

Jak zastosowanie PET-TK do planowania leczenia zmienia zasady konturowania w NDRP i DRP?

Lucyna Kępka

16.11.2018



Plan prezentacji

- Planowanie w oparciu o PET-TK: rekomendacje - NDRP i DRP
- Rola PET-TK w ustaleniu stopnia zaawansowania
- Praktyczne aspekty w planowaniu
- Nowe technologie w PET-TK
- Ilościowa ocena odpowiedzi na leczenie; PET-TK po napromienianiu
- Predykcyjne i prognostyczne znaczenie PET-TK



Standardy planowania

- Aktualnym standardem w RT raka płuca jest **3D-CRT** (trójwymiarowa konformalna RT) oraz **IMRT** w oparciu o **IGRT** oraz planowanie **4D** i **z wykorzystaniem PET-TK**
- Nowy kierunek: RT adaptacyjna





Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



EORTC recommendations

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer



Dirk De Ruyscher^{a,b,*}, Corinne Faivre-Finn^c, Ditte Moeller^d, Ursula Nestle^{e,f}, Coen W. Hurkmans^g, Cécile Le Péchoux^h, José Belderbosⁱ, Matthias Guckenberger^j, Suresh Senan^k,
on behalf of the Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

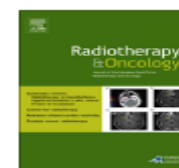
Radiotherapy and Oncology xxx (2018) xxx–xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original article

ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer

Ursula Nestle^{a,b,*}, Dirk De Ruyscher^{c,d}, Umberto Ricardi^e, Xavier Geets^f, Jose Belderbos^g, Christoph Pöttgen^h, Rafal Dziadziuszkoⁱ, Stephanie Peeters^c, Yolande Lievens^j, Coen Hurkmans^k, Ben Slotman^l, Sara Ramella^m, Corinne Faivre-Finnⁿ, Fiona McDonald^o, Farkhad Manapov^p, Paul Martin Putora^{q,r}, Cécile LePéchoux^s, Paul Van Houtte^t



Rekomendacje EORTC

PET scanning

- FDG-PET is recommended in the process of target volume definition (*Recommendation grade III, A*)
- Strictly standardised protocols, preferentially in cooperation with a department of nuclear medicine, are preferred when FDG-PET scans are used for radiotherapy treatment planning (*Recommendation grade IV, A*)
- FDG-PET scans for radiotherapy treatment planning should be acquired in radiotherapy position, and co-registered with a planning CT using rigid methods if the acquisitions are not simultaneously (*Recommendation grade IV, A*)

never been subjected to pathological or clinical studies. Elective nodal irradiation is not indicated in any patient group that receives curative or radical doses of radiotherapy for inoperable NSCLC [35,36], as well as for “limited disease” (i.e., stage I–III) SCLC [37], the latter when based on FDG-PET-CT scans for the supra- and infra-clavicular region.

De Ruysscher, EORTC, RO, 2018



Konieczność bardzo dokładnej diagnostyki ww. chł. w nowoczesnej radioterapii

- Pomijanie ENI
- Stosowanie b. konformalnych technik (V-MAT); malejąca rola *Incidental irradiation*
- CZY PET-TK ZAPEWNIĄ WŁĄCZENIE
WSZYSTKICH ZMIAN CHOROBOWYCH W
KLATCE PIERSIOWEJ?





Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 59, No. 1, pp. 4–5, 2004
Copyright © 2004 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/04/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.045

EDITORIAL

FDG-PET IN RADIOTHERAPY TREATMENT PLANNING: PANDORA'S BOX?

ARNOLD C. PAULINO, M.D., AND PETER A. S. JOHNSTONE, M.D.

Department of Radiation Oncology, Emory University, Atlanta, GA



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 78, No. 5, pp. 1555–1562, 2010
Copyright © 2010 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2010.02.015

PHYSICS CONTRIBUTION

DEFINING RADIOTHERAPY TARGET VOLUMES USING ¹⁸F-FLUORO-DEOXY-GLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY: STILL A PANDORA'S BOX?

SLOBODAN DEVIC, PH.D.,* NADA TOMIC, M.Sc.,* SERGIO FARIA, M.D., PH.D.,† SONIA MENARD, B.Sc.,†
ROBERT LISBONA, M.D.,‡ AND SHIRLEY LEHNERT, PH.D.§

*Department of Radiation Oncology, University of Medicine and Health Sciences, Poznan, Poland

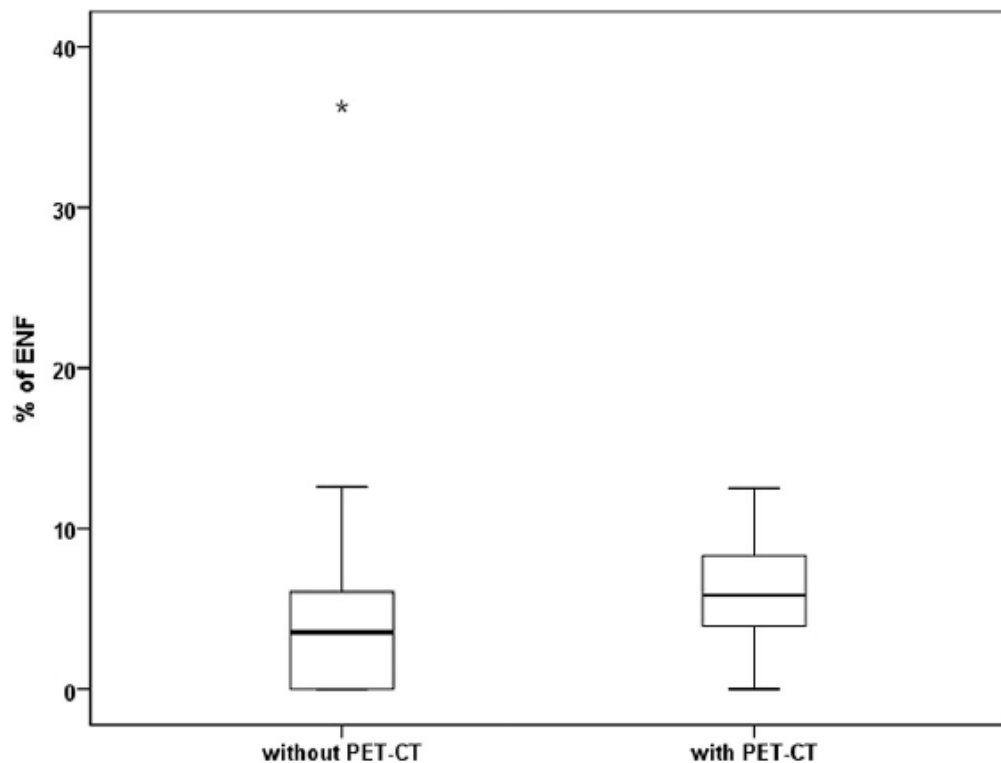
†Department of Radiation Oncology, University of Medicine and Health Sciences, Poznan, Poland

‡Department of Radiation Oncology, University of Medicine and Health Sciences, Poznan, Poland

§Department of Radiation Oncology, University of Medicine and Health Sciences, Poznan, Poland



PET-TK: wartość w zmniejszaniu ryzyka izolowanych wznów regionalnych



Kepka/Socha, RO 2015

Fig. 1. Median and range values of the rate of elective nodal failures (ENF) in 28 groups (2158 patients) with PET-CT and in 24 groups (1487 patients) without PET-CT performed before radiotherapy.



PET-TK vs. TK w ocenie ww. chł.

- TK: czułość 51%; swoistość 81%
- PET-TK: czułość 83%; swoistość 89% (**70% pow. ww. chł.**; 94% niepowiększone ww. chł.);
- W przypadku III st. zaawansowania czułość PET jeszcze niższa: ok. 60% (Videtic, 2008).
- Problemem dla radioterapeuty są wyniki fałszywie negatywne



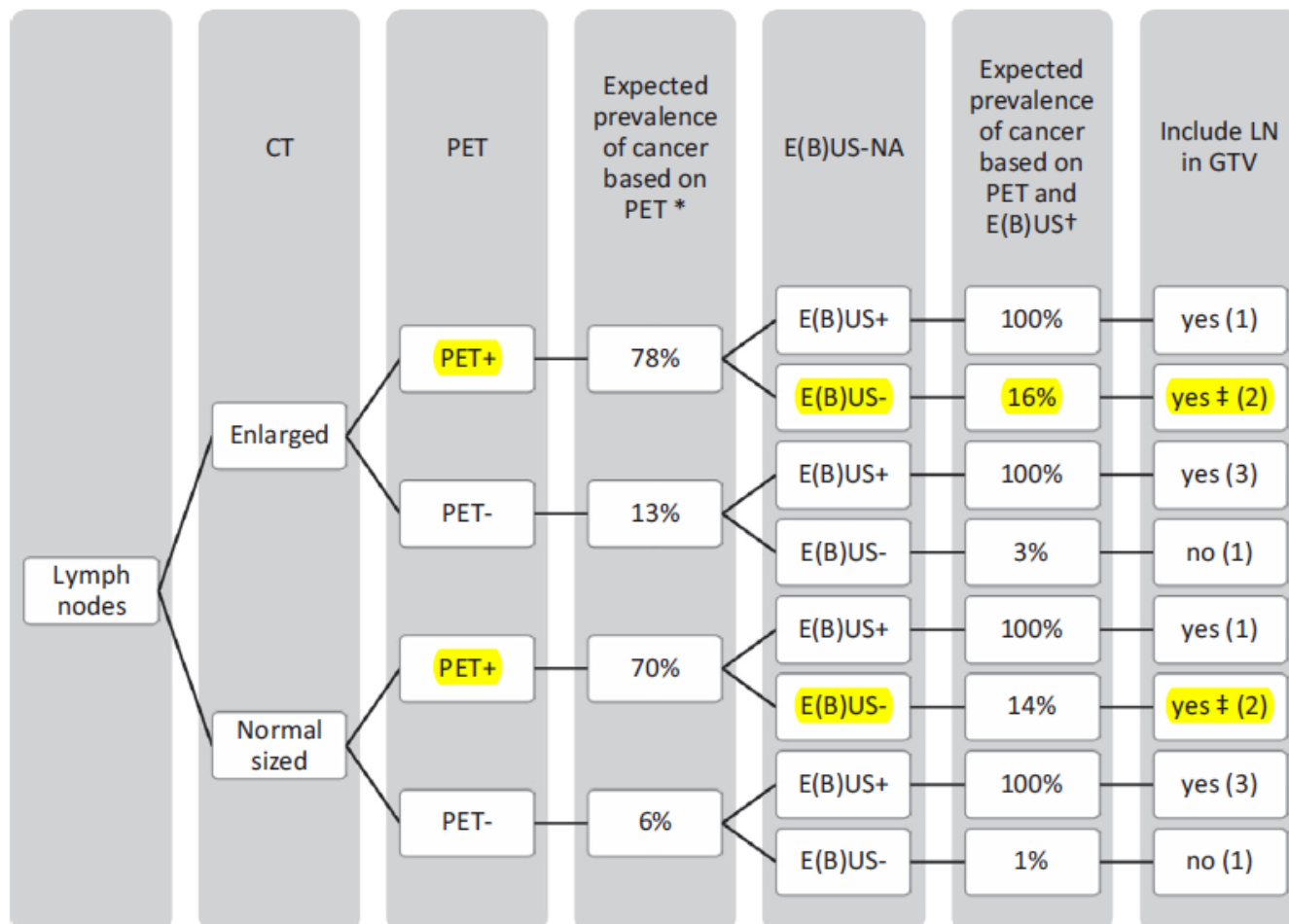
Inne metody w ocenie ww. chł.

- EBUS-NA: czułość 84-90%; swoistość 100%;
Wykonujemy po badaniu PET-TK
- Mediastinoskopia: czułość 83%; swoistość 100%

Nie ocenia ww. wnęki, inwazyjna



Algorytm postępowania przy wykorzystywaniu PET TK i EBUS do definiowania węzłowego GTV



EBUS

1. Nic nie zmienia
2. Czasem zmienia
3. Zawsze zmienia

Peeters, RO 2016



Węzły GTV z wykorzystaniem PET-TK

Włączamy:

- Wszystkie węzły z pozytywnym wychwytem niezależnie od rozmiaru i wyniku EBUS (wyjątkowo nie, jeśli dane kliniczne wskazują na inną patologię)
- Wszystkie węzły chłonne, z potwierdzeniem w badaniach patologicznych obecności nowotworu niezależnie od obecności wychwyty w PET-TK



Węzłowy GTV z wykorzystaniem PET-TK

- Powiększone węzły bez wychwytu w PET-TK:
Prawdopodobieństwo zajęcia przez nowotwór:
ww. chł. PET(-) 1-1,5 cm; – 5%, dla ww. chł.
PET(-) >1,5 cm: 21% ; rekomenduje się dla
takich pacjentów mediastinoskopię przed
torakotomią (De Langen, 2006)

Moja rekomendacja: GTV węzłowy: wszystkie
ww. chł >1,5cm, niezależnie od wychwytu w PET
+ wychwytyjące znacznik



Węzłowy GTV z wykorzystaniem PET-TK

- Węzły chłonne w sąsiedztwie guza $< 1\text{cm}$ nie wychwytyjące znacznika

Do rozważenia ich włączenie w GTV, szczególnie gdy znajdują się pomiędzy stacjami, w których zdiagnozowano patologiczne węzły chłonne

- Uwaga na identyfikację patologicznych ww. chł. w TK do planowania, jeśli dysponujemy nieaktualnym PET-TK
- Uwaga na włączenie ww.chł. z pozytywnym wychwytem sprzed CHT



GTV: Rola PET-TK

- Wyższa wartość predykcyjna od TK w ocenie ww. chłonnych śródpiersia
- Wartość w odróżnianiu guza od niedodmy (Nestle, *R&O* 2006)
- **Zmiany intencji leczenia (śr. 22%) i obszaru napromieniania (śr. 43%) przypadków (Hallqvist, *RO* 2017)**



GTV: Rola PET-CT

- Zmiana intencji leczenia po wykonaniu PET-CT

A. Hallqvist et al./Radiotherapy and Oncology 123 (2017) 71–77

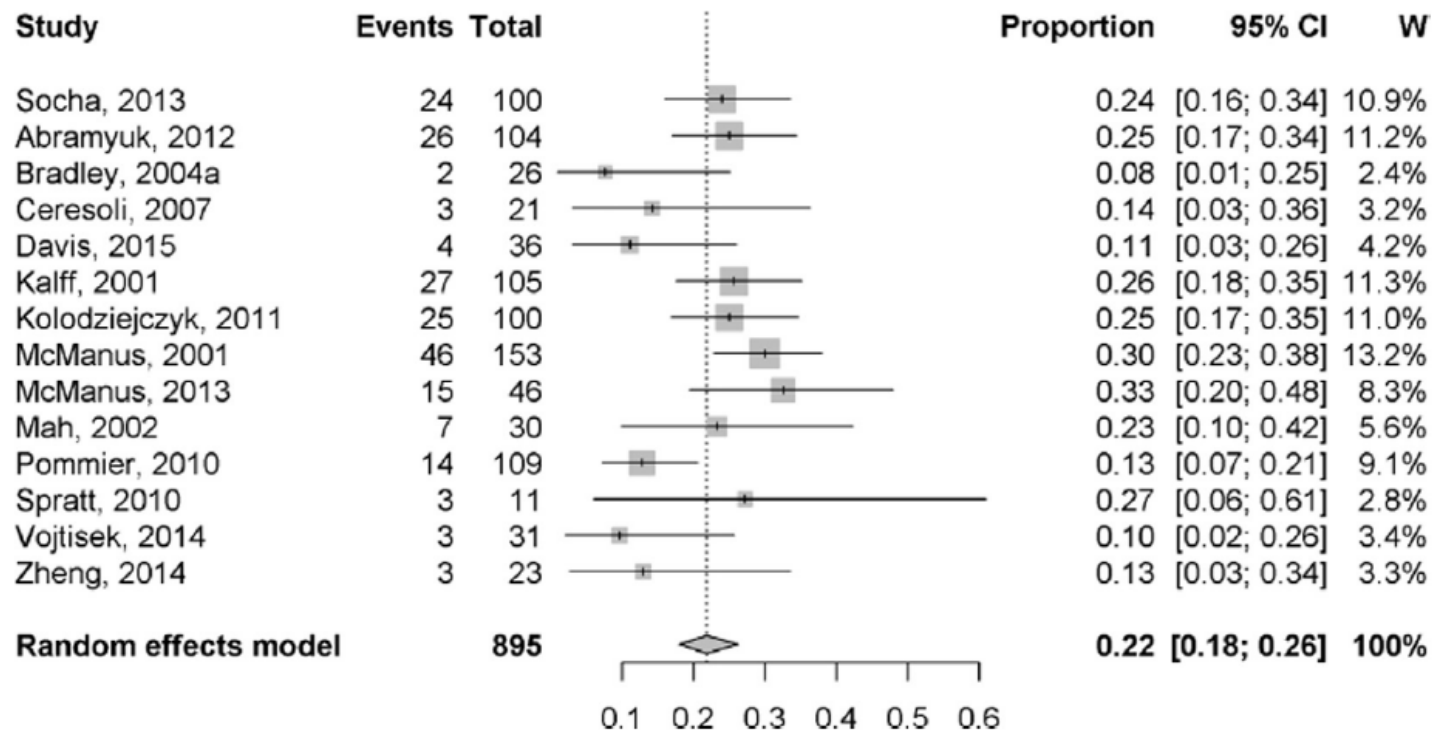
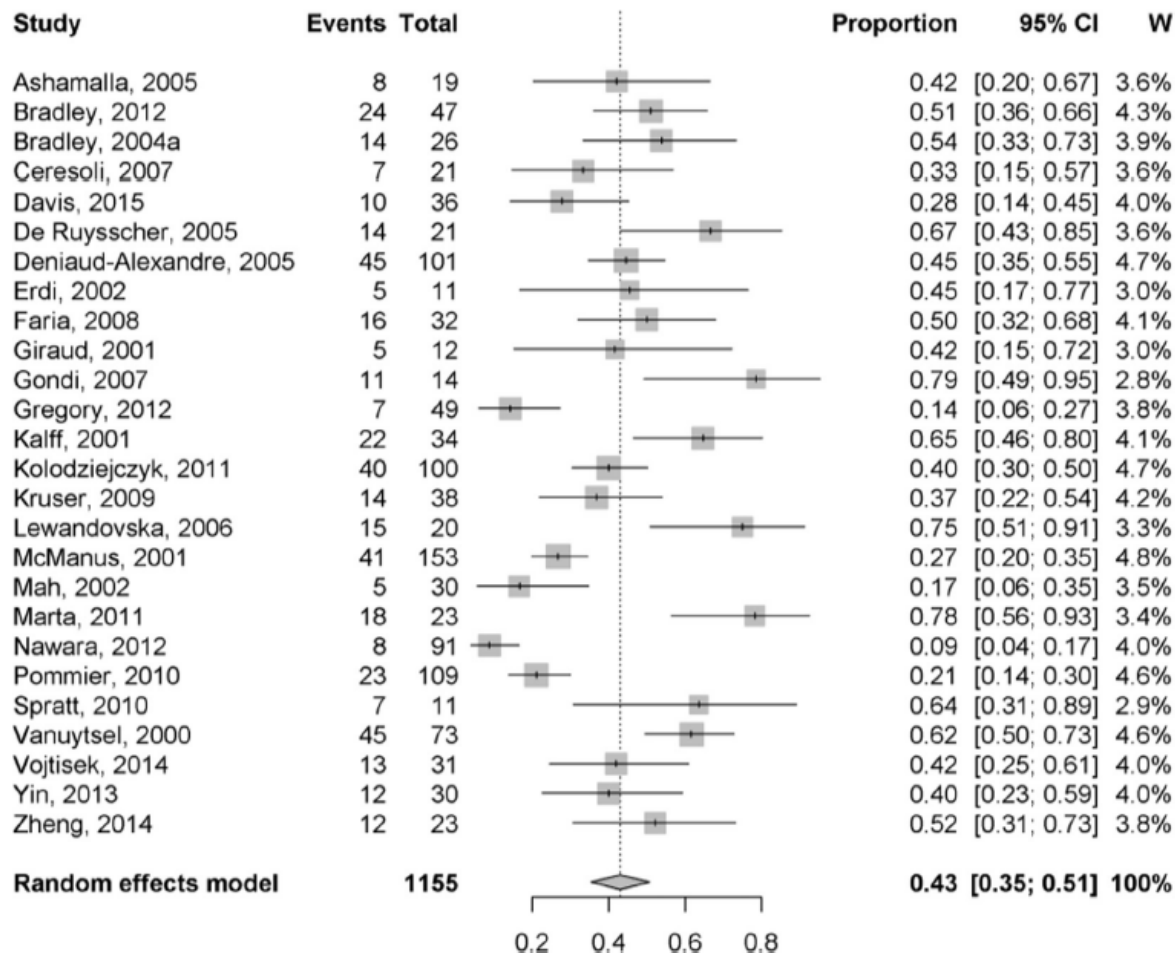


Fig. 5. Proportion of NSCLC patients with a change of the treatment intent (=event) in patients without a staging PET, w = weight.



GTV: Rola PET-CT

- Zmiana obszaru napromieniania po wykonaniu PET-CT



Kiedy wykonywać badanie PET-TK?

- Wyniki sugerujące, żeby RT rozpoczynać do **2-3** tygodni po badaniu PET-CT: 6/21 zmiana intencji leczenia po 2. bad.; śr. 26 dni odstępu; śr. pow. targetu z 105 do 198 cc pom. bad. *Everitt, RO 2013*
- Rekomendacje IAEA: badanie PET-TK do planowania nie starsze niż **4** tygodnie (*Konert, RO 2015*)
- Rekomendacje ESTRO: badanie PET-TK do planowania nie starsze niż **3** tygodnie (*Nestle, RO 2018*)
- W przypadku RT-CHT sekwencyjnej PET-TK przed CHT, po CHT TK z kontrastem i fuzja do leczenia z badaniem sprzed CHT.



Objętości tarczowe

- **GTV**: Gross Tumor Volume – makroskopowa objętość nowotworu (guz pierwotny, patologiczne ww. chł, wyjątkowo przerzuty odległe)
- **CTV**: Clinical Target Volume – Kliniczna Objętość Tarczowa; obszar choroby subklinicznej wokół guza, albo obszar, w którym ryzyko występowania mikro-przerzutów jest klinicznie istotne; czasem dodatkowo elektywny CTV (np. CTV1, CTV2) bez łączności z guzem
- Najważniejsza objętość, w której ocenia się rozkład dawki: **PTV**: **Planning Target Volume – Planowana Objętość Tarczowa**: obszar CTV z marginesem na ruchy narządów i guza (Internal Margins - **IM**) oraz błędy ułożenia (oraz planowania) (Set-up margins - **SM**)



Specyfika definiowania objętości tarczowych w RT raka płuca

- W planowaniu 4D na etapie definiowania GTV powstaje częściowo ITV - Internal Target Volume (Re-GTV - *Respiratory extended* GTV)
- Również w przypadku planowania w oparciu o PET-CT (bez 4D) w definiowaniu GTV może być uwzględniany ruch oddechowy (*Internal Margin* na etapie definiowania GTV)





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Review

PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014

Tom Konert^{a,b,*}, Wouter Vogel^{a,b}, Michael P. MacManus^c, Ursula Nestle^d, José Belderbos^b, Vincent Grégoire^e, Daniela Thorwarth^f, Elena Fidarova^g, Diana Paez^g, Arturo Chiti^h, Gerard G. Hannaⁱ



GTV: na podstawie PET-TK

- 1. PET-TK: wykonane dla celów diagnostycznych w innej pozycji niż pozycja leczenia
- 2. PET-TK: wykonane w pozycji leczenia na swobodnym oddechu („acquired in the treatment position without respiration compensation”) – TK do planowania 3D
- 3. PET-TK (3D) wykonane w pozycji leczenia – fuzja z 4D-TK do planowania
- 4. 4D-PET-TK



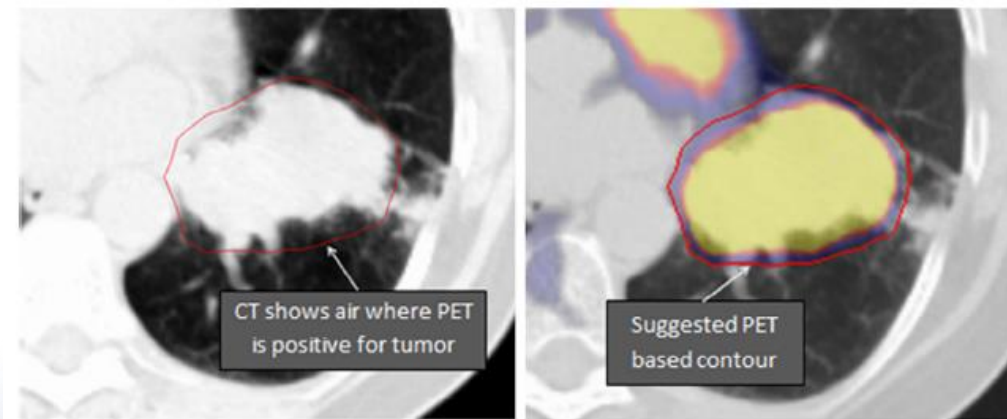
GTV: na podstawie PET-TK

- 1. PET-TK diagnostyczne („not acquired in the treatment position”):
- PET-TK używane tylko do identyfikacji tkanek patologicznych („PET should be used only for identifying tissues which contain tumor”).
- Guz konturowany na CT („Edges of GTV contoured on CT set”)
- Moja propozycja: robić fuzję na guz celem oceny ruchów oddechowych, ale kontury zaznaczane na CT (poprawka na fuzję i progresję guza).



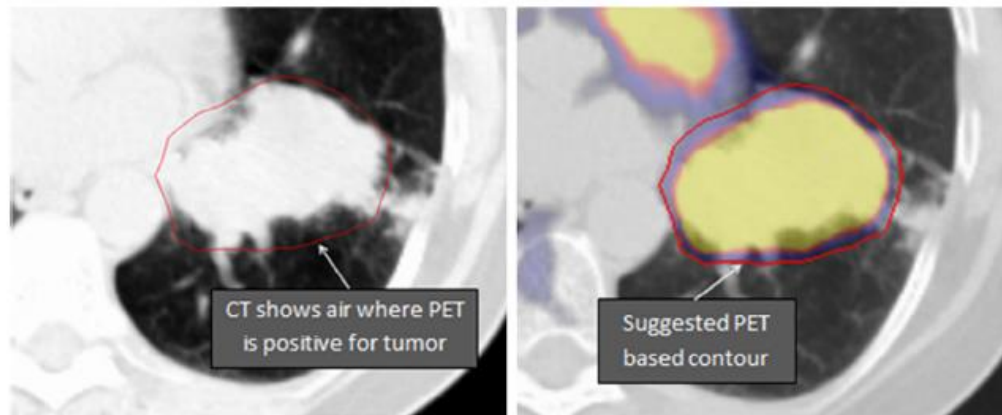
GTV: na podstawie PET-TK

- 2. PET-CT do planowania na swobodnym oddechu („acquired in the treatment position without respiration compensation”):
- PET wykonywany na swobodnym oddechu, obrazy są zamazane przez ruch oddechowy i pozwalają na wyznaczenie „**respiratory expanded reGTV**” (GTV zawiera już IM): 3D-TK do planowania



GTV: na podstawie PET-TK

- 3. PET-TK do planowania na swobodnym oddechu („acquired in the treatment position without respiration compensation”), fuzja z 4D-TK do planowania:
- Fuzji (na kości) dokonujemy na Serii uśrednionej „Average” (AIP: Average Intensity Projection), służącej do planowania, **delineacja w oparciu o TK wg obowiązującego protokołu** i dokonujemy porównania pomiędzy ITV z 4D, a reGTV z 3D-PET-CT; dokonujemy odpowiedniej korekty, jeśli ITV mniejsze od re-GTV



GTV: na podstawie PET-TK

4. 4D-PET-CT wykonywany w pozycji leczenia z uwzględnieniem ruchu oddechowego

- Powinna być zgodność reGTV konturowany na 4D-CT (wszystkie fazy oddechowe) z reGTV z PET-CT; jednak w razie niezgodności dokonujemy korekty



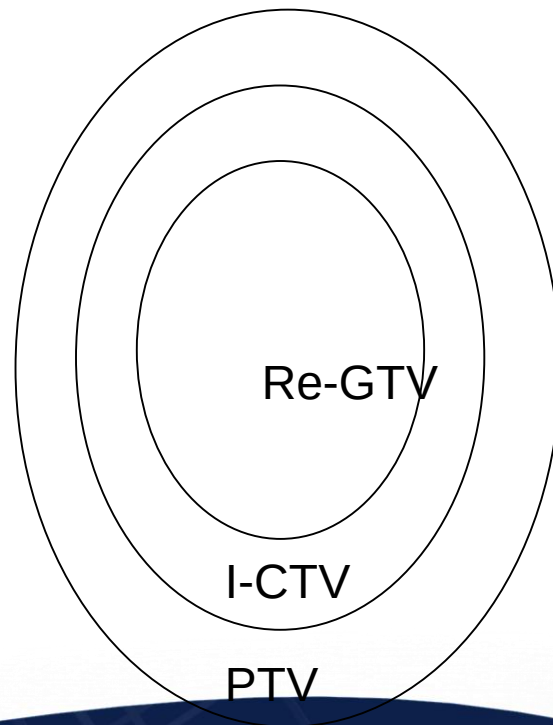
CTV, PTV: na podstawie PET-CT bez planowania 4D

- CTV: reGTV + 5 mm (z poprawką na sąsiedztwo naturalnych barier lub możliwego rozsiewu inną drogą)

Tak utworzone CTV tj. I-CTV

PTV = I-CTV + 5-6 (long) mm

(ułożenie, błędy
dozymetrii/konturowania)



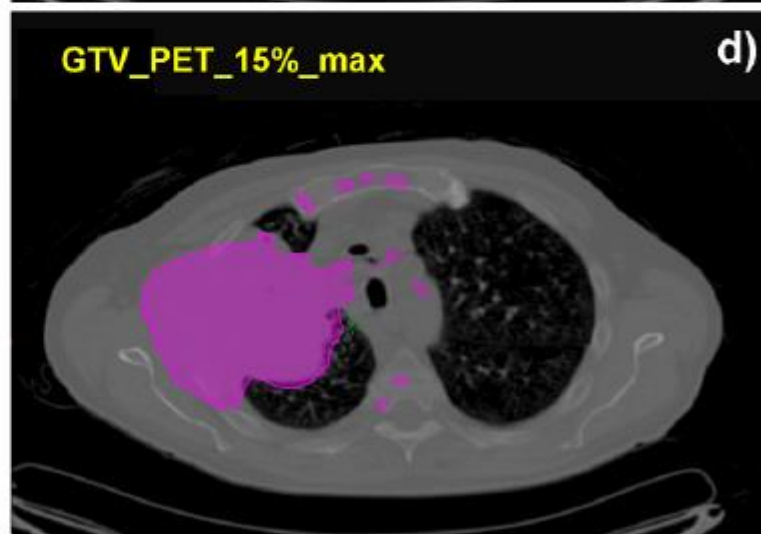
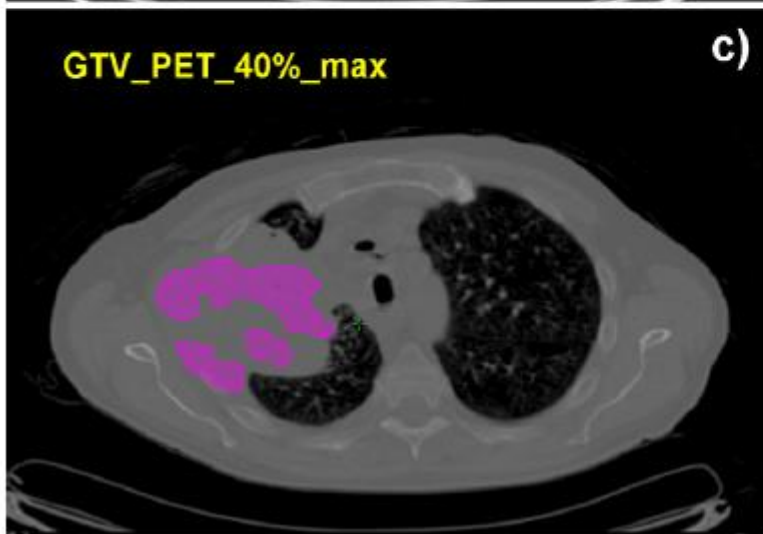
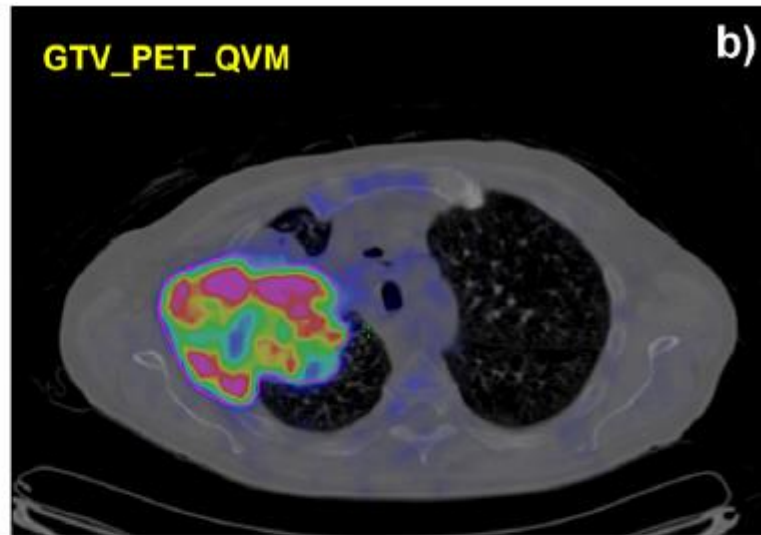
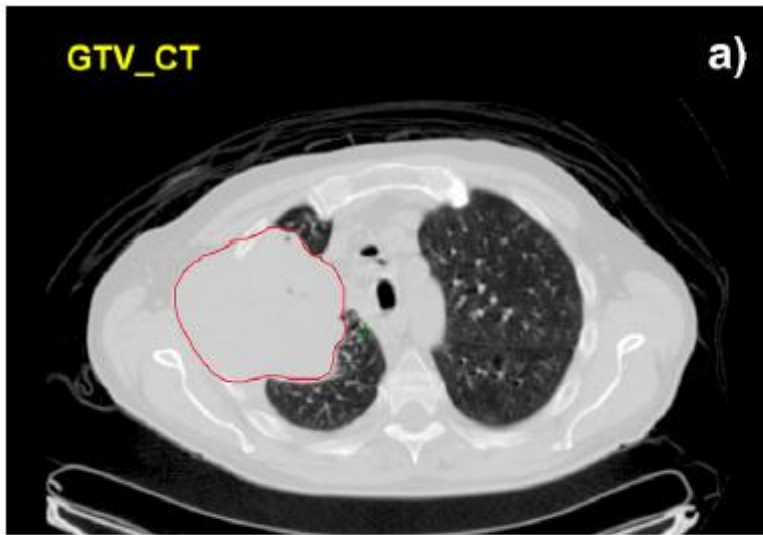
PET-TK: konturowanie GTV

- Zastosowanie PET-TK do planowania zmniejsza różnice w konturowaniu(*Steenbakkers, IJROBP 2006*)

POD WARUNKIEM DOBREJ ZNAJOMOŚCI TYCH METOD, W PRZECIWNYM RAZIE EFEKT MOŻE BYĆ ODWROTNY!



PET-TK: sposoby konturowania



Wg Devic, *IJROBP* 2010



GTV: Rola PET-TK

Sposoby konturowania z zastosowaniem PET-CT

1. QVM (Qualitative Visual Method); jakościowa metoda oceny wzrokowej: rekomendowana przez EORTC, IAEA (2011, 2017); z pomocą specjalisty medycyny nuklearnej
2. Metoda progów: 40%, 41%, 42%; rekomendowana przez EANM
3. Metoda arbitralnego SUV: 2,5
4. Metoda adaptacyjna (funkcja liniowa SUV); Gradient- based method (Louvain): brak szerszej walidacji, jak dotychczas.



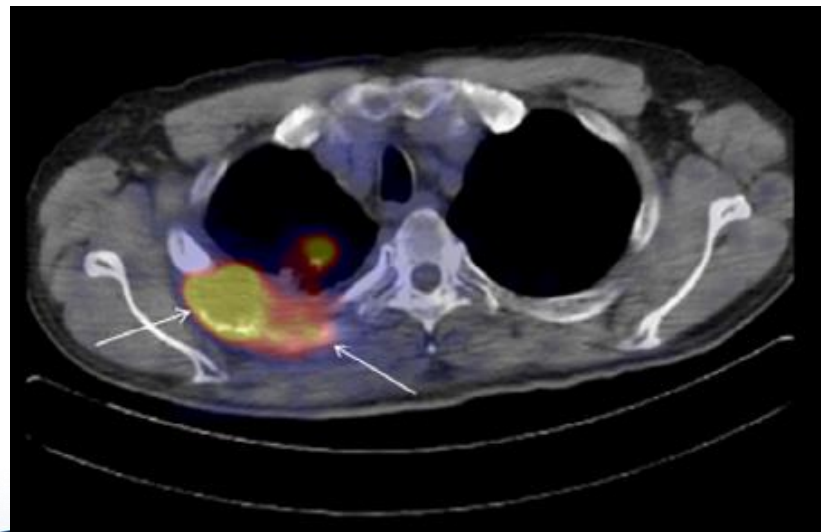
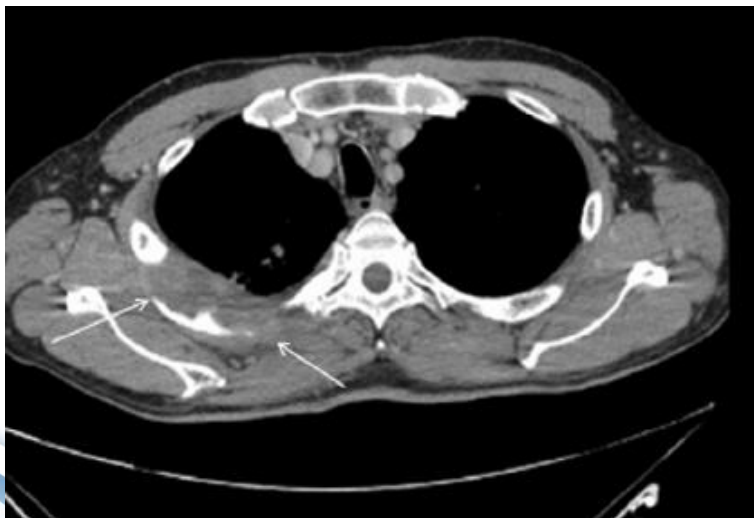
GTV: Rola PET-TK

- Poza badaniami klinicznymi nie stosujemy automatycznych (segmentacji) technik delineacji wg PET-TK;
- Jeśli mamy takie narzędzia, to mogą być użyte do wstępnej obróbki, ale konieczna krytyczna ocena i korekta dokonana przez lekarza



GTV – guz pierwotny: rola PET-TK

- Mniejsza rozdzielczość PET-TK 4-8 mm; szczególnie w guzach o niskim wychwycie; pierwszeństwo w konturowaniu dajemy TK
- Szczególna rola PET-TK do definiowania guza w zakresie tkanek o podobnej gęstości co guz (wyższość PET-TK)

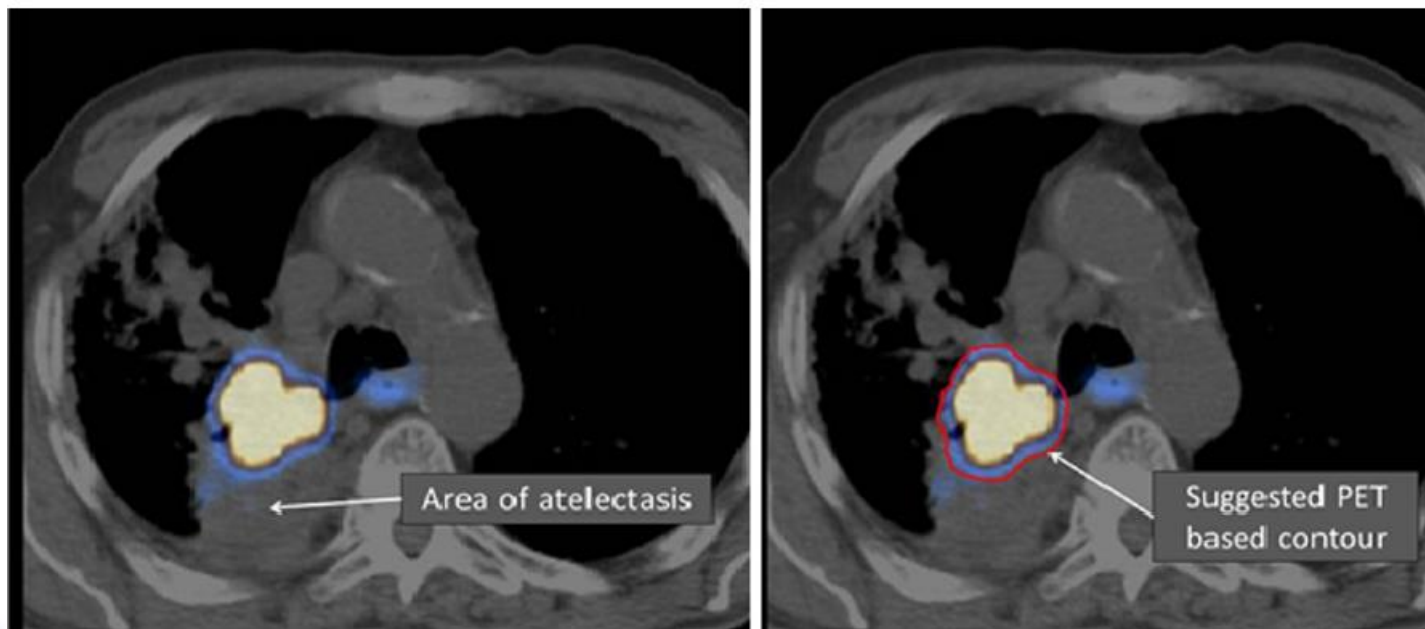


Konert, RO, 2015



GTV – guz pierwotny: rola PET-TK

- Szczególna rola PET-TK do definiowania guza w zakresie tkanek o podobnej gęstości co guz, w szczególności niedodmy (wyższość PET-TK); brak potwierdzenia w badaniach patologicznych



Konert, RO, 2015

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



GTV: guz niewidoczny w badaniach radiologicznych („radiologically occult”)

- Czułość i swoistość PET-TK, 75 i 85% (Pasic, 2005)
- Interpretacja powinna być krytyczna
- **Moja rekomendacja: konturowanie CTV**

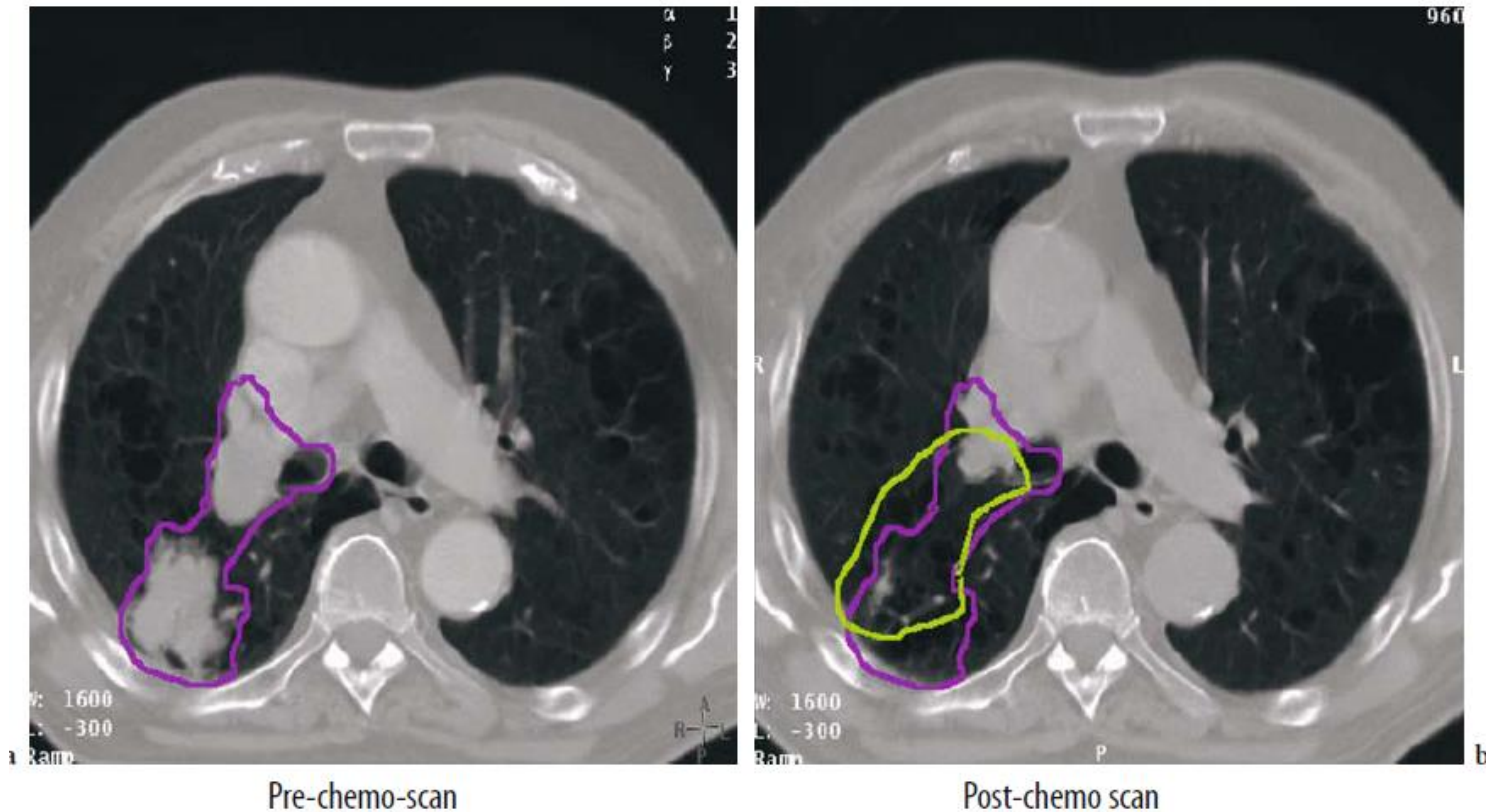


GTV: po CHT indukcyjnej

- Brak badań prospektywnych
- Kanadyjskie badanie ankietowe wśród lekarzy: 42% lekarzy leczy obszary po CHT; różnice nawet wśród lekarzy z tych samych ośrodków (Tai, 2004)



GTV: po CHT indukcyjnej



Wskazana fuzja z obrazami sprzed CHT i następnie decyzja o włączeniu do obszaru napromieniania, Lagerwaard i wsp. *Lung Cancer* 2002



GTV: po CHT indukcyjnej

- W przypadku regresji guza po CHT:

wszystkie badania prospektywne z wyjątkiem 1ego (CHARTWEL) zalecały leczenie objętości sprzed CHT

- **Stacje węzłowe zawierające patologiczne ww. chł. przed CHT włączane do obszaru napromieniania**
- PET-TK po CHT niediagnostyczny



Migracja stopni zaawansowania z PET-TK

- PET-TK prowadzi do zmiany kwalifikacji z LD do ED u 8% pacjentów (Niho, *Lung Cancer* 2007); **9%** (Hallqvist, *R&O* 2017); **zmiana obszaru napromieniania 26%** (Hallqvist, *R&O* 2017);
- W badaniach prospektywnych zmiana kwalifikacji: **średnio o 17%**

FIGURE 1. Staging of SCLC: PET or PET/CT scans compared with conventional imaging.

Study	No.		PET or PET/CT	% Stage concordance	How were discordant lesions confirmed?	Up-staged (%) [LS→ES]	Down-staged (%) [ES→LS]
	All	LS/ES					
Prospective (5)							
Brink 2004 ¹⁷	120	51/69	PET	88 ^a	H, I	20	4
Bradley 2004 ¹⁸	24	24/0	PET	88 ^b	I, U	8	---
Chin 2002 ¹⁹	18	9/9	PET	83	I, CC	22	11
Kut 2007 ²⁰	18	6/12	PET	100	I, CC	0	0
Fischer 2007 ²¹	29	9/20	PET/CT	83 ^c	I, CC	33	5
Subtotal	209	99/110		88		17%	5
Retrospective (8)							
Vinjamuri 2008 ²²	51	18/33	PET	80 ^d	H, I, CC	6	18
Azad 2010 ²³	46	26/20	PET	74	H, I, CC, U	15	40
Schumacher 2001 ²⁴	26	13/13	PET	73	H, I, CC, U	54	0
Shen 2002 ²⁵	25	10/15	PET	92	H, I	10	7
Blum 2004 ²⁶	15	15/0	PET	67	I, CC U	33	---
Hauber 2001 ²⁷	7	6/1	PET	100	---	0	0
Niho 2007 ²⁸	63	63/0	PET + PET/CT	92	I, CC	8	---
Kamel 2003 ²⁹	24	17/7	PET + PET/CT	83	H, I, U	18	14
Subtotal	257	168/89		82		15	18
Total	466	267/199		85		16	11

CC = confirmation by clinical course; ES = extensive stage; H = histologic confirmation; I = imaging confirmation; LS = limited stage; SCLC = small cell lung cancer; U = unconfirmed.

^aOne false-negative PET scan finding.

^bOne false-positive PET scan finding.

^cOne equivocal finding.

^dOne false-positive and two false-negative PET scan findings.



Badanie PET-TK w LD

2.4 Recommendations

2.4.1. In patients with SCLC (proven or suspected), a staging evaluation is recommended consisting of a medical history and physical examination, CBC and comprehensive chemistry panel with renal and hepatic function tests, CT of the chest and abdomen with intravenous contrast or CT scan of the chest extending through the liver and adrenal glands, MRI or CT of the brain, and bone scan (Grade 1B).

2.4.2. In patients with clinically limited-stage (LS)-SCLC, PET imaging is suggested (Grade 2C).

CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e400S–e419S



Badanie PET-TK w LD



CHEST

Supplement

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES

Treatment of Small Cell Lung Cancer

**Diagnosis and Management of Lung Cancer,
3rd ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

*James R. Jett, MD, FCCP; Steven E. Schild, MD; Kenneth A. Kesler, MD, FCCP;
and Gregory P. Kalemkerian, MD*

CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e400S–e419S

2.4.2. In patients with clinically limited-stage (LS)-SCLC, PET imaging is suggested (Grade 2C).

Remark: If PET is obtained, then bone scan may be omitted.



CTV: ENI

Badania prospektywne nakierowane na ocenę odsetka INF:

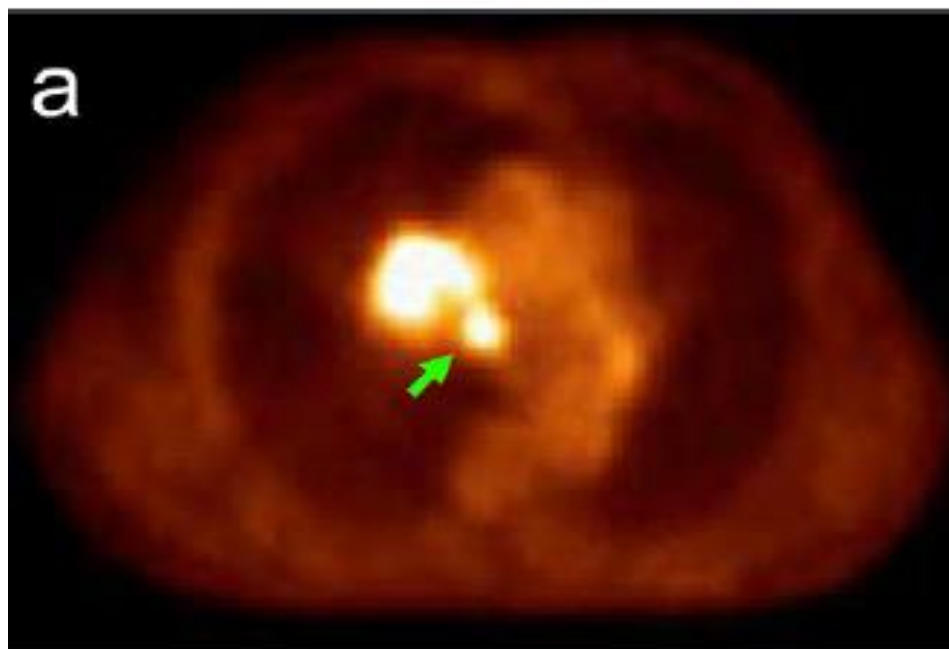
- De Ruysscher (*R&O*, 2006): oparte na TK; 3/27 (11%); toks. 3° - 40%
- Van Loon (*IJROBP*, 2010): oparte na PET-TK; 2/60 (3%); toks. 3° - 12%
- Wniosek autorów: RT oparta PET-TK RT bez ENI jest bezpieczna,
► LECZ
 1. Definicja INF zmieniona w tym badaniu: INF + DM dodatkowo 7 = 11.7%
 2. 2-letnie przeżycie całkowite: 34%



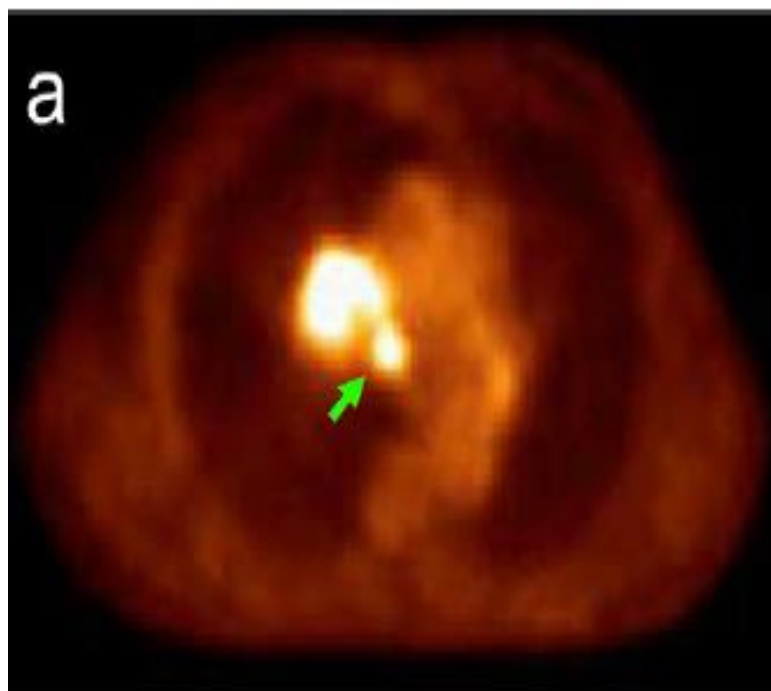
Przykład planowania z badania Van Loon (*IJROBP*, 2010)



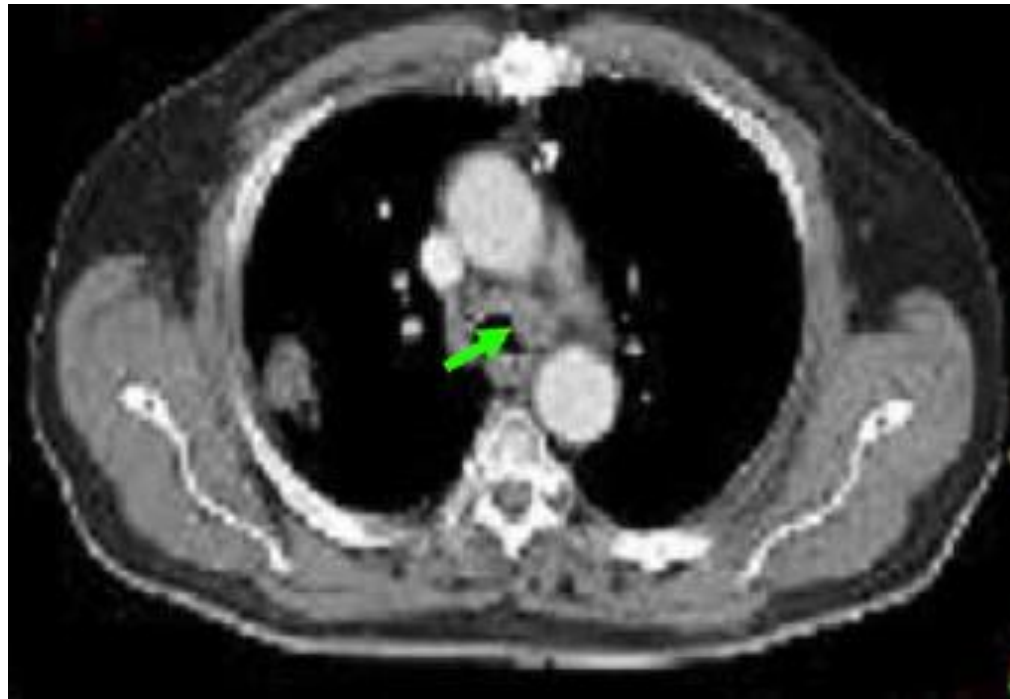
Przykład planowania z badania Van Loon (*IJROBP*, 2010)



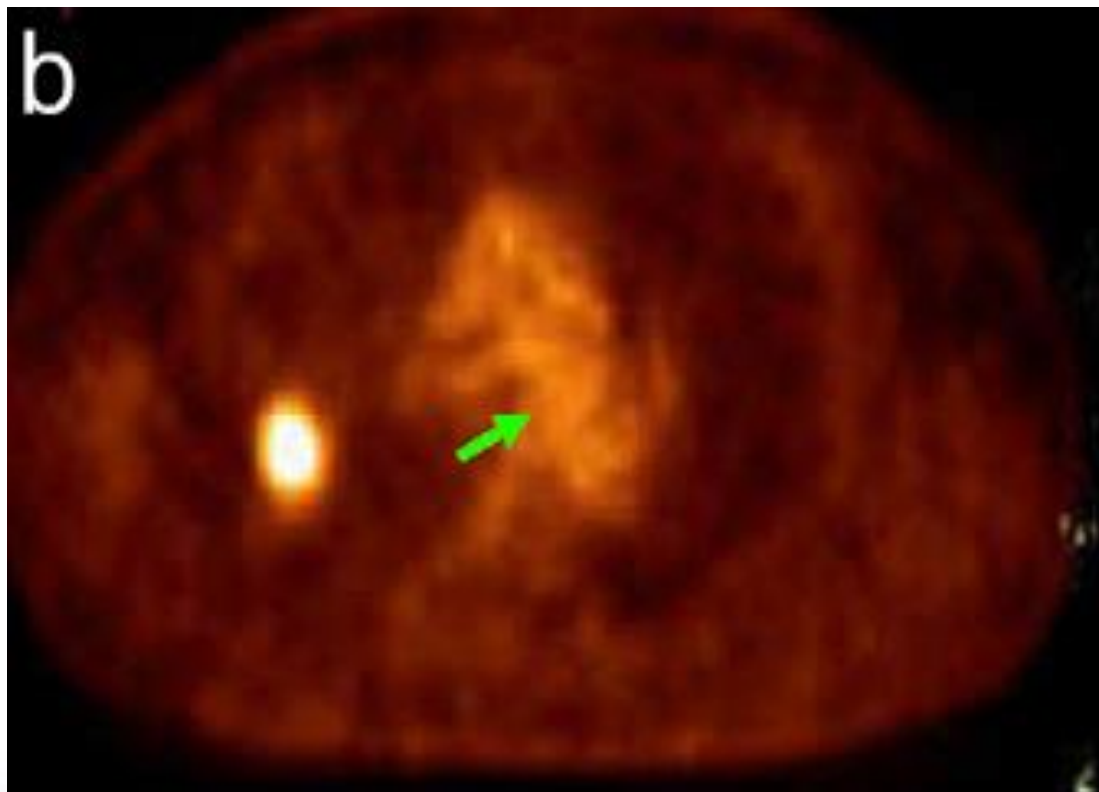
Przykład planowania z badania Van Loon (*IJROBP*, 2010)



Przykład planowania z badania Van Loon (*IJROBP*, 2010)



Przykład planowania z badania Van Loon (*IJROBP*, 2010)



LD vs. ED

- W CONVERT (2008) zdefiniowano „LD”:
„(...)disease that can be encompassed within a tolerable radiation therapy field.”
- Wykluczenie przerzutów odległych (w
CONVERT: 57% pacjentów miała PET-TK)
- **Wyniki CONVERT**: 19% toksyczności III-IV st. przełyku; pominięcie ENI związane z niską toksycznością zdaniem autorów



CTV w LD SCLC: ENI

ENI vs. brak ENI

- Brak silnych dowodów na pomijanie ENI
 - Ogólna tendencja do pomijania ENI
- (CONVERT- bez ENI; RTOG0538 – ENI ograniczone do obszaru wnęki; bad. norweskie – ENI)



CTV w LD SCLC: ENI

Aktualne rekomendacje:

- Należy **nie stosować** ENI w RT SCLC LD
- Wyjątek: kiedy ww. chł. nad/podobojczykowe nie były ocenione w badaniu PET-CT

(EORTC, De Ruysscher, et al. R&O 2017)

- **26% zmiany obszaru napromieniania po zastosowaniu PET-TK (Hallqvist, R&O 2017)**



Nowe technologie w PET-TK

- 4D-PET-TK
- PET-MRI
- Inne poza FDG znaczniki w raku płuca
(markery proliferacji na bazie tymidyny,
markery hipoksji na bazie fluoromizanidazolu,
markery angiogenezy na bazie integryn) ciągle
w fazie badań klinicznych w raku płuca



Nowe technologie w PET-TK

- Automatyczne konturowanie w fazie badań klinicznych: nie do zastosowania w rutynowym postępowaniu
- Brak dostatecznie mocnych dowodów na prognostyczną i predykcyjną rolę wychwytu w PET-TK (pb. brak standaryzacji technicznych parametrów badania): faza badań klinicznych
- Zastosowanie do radioterapii adaptacyjnej, eskalacji dawki („*metabolic SIB*”), dane niejednoznaczne



PET-TK

- Jest wartościowym narzędziem do wykorzystania w radioterapii raka płuca, ale jest to obrazowanie komplementarne do wykorzystania z innymi metodami diagnostycznymi

