, a kamera se montira na kraj stola i kreće se zajedno s njim. Respiratorna kretanja se mjeri u realnom vremenu i *online*, te je povezana s podacima sa CT-a, tako je svaka CT slika povezana s određenom fazom respiratornog ciklusa.

#### **4.2.1.2. PET/CT simulacija**

Emisijska pozitronska tomografija u kombinaciji sa CT-om se sve više koristi kao važan modalitet za procjenu lezija u plućima, praćenja razvoja bolesti i liječenja, te zbog toga se danas u mnogim klinikama koristi za simulaciju i planiranje liječenja. Kao i kod prethodnih tehnika simulacije, način imobilizacije i položaja na simulatoru je gotovo identičan. Nakon stavljanja pacijenta na uređaj radiološki tehnolog napravi brzi CT snimak koji će se koristiti za korekciju PET atenuacije, potom slijedi PET akvizicija. CT snimke koje su urađene za korekciju PET atenuacije se rekonstruiraju u svrhu radioterapije te se sklapaju sa PET

snimkama. U planiranju radioterapije plućnih karcinoma, ova tehnika je vrlo korisna u razlikovanju atelektaze pluća od intratumorskih heterogenosti kod NSCLC, te ima visoku specifičnost i osjetljivost za identificiranje pozitivnih limfnih čvorova. Najveći problem koji prati ovu tehniku od početaka je nepoklapanje PET i CT snimaka zbog razlike u položaju tkiva uzrokovanog disanjem. Razvojem PET/CT sustava došlo je i do kombinacije sa 4D – CT-om koji je kao već provjerena metoda minimizirao artefakte i neslaganja u konačnoj slici (11).

#### **4.2.2. Organi od rizika**

Radioterapija kod raka pluća jest zahtjevna obzirom na posebnost anatomije prsišta te izraženu radiosenzitivnost plućnog parenhima zbog čega su doze tolerancije zdravog tkiva niske, te je samim tim ograničen terapijski omjer (omjer učinkovitosti liječenja tumora i vjerojatnosti izazivanja značajne toksičnosti zdravih tkiva). Dizajniranje polja zračenja koji mogu doći do tumora okruženog velikim volumenom zdravog plućnog tkiva je izazovno, uz to kritične strukture poput medijastinuma, srca, jednjaka i leđne moždine su često veoma blizu i susjedno ciljanom tumoru. Zbog toga rizik od oštećenja tkiva i potencijalne smrtnosti predstavlja veliku brigu za onkologe koji liječe rak pluća.

Stoga je nužno odrediti tzv. „organe od rizika“, tj. zdravo tkivo koje je u neposrednom riziku od radijacijskog snopa pri tretiranju tumorskog tkiva. Na snimci pluća, koju dobijemo na CT simulatoru, o crtamo zdravo plućno tkivo (ono koje nije zahvaćeno tumorom), jednjak, srce, leđnu moždinu, jetru i bubrege, ukoliko su uključeni u radijacijska polja. O crtavanje se radi softverski, gdje se svakom organskom tkivu pridruži određena boja kako bi daljnje planiranje i snalaženje bilo lakše. Organi mogu biti označeni tijekom slobodnog disanja („*free-breathing*“ snimka), ukoliko se radi o konvencionalnom CT-u ili u određenoj fazi 4D – CT slike. Tijekom 4D-CT simulacije srednje-ekspiracijska snimka pokazuje realističniju približnost anatomije i raspodjele doze, dok ekspiracijska faza daje oštrije slike bez artefakata i čak konzervativniju raspodjelu doze za pluća nego druge faze 4D – CT ciklusa.

Oboja pluća moraju biti konturirana, iako mogu biti označena odvojeno, moraju se smatrati kao jedna struktura kod maksimalne apsorbirane doze. Što se tiče maksimalne doze koju zdravo tkivo smije primiti, određena je u odnosu prema volumenu tkiva. Tablica 4. prikazuje dopuštenu apsorbiranu dozu za organe od rizika (12).



Tablica 4. – Dopuštena doza za organe od rizika kod radioterapije raka pluća (12)

Organ	Apsorbirana doza
Leđna moždina	Maksimalna doza $\leq 50$ Gy
Zdravo plućno tkivo	Srednja doza $\leq 20$ Gy; $V_{20} \leq 35-40\%$
Srce	Srednja doza $\leq 20$ Gy; $V_{50} \leq 25\%$
Jednjak	Srednja doza $\leq 34$ Gy; $V_{60} \leq 17\%$
Brahijalni plexus	Srednja doza $\leq 69$ Gy

### 4.2.3. Određivanje ciljnog volumena

*The international Commission on Radiation Units (ICRU)* je 1993.g. objavila službeni dokument pod nazivom *Report No. 50* tj. smjernice za određivanje margina tumora. Prema njima veličina tumora je podijeljena u kategorije uvjetovane širenjem tumora.

GTV (*Gross Tumor Volume*) kao osnova svakog ciljnog volumena predstavlja tumorsko tkivo bazirano na slikovnim informacijama dobivenim na CT-u ili PET-CT-u. FDG-PET pomaže pri kategoriziranju sumnjivih mediastinalnih i hilusnih limfnih čvorova te razlikovanju benignog pneumotoraksa od malignih tvorbi.

CTV (*Clinical Tumor Volume*) je prošireni oblik GTV-a, margine se šire uvjetovano vrstom karcinoma, tako pločasti karcinom ima CTV veći u odnosu na GTV za 6 mm, dok za adenokarcinom ide do 8 mm, za ostale histološke oblike margine nisu jasno određene, ali se u praksi uzima 8 mm. Ta proširenja su potrebna da se prekrije čitava tumorska masa i njeni mikroskopski izdanci sa točnošću od 95%. Ukoliko su uključeni i neki limfni čvorovi njihove CTV granice se povećavaju za također 8 mm, iako su neka istraživanja pokazala da mikroskopske granice idu od 0.5 do 8.9 mm, s prosjekom od 3.2 mm. Također CTV granice se mogu i ručno umanjiti ukoliko postoji čvrsto uvjerenje da bolest mikroskopski ne postoji u određenoj regiji.

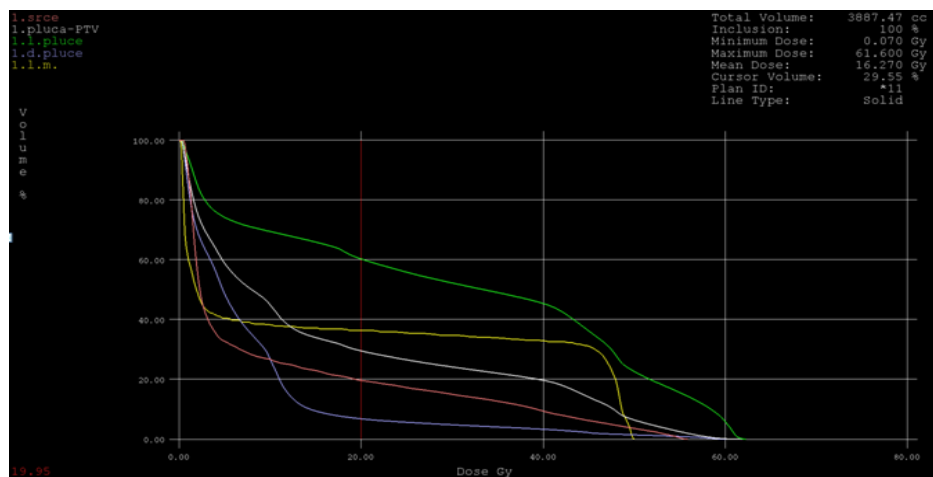
ITV (*Internal Tumor Volume*) je pojam koji je uveden naknadno od strane ICRU-a, a označava respiratorne ili neke druge intrafrakcijske kretnje margina tumora i CTV. Također se predstavlja i kao IGTV + 8mm, gdje je IGTV (*Internal Gross Tumor Volume*) zapravo GTV kroz svoju kretnju tijekom disanja.

PTV (*Planning Tumor Volume*) je definiran kao CTV sa marginama uvećanim za greške namještaja i kretnje. Iako se svakog pacijenta tijekom radioterapije postavi u isti položaj sa istim imobilizacijskim sredstvima, pokazalo se da se u frakcioniranju *dan za dan* javlja greška od 7mm, koja se ne smije zanemariti te je stoga obuhvaćena marginama. Ukoliko se svaki dan radi namještaj uz pomoć tehnika za slikovno navođenje, kao npr. *Cone beam CT* (CBCT), greška se smanji na 3mm.

#### 4.2.4. Stvaranje izodoznog plana

Nakon odrađene CT – ili simulacije na nekom drugom uređaju dobiveni skenovi se dalje šalju na obradu u svrhu izrade plana. Medicinski fizičar potom određuje položaj i veličinu polja koje će obuhvatiti radijacijskim snopom, te tu radioterapiju simulira na računalu i tako stvara izodozni plan. Pri izradi plana medicinski fizičar koristi nekoliko imaginarnih fotonskih snopova velikih energija, koji dolaze iz različitih kutova i obuhvaćaju ciljni volumen u njegovom punom 3D obliku. Plan mora biti postavljen tako da ciljni volumen primi što veću dozu, pri tom 95% PTV-a mora dobiti minimalno 95% planirane doze, a zdravo tkivo mora biti pošteđeno i unutar već unaprijed određenih doznih granica.

Oblikovanje polja zračenja u kojem prevladava zadana doza je vrlo detaljan zadatak, a kada tome dodamo i činjenicu da okolne strukture moraju biti pošteđene dobivamo nimalo lagan posao. Ali napretkom tehnologije i razvojem novih ideja medicinski fizičar je dobio mogućnost lakše manipulacije fotonskih snopova i oblikovanja polja. Tako da se danas polje oblikuje recimo olovnim blokovima i *multileaf collimator*-om, a snop modificira uz pomoć kompenzatora, klinova i parcijalnih blokova. Konačna uspostava plana se potom najlakše očituje, a ujedno i provjerava kroz tzv. dozno-volumni histogram (DVH, *Dose Volume Histogram*), tj. grafički prikaz odnosa zastupljenosti doze, volumena tumora i okolnog tkiva koje je zahvaćeno snopom. Slika 6. pokazuje primjer dozno-volumnog histograma u planiranju raka pluća.



Slika 6. – DVH plana radioterapije pluća

Izvor: Boban M, Tumorski volumen, ciljni volumen, ozračeni volumen i organi od rizika.

Nastavni materijali, Powerpoint prezentacija. Pristupljeno: 1.6.2019.g.

### 4.3. Radioterapijske tehnike kod raka pluća

#### 4.3.1. 4D planiranje i gating studije

Radioterapija je ključna tehnika u liječenju raka pluća i potrebna je za liječenje približno 40% pacijenata s ovom bolešću. Loš rezultat radioterapije raka pluća može biti uzrokovan od strane 3 glavna čimbenika:

1. Promašaj ciljnog volumena, uglavnom zbog lošeg plana zračenja ili loše urađene CT simulacije.
2. Kretanje tumora, naročito kod raka pluća jer zbog disanja tumor je lako promašiti i ozračiti zdravo tkivo.
3. Neadekvatna radijacijska doza

Radioterapija raka pluća se razvijala od dvodimenzionalnog (2D) liječenja, preko 3D konformalnog, do danas 4D radioterapije koja u obzir uzima i disanje i samo kretanje organa uzrokovano istim.

#### **4.3.1.1. Trodimenzionalno planiranje**

Kada je 3D tehnika došla u uporabu, došla je s jednim ciljem, a to je povećanje dostavljene doze ciljanom tkivu i minimiziranje iste normalnom tkivu. To se upravo postiže raznim prednostima koje ona ima u odnosu na 2D tehniku: bolje razgraničenje zdravog tkiva, segmentacija i prikaz slike, točan izračun predate doze, te sposobnost manipuliranja snopom. Nakon što je pacijent imobiliziran i stavljen na CT simulator, onkolog potom lakše može razgraničiti tumor, naglasiti zdrava tkiva i slično, a dodatna prednost CT-a je i kombinacija sa pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), koja također pomaže pri lakšem uočavanju i lokalizaciji tumora

#### **4.3.1.2. Pojava 4D tehnike**

Jedna velika prepreka u razgraničavanju tumora od zdravog tkiva je disanjem uzrokovani pomak među frakcijama ili jednostavno intrafrakcionalno kretanje tumora. Takve kretanje zahtjevaju povećanje terapijskog volumena kako bi se prekrilo tumor u svim fazama inspirija/ekspirija. Razvojem višeslojnog (*multislice*) detektora i brže rekonstrukcije slike, postalo je moguće snimati pacijente kako oni dišu u realnom vremenu. Nakon što se pacijent snimi u svim fazama disanja i nakon što se obavi rekonstrukcija, računalo posloži sve te slike i stvori pokretnu 4D snimku tumora pri disanju. Radijacija je potom bazirana na putu tumorske kretanje ili na zadržavanju daha u potpunom inspiriju ili ekspiriju, pri čemu se najčešće bira ekspirij kao opcija, jer je trajanje najduže i najčešći je dio respiratornog ciklusa.

Iznimno važan dio faznih *gated* studija se naziva *gate* ili *gated window*, a to je zapravo određena faza dišnog ciklusa kada će radijacijski snop biti aktiviran. Najčešće je *gated window* određen za fazu disanja gdje će tumorska kretanja biti najmanja, a to je opet faza ekspirija. S druge strane tijekom izdisaja volumen pluća je najmanji, što potencijalno može dovesti do dozimetrijskog oštećenja zdravih organa, a ujedno je i vrijeme same radioterapije produženo tako da pažljivo treba odabrati pacijente koji će imati koristi od ove tehnike, što govori i podatak kako se smanjenje PTV-a od 50% postiže u manje od 15% bolesnika (13).

#### **4.3.1.3. Četverodimenzijско (4D) planiranje radioterapije raka pluća**

4D – CT kao opcija je poželjan za procjenu tumorske kretanje i individualiziranje ciljnog volumena i njegovih margina, ali ukoliko 4D – CT nije moguć koristi se i spiralni CT ili CT sa produženim vremenom (spori CT). Svaka terapija treba se provoditi sa pacijentom u istom položaju, zato se koriste razna imobilizacijska pomagala koja ograničavaju pokrete unutar 7 mm (za pluća npr. *vac loc bag*, *T – bar* i sl.). Pacijentu prije svake 4D radioterapije treba

procijeniti regularnost disanja, kapacitet zadržavanja daha i druge mogućnosti i na osnovu toga odrediti koja mu od tehnika isporuke doze najviše odgovara:

1. *Breath-hold* (najtočnija tehnika, za pacijente koji su u mogućnosti izvršiti je)
2. *Respiratory gating*
3. *Free breathing*
4. Plitko disanje s abdominalnom kompresijom
5. Kombinacije više tehnika

Prva tehnika je zapravo pionir 4D radioterapije, ova tehnika limitira respiracijske pomake na određene volumene i samim time ograničava i pomake dijafragme na 5mm, umjesto na 10-15 mm. Zahtijeva veliku suradljivost pacijenata koji mogu zadržati dah bar petnaestak sekundi. Pacijenti sa slabom plućnom funkcijom nisu u mogućnosti izvršiti ovu tehniku, a također i disanje im je neregularno, tako da u ponavljajućim postupcima ne bi dobili isti rezultat. Kod njih se primjenjuje tehnika *slobodnog disanja*. Za tumore sa kretnjom manjom od 5mm dovoljno je jednostavno proširenje margina ciljnog volumena i koristi se tehnika normalnog disanja. No za pacijente sa kretnjom tumora većom od 1 cm primjenjuje se samo individualizirano proširenje margina ciljnog volumena.

#### **4.3.2. Stereotaksijska tjelesna radioterapija (SBRT)**

Bolesnici sa ranim stadijem nesitnostaničnog karcinoma pluća (NSCLC) koji zbog plućne, srčane funkcije ili nekih drugih uvjeta ne mogu biti podvrgnuti operaciji, trebaju u obzir uzeti terapiju zračenjem. Konvencionalna frakcionirana radioterapija (60-66 Gy u 1,8- ili 2,0 Gy frakcijama) kod ovakvih bolesnika s bolešću u fazi I ili II rezultira sa 5-godišnjom lokalnom kontrolom od 30-50% i ukupnom stopom preživljenja od 10-30%. Zbog toga što NSCLC u ranoj fazi nije sustavna bolest (u trenutku dijagnoze) i zbog toga što je lokalna kontrola bolesti loša nakon konvencionalne radioterapije, istraživanja idu u smjeru da za povećanje preživljenja treba staviti veći naglasak na lokalno uništenje tumora (13).

Trodimenzionalna konformalna radioterapija i hipofrakcionirana stereotaksijska radioterapija omogućuju precizno ciljanje i isporuku doze. Suvremena trodimenzionalna konformalna radioterapija, između ostalog, može poboljšati konačni klinički ishod u odnosu na konvencionalnu 2D radioterapiju. SBRT za rak pluća integrira elemente 3D-CRT sa sustavima za liječenje tumora u pokretu i za smanjenje pogrešaka u namještaju korištenjem

IGRT tehnika. Ovi sustavi omogućuju smanjenje zračenog volumena, značajno olakšavaju hipofrakcionaciju, povećavaju dnevne doze, a ujedno smanjuju ukupno vrijeme terapije. Dakle, SBRT kombiniranjem višestrukih kutova zračenja postiže oštrije gradijente doze, visoku preciznost lokalizacije i visoke doze po frakciji za ekstrakranijalne lokalizacije. Ovaj pristup donosi visoku razinu *biološke efektivne doze* (BED) na ciljni volumen, pri tom minimizirajući toksičnost po zdravo tkivo, što je u principu i cilj cijele radioterapije.

Što se tiče opreme za provođenje SBRT-a, klasični linearni akcelerator sa *C-lukom* opremljen sa Electronic Portal Imaging Device (EPID) i 10 milimetarskim višelisnim kolimatorom (MLC) smatra se nedovoljnim. Preporučenim se smatra isti taj linearni akcelerator sa unaprjeđenim slikovnim navođenjem, visokorezolucijskim MLC (<10 mm) i također unaprjeđenom mehaničkom preciznošću. Obvezan dio svake SBRT tehnike je 4D kompjuterizirana tomografija za praćenje kretanja pri disanju, višelisni kolimator (<10 mm) je preporučen kao najbolji odabir, dok su ostali dodatci opcionalni. Slika 7. prikazuje linearni akcelerator za primjenu SBRT-a (12).



Slika 7. – LINAC pripremljen sa SBRT tehniku sa *vac loc* imobilizacijskom opremom

Izvor: <https://www.abc.net.au/news/2018-06-29/stereotactic-ablative-body-radiotherapy-machine-at-peter-maccal/9925880>

#### **4.3.2.1. Indikacije za SBRT**

U principu, ova tehnika bi se trebala koristiti u ranim fazama bolesti, kada je tumor izoliran, periferno lociran, recidiv tumora ili oligometastatska prezentacija s ograničenim brojem plućnih presadnica. Kako će ablativna doza biti isporučena prema ciljanom tkivu, tumor mora biti udaljen od kritičnih struktura kao što su glavni bronh, glavne žile, srce, jednjak, leđna moždina i brahijalni plexus. Ukoliko se daje jako visoka doza od 60 Gy u tri frakcije onda bi tumor morao biti najmanje 2 cm od bronhijalnog stabla, a ako je doza već od 50 Gy u 4 frakcije, pravilo od 2 cm ne vrijedi.

#### **4.3.2.2. SBRT baziran na 4D – CT-u**

Sve češća je pojava kombinacija SBRT tehnike sa 4D – CT simulacijskom opcijom kao olakšavajućim čimbenikom za određivanje tumora. 4D – CT simulacija daje veliki broj prostornih podataka o ciljnim volumenima tijekom disanja pacijenta. Stvara se slika kretanje tumora i okolnog tkiva i dobivamo prikaz ovih volumena u svakoj od faza respiracijskog ciklusa. Na kraju su stvorena dva pogleda na taj skup 4D – CT podataka: normalan CT i *maximum intensity projection* (MIP), gdje zapravo svakom voxelu dodjeljujemo vrijednost od najvrijednijeg voxela. Svih 10 respiratornih faza, MIP, normalni CT, CT sa *free breathing* fazama se uklapaju u plan zračenja i ove informacije su ključne u oslikavanju tumora koristeći ITV kako bi se u obzir uzele i margine kretanja tumora.

#### **4.3.2.3. Odnos doze i volumena kod SBRT-a**

U cilju smanjenja akutne i kronične toksičnosti radioterapije vrlo je važno da se očuva doza ispod praga za normalne i kritične strukture. Pacijenti pri SBRT tehnici nesitnostaničnih tumora pluća u ranom stadiju (stadij I) najčešće se liječe fracioniranjem ukupne doze od 50 Gy u 4 frakcije tako da organi od rizika moraju primiti dozu manju od 50 Gy, izuzev leđne moždine koja bi se trebala zadržati na 25 Gy.

U ovisnosti o lokalizaciji tumora i njegovoj udaljenosti od zida prsnog koša razlikujemo zračenja u više frakcija, samim time i mogućnost ordinacije viših ukupnih doza. Kod malih perifernih tumora (<2 cm) udaljenih više od 1 cm od prsnog koša primjenjuje se SBRT tehnika kroz jedno fracioniranje sa dozom od 25 – 30 Gy. Nadalje, centralni ili periferni tumori (<4-5 cm) udaljeni na manje od 1 cm od zida prsnog koša se zrače u 4 frakcije ukupne doze od 48 – 50 Gy, dok se centralni tumori liječe sa dozom od 60 – 70 Gy u 8 – 10 frakcija (13).

### **4.3.3. Intenzitetno modulirana radioterapija**

*Intensity modulated radiotherapy* (IMRT) je unaprjeđeni oblik standardne konformalne radioterapije, a posebnost joj je u tome što se primjenjuje kod volumena kompleksnog oblika. Prednost u odnosu na konformalnu tehniku je neuniformnost intenziteta radijacijskih snopova i inverzno planiranje. Svaki snop je podijeljen u više stotina manjih snopova i svaki ima poseban intenzitet koji omogućuje izgradnju vrlo složenih oblika. No unatoč svim prednostima nehomogenosti snopa, ova tehnika oduzima mnogo vremena za planiranje, provođenje radioterapije, te daje povećanu ukupnu tjelesnu dozu.

Uvođenje IMRT metode kao opcije isporuke terapijskog snopa pokazalo se kao značajan napredak u radioterapiji, izvorno kod karcinoma glave i vrata. Zbog potrebe za povećanjem doze te pritom poštede kritičnih organa, IMRT tehnika se pokazala kao zanimljiva opcija i u liječenju lezija lokaliziranih u prsištu. U početku problemi su bili povezani sa respiratornom pokretljivošću prsnog koša, te se zbog toga IMRT nije primjenjivao na ovom mjestu. Također zbog dinamike terapijskog snopa nije se moglo dati sigurno jamstvo kako produženo trajanje terapije povezano sa IMRT metodom neće uzrokovati neočekivanu sumaciju doza.

Ipak, provedene simulacije i statističke analize pokazale su da razlika između implementacije 3D plana i IMRT plana iznosi samo oko 1%, što je kasnije potvrđeno kliničkim ispitivanjima. Prema IMRT pretpostavkama, za većinu kritičnih organa moguće je smanjiti primijenjenu dozu otprilike za 18%, što zauzvrat pruža mogućnost povećanja doze na ciljano tkivo za oko 13% (14).

### **4.3.4. Frakcioniranje**

Budući da se konvencionalno frakcioniranom radioterapijom ne mogu postići tumoricidne doze na velike tumore pluća stvorila se nova ideja za povećanje učinkovitosti liječenja koja uključuje promjenu načina frakcioniranja i posljedično povećanje ukupne biološke doze.

#### **4.3.4.1. Hiperfrakcioniranje**

Jedna od metoda koja uključuje navedene promjene u frakcioniranju je *hiperfrakcioniranje*, čija je odlika smanjen vremenski razmak između frakcija. Temelji se na činjenici da skraćivanje intervala između frakcija smanjuje intenzitet repopulacije tumorskih stanica i kasne reakcije zdravih tkiva.



Američka asocijacija RTOG (*The Radiation Therapy Oncology Group*) provela je niz studija o primjeni frakcionirane doze od 1,2 Gy dva puta dnevno. Poboljšani rezultati su zabilježeni na ukupnoj dozi od 69,6 Gy u 28 frakcija, bez daljnog poboljšanja s povećanjem doze. Prema drugoj skupini istraživača primjena hiperfrakcionirane radioterapije i/ili ubrzane radioterapije poboljšala je rezultate liječenja u obliku produljenja 5-godišnjeg preživljenja za 2,5%, iako se kao problem ističe dodatna toksičnost na sami jednjak. Također dodatni problem uključuje organizacijske poteškoće povezane sa implementacijom ove tehnike u svakodnevni rad radioterapijskih odjela (15).

#### **4.3.4.2. Hipofrakcioniranje**

Iako je hiperfrakcioniranje kao metoda pokazalo određeni napredak u krajnjem ishodu liječenja, procesi istraživanja su se okrenuli i ka drugom smjeru, tj. *hipofrakcioniranju* kao dodatnoj opciji u smanjenju smrtnosti od raka pluća. Hipofrakcioniranje isporučuje veću dozu po frakciji, ali samo s jednom dozom dnevno. Prethodnih godina ova metoda se koristila za liječenje raka dojke i prostate, te je skrenula pažnju na sebe dobrim rezultatima i stoga se počela razvijati i ideja primjene kod nesitnostaničnog karcinoma pluća. Iako postoji zabrinutost oko nuspojava hipofrakcioniranja na plućno tkivo, metoda i dalje obećava zbog malog broja frakcija, smanjenih troškova, te posljedično većeg protoka pacijenata što je osobito od koristi klinikama s većim obrtajima pacijenata. Razina hipofrakcionacije može varirati, od umjerene (2,4 Gy – 4 Gy), do visoke doze (10 – 20 Gy po frakciji) koje se koriste u stereotaksijskoj radioterapiji.

Jedna od prvih prospektivnih studija o hipofrakcioniranju kod raka pluća bila je studija koju su proveli Cheung i sur., a pacijenti su imali tumore stadija T1-3N0M0. Ukupna doza je bila 60 Gy s pojedinačnom frakcijom od 4 Gy, rezultati su pokazivali 88% lokalne kontrole bolesti i ukupno preživljenje od 69% uz učestalost toksičnosti 3. stupnja od 10%. Za skupinu bolesnika sa tumorom većim od 3 cm rezultati su bili lošiji, stoga se opravdanim smatrala paralelna primjena kemoterapije sa takvim frakcioniranjem (15).

Drugo istraživanje uspoređivalo je hipofrakcioniranje naspram konvencionalne radioterapije s ciljem utvrđivanja stope preživljenja i toksičnosti u neoperabilnih, lokalno uznapredovalih, nesitnostaničnih karcinoma pluća. Skupljeni su podaci iz šest istraživanja na 1211 pacijenata koji su pokazali kako nema neke značajne razlike u ukupnom preživljenju i lokalnoj progresiji, ali je značajno smanjen rizik od oštećenja jednjaka i razvoja pneumonitisa.

Stoga se nameće zaključak istraživanja kako je hipofrakcioniranje praktično i sigurno, ali nema dokaza da je se povećala stopa preživljenja ili se smanjio neuspjeh liječenja (16).

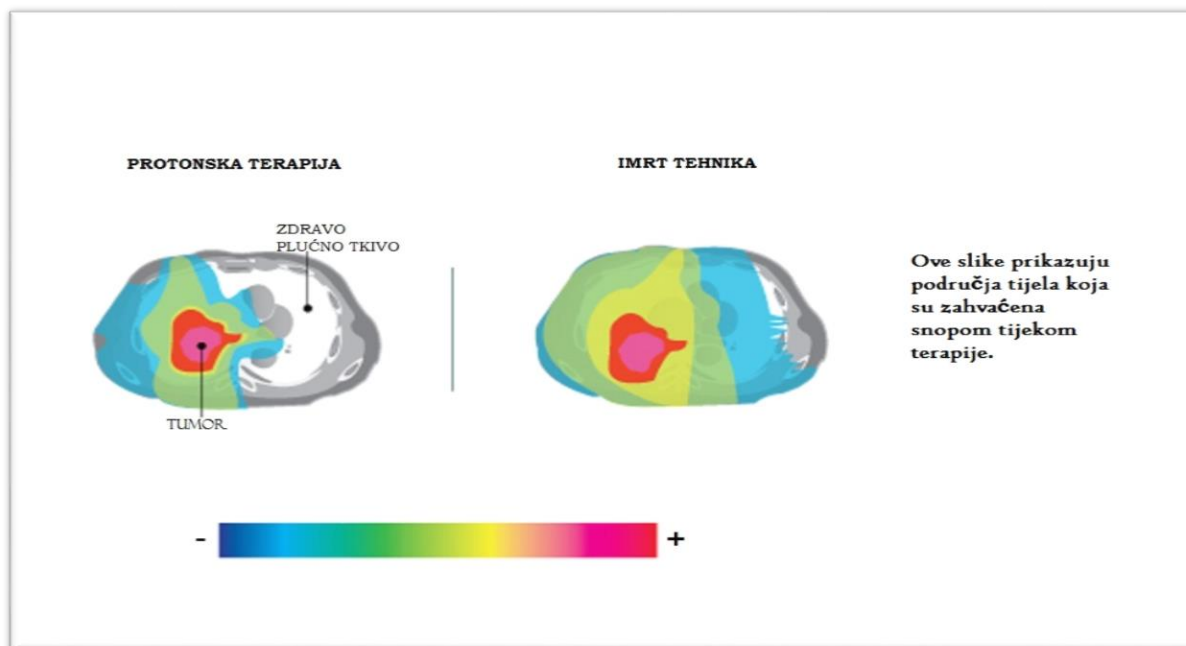
#### 4.3.5. Protonska terapija

Konvencionalna fotonska radioterapija sa dozom od 60 – 66 Gy u 30 – 33 frakcije se smatra „standardnom“ u liječenju neoperabilnog nesitnostaničnog raka pluća u stadiju I, II i III, ali ovaj režim nudi samo 30 – 50% lokalne kontrole bolesti (13).

Protonsko zračenje sačinjeno je od nabijenih čestica, protona, koje imaju poznatu dubinu penetracije unutar tkiva. Kako se protonsko zračenje probija kroz tkivo, čestice usporavaju i odlažu velike količine energije pri kraju svoga puta, a točka najviše razine oslobođene energije poznata je kao *Braggov pik*. Ovakve fizičke karakteristike zračenja omogućuju nam ciljano oštećenje tumorskog tkiva, i pritom poštedu zdravog tkiva prije i iza tumora.

Protoni su mnogo osjetljiviji od fotona na kretanje tkiva, interfrakcijske promake i nehomogenost, te zbog toga dosta njihove relativne prednosti može biti izgubljeno u planiranju, namještanju pacijenta ili u greškama predaje energije. Pogreške u izračunu dubine prodora protonskih zraka mogu uzrokovati ili neispostavu doze ciljnom volumenu ili prijenos prevelike količine doze zdravome tkivu. Stoga je vidljivo kako je točnost u namještanju pacijenta za terapiju i ispostava doze od iznimne važnosti, te je iz tog razloga planiranje osigurano slikovnim navođenjem i opsežnim monitoringom.

Također i kao kod fotonskog zračenja problem predstavlja kretanja organa uzrokovana disanjem stoga je 4D – CT planiranje neophodno za svaku protonsku terapiju, naročito za intenzitetno moduliranu protonsku terapiju (IMPT). Zbog smanjenja ukupne doze i volumena ozračenog zdravog tkiva protonskim zračenjem, tolerancija zdravih tkiva bi se povećala, što omogućuje ordinaciju više doze pri terapiji. Takve veće doze kombinirane sa povećanom točnošću, proizašlom iz slikovnog navođenja, dovele bi do manje toksičnosti i bolje lokalne kontrole bolesti i potencijalno povećane stope preživljenja pacijenata sa NSCLC. Slika 8. prikazuje manje ozračenje zdravoga tkiva kod terapije protonima.



Slika 8. – Prikaz razlike u ozračenosti tkiva između protonske i fotonske terapije NSCLC-a.

Izvor: <https://www.procure.com/Lung-Cancer>

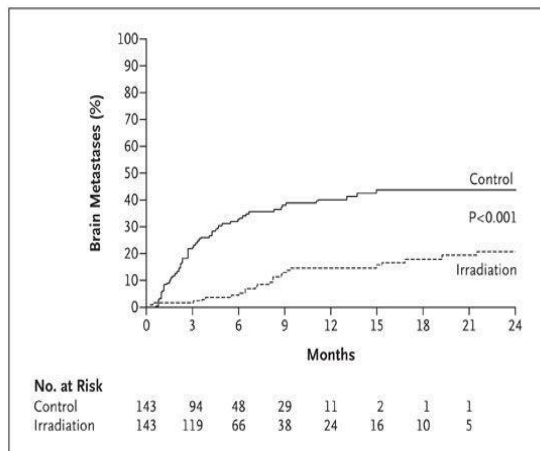
#### 4.3.6. Profilaktička kranijalna iradijacija kod SCLC

Karcinom malih stanica često diseminira u mozak. Približno 10% pacijenata sa ovim tipom karcinoma se prezentira moždanim metastazama dok se u onih pacijenata koji su preživjeli dvije godine one nalaze u 50 % slučajeva. Većina citostatika ima problem sa prolaskom krvno-moždane barijere, stoga je učinak same kemoterapije u ovom slučaju ograničen. Primjena profilaktičke kranijalne iradijacije (PCI) kod bolesnika bez moždanih presadnica značajno smanjuje rizik njihovog nastanka i produljuje trogodišnje preživljenje (17).

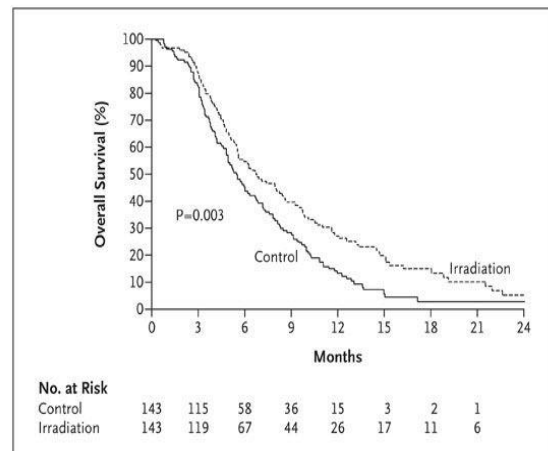
PCI se uglavnom isporučuje kroz 10 frakcija, dnevna doza je 2,5 Gy po frakciji, te je danas uzeta kao standardni dio procedure za karcinom malih stanica. Moguć je razvoj alopecije i kod bolesnika koji duže prežive, razvoj neurokognitivnih oštećenja.

Skupina autora 2007.g. provela je istraživanje koje je uključivalo 286 pacijenata sa sitnostaničnim karcinomom pluća. Nasumično su podijeljeni u skupinu koja je dodatno primila PCI i skupinu koja nije imala taj oblik liječenja (kontrolna skupina). Rezultati su pokazali kako PCI smanjuje mogućnost razvoja moždanih metastaza i produžuje vrijeme

ukupnog preživljenja. Slika 9.a. prikazuje postotak razvoja moždanih metastaza, dok slika 9.b. prikazuje razliku ukupnog preživljenja između ove dvije skupine (17).



Slika 9.a. – Učestalost razvoja moždanih presadnica kod zračenih pacijenata i kontrolne skupine.



Slika 9.b. – Ukupno preživljenje zračenih bolesnika i kontrolne skupine

Izvor: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa071780>

#### 4.3.7. Postoperativna radioterapija kod NSCLC-a

Radioterapija kao metoda liječenja koristi se i u obliku postoperativne, tj. *adjuvantne* radioterapije. Cilj takve radioterapije je uništiti mikroskopske zasade bolesti preostale nakon kirurškog zahvata.

Skupina autora provela je sustavi pregled i meta-analizu 11 istraživanja provedenih između 1966.g. i 1998.g. na temu što se dalje dogodilo s oboljelima od NSCLC-a.

Rezultati su pokazali da je manje ljudi koji su primili adjuvantnu radioterapiju živjelo dvije godine nakon operacije (53/100) nego oni koji nakon operacije nisu primili radioterapiju (58/100), tako da je izvještaj sustavnih pregleda bio da nema razlike u učincima postoperativne radioterapije prema vrstama bolesnika uključenih u ispitivanje. Radioterapija dana nakon uspješnog odstranjivanja tumora pri operaciji nije korisna za pacijente sa sitnostaničnim karcinomom pluća i ne bi se trebala primjenjivati kao rutinsko liječenje (18).

Današnja indikacija za primjenu adjuvantne radioterapije je pronalazak zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova na operaciji i pozitivan kirurški rub.

## 5. ZAKLJUČAK

Povećanje proizvodnje i konzumacije duhanskih proizvoda u drugoj polovici 20. stoljeća, pratio je porast broja bolesnika dijagnosticiranih s rakom pluća u općoj populaciji. Danas je upravo rak pluća najčešća maligna bolest u svijetu s još uvijek nezadovoljavajućim rezultatima liječenja i rijetkim dugotrajnim preživljenjima osim ukoliko se dijagnosticira u najranijem stadiju. Stoga je danas velika većina istraživanja i razvoja tehnika i metoda upravo podređena pronalasku lijeka ili neke druge vrste kurativne terapije koja bi smanjila visoki mortalitet ovih bolesnika.

Radioterapija kao osnovni modalitet onkološkog liječenja bilježi značajan napredak u tehnici upravo u terapiji raka pluća. Primjer je stereotaksijska tjelesna radioterapija ranog raka pluća koja pruža jednake stope višegodišnjeg preživljenja kao kirurški zahvat u medicinski inoperabilnih bolesnika. Tehnike radioterapije se očituju kroz njene dvije glavne sastavnice: planiranje i isporuku doze. Način planiranja je od iznimnog značaja za kvalitetno uočavanje tumora i njegovo ozračenje. Razvojem četverodimenzionalne tehnike CT simulacije uspjelo se doskočiti artefaktima disanja koji su predstavljali problem u delineaciji tumora.

Drugi dio radioterapije predstavlja sama isporuka doze. Od osnovne konvencionalne radioterapije razvile su se druge metode poput 3D-CRT-a, IMRT-a, SBRT-a, i alternativnih režima frakcioniranja. Nove tehnike ozračivanja pridonose preciznijoj i energetski većoj isporuci doze ciljanom tkivu, tj. tumoru, pritom poštedejući zdrave organe od nepotrebnog izlaganja štetnom zračenju.

Iako je dosta vremena prošlo od začetka radioterapije i mnogo ideja je implementirano u razvoj iste, još je veoma dug i otvoren put za unaprjeđenje radioterapijskih metoda kako bi se povećala preciznost zračenja, doze zračenja na tumor u cilju bolje kontrole tumora i izlječenja od istog uz ograničavanje toksičnosti po zdrava tkiva i očuvanja kvalitete života bolesnika.

## 6. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike hrvatske. Bilten incidencija za rak u Hrvatskoj 2016. godine. 3. Travnja, 2019.g. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/tag/registar-za-rak/>. Pristupljeno: 23.svibanj, 2019.g.
2. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb 2013.
3. Martin C, Wong S, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB et al. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Scientific Reports*. 2017; 7:14300
4. LW Brady, MW Donner, HP Heilmann, F Heuck. *MEDICAL RADIOLOGY Diagnostic Imaging and Radiation Oncology; Lung Cancer, Diagnostic Procedures and Therapeutic Management With Special Reference to Radiotherapy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1985.
5. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(2):93–98.
6. Andolfi M, Potenza R, Capozzi R, Liparulo V, Puma F, Yasufuku K. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. *J Thorac Dis*. 2016;8(11):3329–3337.
7. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(7):709–718
8. Lackey A, Donington JS. Surgical management of lung cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(2):133–140.
9. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193–199.
10. Arnela Redžović, Dag Zahirović, Mirko Šamija. Primjena, učinkovitost i nuspojave zračenja u liječenju malignih bolesti. *Medicina Fluminensis* 2015; 51(3):353-539
11. Delikgoz Soykut E, Ozsahin EM, Yukselen Guney Y, et al. The use of PET/CT in radiotherapy planning: contribution of deformable registration. *Front Oncol*. 2013;3:33.

12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2019 - April 29, 2019. Dostupno na: <https://www.nccn.org/>. Pristupljeno: 23. Svibnja, 2019.g.
13. Cox J.D., Chang J.Y., Komaki R. Image-Guided radiotherapy of Lung Cancer. Inorma Healthcare USA, Inc., New York, 2008.
14. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, Tanadini-Lang S, Lartigau E, Méndez Romero A, Senan S, Verellen D. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2017 Jul;124(1):11-17
15. Maciejczyk A, Skrzypczyńska I, Janiszewska M. Lung cancer. Radiotherapy in lung cancer: Actual methods and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2014;19(6):353–360.
16. Jie Liu<sup>1</sup>, Hongyan Cheng, Chi Zhang, Wangshu Dai, Xiaolin Ge , Liping Xu, Zhaoyue Zhang, Xinchun Sun. Meta-analysis of hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(6):6179-6188.
17. Slotman B, M.D., Ph.D., Faivre-Finn C, M.D., Ph.D., Kramer G, M.D., Rankin E, M.D., Snee M, D.M., Hatton M, F.R.C.R. et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:664-672.
18. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar MK, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C; PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 11;10:CD002142

## 7. SAŽETCI

### 7.1. Sažetak

Prema podacima SZO-a rak pluća je danas najčešća maligna bolest na svijetu. Iako se za nju zna već dugo, svoj vrhunac doživljava upravo zadnjih desetljeća, proporcionalno rastu upotrebe najprije duhanskih proizvoda, potom azbesta, kroma i drugih kancerogenih tvari. Histološki gledano riječ je o širokoj skupini bolesti, koja ima mnogo podvrsta, te svaka od njih zahtjeva specifičan oblik terapije.

Jedna od najprovjerjenijih metoda u liječenju raka pluća je radioterapija. Njene indikacije su predoperativna primjena (neoadjuvantna konkomitantna kemoradioterapija), postoperativna primjena kod selekcioniranih bolesnika, primarno liječenje sa ili bez pridružene kemoterapije, palijacija simptomatske bolesti te kod sitnostaničnog karcinoma profilaktička kranijalna iradijacija.

Planiranje radioterapije počinje snimanjem na određenom simulatoru (CT, MRI, PET-CT). Od inicijalne dvodimenzionalne simulacije na klasičnom RTG uređaju prešlo se na CT-om vođenu simulaciju koja je danas potpomognuta i dodatnom dimenzijom. Dimenzija vremena zajedno sa CT-om čini savršenu 4D tehniku koja minimizira utjecaj respiracijskog kretanja tumora i omogućuje lakše ocrtavanje istog. Nakon provedene simulacije bitno je napraviti dobar plan zračenja koji zahtjeva razgraničenje tumorskog tkiva od zdravog, a zatim usmjeriti radijacijske snopove pod pravim kutem i odgovarajućim intenzitetom kako bi što veća koncentracija zračenja završila na pravom mjestu.

Vrhunac čitavog procesa događa se na linearnom akceleratoru gdje se taj plan provodi u praksi. Veliki broj prepreka zahtijevao je i veliki broj načina na koji se doza isporučuje, tako da su stvorene različite metode koje zaobilaze artefakte i oštećenja zdravih tkiva. Uvođenjem IMRT tehnike doza biva u većoj mjeri isporučena tumoru, ali planiranje i terapija traju duže. Najveći zaokret u radioterapiji pluća bilo je uvođenje SBRT metode, koja svojim načinom primjene radioterapije i kombinacije sa 4D simulacijom najbolju kurativnu metodu liječenja bolesnika s ranim tumorima.



## 7.2. Summary

According to data from WHO, lung cancer is today the most common malignant disease in the world. Although it has been known for a long time, its peak has been experiencing just for last couple of decades, proportionally increasing the use of tobacco products, then asbestos, chromium and other carcinogenic substances. Histologically speaking, it is a wide group of diseases that have many subtypes and each of them requires a specific form of therapy.

One of the most common methods for treating lung cancer is radiotherapy. Its indications are preoperative use (neoadjuvant concomitant chemoradiotherapy), postoperative use for selected patients, primary treatment with or without associated chemotherapy, palliation of symptomatic disease, and for NSCLC prophylactic cranial irradiation.

Radiotherapy planning process starts with the scanned CT images on a particular simulator (CT, MRI, PET-CT). From the initial two-dimensional simulation on a classic RTG device, it has been transformed to three-dimensional CT simulation that is now backed by another additional dimension. The time dimension along with the CT makes perfect 4D technique that minimizes the effect of the respiratory motion of the tumor and makes it easier to delineate the tissue. After the simulation is done, it is important to make a good radiation plan that requires demarcation of the tumor from the healthy tissue, then direct the radiation beams at the right angle and the adequate intensity to get the highest concentration of radiation in the right place.

The culmination of the whole process takes place on a linear accelerator where this plan is implemented in practice. A large number of obstacles also required a large number of ways to deliver the dosage, thus creating a variety of methods that overlook the artifacts and damage to healthy tissues. By introducing the IMRT technique, the dosage is delivered in greater amount to the tumor, but planning and therapy last longer. The biggest turnaround in radiotherapy of lung cancer was the introduction of SBRT method, which by its mode of radiotherapy and combination with 4D simulation represents the best curative method of treating patients with early stage tumors.

## 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci:

- Ime i prezime: Domagoj Babić
- Adresa: Rankovići b.b., Novi Travnik, Bosna i Hercegovina
- E-mail: [domagojbabic@hotmail.com](mailto:domagojbabic@hotmail.com)
- Datum rođenja: 22. Travnja 1998.g.
- Mjesto rođenja: Nova Bila, BiH

### Obrazovanje:

- 2016. – 2019. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija; Preddiplomski studij, Radiološka tehnologija, Split.
- 2012. – 2016. Katolički školski centar „Petar Barbarić“ Travnik, Opća Gimnazija, Travnik, BiH.
- 2004. – 2012. Osnovna Škola „fra Marija Šunjić“ Stojkovići, Novi Travnik, BiH.

### Dodatno:

- 1<sup>st</sup> International Summer School, „News in Radiological Technology and Radiography“. Split, Hrvatska, 2018.g.