

Vinte anos de avanços na Radioterapia Torácica

Catarina Travancinha

Assistente Hospitalar de Radioncologia
Serviço de Radioterapia – Instituto Português de Oncologia de Lisboa e Instituto CUF Oncologia

INTRODUÇÃO

A Radioterapia (RT) é uma das armas terapêuticas incontornáveis contra a doença oncológica. O seu conhecimento tem séculos de história. Desde a descoberta do Raio X (Rx) em 1895 por Wilhelm Roentgen e da descrição de um achado de Antoine Becquerel, classificado em 1987 por Marie Curie como “radioactividade natural”, que a sua aplicação tem vindo a ser melhorada.

Em 1898 Marie Curie e o seu marido, Pierre Curie, descobriram o rádio (Ra) como fonte radioactiva e, três anos depois, Becquerel e Curie reportaram os seus efeitos fisiológicos. Desde aí um número crescente de estudos relatou o uso de radiação aplicada à medicina. No entanto, devido a uma falta de conhecimento dos mecanismos de acção e efeitos da radiação, os resultados efectivos continuavam pobres quando comparados aos efeitos secundários. Novos radioisótopos, tipos e técnicas de radiação foram sendo testados ao longo do tempo, tentando melhorar este *ratio* terapêutico¹.

Até 1950 usavam-se os Rx de baixa energia e o rádio (Ra) para o tratamento do cancro. Em 1951 foram instaladas as primeiras bombas de cobalto e, só mais tarde, os aceleradores lineares. Estes últimos são aparelhos que produzem Rx de ele-

vada energia, e possibilitaram o desenvolvimento de uma Radioterapia mais precisa e segura².

Nas últimas duas décadas assistimos a uma evolução impressionante nas técnicas de Radioterapia. Desde a técnica de radioterapia bidimensional (RT2D), passando pela introdução do controlo de imagem, pela técnica de radioterapia 3D conformacional (RT3D), até a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) e ao desenvolvimento de técnicas especiais como Radiocirurgia (RC) e Radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT), um longo caminho foi percorrido.

No que concerne ao tratamento dos tumores torácicos, várias preocupações têm sido levantadas ao longo destas últimas duas décadas. Ao longo deste artigo tentaremos ir ao encontro de algumas delas, focando os avanços, inovação e as estratégias desenvolvidas nesta área.

AVANÇOS NAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA:

O cancro do pulmão é responsável por 21% das mortes por cancro na Europa³. A RT tem um papel fundamental no tratamento destes tumores, quer no estadio precoce, quer no estadio avança-

do. O seu objectivo é administrar dose suficiente ao tumor, aumentando a probabilidade de resposta e controlo tumoral, minimizando a dose que os órgãos de risco (órgão saudáveis nas proximidades do tumor) recebem, permitindo minimizar as complicações e toxicidades (agudas ou tardias).

Estudos retrospectivos demonstraram que um escalonamento de dose no tumor está relacionado com melhores resultados. Contudo, a importância da preservação dos órgãos circundantes tornou-se clara no estudo da Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0617, alertando para os riscos de um aumento da dose de RT, mesmo com técnicas conformacionais, nos tumores torácicos localmente avançados. Este estudo, fase III, comparou doses de RT: 60Gy vs 74Gy (com quimioterapia (QT) concomitante e de consolidação, com ou sem cetuximab), em 544 doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) estadio III, irressecável. Quarenta e sete por cento dos doentes foram tratados com IMRT. Apesar do escalonamento de dose (74Gy vs 60 Gy), 45,7% (vs 38,2%) dos doentes falharam localmente e 38,4% (vs 35,7%) falharam regionalmente. A sobrevivência global e livre de progressão aos 5 anos foi de 23% vs 32.1% ($P=0.004$) e 13% vs 18.3% ($P=0.055$), respectivamente, favorecendo o braço da dose *standard* (60Gy). Assim, foram verificadas piores taxas de sobrevivência no braço de escalonamento de dose e maior toxicidade (esofagite \geq grau 3 foi de 17,4% vs 5.0%; $p<0.0001$, sem diferença significativa na toxicidade pulmonar). É importante ressaltar que uma análise multivariada deste estudo indicou que a dose de radiação no coração e esófago foram dois fatores correlacionados com a sobrevivência global, destacando a importância de minimizar a dose nos órgãos de risco⁴⁻⁶.

Os avanços tecnológicos permitiram a substituição da RT2D, sem apoio de imagem tridimen-

sional, por técnicas tridimensionais, que trouxeram consigo uma maior precisão na delimitação, planeamento e administração de dose. Com a utilização de tomografia computadorizada (TC) ao invés de radiografias convencionais, permitiu-se uma caracterização real e mais concreta do volume-alvo e órgãos de risco adjacentes⁷. Neste momento a RT3D é o requisito mínimo para o tratamento de tumores torácicos.

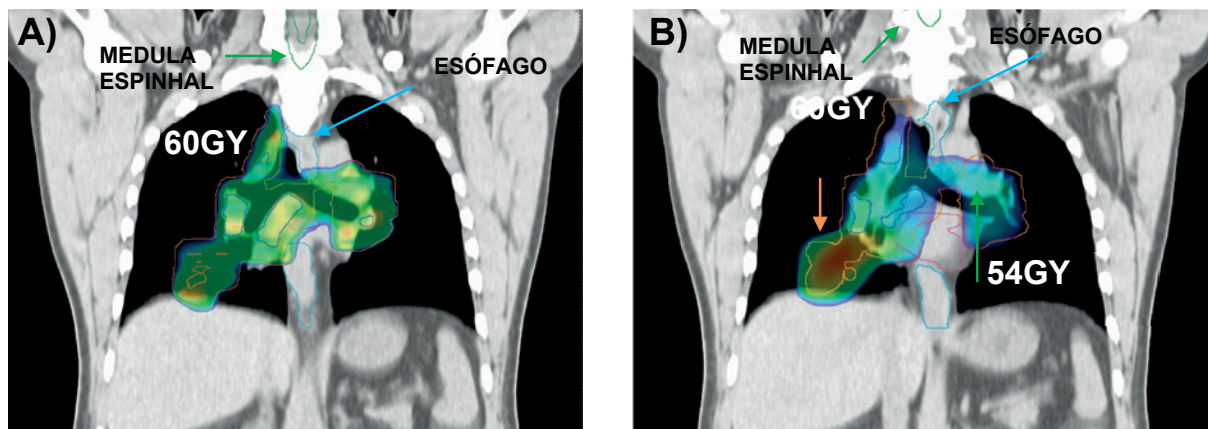
1. Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT):

A IMRT é uma técnica que resulta de um grande avanço tecnológico, sendo de elevada precisão. Permite que a fluência da radiação através de cada feixe seja modulada, tornando a irradiação dos volumes-alvo mais selectiva, com uma cobertura adequada e conformada do tumor e minimizando a dose nos órgãos e tecidos circundantes (Figura 1).

A RT3D baseia-se num número limitado de campos fixos, cuja forma é adaptada à imagem do volume a tratar, sendo a sua intensidade homogénea. A IMRT, ao permitir a modulação do feixe de radiação, ou seja, a variação da intensidade do feixe pode variar dentro do campo de tratamento, permite obter maiores gradientes de dose, que podem ser utilizados para um escalonamento seguro, com melhoria do *ratio* terapêutico⁸.

Vários estudos dosimétricos comparativos demonstraram, indubitavelmente, a superioridade da IMRT face a RT3D no que toca a capacidade de cobrir com a dose de prescrição o volume-alvo, conseguindo ainda minimizar doses nos órgãos saudáveis (como medula espinhal, esófago, coração e pulmão saudável)^{9,10}. Schwarz *et al* compararam a distribuição da dose entre IMRT e RT3D em 10 doentes incluídos num estudo de

Figura 1. Planeamento de radioterapia de CPNPC localmente avançado (estadio IIIB), proposto para quimiorradioterapia (QRT) concomitante. Dose de prescrição: 60gy/30fr (2Gy/fr) em todo o PTV (linha laranja). **A)** dosimetria realizada com a técnica de IMRT (cobertura óptima do volume alvo sem necessidade de diminuir dose de prescrição); **B)** dosimetria realizada com a técnica de 3DRT (necessidade de diminuir dose de prescrição de modo a manter as doses limite dos órgãos de risco, com menor cobertura do volume ainda assim).



escalonamento de dose e, apesar da menor homogeneidade, a IMRT permitiu aumentar a dose para o volume do tumor em 20-35%, mantendo as restrições de dose para órgãos em risco¹¹.

Relativamente ao benefício clínico, os resultados que têm vindo a ser publicados, retrospectivos na sua maioria, têm consistentemente confirmado um menor grau de toxicidade, nomeadamente de pneumonite rádica \geq grau 3^{12,13}. Estes resultados são particularmente notáveis já que, historicamente, os tumores seleccionados para IMRT eram os tumores maiores, estadios mais avançados e/ou mais próximos dos órgãos de risco, ou seja, aqueles que seriam um desafio maior para RT3D. Apesar de não apresentar um claro benefício na sobrevivência, existe a vantagem de minimizar a toxicidade e as interrupções durante a RT¹⁴⁻¹⁸.

Duas análises secundárias do estudo da RTOG 0617 foram publicadas posteriormente comparando RT3D com IMRT. No grupo do IMRT foram incluídos mais estadios IIIB/N3 e PTV me-

diano de maior volume. Os dois grupos (IMRT vs RT3D) não mostraram diferença significativa na sobrevivência global (SG) aos 2 anos (53,2% vs 49,4%; $p=0,597$); sobrevivência livre de progressão (SLP) aos 2 anos (25,2% vs 27%, $p=0,595$), recidiva local (30,8% vs 37,1%, $p=0,498$) e metastização à distância (45,9% vs 49,6%, $p=0,661$). No entanto, no grupo dos doentes tratados com IMRT verificou-se um menor número de pneumonites rádicas \geq grau 3 (3,5% vs 7,9%, $p=0,039$) e foram demonstradas menores doses cardíacas com esta técnica (V20, V40, V60, $p<0,05$). Identificaram-se ainda menos interrupções no tratamento e maior *compliance* à quimioterapia (QT) (37% vs 29%; $p=0,05$). Os autores afirmam que um *follow-up* mais longo poderia ajudar a verificar se estas melhorias poderiam levar a um benefício na sobrevivência¹⁹.

Assim, a técnica de IMRT associou-se a menores taxas de complicações, minimizando o potencial de toxicidade, e não comprometendo a cobertura e tratamento do volume-alvo^{20,21}.

2. Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (SBRT)

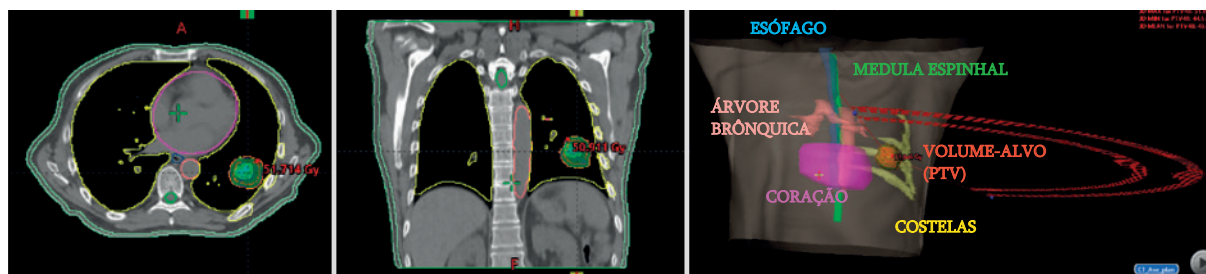
Apesar do tratamento padrão do CPNPC em estadio inicial continuar a ser a cirurgia, a SBRT evoluiu no sentido de se tornar uma alternativa viável nos doentes medicamente inoperáveis ou de elevado risco operatório, demonstrando excelentes controlos locais, com toxicidade mínima, nos doentes de risco padrão²².

A cirurgia resulta, neste subgrupo de doentes (CPNPC estadio I e II), em taxas de sobrevivência aos 5 anos de 60-70%^{23,24}. Os doentes considerados medicamente inoperáveis ou que recusavam a cirurgia eram, historicamente, tratados com RT convencional (durante 6 a 7 semanas, em fraccionamento convencional) com taxas de sobrevivência aos 5 anos na ordem dos 6 a 32%, resultados muito inferiores ao das séries cirúrgicas^{25,26}. Estes resultados devem-se em parte a um viés de selecção, pois os doentes propostos para RT seriam os mais frágeis, idosos e/ou com co-morbididades mais graves e, talvez também, à técnica de RT utilizada²⁷. Houve, então necessidade de evoluir em termos de técnica e tentar melhorar os resultados nestes doentes, pensando em estratégias que permitam um incremento de dose²⁸⁻³⁰.

O desenvolvimento da técnica de SBRT, na década de 90, na Suécia, como adaptação da Radiocirurgia intracraniana³¹, foi um dos desenvolvimentos mais marcantes da história da RT moderna e do tratamento do CPNPC em estado inicial (Figura 2). Utilizando delimitação precisa do alvo, gestão de movimento, imobilização adequada, planeamento eficaz e verificação baseada em imagem diária, foi possível efectuar tratamento com doses muito superiores por fracção, num volume limitado de doença, em poucas fracções de tratamento, tentando otimizar a dose no tumor e minimizar a toxicidade^{32,33}, com taxas de controlo local aos 3 anos de 85-90% e sobrevivência global aos 5 anos de 40-60%³⁴⁻³⁷.

A SBRT é uma técnica definida como “método de radioterapia externa que permite fornecer com extrema precisão uma elevada dose de RT, a um alvo extra-craniano, usando uma única fracção ou pequeno número de fracções”³⁸. Do ponto de vista biológico, a vantagem de fornecer doses mais altas combina-se com a vantagem de um tempo global de tratamento curto. Vários estudos de dose-resposta demonstraram a importância da intensidade de dose para o controlo tumoral³⁹⁻⁴³. A dose biológica equivalente (BED) é uma dose equivalente ao fraccionamento convencional (1,8-2Gy/fr) usada para comparar diferentes frac-

Figura 2. Planeamento de RT de CPNPC estadio inicial (estadio IB), com a técnica de SBRT. Dose de prescrição: 48Gy em 4 fracções (12Gy/fr) ao PTV (linha laranja).



cionamentos (usando a fórmula linear quadrática) (44). *Chang et al* verificaram melhoria no controlo local e sobrevivência global aos 5 anos com doses equivalentes superiores. Para BED ≥ 100 Gy¹⁰: 91,6% vs 57,1% e 53,9% vs 19,7%, para BED >100 vs < 100 ⁴⁵.

É, neste momento, o tratamento standard para CPNPC estadio I/II medicamente inoperável ou de elevado risco operatório⁴⁶.

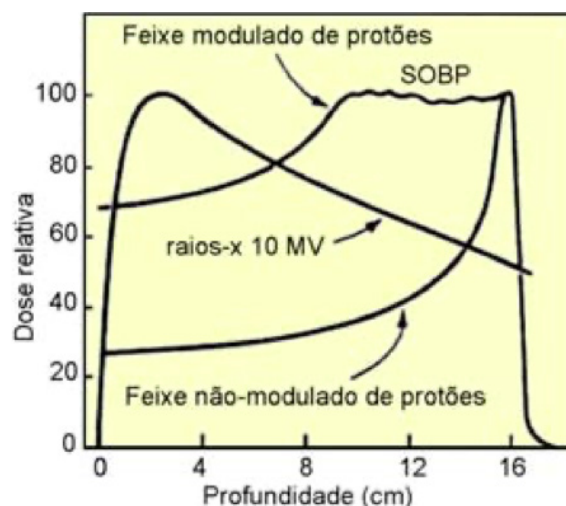
3. Terapêutica com Protões:

O uso de protões em radioterapia foi proposto por Robert Wilson em Harvard em 1946⁴⁷, e o primeiro doente tratado em 1954 no Laboratório Lawrence Berkeley⁴⁸.

Os protões têm características distintas dos fótons utilizados em radioterapia convencional, conferindo-lhes uma grande vantagem dosimétrica. Depois de um pequeno *build-up* em profundidade, na terapia convencional com fótons, há um decaimento exponencial na energia depositada com o aumento da profundidade da radiação no tecido. Ao contrário, os protões demonstram uma deposição de energia constante em profundidade, denominada a região do *plateau*, até próximo do ponto de profundidade máxima, designada a região do pico de *Bragg*. A energia depositada pelo protão aumenta exponencialmente antes do pico de *Bragg*, decaindo rapidamente até zero depois do pico até à paragem total do protão, tendo uma diminuição abrupta de dose, que tende a não se prolongar em profundidade (Figura 3.). Assim, a vantagem do uso de protões é a possibilidade de fornecer doses mais elevadas ao tumor, sem o aumento da toxicidade nos órgãos envolventes⁴⁹.

Existindo literatura que demonstra a eficácia de regimes hipofracionados (maior dose por fracção em menos fracções) no tratamento de

Figura 3. Deposição de dose de protões vs fótons em água. A curva não modulada representa um feixe de protões (pico de Bragg). A curva modulada representa vários feixes de protões de diferentes energias combinados para produzir uma dose constante em profundidade (à semelhança de um tratamento de protões). A curva de RX (10mv) representa a deposição desta dose de fótons.



Fonte: seco, j.; Terapia com protões: passado, presente e futuro. Física sem fronteiras, vol 32, n.º 1.

CPNPC^{50,51}, não é de surpreender que tenham existido tentativas de utilizar os protões nos esquemas modernos de fracionamento de RT, devido à conformidade mais alta e à redução da dose de radiação no tecido normal^{52,53}.

Dados iniciais do Massachusetts General Hospital, envolvendo 15 doentes, mostram que esse tratamento é bem tolerado, mesmo com comorbidades pulmonares, irradiação prévia do tórax ou múltiplos tumores primários. Além disso, este estudo também sugeriu que a terapia com protões era eficaz, com taxas de controlo local muito apelativas⁵⁴.

Embora a acessibilidade e a complexidade da técnica das partículas carregadas limitem o seu uso em muitas instituições, estes dados sugerem que, em situações que exigem poupança máxima

de tecidos sãos ou que envolvam tumores maiores em locais difíceis, os protões (ou os iões de carbono) serão modalidades viáveis, em centros equipados. Por fim, serão necessários ensaios prospectivos para validar sua relativa eficácia e segurança em comparação com dados históricos de tratamento com fotões.

INTEGRAÇÃO DE TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE POSITRÕES (PET) NA DEFINIÇÃO DE VOLUMES:

A imagem tem um papel fulcral no planeamento da radioterapia, permitindo uma correta identificação de volumes e controlo da dose nos órgãos de risco. A TC de planeamento, essencial para qualquer planeamento de RT3D, era o único método de imagem disponível em diversos centros, até há alguns anos atrás. O que, principalmente quando falamos em cancro do pulmão, determinava uma avaliação subótima, dada a sua baixa sensibilidade e especificidade para estadiamento mediastínico e para diferenciar volume-alvo de outras alterações anatómicas locais, como fibrose pulmonar, atelectasia, derrame pleural e/ou necrose, que podem tornar os limites do tumor difíceis de definir⁵⁵.

Podemos referir dois grandes avanços em relação aos métodos de imagem: 1) A integração da imagem de PET-TC/FDG no planeamento da Radioterapia; 2) O desenvolvimento de softwares que permitem a fusão de imagem. Ambos permitem uma melhor e mais precisa definição do alvo.

A sensibilidade da PET-FDG no estadiamento, tanto para CPNPC quanto para carcinoma do pulmão de pequenas células (CPPC), é muito alta, em torno de 90%. A especificidade é também alta, com valores preditivos negativos e positivos de respectivamente 95% e 74%. *Tolozza et al*, na

sua meta-análise sobre o papel da PET no estadiamento do cancro do pulmão, relataram uma sensibilidade e especificidade para o envolvimento mediastínico de 84% e 89%, enquanto a TC isoladamente atinge apenas uma sensibilidade de 57% e uma especificidade de 84%. Além disso, a PET possui um valor preditivo negativo muito alto ao avaliar o envolvimento das estações N3 (96%), aproximadamente o mesmo do estadiamento cirúrgico⁵⁶.

A possibilidade que temos hoje em dia, na maioria dos centros de radioterapia, de fundir imagens de PET-FDG com as imagens da TC de planeamento, possibilita uma oportunidade única para a delimitação de volumes, combinando dados anatómicos e funcionais. Vários estudos realizados neste campo sublinharam que há uma variação significativa nos volumes-alvo quando as imagens PET são integradas no processo de planeamento, com 15-30% de necessidade de modificação de volumes. Assim, esta integração permite, não só um melhor estadiamento loco-regional, como também uma melhor caracterização de volumes e campos de tratamento^{57,58}. Permite ainda diminuir a variabilidade inter-observador na delimitação, reduzir as incertezas e, conseqüentemente, diminuir as margens de tratamento, condicionando um resultado mais favorável⁵⁹⁻⁶¹.

AVANÇOS NA GESTÃO E CONTROLO DE MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS:

Os recentes avanços nas técnicas de RT, cada vez mais conformacionais, lançaram dois desafios únicos no tratamento de doenças malignas torácicas: o movimento respiratório intra-fração e o potencial de alterações tumorais ou anatómicas inter-fração. Estas alterações poderão ter

um impacto significativo no planeamento e tratamento destes doentes⁶².

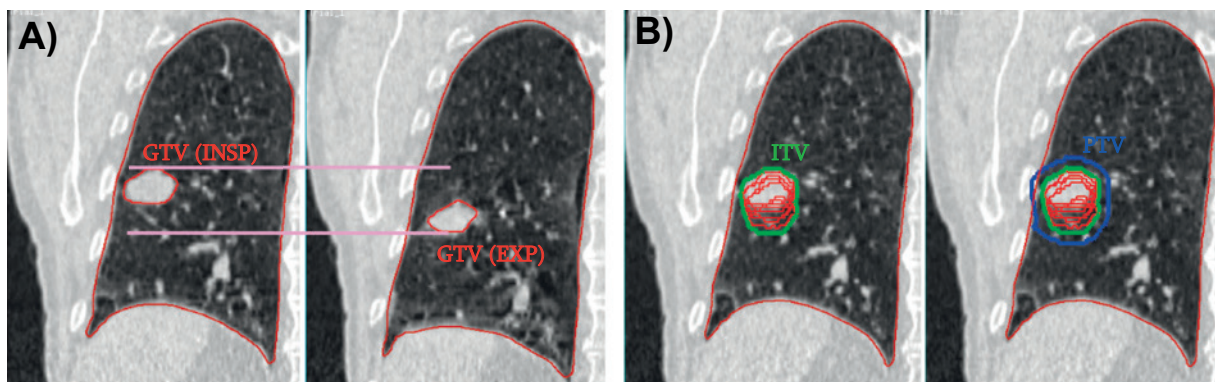
Embora existam inúmeras incertezas envolvidas na definição precisa, na segmentação, na computação, no alinhamento e, finalmente, no fornecimento de um tratamento de RT prescrito, metodologias foram desenvolvidas para acomodar a ambiguidade em cada etapa do processo. Por exemplo, as incertezas na delimitação do alvo e na extensão da doença microscópica são colmatadas pela expansão do volume macroscópico do tumor (GTV) para o volume-alvo clínico (CTV), com utilização de TC de planeamento e outros métodos de imagem, tais como PET-FDG ou ressonância magnética (RM), quando clinicamente indicado. Devido ao ciclo respiratório periódico, uma fonte adicional de incerteza no direcionamento e tratamento de tumores pulmonares é o movimento do tumor intra-fração. O volume-alvo interno (ITV) é criado para responder a essa incerteza, de acordo com a localização do tumor em todas as fases do ciclo respiratório. Por fim, a margem de segurança (PTV) é responsável por erros de *setup* e posicionamento do doente (Figura 4.) e pretende garantir a cobertura ideal do alvo⁶³.

Existem cinco soluções principais para a gestão e controlo de movimento respiratório: 1. Gestão/monitorização de movimento; 2. Gating respiratório; 3. Breath-hold; 4. Mitigação de movimento e 5. Tracking tumoral. Estas estratégias de controlo de movimento foram desenvolvidas com base em três requisitos: (I) tolerabilidade clínica, (II) probabilidade reduzida de falha geométrica e (III) redução da exposição ao tecido normal. Também é importante observar que estas estratégias não são todas mutuamente exclusivas e, às vezes, é possível combinar várias técnicas.

1. Gestão/monitorização de movimento: lida com a incerteza do movimento respiratório, abrangendo toda a amplitude do movimento do tumor, o que minimiza o risco de perder o alvo e oferece uma solução fácil de implementar clinicamente. São efectuadas TCs nas várias fases do ciclo respiratório e reconstrução posterior, dando origem a uma TC4D.

2. Gating respiratório: controla o movimento respiratório ao criar um “gatilho” para ativar e de-

Figura 4. A) Imagem exemplificativa de movimento tumoral intrafração determinado pelos movimentos respiratórios. **B)** delimitação de volumes de RT em TC 4D, tendo em consideração a localização do tumor nas diferentes fases do ciclo respiratório.



sativar a entrega de dose ou a aquisição de imagens, com base directa ou indirecta na posição do tumor. É seleccionada uma fase do ciclo respiratório e, quando o tumor entra na região pré-definida (controlada por parâmetros de entrada definidos pelo operador), o tratamento inicia; mas quando o tumor sai dessa região, o tratamento pára automaticamente. O gating respiratório permite-nos tratar apenas numa fase do ciclo respiratório, minimizando o tecido saudável irradiado, mas implicando um acréscimo de tempo ao tratamento.

3. *Breath-hold*: É pedido ao doente que sustenha a respiração durante a simulação e o tratamento. Requer participação ativa do doente e terapeutas treinados para o orientar. Os métodos de *breath-hold* mais comuns são a inspiração profunda (DIBH), a inspiração média (MIBH) e o controlo activo de respiração (ABC). Os dois primeiros métodos podem ser realizados com ou sem monitorização respiratória, mas o terceiro método requer monitorização e torna o procedimento mais complexo.

4. Mitigação de movimento: Existe um conjunto de técnicas que podem ser agrupadas na categoria de mitigação de movimento. O seu objectivo é reduzir a amplitude da respiração, reduzindo os efeitos no movimento do tumor e tornando o movimento mais regular e reproduzível. Uma das principais maneiras de o fazer é através da respiração superficial forçada, atingida pela compressão abdominal, que se pode realizar usando uma estrutura corporal estereotáxica ou um dispositivo semelhante a um cinto.

5. Tracking tumoral: Existem vários sistemas tecnológicos desenvolvidos para localizar e monitorizar o alvo em tempo real. Quer seja pela utilização de imagens externas, marcadores de

sinais respiratórios ou de movimentos da superfície, ou de marcadores fiduciais colocados no tumor, o objectivo é minimizar o tecido saudável irradiado e a probabilidade de *geographic miss*.

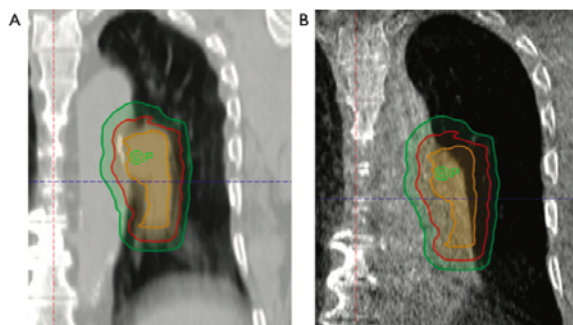
RADIOTERAPIA DE IMAGEM GUIADA E RADIOTERAPIA ADAPTATIVA:

Uma abordagem complementar ao controlo do movimento para melhorar a precisão do tratamento, é o uso de RT de imagem guiada (IGRT). Historicamente, o CPNPC exigiu grandes margens de PTV devido a frequentes problemas de movimento, alinhamento e alterações anatómicas inter-fração, de modo a garantir uma cobertura adequada da dose-alvo. No entanto, o aumento das margens de PTV leva ao aumento da irradiação das estruturas circundantes e limita a capacidade de aumentar a dose com segurança, comprometendo os resultados do tratamento.

A IGRT tem dois objetivos: permitir um posicionamento preciso e permitir a identificação de alterações anatómicas, como resposta tumoral ou alterações normais do tecido (derrame, atelectasias, alterações de volume, etc). Ambos podem levar a uma entrega mais precisa do tratamento, com a possibilidade de diminuir as margens de PTV (Figura 5.). Sabemos que alterações anatómicas durante a RT podem modificar a cobertura do volume-alvo em cerca de 26% dos doentes^{64,65}.

As primeiras imagens utilizadas serviam para pouco mais do que alinhamento. Com o desenvolvimento tecnológico, a IGRT foi-se tornando mais eficaz e mais rápida. Neste momento é comum termos aceleradores lineares equipados com imagem "*TC like*", com maior pormenor e detalhe. Com técnicas de aquisição de TC no aparelho (Cone beam CT/CBCT), são adquiridas

Figura 5. (A) Imagem coronal de TC de planeamento **(B)** e CBCT durante a RT. Verificamos uma diferença significativa de volumes entre as duas imagens, demonstrando o papel fulcral da IGRT no tratamento destes tumores. **Volumes-alvo:** GTV a laranja; CTV a vermelho e PTV a verde.



Fonte: Molitoris, Jason; et al. Journal of thoracic disease. 2018.

imagens enquanto o aparelho gira em torno do doente, que são reconstruídas em imagens volumétricas⁶⁶. A qualidade da imagem é reduzida em comparação com a TC de diagnóstico, no entanto, é possível fazê-las com o paciente deitado no acelerador linear, permitindo a identificação e correção de erros posicionais (deslocamento, rotação e deformação) antes e/ou durante cada tratamento⁶⁷. Imagens de CBCT mostraram melhoria significativa na precisão, com redução das margens de erro⁶⁸. Um CBCT correlacionado com os movimentos respiratórios (CBCT-4D) foi desenvolvido como método para superar essa limitação, e usa a posição relativa do diafragma para as fases respiratórias durante a reconstrução. A sua importância clínica é demonstrada em vários estudos, tendo ficado claro que o uso de técnicas de imagem guiada com CBCT-4D diminuíam a amplitude diária de movimento até <1mm em média, em todas as direcções^{69,70}. Um estudo avaliando o uso de técnicas de IGRT e controlo de movimento respiratório em cancro do pulmão mostrou segurança na redução de margem, com a utilização de 4D-IGRT, de 37–47%⁷¹.

De mãos dadas com a IGRT está a radioterapia adaptativa (RA). Enquanto a IGRT permite a monitorização da cobertura do alvo em relação ao volume de tratamento, a RA tenta incorporar alterações observadas no volume-alvo durante o tratamento, permitindo diminuir também as margens. As alterações que o volume pode sofrer durante todo o tratamento, monitorizadas pela IGRT, poderão ser colmatadas com RA. A aquisição de imagem volumétrica em determinadas fases da RT pode identificar essas alterações e permitir avaliação da cobertura do alvo e consideração de re-planeamento⁷². *Knap et al* relataram que 1/3 dos doentes em tratamento alcançou uma diminuição significativa do tumor durante a radioterapia⁷³. *Kwint et al* avaliaram 177 doentes submetidos a RT definitiva e a avaliação das CBCT durante o tratamento demonstrou alterações anatómicas intra-torácicas em 72% dos casos. Da mesma forma relatam que 36% dos doentes apresentaram diminuição significativa do tumor, 12% com necessidade de re-planeamento urgente⁷⁴.

A RA pretende, então, adaptar o volume de tratamento, durante o mesmo. Esta adaptação poderá ser efectuada de uma forma não programada, mas também de uma maneira programada. Pode oferecer tratamento personalizado com escalonamento de dose para o tumor ativo resistente detectado por PET-FDG intermediária, de modo a melhorar o controlo local em doente com CPNPC localmente avançado. Esta técnica, ao seleccionar a zona do volume-alvo que realmente beneficia deste incremento de dose, pretende ultrapassar as limitações já identificadas para tratamento de doença avançada, minimizando o volume tratado e as toxicidades esperadas. Esta nova abordagem de RT adaptativa está a ser avaliada em ensaios clínicos^{75,76}.

PREDITORES MOLECULARES, BIOMARCADORES DE RESPOSTA E RADIOGENÓMICA:

A oncologia não escapou à revolução molecular. Nos últimos anos surgiram vários avanços no conhecimento da genómica do cancro do pulmão. Estes dados forneceram informações valiosas no que toca à sua patogénese, levaram ao desenvolvimento de várias estratégias de tratamento dirigido e à integração de diferentes prognósticos consoante o status mutacional. Preve-se que a integração de dados moleculares com dados de resposta à terapêutica, permitirá a geração de assinaturas de biomarcadores preditores de resposta. Essas assinaturas precisarão de ser validadas em estudos clínicos, mas poderão ser úteis na previsão dos resultados⁷⁷.

Até agora, as estratégias de dose adaptadas ao risco, clinicamente utilizadas, basearam-se principalmente na localização e tamanho do tumor. No entanto, evidências recentes sugerem que a heterogeneidade na resposta tumoral depende do seu subtipo histológico, mostrando taxas de recidiva local significativamente maiores para carcinoma pavimento-celular (CPC) vs adenocarcinoma (ADC), bem como para outros CPNPC^{78,79}. Foram apontadas heterogeneidades mesmo dentro dos ADC, com os subtipos micropapilar e sólido correlacionando-se com maiores taxas de progressão loco-regional e à distância⁸⁰.

O avanço da radiogenómica (que se refere ao estudo de variações genéticas associadas à resposta à radiação “*Radiation Genomics*” ou à correlação entre as características de imagem e a expressão génica “*Imaging Genomics*”), tem vindo a apontar para áreas promissoras de pesquisa destinadas a prever a resposta à terapêutica combinada. Surgiram evidências precoces

in vitro de que inibidores da *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) poderiam melhorar a resposta à radioterapia^{81,82}. Os modelos *in vivo* mostraram-se promissores com o uso simultâneo de inibidores da via *hedgheg*⁸³. Recentemente, dados genómicos foram integrados em estudos envolvendo tumores em estadio inicial. Num estudo de 75 doentes tratados com SBRT, e ao contrário do verificado com a histologia, a presença da mutação KRAS foi associada a uma menor taxa de controlo loco-regional (57% vs 74%; P=0,1) e diminuição da sobrevivência específica (75% vs 93%; p=0,05) a 1 ano, quando comparados aos tumores do tipo KRAS *wild type* ou àqueles com status mutacional desconhecido⁸⁴. Da mesma forma, um estudo recente implica que mutações KEAP1/NRF2 (proteína 1/fator nuclear eritróide 2), frequentemente mutados em CPNPC, tenham influência na promoção da radiorresistência e aumento da recidiva local após a RT nestes doentes. De uma coorte de 42 doentes estudados, a maioria apresentava tumores em estadio I-II (81%) e recebeu tratamento com SBRT (74%). A incidência de recidiva local aos 30 meses foi de 70% se mutação KEAP1/NRF2 vs 18% nos tumores não mutados^{85,86}.

A eficácia da RT associada à imunoterapia é também um debate bastante actual. A eficácia e segurança da sua associação tornam este tema extremamente aliciante e pertinente, principalmente no caso do cancro do pulmão^{87,88}. A RT, ao induzir respostas ao stress e morte celular, com libertação de antígenos tumorais e mediadores imunes, permite indução da resposta imune antitumoral controlada por células DC/T. Os danos induzidos nos tecidos pela radiação também estimulam o influxo de células imunes inatas com potencial de promoção de imunidade contra estes tumores, permitindo, *a posteriori*, o desenvolvimento de células de memória. A imunoterapia foi

desenvolvida com o objectivo de ultrapassar as alterações imunes observadas durante a tumorigénese. Neste processo desenvolve-se a capacidade de regular positivamente vários receptores de superfície celular e alterações adaptativas no microambiente tumoral, de modo a promover efeitos imunossupressores e de crescimento tumoral, como a angiogénese. Ao actuar com a imunoterapia, a RT potencia alterações no microambiente tumoral, tornando-o menos imunossupressor, permitindo uma resposta mais eficaz. Pode ainda induzir o chamado efeito abscopal, que não é mais do que uma resposta sistémica (imunomediada) à RT⁸⁹.

O próprio desenvolvimento de novos métodos imagiológicos permitiu a ligação de fenótipos de imagem ao perfil genético do tumor. Muitos desafios necessitam ainda de ser superados, no entanto, e principalmente na última década, notou-se um progresso significativo nesta área em vários tipos de tumores, nomeadamente nos tumores do pulmão. Estes modelos pretendem não só prever o status mutacional, mas também integrar parâmetros radiômicos e genómicos em modelos de prognóstico⁹⁰.

Assistimos a uma panóplia de avanços e inovação no que toca a preditores moleculares, biomarcadores de resposta e radiogenómica, que irão, com certeza, abrir algumas portas num futuro próximo.

CONCLUSÃO

Os últimos 20 anos foram repletos de avanços na medicina em geral, e na radioterapia em particular. Estes avanços, principalmente na radioterapia torácica, prendem-se com a combinação de imagens funcionais e morfológicas, a gestão e controlo dos movimentos respiratórios – quer

no planeamento, quer na verificação – e também com a utilização de estratégias de radioterapia adaptativa e desenvolvimento de técnicas mais conformacionais e/ou precisas. Estas, tais como a IMRT e SBRT, permitiram melhorar o *ratio* terapêutico, ao possibilitarem um escalonamento de dose seguro, com perfil benigno de toxicidade. Assim, aliam um melhor controlo local a uma melhor qualidade de vida, quer nos estadios iniciais, quer nos estadios avançados da doença. Permitem ainda uma maior segurança no tratamento combinado com fármacos de acção sistémica.

Para além dos desenvolvimentos referidos, outros virão modelar a nossa prática clínica. Estou convicta que iremos assistir, nas próximas décadas e a um ritmo cada vez mais acelerado, a uma espiral de novos conhecimentos que contribuirão, de certeza, para melhorar o paradigma do tratamento destes doentes e que lançarão novos desafios aos clínicos, quer em termos de novas técnicas, quer de novas interdependências disciplinares.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

BIBLIOGRAFIA:

1. Lederman M.; et al. The early history of radiotherapy: 1895–1939. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981 (https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90379-5).
2. Gianfaldoni, Serena; Gianfaldoni, Roberto; et al. An overview on radiotherapy: From its history to its current applications in dermatology; *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2017 (https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.122).
3. European Commission: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20190530-1>.
4. Bradley, JD.; Paulus, R.; Komaki, R.; et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin

- plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015.
5. Bradley, J.D.; Hu, C.; et al. Long-Term Results of RTOG 0617: A Randomized Phase 3 Comparison of Standard Dose Versus High Dose Conformal Chemoradiation Therapy +/- Cetuximab for Stage III NSCLC; *Rad Oncol Biol Phys.* 2017 (<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.250>).
 6. Wang, K.; Eblan, M.J.; Deal, A.M.; et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III Non-Small-cell lung cancer: Pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol.* 2017.
 7. Yegya-Raman, Nikhil; Zou, Wei; et al. Advanced radiation techniques for locally advanced non-small cell lung cancer: intensity-modulated radiation therapy and proton therapy. *J Thorac Dis.* 2018.
 8. Costa, Maria; Serafim, Paulo; et al. Radioterapia de intensidade modulada do feixe (IMRT) - ilustração da técnica, indicações e vantagens.; *Revista do 55.º congresso da SPORL, vol 47, nº 2.* 2009.
 9. Boyle, J.; Ackerson, B.; Gu, L.; et al. Dosimetric advantages of intensity modulated radiation therapy in locally advanced lung cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2017.
 10. Bree, I.; van Hinsberg, M.G.; van Veelen, L.R.; et al. High-dose radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer: comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic IMRT and 3D conformal radiotherapy. *Med Dosim.* 2012.
 11. Schwarz M, Alber M, Lebesque JV, et al. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005.
 12. Yom, S.S.; Liao, Z.; Liu, H.H.; et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage nonsmall-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007.
 13. Jiang, Z.Q.; Yang, K.; Komaki, R.; et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012.
 14. Koshy, M.; Malik, R.; Spiotto, M.; et al. Association between intensity modulated radiotherapy and survival in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Lung Cancer.* 2017.
 15. Harris, J.P.; Murphy, J.D.; Hanlon, A.L.; et al. A populationbased comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014.
 16. Kale, M.S.; Mhango, G.; Bonomi, M.; et al. Cost of Intensitymodulated Radiation Therapy for Older Patients with Stage III Lung Cancer. *Ann Am Thorac Soc.* 2016.
 17. Jegadeesh, N.; Liu, Y.; Gillespie, T.; et al. Evaluating IntensityModulated Radiation Therapy in Locally Advanced NonSmall-Cell Lung Cancer: Results from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer.* 2016.
 18. Hu, X.; He, W.; Wen, S.; et al. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0151988.
 19. Chun, S.G.; Hu, C.; Choy, H.; et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2017.
 20. Movsas, B.; Hu, C.; Sloan, J.; et al. Quality of Life Analysis of a Radiation Dose-Escalation Study of Patients with NonSmall-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 0617 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016.
 21. Eaton, B.R.; Pugh, S.L.; Bradley, J.D.; et al. Institutional Enrollment and Survival Among NSCLC Patients Receiving Chemoradiation: NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0617. *J Natl Cancer Inst.* 2016 (doi: 10.1093/jnci/djw034).
 22. Sebastian, Nikhil; Xu-Welliver, Meng; Williams, Terence; et al; Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early stage nonsmall cell lung cancer (NSCLC): contemporary insights and advances. *J Thorac Dis.* 2018.
 23. Naruke, T.; Tsuchiya, R.; Kondo, H.; et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg.* 2001.

24. Flehinger, BJ.; et al. The Effect of Surgical Treatment on Survival from Early Lung Cancer. *Chest*. 1992.
25. Dosoretz, DE.; Katin, MJ.; Blitzer, PH.; et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992.
26. Sibley, GS.; Jamieson, TA.; Marks, LB.; et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998.
27. Zierhut, D.; Bettscheider, C.; Schubert, K.; et al. Radiation therapy of stage I and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2001.
28. Qiao, X.; Tullgren, O.; Lax, I.; et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003.
29. Chen, M.; Hayman, JA.; Ten Haken, RK.; et al. Longterm results of high-dose conformal radiotherapy for patients with medically inoperable T1-3N0 non-small cell lung cancer: Is low incidence of regional failure due to incidental nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006.
30. Nyman, J.; Hallqvist, A.; Lund, JA.; et al. SPACE—A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol*. 2016.
31. Blomgren, H.; Lax, I.; Göranson, H.; et al. Radio-surgery for Tumors in the Body: Clinical Experience Using a New Method. *J Radiosurgery*. 1998.
32. Nagata, Y.; Matsuo, Y.; Takayama, K.; et al. Current status of stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2007.
33. Song, DY.; Kavanagh, BD.; Benedict, SH.; et al. Stereotactic body radiation therapy. Rationale, techniques, applications, and optimization. *Oncology*. 2004.
34. Ricardi, U.; Filippi, AR.; Guarneri, A.; et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010.
35. Timmerman, RD.; Hu, C.; Michalski, J.; et al. Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014.
36. Bezjak, A.; Paulus, R.; Gaspar, L.; et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *JCO*. 2019 (<https://doi.org/10.1200/JCO.18.00622>).
37. Videtic, GM.; Paulus, R.; Singh, AK.; et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 (doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.051).
38. Tipton, KN.; Sullivan, T.; Bruening, W.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy: Comparative Effectiveness Technical Briefs. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011.
39. Timmerman, RD.; Kavanagh, BD.; Cho, LC.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Multiple Organ Sites. *J Clin Oncol*. 2007.
40. Wulf, J.; Baier, K.; Mueller, G.; et al. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol*. 2005.
41. Onishi, H.; Shirato, H.; Nagata, Y.; et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *J Thorac Oncol*. 2007.
42. Onimaru, R.; Fujino, M.; Yamazaki, K.; et al. Steep Dose Response Relationship for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Using Hypofractionated High-Dose Irradiation by Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008.
43. Guckenberger, M.; Wulf, J.; Mueller, G.; et al. DoseResponse Relationship for Image-Guided Stereotactic Body Radiotherapy of Pulmonary Tumors: Relevance of 4D Dose Calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009.
44. Park, C.; Papiez, L.; Zhang, S.; et al. Universal Survival Curve and Single Fraction Equivalent Dose: Useful Tools in Understanding Potency of Ablative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008.
45. Chang, JY.; Balter, PA.; Dong, L.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Centrally and Superiorly Located Stage I or Isolated Recurrent Non-

- Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008.
46. Postmus, P.E.; Kerr, K.M.; 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.* 2017.
 47. Wilson, R. R.. Radiobiological use of fast protons. *Radiobiology*, 1946; 47 487-491.
 48. Tobias, C. A.; Lawrence, J. H. ; Born, J. L.; et al. Pituitary irradiation with high energy proton beams: a preliminary report. *Cancer Res.* 1958.
 49. Delaney, T. F. ; Smith, A. R. ; Lomax, A. ; et al. Proton beam radiation therapy. *Cancer Prin. Pract. Oncol.* 2003.
 50. Chang, J.Y.; Li, H.; Zhu, X.R.; et al. Clinical implementation of intensity modulated proton therapy for thoracic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014.
 51. Chang, JY. Jabbour, S.K.; De Ruyscher, D.; et al. Consensus Statement on Proton Therapy in Early-Stage and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016.
 52. Wu, C.T.; Motegi, A.; Motegi, K.; et al. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2016.
 53. Nichols, R.C.; Huh, S.N.; Henderson, R.H.; et al. Proton radiation therapy offers reduced normal lung and bone marrow exposure for patients receiving dose-escalated radiation therapy for unresectable stage III non-smallcell lung cancer: a dosimetric study. *Clin Lung Cancer.* 2011.
 54. Giaddui, T.; Chen, W.; Yu, J.; et al. Establishing the feasibility of the dosimetric compliance criteria of RTOG 1308: phase III randomized trial comparing overall survival after photon versus proton radiochemotherapy for inoperable stage II-IIIB NSCLC. *Radiat Oncol.* 2016.
 55. Fillippi, A.; Mantovani, C.; Ricardi, U.; Innovative technologies in thoracic radiation therapy for lung cancer. *Transl Lung Cancer Res;* 2012 (<http://www.tlcr.org/article/view/593/1158>).
 56. Toloza, E.M.; Harpole, L.; McCrory, D.C. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003.
 57. Munley, M.T.; Marks, L.B.; Scarfone, C.; et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer.* 1999.
 58. Kiffer, J.D.; Berlangieri, S.U.; Scott, A.M.; et al. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer.* 1998.
 59. Van de Steene, J.; Linthout, N.; de Mey, J.; et al. Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. *Radiother Oncol.* 2002.
 60. Caldwell, C.B.; Mah, K.; Ung, Y.C.; et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001.
 61. Steenbakkens, R.J.; Duppen, J.C.; Fitton, I.; et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006.
 62. Keall, P.J.; Mageras, G.S.; Balter, J.M.; et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM task group 76. *Med Phys.* 2006.
 63. Van de Steene J, Linthout N, de Mey J, et al. Definition 25. of gross tumor volume in lung cancer: Inter-observer variability. *Radiother Oncol.* 2002.
 64. Giraud P, Elles S, Helfre S, et al. Conformal radiotherapy for lung cancer: Different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. *Radiother Oncol.* 2002.
 65. Molitoris, Jason; et al. Advances in the use of motion management and image guidance in radiation therapy treatment for lung cancer. *Journal of Thoracic Disease.* 2018.
 66. Lim ,G.; Bezjak, A.; Higgins ,J.; et al. Tumor regression and positional changes in non-small cell lung cancer during radical radiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2011.
 67. Jaffray, D.A.; Drake, D.G.; Moreau, M.; et al. A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical 75. linear accelerator for localization of bone and soft-tissue targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999.
 68. Jaffray, D.A.; Siewerdsen, J.H.; Wong, J.W.; et al. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002.
 69. Wang, Z.; Nelson, J.W.; Yoo, S.; et al. Refinement of treatment setup and target localization accuracy

- using three-dimensional cone-beam computed tomography for 80. stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
70. Sonke, J.J.; Zijp, L.; Remeijer, P.; et al. Respiratory correlated cone beam CT. *Med Phys.* 2005.
71. Bissonnette, J.P.; Franks, K.N.; Purdie, T.G.; et al. Quantifying interfraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
72. Korreman, S.; Persson, G.; Nygaard, D.; et al. Respiration-correlated image guidance is the most important radiotherapy motion management strategy for most lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012.
73. Knap, M.M.; Hoffmann, L.; Nordmark, M.; et al. Daily cone-beam computed tomography used to determine tumour shrinkage and localisation in lung cancer patients. *Acta Oncol.* 2010.
74. Kwint, M.; Conijn, S.; Schaake, E.; et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2014.
75. Kong, F.M.; Ten Haken, R.; et al. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 (doi:10.1001/jamaoncol.2017.0982).
76. Kong, Feng-Ming; RTOG 1106/ACRIN 6697, Randomized Phase II Trial of Individualized Adaptive Radiotherapy Using During-Treatment FDG-PET/CT and Modern Technology in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Trial Protocol (https://www.acrin.org/6697_protocol.aspx).
77. Fay, M.; Poole, C.; Pratt, G.. Recent advances in radiotherapy for thoracic tumours. *J Thorac Dis.* 2013 (doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.46).
78. Woody, N.M.; Stephans, K.L.; Andrews, M.; et al. A Histologic Basis for the Efficacy of SBRT to the lung. *J Thorac Oncol.* 2017.
79. Nikolaev, A.; Benda, R.K.; Shang, C.Y.; et al. Significance of Tumor Cell Histology for Local Control of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy: A Stratified Retrospective Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016.
80. Leeman, J.E.; Rimner, A.; Montecalvo, J.; et al. Histologic Subtype of Early-Stage Lung Adenocarcinoma Predicts Failure Patterns in Patients Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016.
81. Das, A.K.; Bell, M.H.; Nirodi, C.S.; et al. Radiogenomics predicting tumor responses to radiotherapy in lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010.
82. Dai, Y., Melzig, C.; Hanne, J.; et al. Combined ALK-inhibition and Radiation Therapy in Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012.
83. Zeng, J.; Aziz, K.; Chettiar, S.T.; et al. Hedgehog pathway inhibition radiosensitizes non-small cell lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013.
84. Mak, R.H.; Hermann, G.; Lewis, J.H.; et al. Outcomes by Tumor Histology and KRAS Mutation Status After Lung Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2015.
85. Jeong, Y.; Hoang, N.T.; Lovejoy, A.; et al. Role of KEAP1/NRF2 and TP53 Mutations in Lung Squamous Cell Carcinoma Development and Radiation Resistance. *Cancer Discov.* 2017.
86. Sebastian, N.; Xu-Welliver, M.; et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): contemporary insights and advances. *J Thorac Dis.* 2018 (doi: 10.21037/jtd.2018.04.52).
87. Shaverdian, N.; Lisberg, A.E.; Bornazyan, K.; et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017 (doi: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7).
88. Antonia, S.J.; Villegas, A.; Daniel, D.; Vicente D.; et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 (doi: 10.1056/NEJMoa1709937).
89. Wirsdorfer, F.; Leve, S.; Jendrossek, V.; et al. Combining Radiotherapy and Immunotherapy in Lung Cancer: Can We Expect Limitations Due to Altered Normal Tissue Toxicity? *Int J Mol Sci.* 2019 (doi: 10.3390/ijms20010024).
90. Bodalal, Z.; Trebeschi, S.; Linh, T.; et al. Radiogenomics: bridging imaging and genomics. *Abdominal Radiology*, volume 44. 2019.