

Radioterapia stereotaktyczna w raku płuca: zasady planowania i frakcjonowanie w zależności od lokalizacji guza

Lucyna Kępka
16.11.2018





Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

ESTRO-ACROP consensus guideline

ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer



Matthias Guckenberger^{a,*}, Nicolaus Andratschke^a, Karin Dieckmann^b, Mischa S. Hoogeman^c, Morten Hoyer^d, Coen Hurkmans^e, Stephanie Tanadini-Lang^a, Eric Lartigau^f, Alejandra Méndez Romero^c, Suresh Senan^g, Dirk Verellen^h

Practical Radiation Oncology (2017) 7, 295–301



Special Article

Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline



Gregory M.M. Videtic MD, CM, FRCPC, FACR^{a,*}, Jessica Donington MD^b, Meredith Giuliani MBBS^c, John Heinzerling MD^d, Tomer Z. Karas MD^e, Chris R. Kelsey MD^f, Brian E. Lally MD^g, Karen Latzka^h, Simon S. Lo MB, ChB, FACRⁱ, Drew Moghanaki MD, MPH^j, Benjamin Movsas MD^k, Andreas Rimner MD^l, Michael Roach MD^m, George Rodrigues MD, PhD, FRCPCⁿ, Shervin M. Shirvani MD, MPH^o, Charles B. Simone II MD^p, Robert Timmerman MD^q, Megan E. Daly MD^r



Wczesny rak płuca: Epidemiologia

- Lobektomia z usunięciem reg. ww. chł. standardem (*Ginsberg, 1995*)
- Blisko 50% chorych >75 lat
- Ryzyko operacyjne wzrasta z wiekiem (> 70 lat, lobektomia bez wpływu na przeżycie w stos. do resekcji klinowej) (*Mery, 2005*)
- Wraz ze skriningiem osób z grupy ryzyka wzrost wykrywalności guzów o wczesnym zaawansowaniu
- SBRT czy resekcje o zakresie mniejszym niż lobektomia?



Wyniki leczenia chorych na wczesnego raka płuca

RADIOTERAPIA

Przeżycie:

- Konwencjonalna: 5 lat - 30% (Jeremić, 2002)
- SBRT: 3 lata - 50%

Wyleczalność miejscowa:

- Konwencjonalna - 50%
- SBRT- 80%-90%

CHIRURGIA

5-letnie przeżycie:

- I stopień: 60%-80%
- II stopień: 40%-60%

Wyleczalność miejscowa:

- 80%-90%



RT frakcjonowana konwencjonalnie (CFRT) a SBRT

- 160 p. Brak różnicy między SBRT (54 Gy/3 fr.) a AHRT (70,2 Gy/26 fr.); ok. 50% 3-letnie przeżycie w obu grupach (*Lucas Jr, Lung Cancer 2014*)
- 132 p, u 68 p. którzy spełniali kryteria leczenia SBRT, 3-letnie przeżycie 50% (*Kołodziejczyk, PiAP 2011*)



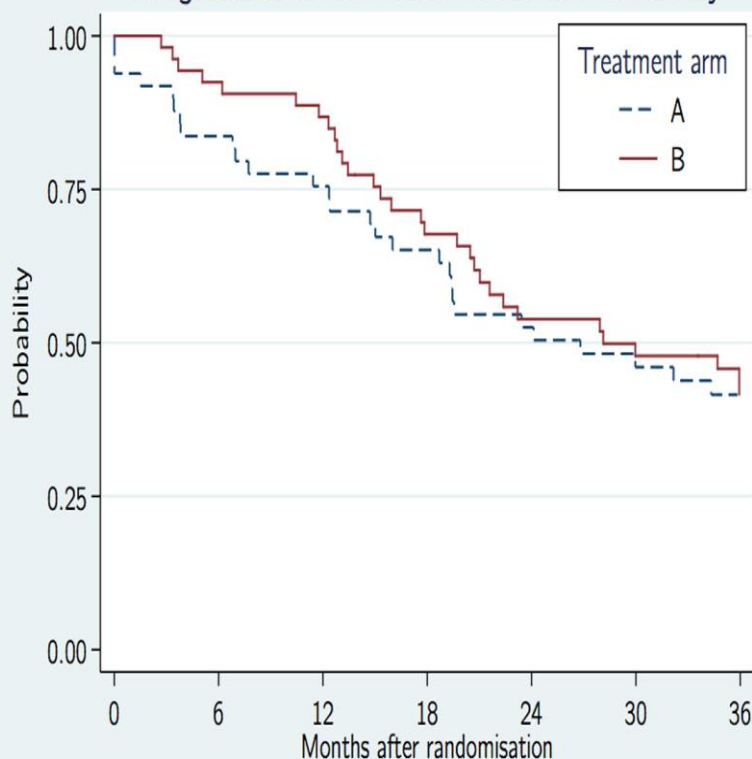
SBRT vs. CRT

- SBRT - Uważana za standard w leczeniu obwodowych nieoperacyjnych T1-2N0 na podstawie badań bez randomizacji
- 1 badanie z randomizacją SPACE (Nyman, R&O, 2016) nie wykazało poprawy przeżycia ani wyleczalności miejscowej po zastosowaniu SABR w stos. do konwencjonalnie frakcjonowanej RT w I st. zaawansowania (103 p., guzy obwodowe; 66 Gy w 3 fr. vs. 70 Gy w 7 tyg.): bez różnicy w DFS i OS; chorzy w ramieniu z SABR mieli częściej T2



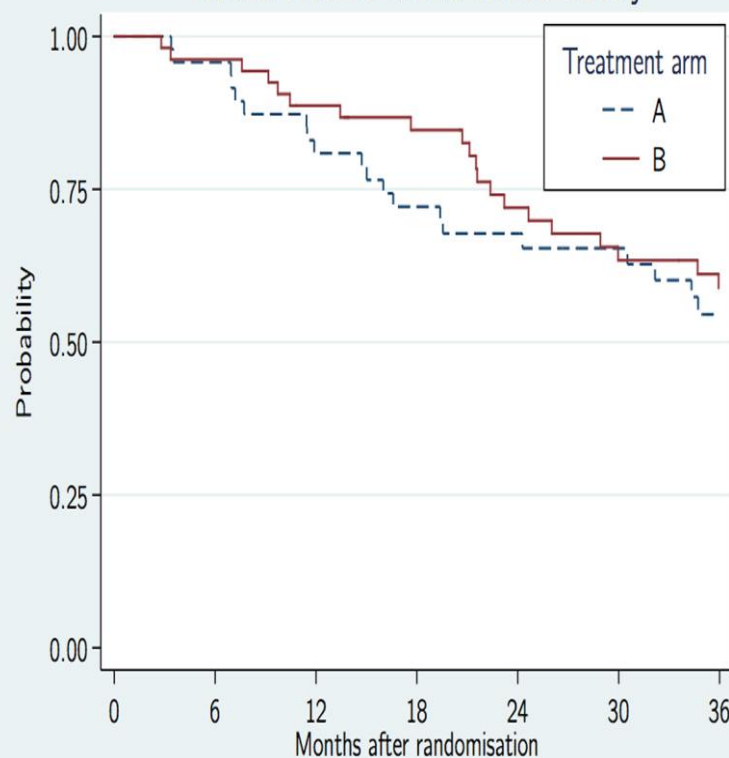
SBRT vs. CRT; SPACE 2016

Progression-free survival in the SPACE study



Treatment arm				
A	49	37	25	15
B	53	46	27	20

Overall survival in the SPACE study



Treatment arm				
A	49	38	29	16
B	53	46	34	26

Ramię A: SABR



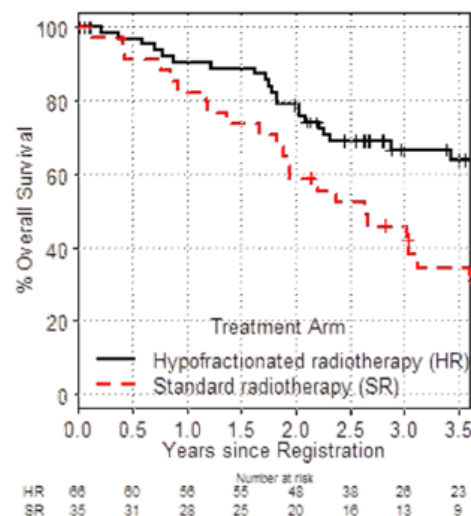
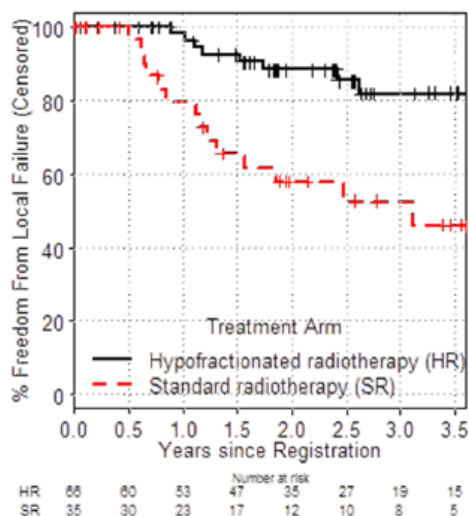
SBRT vs. CRT; CHISEL (2017)

Badanie TROG (Ball, WCLC, 2017);

- 101 p. T1-T2A, obwodowe;
- SABR 54 Gy/3 fr. lub 48 Gy/4 fr. vs. 66 Gy/30 fr. lub 50 Gy/20 fr.
- Wyniki: **POPRAWA WYLECZALNOŚCI MIEJSCOWEJ Z SABR**; 2-letni odsetek wznów miejscowych: 10% w SABR i 40% w CRT, $p=0.002$
- **Poprawa przeżycia całkowitego po SABR: $p=0,02$**



Wyniki CHISEL (2017); LUSTRE w toku



“Conventional radiotherapy is not an acceptable alternative as it is associated with inferior outcomes”

Ball D, WCLC 2017



Kanadyjskie badanie LUSTRE (SBRT 48 Gy/4 fr. w guzach obwodowych i 60 Gy/8 fr. w guzach centralnych vs. CRT 60 Gy/15 fr.) w toku



SBRT u chorych kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego

- STARS i ROSEL przerwane z powodu braku naboru
- Zbiorcza analiza 2 badań (58 p.): 3-letnie przeżycie – SBRT, 95% (95% PU: 85-100); Chirurgia, 79% (95% PU: 64-97) (*Chang, Lancet Oncol 2015*)
- Brak obecnie dowodów na to, że SBRT może zastąpić chirurgię w tej grupie
- Problemem zbadanie powodu trudności z realizacją badania z randomizacją w tym zakresie – bad. brytyjskie - SABRTOOTH



RT: czy zastąpi chirurgię?

U chorych kwalifikujących się do operacji:

- brak dowodów

U chorych o podwyższonym ryzyku operacyjnym
(wyższość nad mniej inwazyjną chirurgią
nieudowodniona):

- SBRT w przypadku małych guzów obwodowych
- CFRT lub „risk-adapted” SBRT w przypadku guzów centralnych



SBRT u chorych o podwyższonym ryzyku operacyjnym

- SBRT - standard w przypadku guzów obwodowych <5cm, wg rekomendacji

Bad. obserwacyjne „propensity matching score” – wyniki rozbieżne:

- 41 par, SBRT vs. lobektomia torakoskopowa (VATS); VATS, znamienne lepsze przeżycie całkowite i wyleczalność miejscowa (*Hamaji, 2015*)
 - 64 pary, SBRT vs. VATS; wyleczalność miejscowa lepsza po VATS, brak różnicy w przeżyciu (*Verstegen, 2013*)
 - 53 pary, SBRT vs. resekcja sublobarna; brak różnicy (*Matsuo, 2014*).
-
- Bad. III fazy – STABLE-MATES, porównanie SBRT z resekcją sublobarną



SBRT u chorych o podwyższonym ryzyku operacyjnym

- SBRT - standard w przypadku guzów obwodowych $<5\text{cm}$, wg rekomendacji
- Niska toksyczność ($<2\%$ zgonów toksycznych); może mieć zastosowanie nawet u chorych ze skrajną niewydolnością oddechową (POCHP GOLD III-IV) (*Palma, IJROBP 2012; Guckenberger, JTO 2012*)



SBRT w leczeniu guzów obwodowych

- SBRT w leczeniu guzów obwodowych T1-T2 standard u chorych nie kwalifikowanych do operacji
- Ryzyko popromiennego zapalenia płuc (2-4%)
- Ryzyko toksyczności ze strony ściany klatki piersiowej – 6,5% (przy dawkach tolerancji: V30/3 fr. lub V37/5fr. <30cc), *Jummeau, BJR 2017*
- Zysk w porównaniu do CFRT dowiedziony w jednym badaniu



RT w leczeniu wczesnego raka płuca

SBRT w leczeniu guzów obwodowych

- W przypadkach małych guzów u chorych granicznie lub nieoperacyjnych

Guzy centralne:

- problem frakcjonowania i napromieniania węzłów chłonnych
- kompromis pomiędzy SBRT a CFRT
- CFRT lepsze, gdy większe ryzyko N+ i ryzyko przekroczenia dawek tolerancji



SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

- Tumors with intimal proximity/involvement of mediastinal structures (bronchial tree, esophagus, heart, etc.)

Statement KQ 3A: For tumors in close proximity to the proximal bronchial tree, SBRT should be delivered in 4 to 5 fractions. Physicians should endeavor to meet the constraints that have been utilized in prospective studies given the severe toxicities that have been reported.

Recommendation Strength: Strong

Quality of Evidence: Low

Consensus: 83%

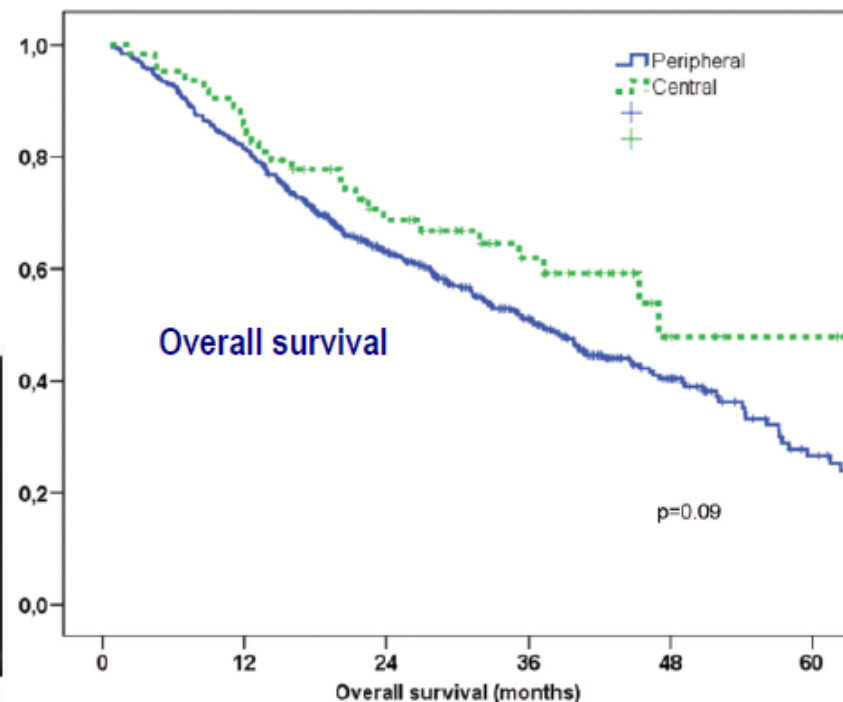
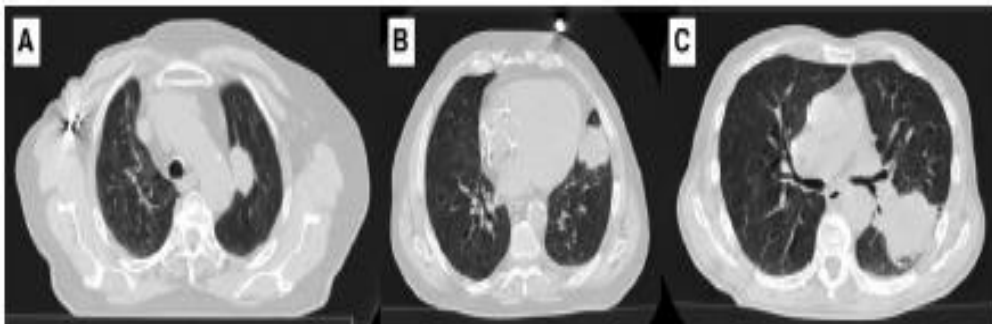
Videtic, PRO 2017



SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

- Wg rekomendacji ESMO i z badania ROSEL: 8 x 7.5Gy na podst. jednego badania Haasbeek (JTO, 2017)

63 p, 3-letnie przeżycie 64%; 9 p. umiera z przyczyn niezwiązanych z nowotworem



SBRT guzów zlokalizowanych centralnie

- RTOG 0813: 5 frakcji (od 5x 10 Gy do 5x 12 Gy); 100 p.
4 p. toksyczność Gr 5 (krwawienie z oskrzela); średnio 13 m. po SBRT (5.5-14m.)

1 p. 10.5Gyx5

2 p. 11.5Gyx5

1 p. 12Gyx5

(Bezjak, JTO 2015, IJROBP 2016)

- LungTech: 8 x 7,5 Gy



SBRT guzów zlokalizowanych centralnie

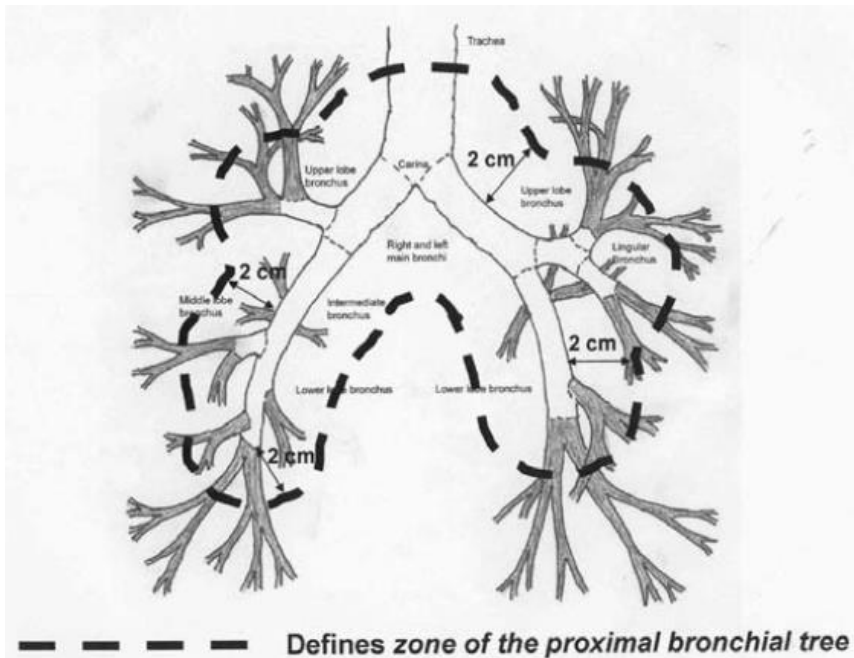
- Wzrost toksyczności w SBRT guzów położonych centralnie: 70 p., toksyczność ≥ 3 st. - 46% (6 zgonów) guzy centralne vs. 17% g. obwodowe; 60-66 Gy/3fr. (*Timmerman, JCO 2006*)
- 77 p, 57-85,5 Gy/25 fr., brak toksyczności 3° ze strony płuc (*Adkison, 2008*);

Uaktualnione wyniki: 6/77 chorych ciężkie powikłania 4° i 5° ze strony proksymalnego drzewa oskrzelowego (*Cannon, JCO 2013*)

- 63 p., 8 x 7,5 Gy; toksyczność jak w SBRT guzów obwodowych, 9 zgonów z przyczyn niezwiązanych z nowotworem (*Haasbeek, JTO 2011*)

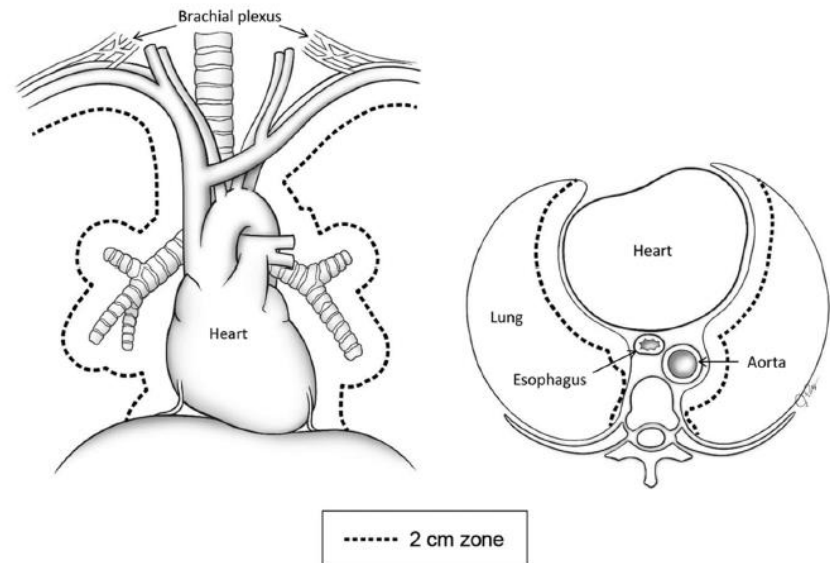


Guzy obwodowe vs. Guzy centralne w SBRT



Definicja PBT, Timmermann, JCO 2006

Guz centralny: GTV 2 cm od PBT i/lub PTV dochodzący do osierdza lub opłucnej śródpiersiowej, RTOG 0813,

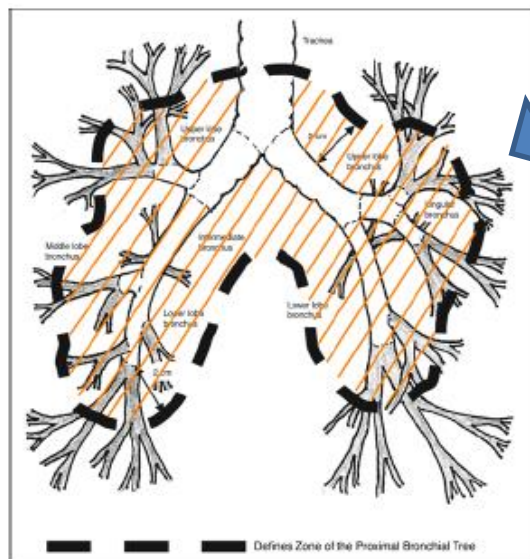


Definicja guza centralnego IASLC, guz 2 cm od struktur śródpiersia, Chang, JTO 2016



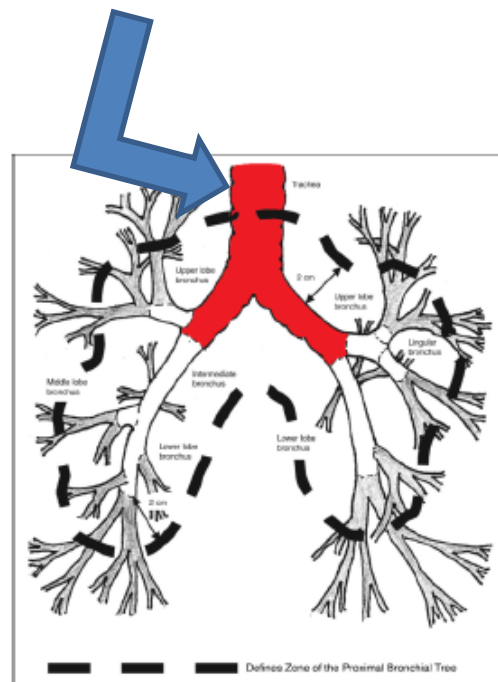
SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

Guzy umiarkowanie centralne
„moderately central”:
GTV w „no fly zone”

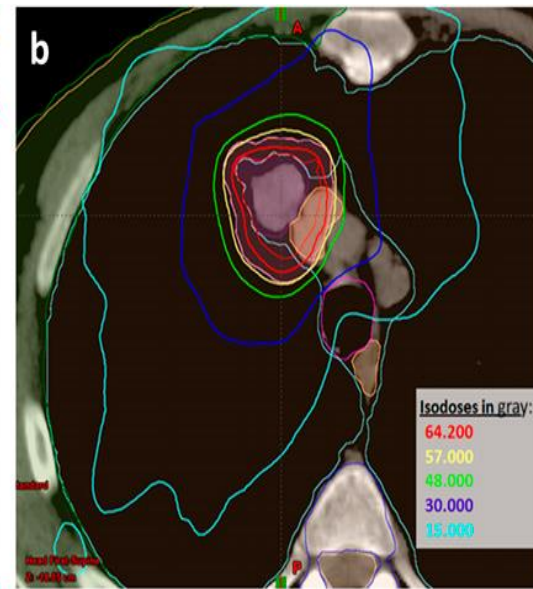
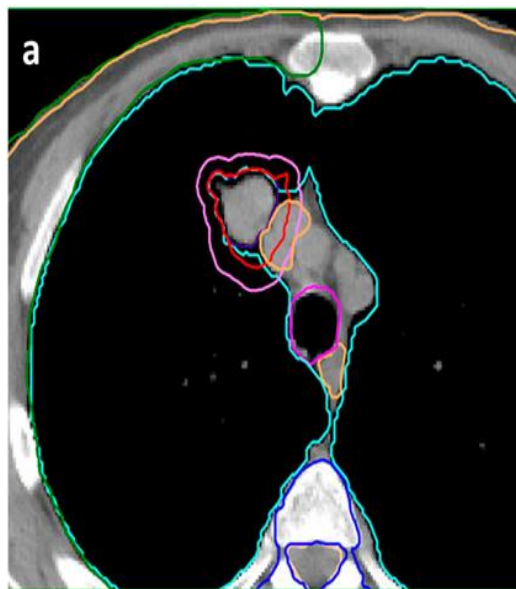
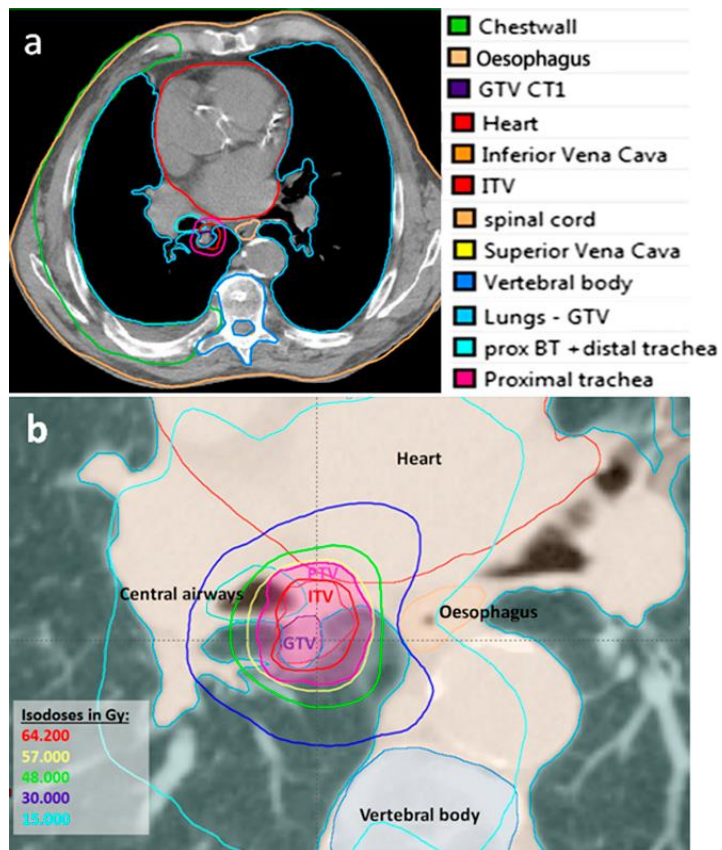


No-fly zone!

Guzy wybitnie centralne
„ultracentral”, lokalizacja GTV, Chaudhuri,
Lung Cancer 2015



SBRT guzów zlokalizowanych centralnie

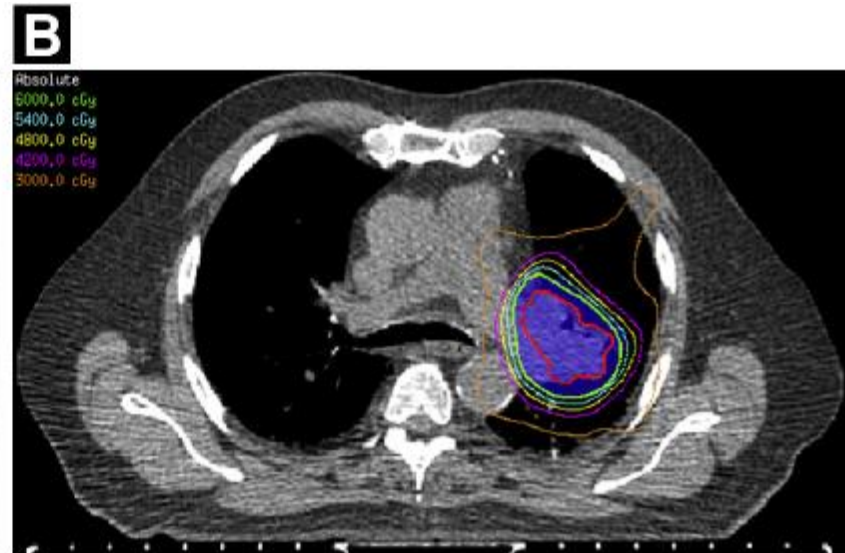
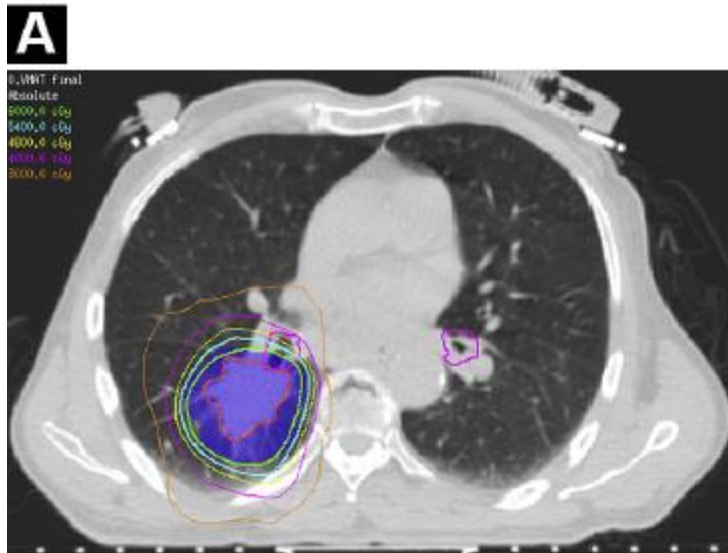


LungTech 8 x 7,5 Gy; Adebahr, BJR 2015

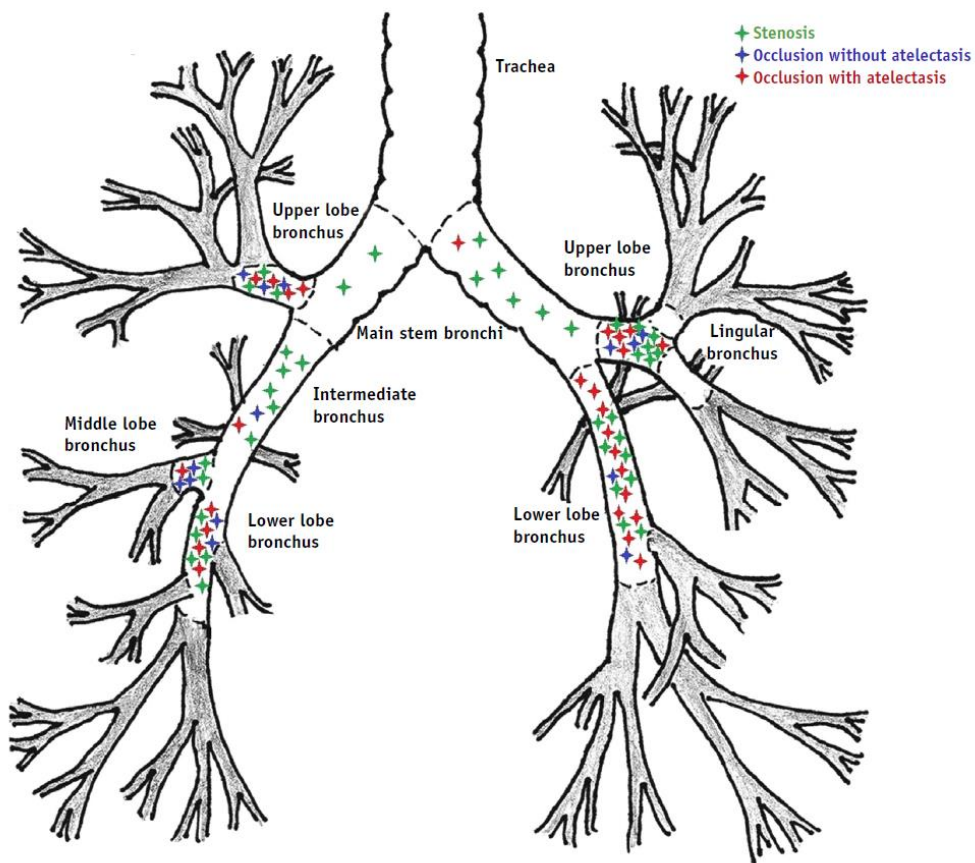


„Ultracentral tumors”

Aktualnie definicja guzów o lokalizacji wybitnie centralnej rozszerzona na guzy, w których PTV będzie zawierać PBT, przełyk, główne tętnice, żyły płucne, tchawicę poza PBT (Raman, *Clin Lung Cancer* 2018)



SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

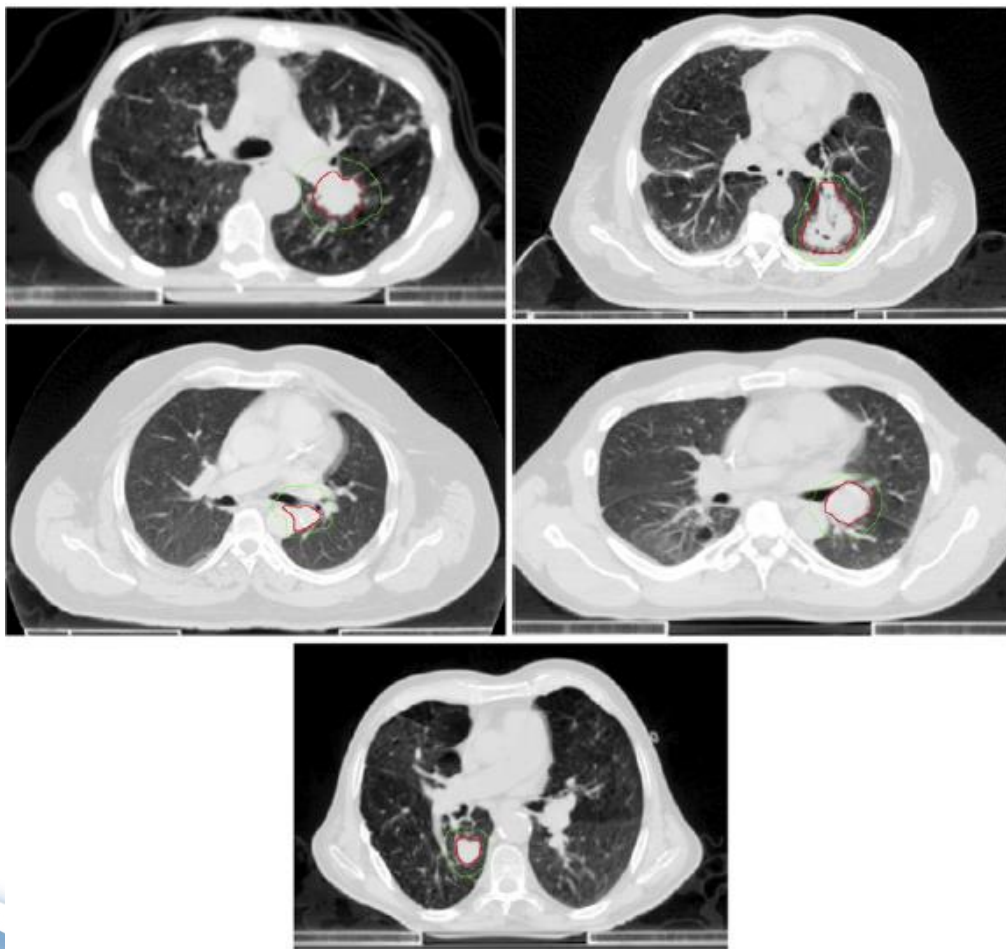


195 p. Centralne guzy;
frakcjonowanie $\leq 12 \times 5$ Gy;
12% toksyczność G3, 28% radiologiczna toksyczność; na toksyczność wpływała objętość PBT w PTV; Tekatli, IJROBP 2018

Fig. 2. Radiographic toxicity in the central airways: main stem bronchi (n = 9), intermediate bronchus (n = 8), upper lobe bronchi (n = 25), middle lobe bronchus (n = 6), and lower lobe bronchi (n = 33).



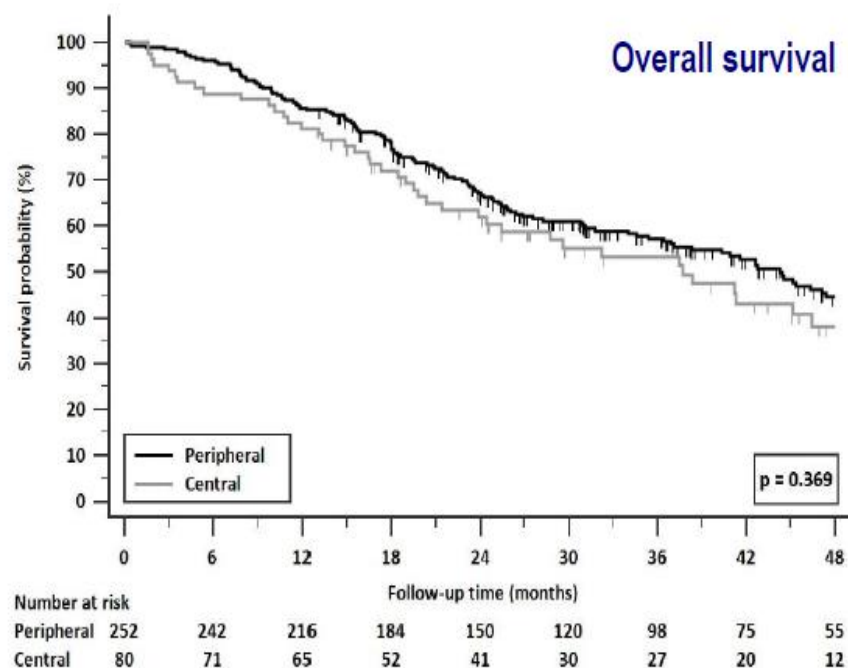
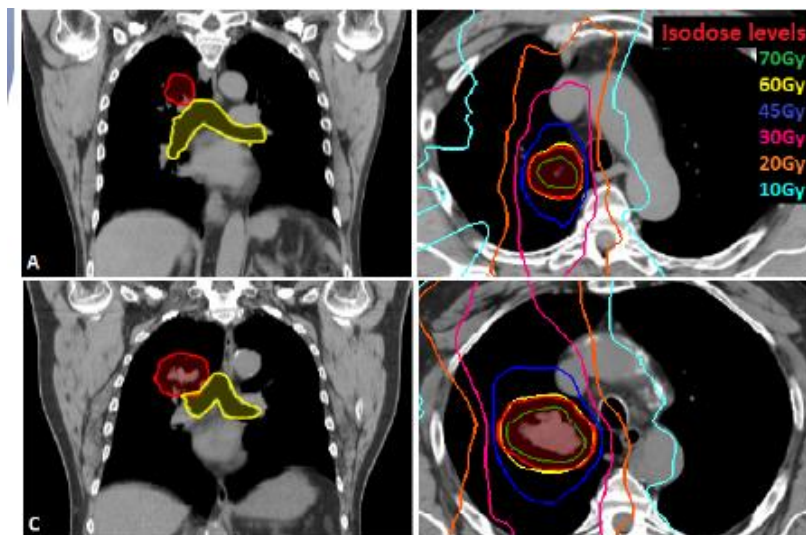
SBRT: guzy o lokalizacji centralnej



108 p., 18 p. w łączności z PBT,
4/18 zgony toksyczne; 2
otrzymywało Bevacizumab;
Dawki 45 Gy/5 fr.
4 pierwsze zdjęcia dot. guzów
ze zgonami toksycznymi
Haseltine, PRO 2016



SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

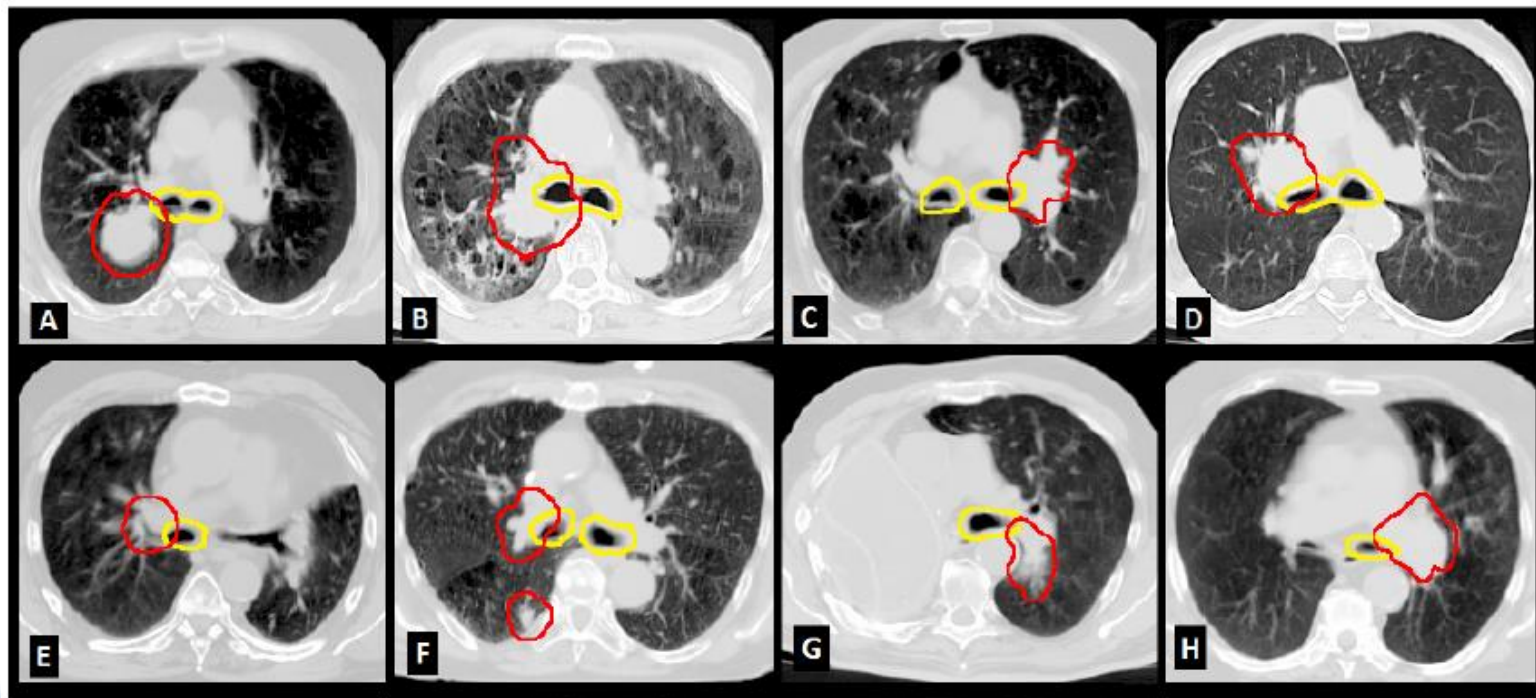


80 p. 8 x 7,5 Gy; 3-letnie przeżycie - 53%;
6 zgonów toksycznych 7,5%; Tekatli, R&O, 2015



SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

- „Ultracentral” : 12 x 5 Gy; 47 p., 21% (15% krwotoki) zgonów toksycznych (2 - „możliwe”, 6 - „prawdopodobne”); 70% zgonów toksycznych z ILD



Tekatti, JTO 2016

SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

- „Ultracentral”: 88 p. dawki > 4Gy

IASLC



INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER



IASLC 19th World Conference on Lung Cancer

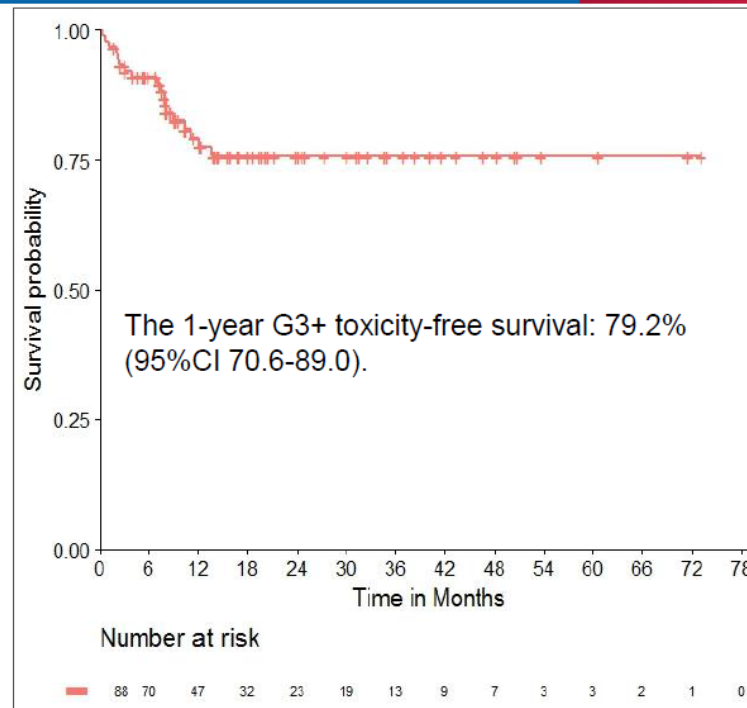
September 23–26, 2018 Toronto, Canada

WCLC2018.IASLC.ORG

#WCLC2018

Table 2. Details of grade 3 or higher toxicity

Grade	Toxicity	No. Patient (%)	Time after RT
Grade ≥ 3	In total	19 (21.6)	
Grade 3	Pulmonary	7 (7.9)	
	Radiation pneumonitis	5 (5.7)	1.3-7.6
	Main bronchi occlusion	1 (1.1)	7.1
	Tracheobronchial perforation	1 (1.1)	12.4
	Esophageal/ Trachea	4 (4.5)	
	Esophagitis	1 (1.1)	0.7
	GI bleeding	1 (1.1)	0.3
	Tracheo-esophageal fistula	2 (2.3)	11.3, 13.8
	Fatigue	1 (1.1)	1.0
	Chest wall pain	1 (1.1)	2.3
Grade 4	Trachea necrosis	1 (1.1)	11.3
Grade 5	Hemoptysis	6 (6.8)	7.2-13.0
	Radiation pneumonitis	1 (1.1)	2.4
	Respiratory failure	3 (3.4)	6.9-8.2



Wang, JTO 2018

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

- Dane o toksyczności nakazują b. ostrożną kwalifikację do leczenia, najlepiej w ramach badań klinicznych
- Badanie europejskie LungTech II faza (8x 7,5Gy), kanadyjskie LUSTRE III faza (8 x 7,5 Gy vs. 60 Gy/15 fr.) w toku; Badanie RTOG 0813 II faza eskalacja dawki do 5 x 12 Gy, 4/100 zgony toksyczne (abstrakt ASTRO 2016)
- Badanie kanadyjskie SUNSET: guzy centralne i ultracentralne: schemat wyjściowy 8 x 7,5 Gy; „eskalacja dawki frakcyjnej” do 5 frakcji, możliwość deeskalacji do 12 frakcji.



SBRT: guzy o lokalizacji centralnej

Wybór dawki dla guzów centralnych:

- „*Risk-adapted strategy*” (ryzyko oceniane na podst. lokalizacji, wielkości guza)
- 8 x 7,5 Gy; 5x 10 Gy (zalecane);
- Dla „ultracentral”: 8 x 7,5 Gy (bezpieczeństwo wymaga potwierdzenia); Alternatywnie: od 6 do 12 frakcji: np. 10 x 5 Gy



SBRT: dawka

- Tylko jedno badanie z randomizacją porównywało schematy napromieniania: 34 Gy vs. 48 Gy/4 fr. (porównywalna toksyczność)
- Meta-analizy wskazują, że ok. 100-110 BED10 daje wyleczalność miejscową pow. 90%; pow. 140 BED10 (wzrasta ryzyko toksyczności dla T2).



SBRT: dawka – *Risk-adapted strategy*

Tumor location	Institutional specific fractionations	Consensus fractionation of the ESTRO ACROP Guideline		
		PTV prescribed dose (D99% – D95%)	BED10 of prescribed PTV dose	Maximum doses within the PTV
Peripheral location	3 × 13.5 Gy (n = 2)	3 × 15 Gy	113 Gy BED10	≤125% to ≤150%
	3 × 15 Gy (n = 1)			
	3 × 17 Gy (n = 1)			
	3 × 18 Gy (n = 2)			
	4 × 12 Gy (n = 1)			
Broad chest wall contact	3 × 13.5 Gy (n = 1)	4 × 12 Gy	106 Gy BED10	≤125% to ≤150%
	3 × 15 Gy (n = 1)			
	3 × 17 Gy (n = 1)			
	4 × 12 Gy (n = 1)			
	5 × 9 Gy (n = 1)			
Central location	5 × 11 Gy (n = 2)	8 × 7.5 Gy	108 Gy BED10	≤125%
	5 × 11 Gy (n = 1)			
	8 × 6 Gy (n = 1)			
	8 × 7 Gy (n = 1)			
	8 × 7.5 Gy (n = 3)			
	11 × 5 Gy (n = 1)			

Wszystkie dawki tylko dla algorytmów obliczeniowych typu B: Guckenberger, RO 2017



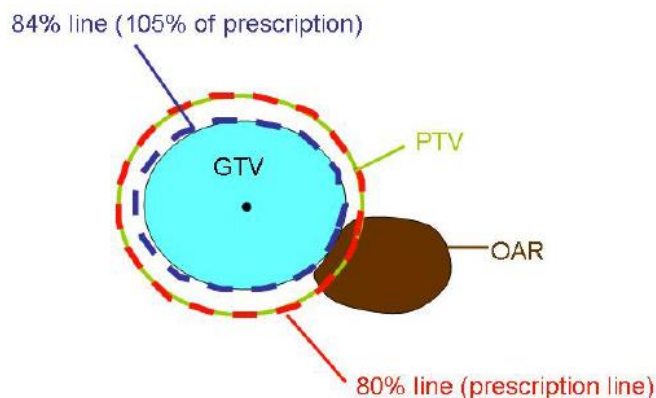
SBRT: schemat frakcjonowania

- W schematach 3-frakcyjnych obowiązywała zasada 48 godzin przerwy między frakcjami
- W schematach ≥ 4 -frakcyjnych codziennie lub z przerwą (ja: utrzymuję 48 godzin do dawek >10 Gy; 8 x 7,5 Gy zwyczajowo 4 x tydzień)
- Za stosowaniem przerw > 1 dzień przemawia teoretycznie zysk z reoksygenacji i redystrybucji
- Praca retrospektywna z 2 instytucji porównała wyniki przy stosowaniu schematu 5 frakcji (≤ 7 dni vs. > 7 dni), 245 p. bez różnicy w wyleczalności miejscowej i przeżyciu (Samson, *Pract Radiat Oncol* 2018)



Zasady przepisywania dawki w SBRT

Na izodozę obejmującą:



1. Prescription dose 50 Gy
2. Prescription isodose 80%
3. 105% of prescription dose
52.5 Gy (corresponds to 84%
isodose line)
4. Maximum dose (normalization)
at isocenter is 62.5 Gy

Wolumetryczne jak w
IMRT: dotyczy
raportowania dawki

- PTV: min - D95-D99,
max – D1-2
- GTV: średnia, mediana,
D50
- Brak homogenności
wpisane w metodę

Wg protokołu RTOG0813

Zasady przepisywania dawki w SBRT

Protokół w WIM i w Olsztynie:

Przepisywanie i normalizacja dawki:

- Dawka przepisywana jest na izodozę obejmującą, wybraną w ten sposób, że 95% PTV otrzymuje dawkę przepisaną (100% dawki przepisanej)
- Dawka przepisana powinna stanowić 60-90% dawki maksymalnej (równej dawce w środku masy PTV – Center Of Mass PTV).
- Preferowany poziom izodozy obejmującej to **80%**. Odpowiada to dawce maksymalnej $D_{max}=125\%$ dawki przepisanej.
- Co najmniej 99% PTV powinno otrzymać dawkę równą 90% dawki przepisanej



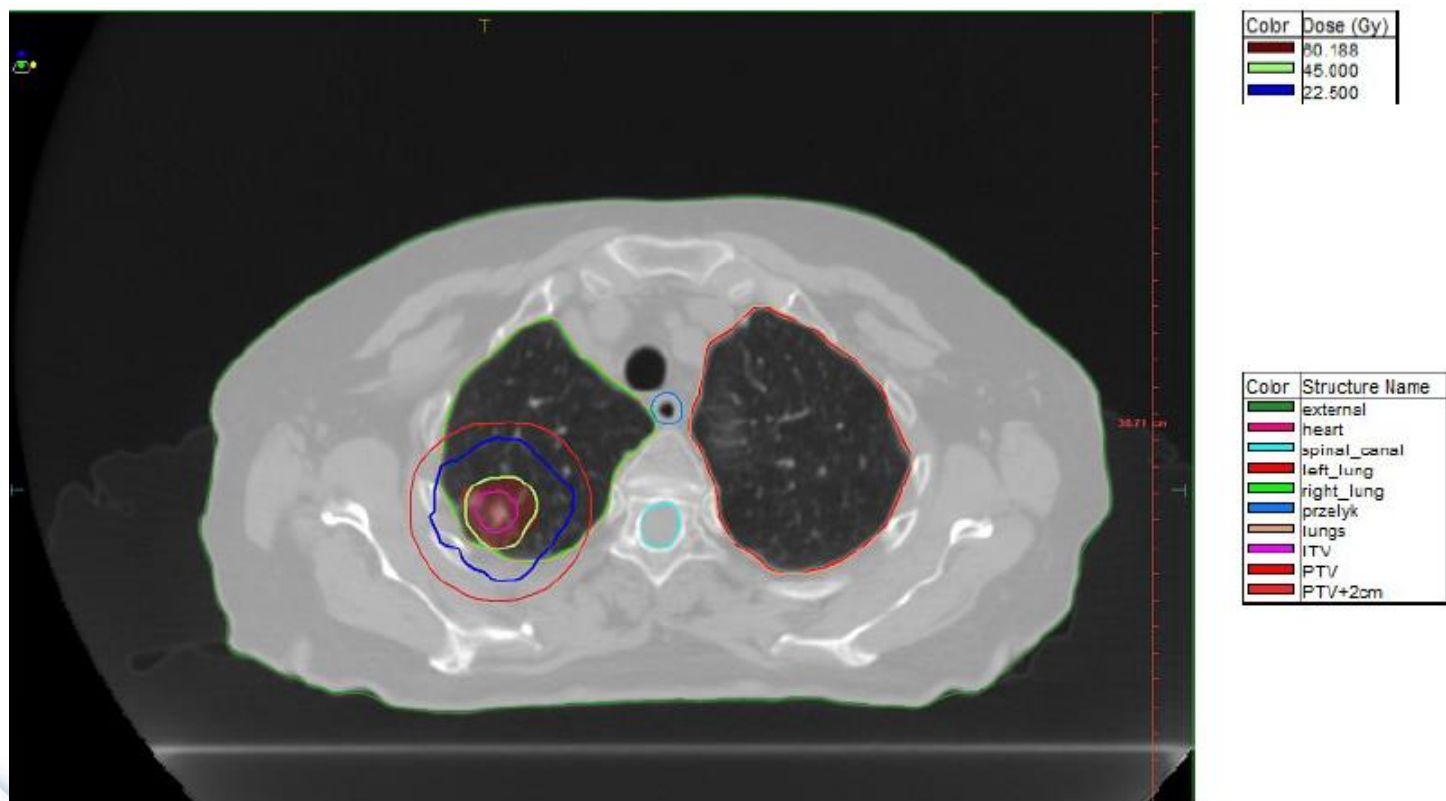
Zasady konformalności w SBRT

- Dawki $> 105\%$ w obrębie PTV
- Stosunek objętości obszaru otrzymującego dawkę przepisana do PTV $\leq 1,2$



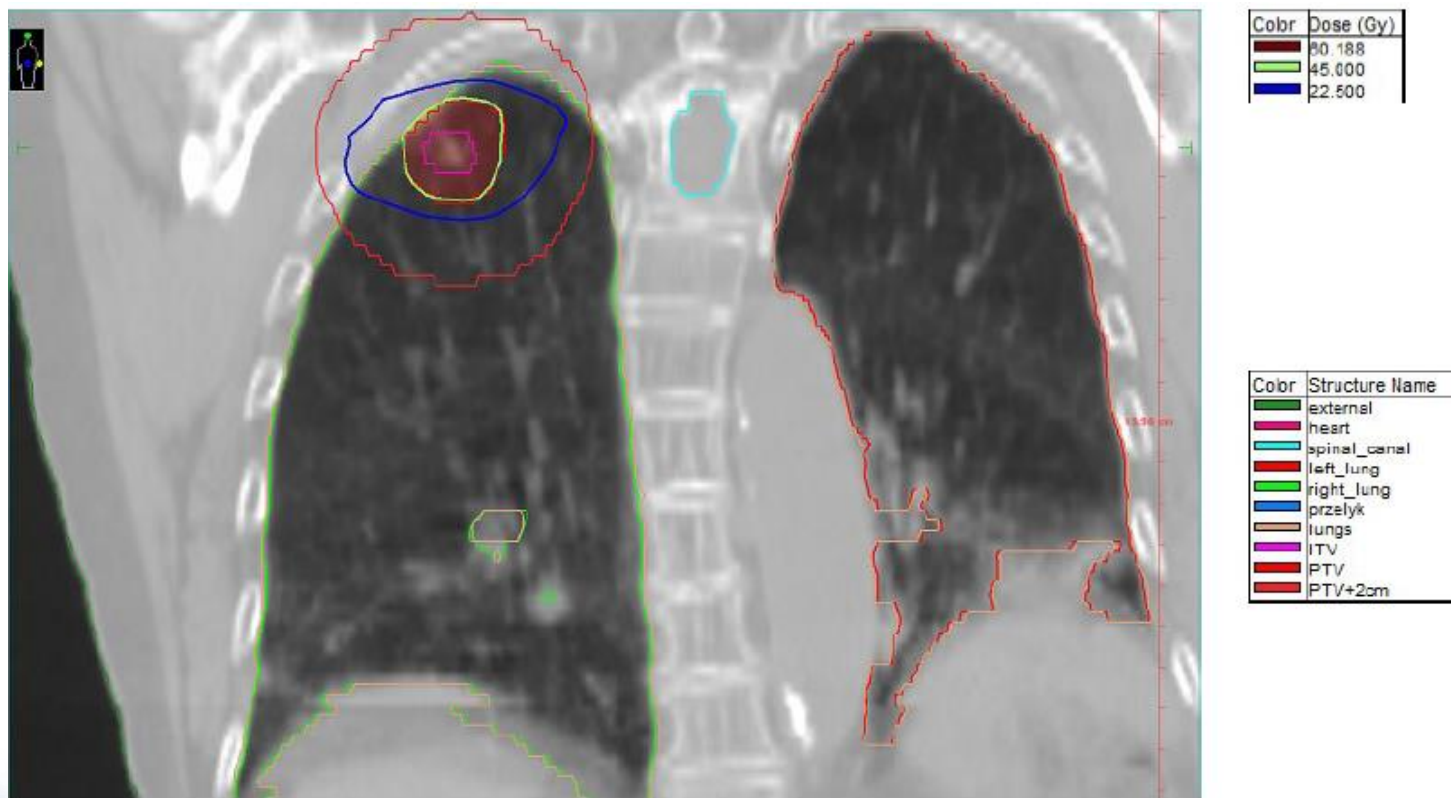
Zasady konformalności w SBRT

- 50% dawki przepisanej nie wychodzi poza 2 cm od PTV



Zasady konformalności w SBRT

- Stosunek obszaru otrzymującego 50% dawki przepisanej do PTV (R50%) wg zaleceń RTOG



Zasady konformalności w SBRT wg RTOG: R50%

PTV (cm ³)	R _{50%}
1,8	<5,9
3,8	<5,5
7,4	<5,1
13,2	<4,7
22	<4,5
34	<4,3
50	<4
70	<3,5
95	<3,3
126	<3,1

Stosunek obszaru otrzymującego 50% dawki
przepisanej do PTV (R50%) wg zaleceń RTOG



Organy krytyczne

- Organy krytyczne (*Organs at Risk – OAR*) – narządy, których wrażliwość na określoną dawkę promieniowania może wpływać na modyfikację planu leczenia i dawki całkowitej
- *PRV – Planning Organs at Risk Volume: ICRU Report 71 (2003)* nakazuje dodawanie odpowiednich marginesów do OR (*w praktyce dla organów o budowie seryjnej*)
- Konieczność definicji OAR, np. czy rdzeń kręgowy został zdefiniowany jako rdzeń czy kanał kręgowy, definicja płuc automatyczna, czy zawiera GTV lub PTV.



„Nowe” narzędzia krytyczne w radioterapii raka płuca

- IMRT: „tkanki niezdefiniowane” (*tissue not delineated*)
- SBRT: proksymalne drzewo oskrzelowe (PBT), duże naczynia, ściana klatki piersiowej, splot ramienny;
- Dawki tolerancji w SBRT wg protokołów badań prospektywnych; lecz dane ciągle gromadzone (zasadniczo organy seryjne: < 6 Gy/fr.)



Dawki tolerancji w SBRT

W protokole badania LUSTRE:

Organ	Maximum Point Dose (dose per fraction) [Gy]	Critical Volume [cm3]	Critical Volume Dose (dose per fraction) [Gy]
SBRT 48 Gy in 4 Fractions			
SPINAL CANAL	27 (6.75)	1	18 (4.5)
ESOPHAGUS	30 (7.5)	5	19 (4.75)
BRACHIAL PLEXUS	27 (6.75)	-	-
HEART	35 (8.75)	15	29 (7.25)
VESSELS (SVC/IVC/AORTA)	48 (12)	10	40 (10)
TRACHEA	40 (10)	5	32 (8)
PROXIMAL BRONCHIAL TREE	40 (10)	5	32 (8)
SKIN	36 (9)	10	33 (8.25)
RIBS	50 (12.5)	5	40 (10)
STOMACH	28 (7)	1	21 (5.25)
BOTH LUNGS		1000	13 (3.25)
		Critical Volume [%]	Critical Volume Dose [Gy]
BOTH LUNGS		10	20



Dawki tolerancji w SBRT

W protokole badania LUSTRE:

Organ	Maximum Point Dose (dose per fraction) [Gy]	Critical Volume [cm3]	Critical Volume Dose (dose per fraction) [Gy]
SBRT 60 Gy in 8 Fractions			
SPINALCANAL	32(4)	1	22(2.75)
ESOPHAGUS	40 (5)	5	22 (5)
BRACHIAL PLEXUS	38 (4.75)		
HEART	64 (8)	10	60 (7.5)
VESSELS (SVC/IVC/AORTA)	64 (8)	10	60 (7.5)
TRACHEA	64 (8)	5	60 (7.5)
PROXIMAL BRONCHIAL TREE	64 (8)	5	60 (7.5)
SKIN	45 (5.6)	10	40 (5)
RIBS	60 (7.5)	5	50 (6.25)
STOMACH	40 (5)	1	36 (4.5)
BOTH LUNGS		1000	18 (2.25)
		Critical Volume [%]	Critical Volume Dose [Gy]
BOTH LUNGS		10	20



Splot ramienny: powikłania

Ograniczenia dawki w SBRT

	# of fractions	Maximum dose	α/β	EqD2Gy	Volume constraints
RTOG 0915	1	17.5 Gy	3Gy	72 Gy	14 Gy < 3cc
RTOG 1021	3	24Gy	3Gy	53 Gy	20.4 Gy < 3cc
RTOG 0915	4	27.2 Gy	3Gy	53 Gy	23.6 Gy < 3cc
RTOG 0831	5	32 Gy	3Gy	60.2 Gy	V30 Gy < 3 cc
Nuyttens 2012	6	48 Gy	3Gy	105.6 Gy	No constraints specified
Haasbeek 2011	8	36 Gy	3Gy	54 Gy	No constraints specified



Dawki tolerancji w SBRT

Ograniczenia dawki w WIM i w Olsztynie

- Rdzeń kręgowy:
 - Dla 3 frakcji: 18 Gy (6 Gy/frakcja) w maksimum
 - Dla 5 frakcji: 25 Gy (5 Gy/frakcja) w maksimum
 - Dla 8 frakcji: 25,6 Gy (3,2 Gy/frakcja) w maksimum
- Przetyk:
 - Dla 3 frakcji: 27 Gy (9 Gy/frakcja) w maksimum
 - Dla 5 frakcji: 30 Gy (6 Gy/frakcja) w maksimum; 20 Gy (5 Gy/frakcja) nie może przekraczać 5 cc objętości przelyku;
 - Dla 8 frakcji: 32 Gy (4 Gy/frakcja) nie może przekraczać 5 cc objętości przelyku; w maksimum < 105% przepisanej dawki



Dawki tolerancji w SBRT

Ograniczenia dawki w WIM i w Olsztynie

- Serce:

- Dla 3 frakcji: 30 Gy (10 Gy/frakcja) w maksimum
- Dla 5 frakcji: 30 Gy (6 Gy/frakcja) w maksimum
- Dla 8 frakcji: 32 Gy (4 Gy/frakcja) nie może przekraczać 15 cc objętości serca (jeśli guz przylegający do serca, to kryterium będzie złagodzone); w maksimum < 105% przepisanej dawki

- PBT:

- Dla 3 frakcji: 30 Gy (10 Gy/frakcja) w maksimum
- Dla 5 frakcji: 32 Gy (6 Gy/frakcja) w maksimum
- Dla 8 frakcji: 32 Gy (4 Gy/frakcja) nie może przekraczać 4 cc objętości; w maksimum < 105% przepisanej dawki

Jeśli PBT w obrębie PTV, to należy w tym obszarze unikać *hot spotów*.



Dawki tolerancji w SBRT

Ograniczenia dawki dla PBT w protokole RTOG 0813

- $V_{18Gy} < 4cc$
- $D_{max} = 52.5 \text{ Gy}$



Dawki tolerancji w SBRT

Ograniczenia dawki w WIM i w Olsztynie

- Skóra:
 - Dla 3 frakcji: 24 Gy (8 Gy/frakcja) w maksimum
 - Dla 5 frakcji: 30 Gy (6 Gy/frakcja) w maksimum
 - Dla 8 frakcji: bez szczególnych zaleceń, poza unikaniem hot-spotów.
- Płuca:
 - $V_{20} < 10\%$;
 - 2 cm od PTV dawka w każdym punkcie $< 50\%$ dawki przepisanej; chyba że szczególna sytuacja kliniczna, to może być odstępstwo od tej reguły.
 - 20% przepisanej dawki otrzymuje < 1500 cc płuc



Proximal Bronchial Tree - PBT

- nowy „organ krytyczny” stworzony dla celów SBRT (RTOG 0618, i kolejne badania prospektywne nad SBRT):

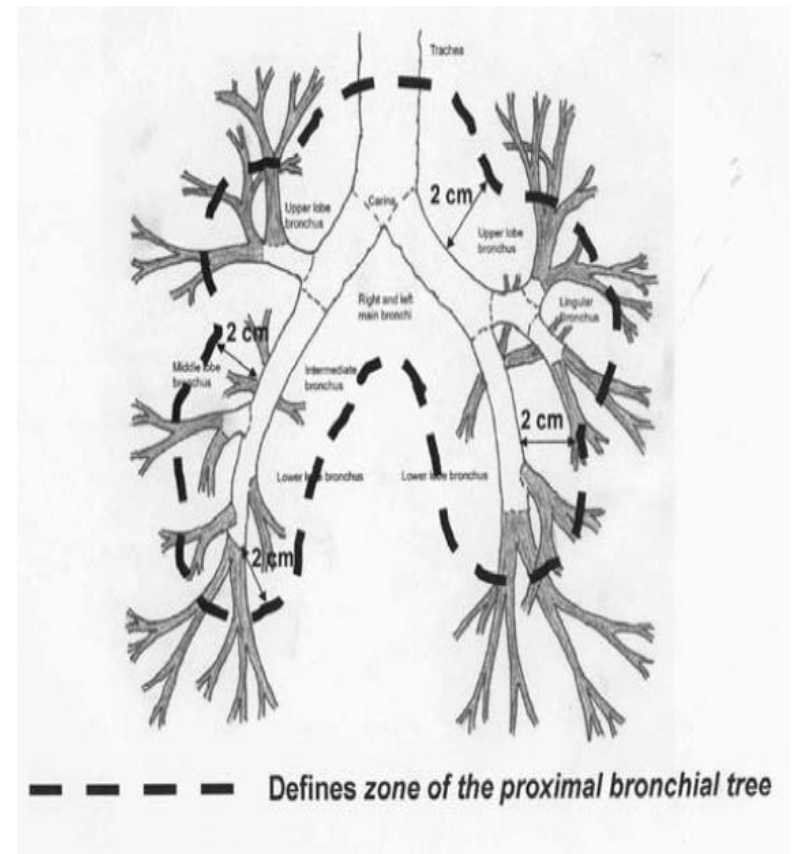
związany z ryzykiem zwężenia oskrzela przez stosowanie wysokich dawek frakcyjnych



Proximal Bronchial Tree

Struktura teoretyczna:

- Jako OAR
- Jako podstawa do rozróżnienia guzów centralnych i obwodowych



Timmermann, JCO 2006



An anatomical diagram of the human respiratory system. It shows the trachea (windpipe) at the top, which branches into two bronchi (main airways) that enter the lungs. The lungs are depicted with a complex network of smaller bronchi and capillaries, illustrating the branching structure of the respiratory system.

thyroid cartilage

cricoid cartilage

anular (intercartilaginous) ligaments

mucosa of posterior tracheal wall

right superior lobar bronchus

to superior lobe

B1

B2

B3

middle lobar bronchus

to middle lobe

B4

B5

B6

B7

B8

B9

B10

to inferior lobe

inferior lobar bronchi

right and left main (primary) bronchi

left superior lobar bronchus

to superior lobe

superior division bronchus

B1+

B2

B3

lingular bronchus

B4

B5

to lingula

B6

B7+

B8

B9

B10

to inferior lobe

median cricothyroid ligament

tracheal cartilages

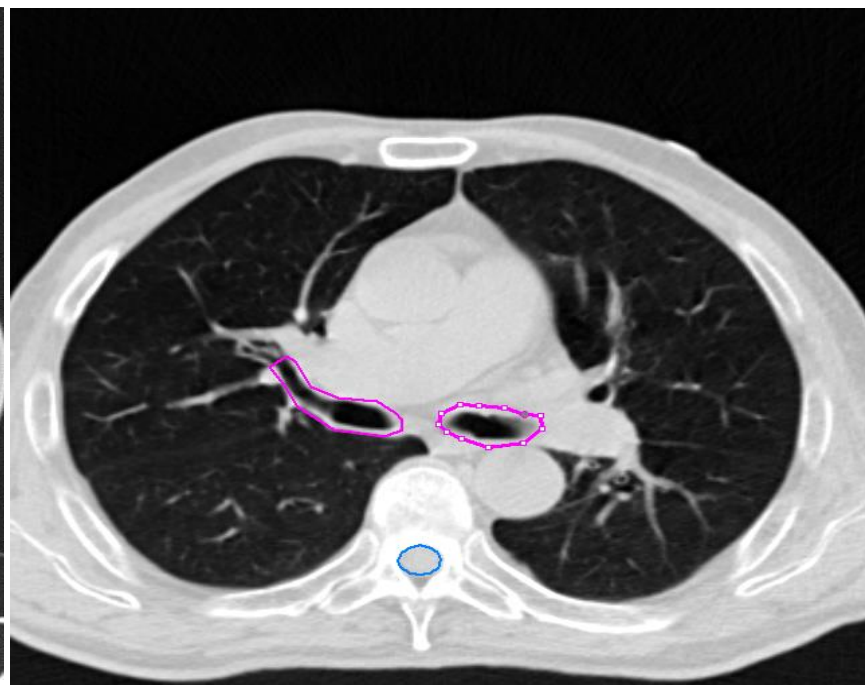
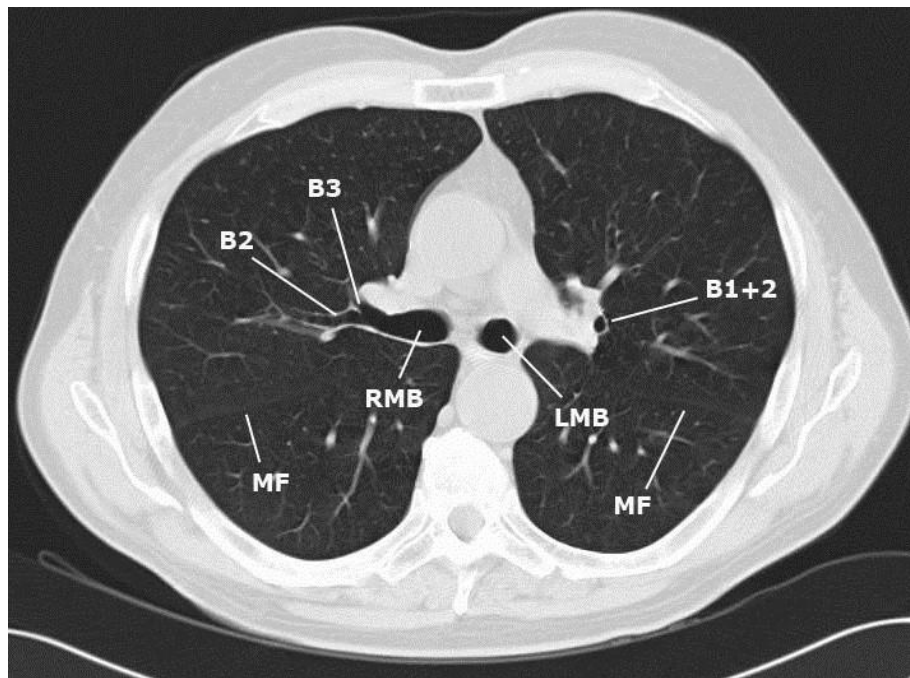
© 2008 Encyclopædia Britannica, Inc.

Konturowanie PBT i tchawicy: problemy

- Szerokość i poziom okna niejasno zdefiniowane w protokołach RTOG
- Małe zmiany szerokości okna związane ze znacznymi zmianami grubości ściany oskrzeli, jak i zmiany położenia przejścia oskrzeli płatowych w segmentalne (Bankier, *Radiology* 1996;199:831); potencjalne źródło różnic w konturowaniu
- Wymaga pewnej wiedzy i doświadczenia w radiologii pulmonologicznej
- Oddzielne konturowanie PBT i PBT GTV rzadko spotykane
- Dawki tolerancji: D.całk. - max. 80 Gy, D.fr. – 10 Gy? 6 Gy?

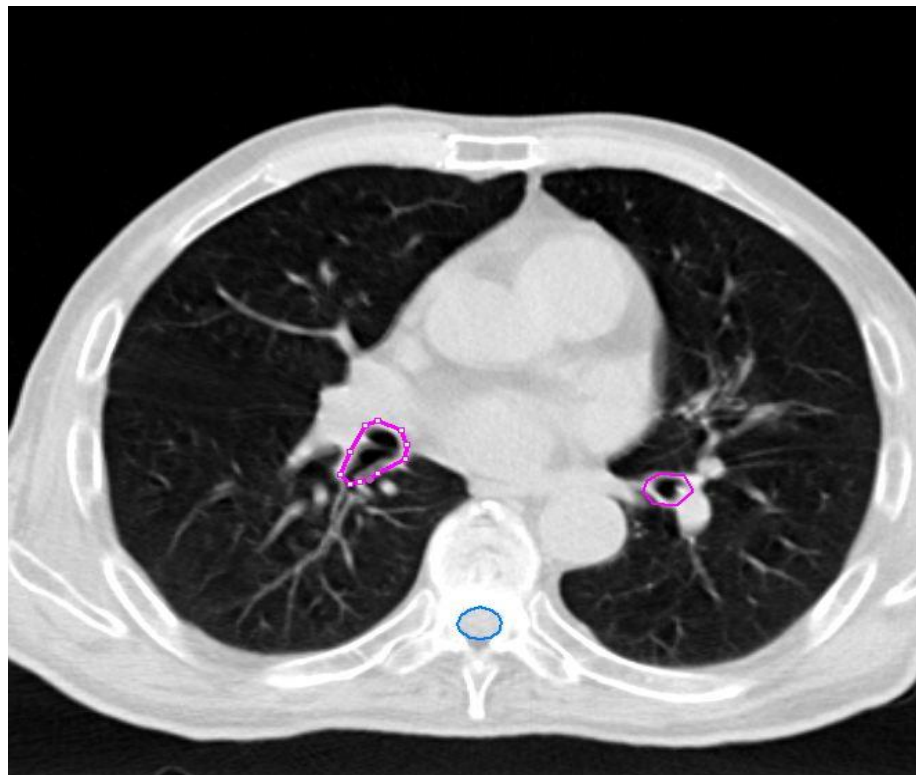
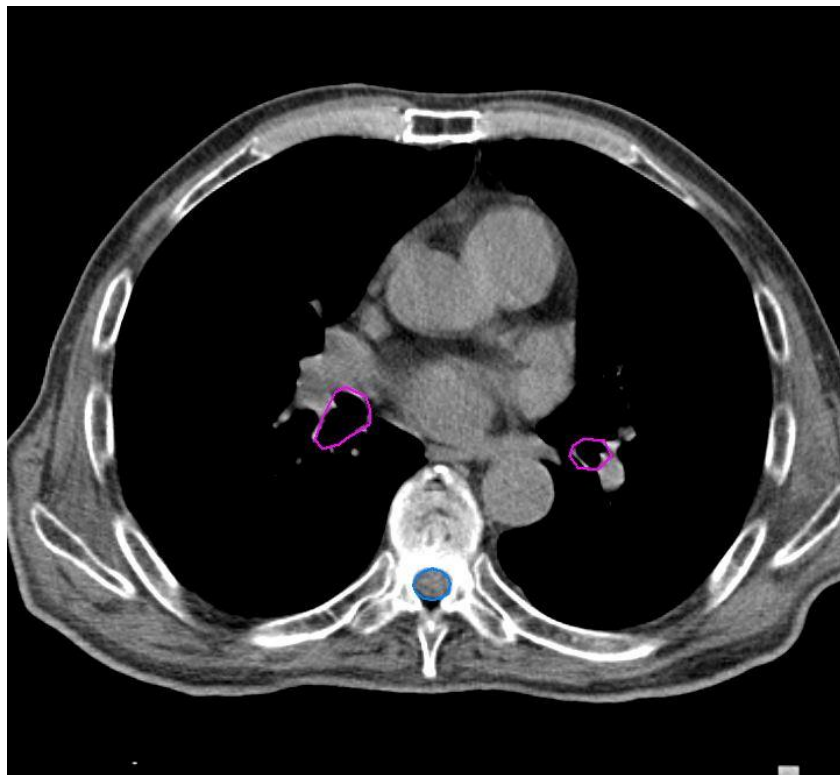


Przykłady konturowania PBT



RMB - Prawe oskrzele główne z początkiem Prawego oskrzela górnopłátowego;
LMB – Lewe oskrzele główne; B1, B2, B3 – oskrzela segmentalne

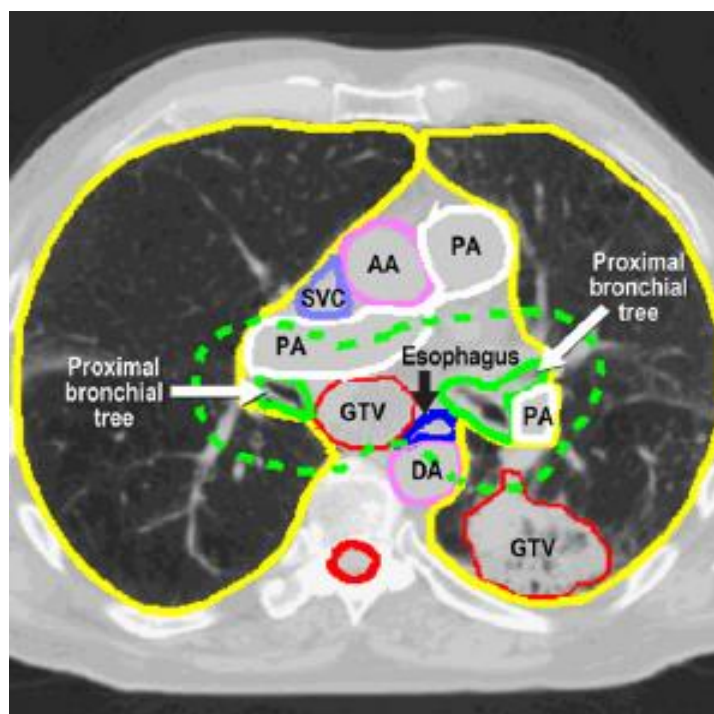
Przykłady konturowania PBT



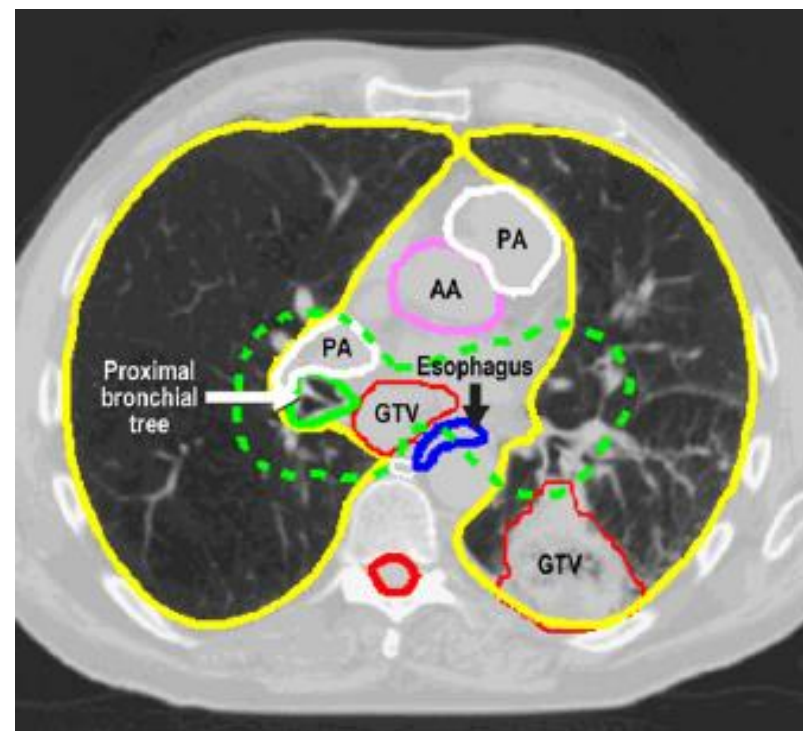
Problem wyboru okna: Po lewej: PBT konturowane na oknie śródpiersiowym wyznaczonym zgodnie z rekomendacjami EORTC; szerokość- 400, poziom -20 (De Ruysscher, JCO 2010; RO 2017); zmiany szerokości okna na większe (1200) pokazuje, że pewne modyfikacje są pożądane



Przykłady konturowania PBT

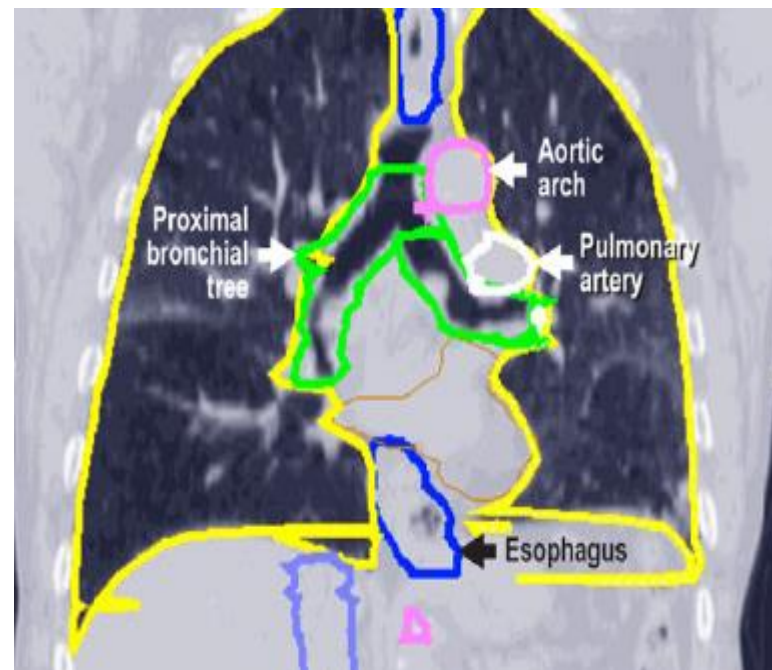
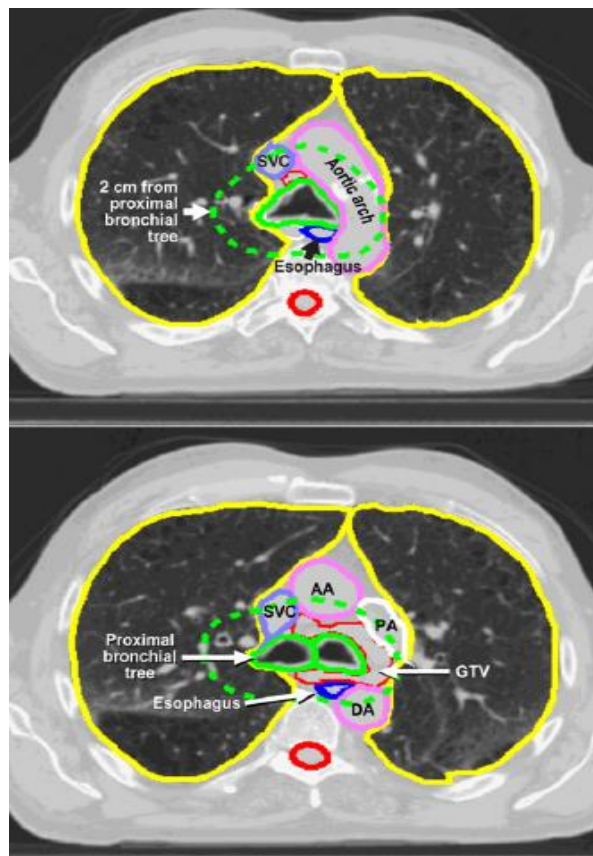


PBT na poziomie oskrzela pośredniego i o. języczka



PBT na poziomie o. do płata środkowego
Kong, IJROBP 2011;81:1442

Przykłady konturowania PBT



Kong, IJROBP 2011;81:1442



Konturowanie PBT

- Na oknie śródpiersiowym (zalecane)
- Włącza się śluzówkę, podśluzówkę, pierścienie chrząstki i związane z nimi kanały powietrzne
- Rozpoczyna się 2 cm powyżej kariny i kończy na poziomie podziału oskrzeli płatowych na segmentalne
- *RTOG 0813 (SBRT guzów centralnych) wymaga wyłączenia części PBT położonych w zakresie GTV i definiowanie ich oddzielnie jako części PBT zlokalizowane w obrębie GTV - „PBT GTV” (Dawki max. $\leq 105\%$ dawki przepisanej)*



Tchawica jako organ krytyczny

Tylko w SBRT

- Konturowana osobno od PBT
- Konturowanie powinno rozpocząć się co najmniej 10 cm powyżej PTV lub 5 cm powyżej kariny (w zależności które jest położone wyżej) i zakończyć się na początku PBT (RTOG 0618, 0813); w technice V-MAT można zmniejszyć te granice
- Okno śródpiersiowe: włączanie tych samych warstw ściany , co dla PBT



Ściana klatki piersiowej

- Większość badań nad SBRT nie traktowały ściany KP jako OAR ➡ brak zwalidowanych rekomendacji do konturowania tej struktury
- W SBRT: uznany problem dla guzów obwodowych
- Aktualnie: duży problem w codziennej praktyce SBRT w świetle braku jasnych rekomendacji i stosunkowo wysokiego (niedocenianego) ryzyka toksyczności





Dose-Response Model for Chest Wall Tolerance of Stereotactic Body Radiation Therapy

Frank Kimsey, MD, FACR,^{*} Jesse McKay, MS,^{*} Jeffrey Gefter, MD, FACRO,^{*} Michael T. Milano, MD, PhD,[†] Vitali Moiseenko, PhD,[‡] Jimm Grimm, PhD,[§] and Ronald Berg, PhD, FACR^{*}

Semin Radiat Oncol 26:129-134 © 2016

treated. Our institution has utilized the constraint of $D_{30\text{ cc}} < 30\text{ Gy}$, but this data analysis and risk model shows that a higher clinical dose-volume limit may be acceptable. In the aggregate analysis, the 10% risk level for grade 2 or higher complications for $D_{70\text{ cc}}$ was 16.2 Gy in 4 fractions, and the 50% risk level was $D_{70\text{ cc}} = 65.1\text{ Gy}$ in 4 fractions. For $D_{2\text{ cc}}$, the 10% and 50% risk levels in 4 fractions were 43.0 Gy and 87.9 Gy, respectively. These metrics provide a basis for better quantifying NTCP risks and guiding the clinician and patient with respect to informed consent.



Ściana klatki piersiowej:

Dawki tolerancji:

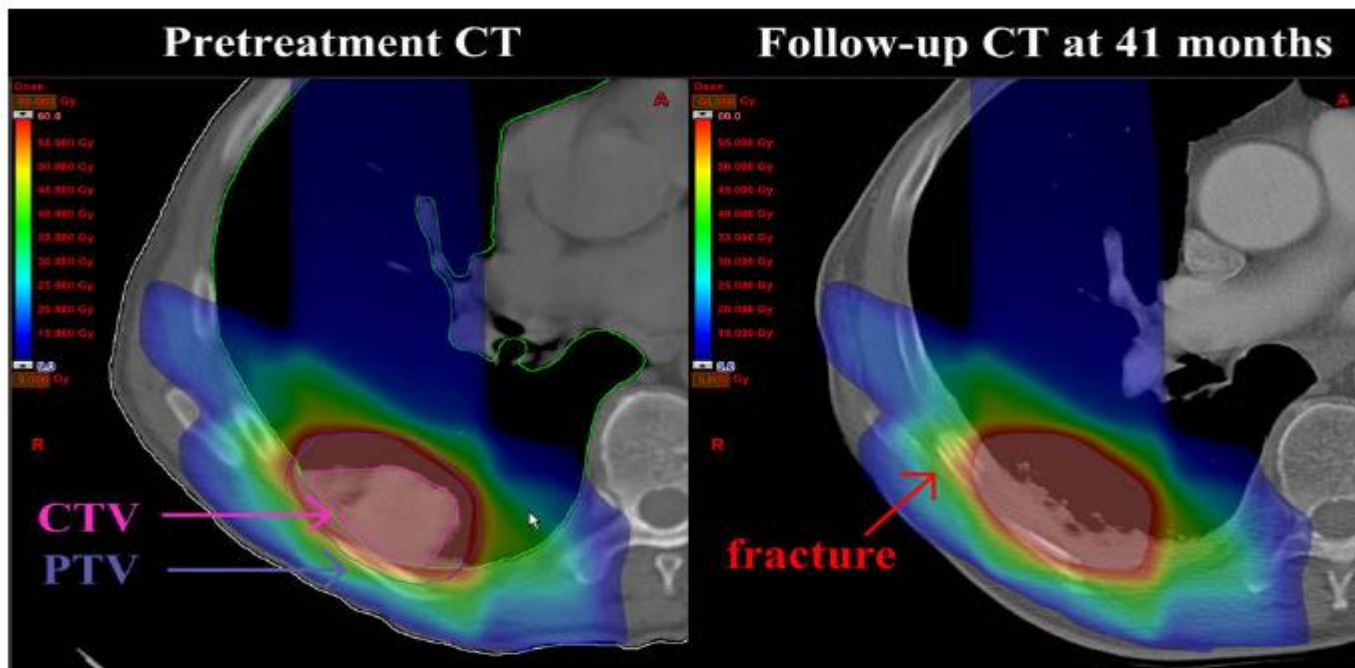
- 3 frakcje: $V30 < 30 \text{ cc}$
- 5 frakcji: $V37 < 30 \text{ cc}$

Jummeau, BJR 2017



Ściana klatki piersiowej (konturowanie wyłącznie żeber)

- Pettersson (*R&O 2009;91:360*): włączanie tylko żeber; dawka 21 Gy/3 fr.



- Wynik dozymetryczny: znaczące ryzyko złamania przy dawce żeber 3x9 Gy na 2 cc.



Ściana klatki piersiowej (kości + tkanki miękkie)

Study (ref.)	CW definition	Dosimetric result
Dunlap (IJROBP, 2010)	3 cm expansion of ipsilateral lung – [lung, mediastinum and vertebral body]	30 cc of CW < 30 Gy in 3-5 fractions
Creach (R&O, 2012)	As in Dunlap (2011) study	V30<0.7%
Andolino (IJROBP, 2011)	3 cm expansion of ipsilateral lung/liver – [lung/liver, mediastinum and vertebral body] + ribs separately	$D_{\max} < 50$ Gy and V40 ≤ 5 cc

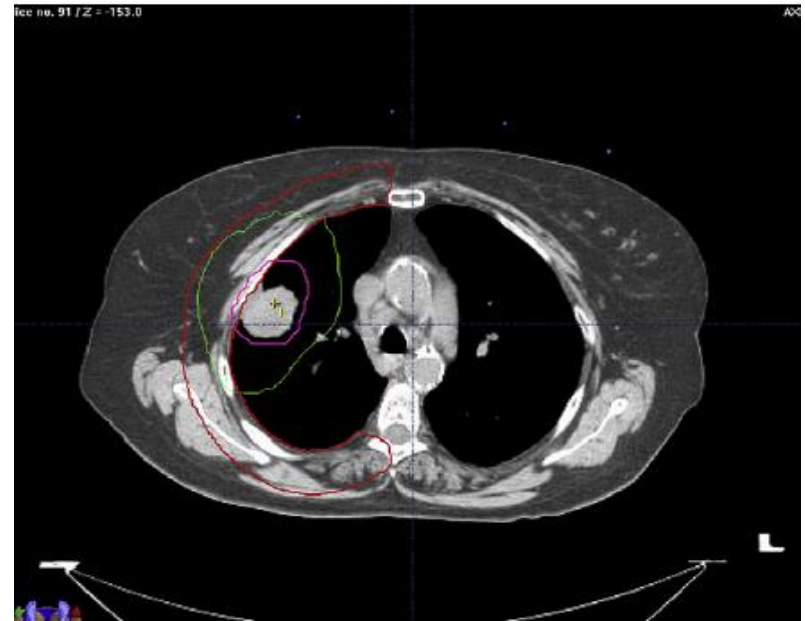


Przykład konturowania;
Creach et al.
R&O 2012;104:23



Ściana klatki piersiowej (kości + tkanki miękkie)

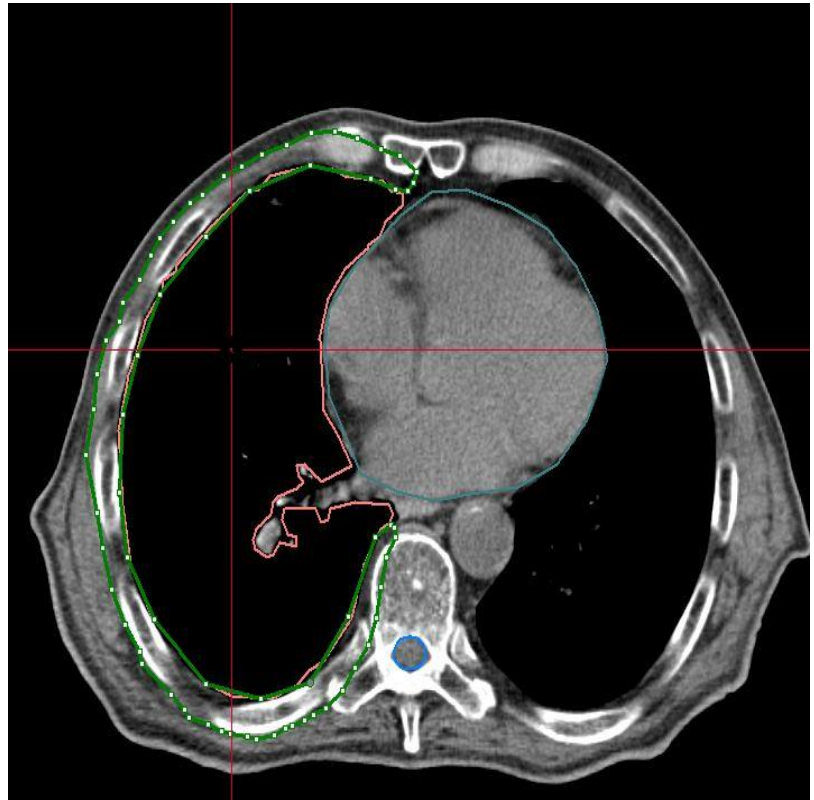
Study (ref.)	CW definition	Dosimetric result
Stephans (IJROBP 2012)	From the edge of the sternum circumferentially to the edge of the vertebral body; inclusion of the spinal nerve root exit; thickness of the ring not specified	30 cc of CW < 30 Gy in 3 fractions; 3 cc of CW < 60 Gy in 3 fractions;



- Przykład konturowania;
Stephans, IJROBP 2012;82:974

Ściana klatki piersiowej: rekomendacje Kong i wsp. (2011)

- Autosegmentacja z zewn. Obrysu płuca po stronie guza; 2 cm ekspansja na boki, do przodu i tyłu
- **Włączenie mięśni międzyżebrowych i wyłączenie innych mięśni i skóry**
- Może być ograniczona do 3 cm powyżej i poniżej PTV
- Manualne edytowanie może być konieczne celem wyłączenia np. płuca niedodmowego z tak zdefiniowanej ściany klatki piersiowej (Kong, *IJROBP* 2011;81:1442)



Kong i wsp. (IJROBP, 2011)

Ściana klatki piersiowej

- Różnice w definiowaniu pomiędzy badaniami
- Brak danych z badań prospektywnych
- Kong i wsp. (IJROBP, 2011): propozycja rekomendacji: potrzeba walidacji i testowania w badaniach klinicznych



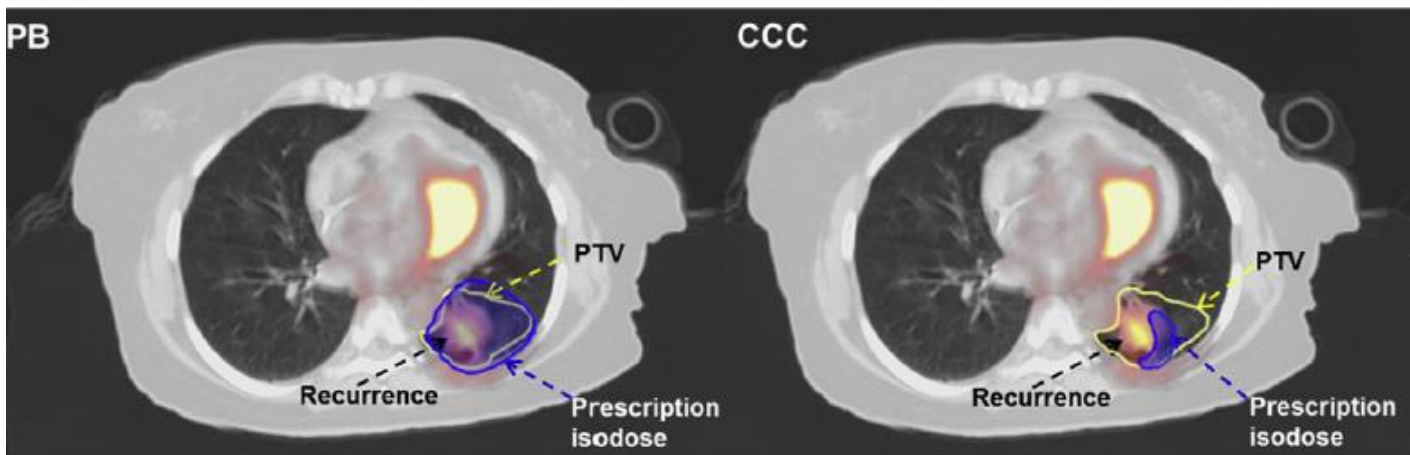
SBRT: czynniki związane z wyleczalnością miejscową

- Wielkość guza (T1 vs T2)
- Histologia (gruczołowy vs. płaskonabłonkowy);
płaskonabłonkowy – gorsze wyniki (Woody, JTO 2016)
- DAWKA: BED10: **100-110 Gy** (do 140 Gy)
- Algorytm obliczeniowy rozkładu dawki (PB *Pencil Beam* vs. Typ B (CCC *Collapsed Cone Convolution*, AAA MC)



SBRT: zależność wyniku od algorytmu obliczeniowego

- **22%** u 116 p. vs. **5%** u 85 p. ($p=0.02$) wznów miejscowych dla PB vs. CCC (*Latifi, IJROBP 2014*)
- PB jako negatywny cz. rokowniczy (analiza retrospektywna 1085 p.) (*Videtic, WCLC 2018*)



- PTV D95 = 50 Gy; D95% 43 Gy po przeliczeniu w CCC (*Latifi, IJROBP 2014*)
- Brak potwierdzenia w innej publikacji (*Zhuang, 2018*)

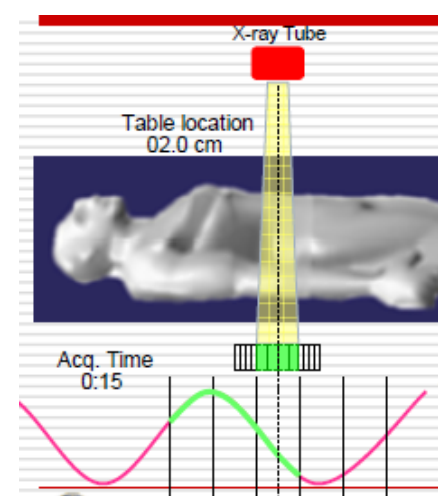
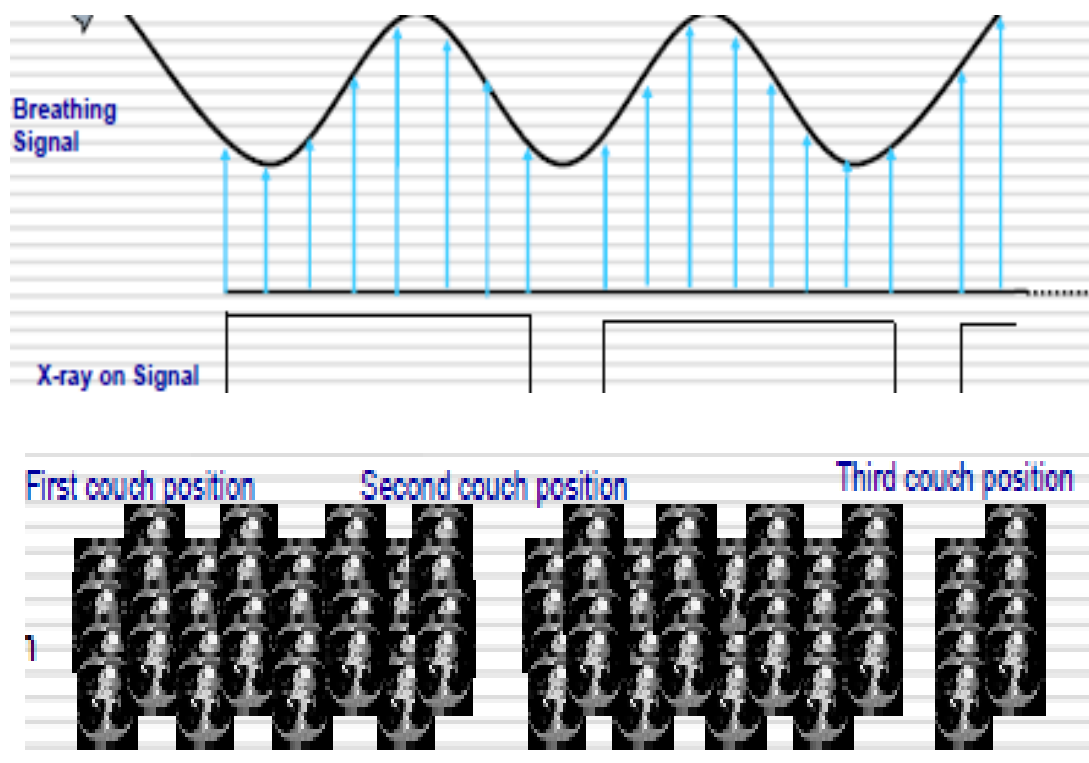


Planowanie 4D

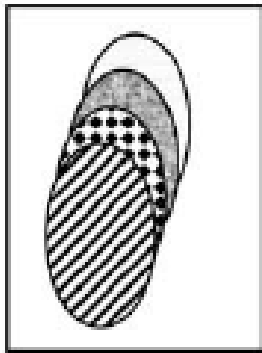
- TK wykonywana z markerem i kamerą rejestrującą ruch oddechowy (ocena toru oddechowego przed badaniem): **zalecana obecność lekarza**
- Każda pozycja stołu badania obejmuje czas równy, co najmniej długości fazy oddechowej
- Następnie wyodrębnienie z całości badania **10** serii odpowiadających odpowiednim fazom cyklu oddechowego



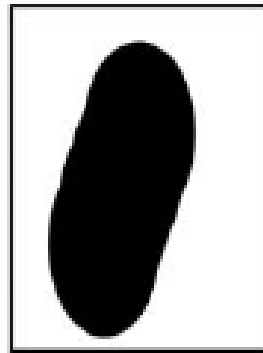
Planowanie 4D



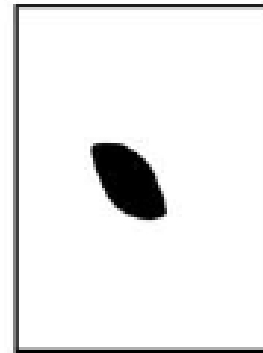
Planowanie 4D



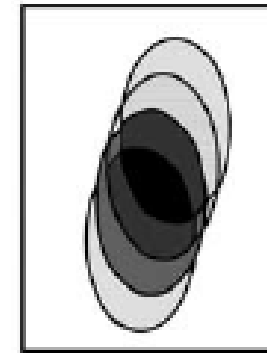
(a)



(b)



(c)



(d)

Serie 10 faz

**MIP – Maximum
Intensity
Projection**

MinIP

**AIP - Average
Intensity
Projection**

Underberg,
IJROBP 2005

Do konturowania ITV !

Do planowania!



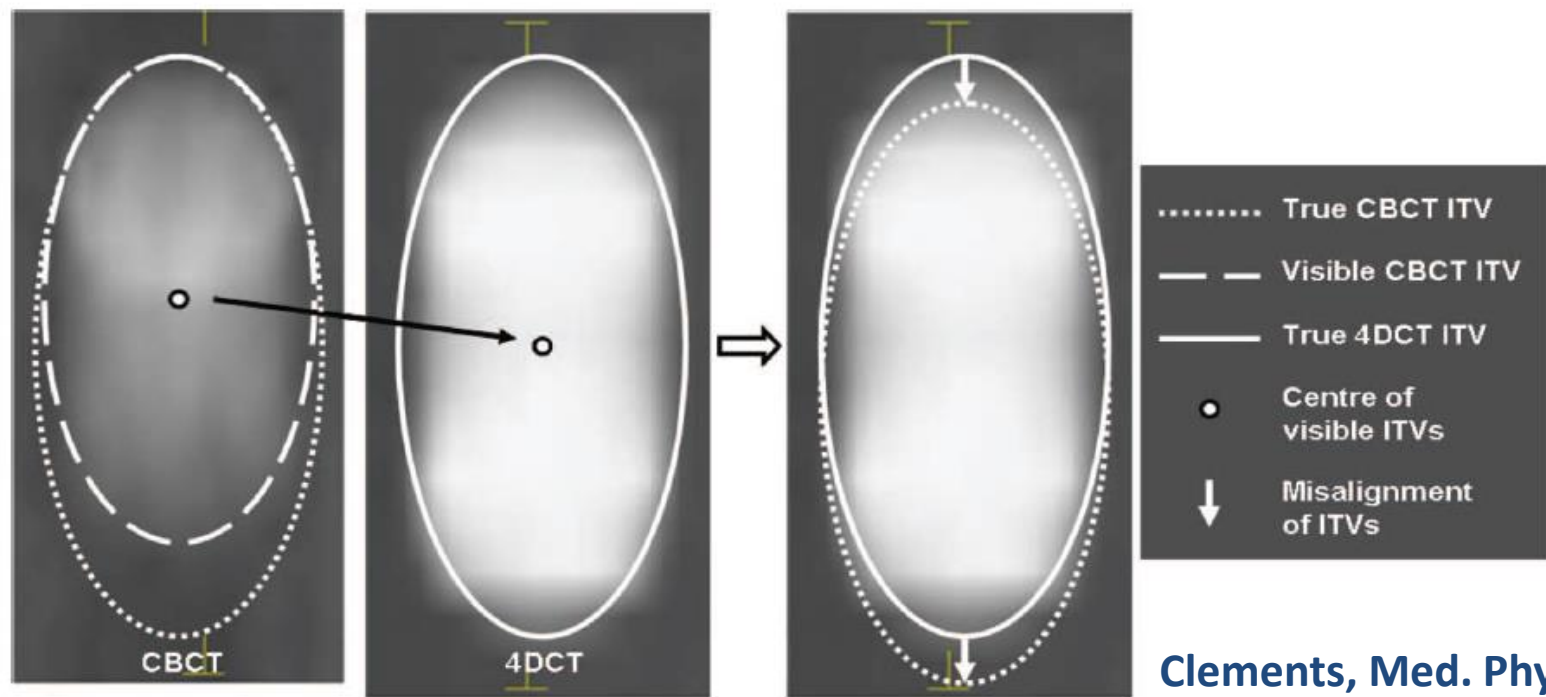
Planowanie 4D

- GTV definiowane na MIP (*Maximum Intensity Projection*) i sprawdzany na serii z każdej fazy oddechowej, następnie kopiowany do zrekonstruowanej serii AIP (*Average Intensity Projection*) i tak powstaje ITV.
- MIP: zrekonstruowana seria na TK; dla każdego voxela wybierana jest najwyższa wartość gęstości, jaka została zebrana podczas ruchu oddechowego (jeśli guz choć raz przebywał w cyklu oddechowym w danym Voxelu, to jest zarejestrowany), GTV na MIP zwykle odpowiada ITV, ale konieczność sprawdzenia
- MIP nie nadaje się do planowania, bo ma zafałszowane przez rekonstrukcję jednostki Hounsfield'a (HU)
- Seria *Average* ma uśrednione HU, stąd ta seria służy do planowania RT



Planowanie 4D: pułapki

- Konieczna ocena amplitudy oraz regularności toru oddechowego
- 3D-CBCT zniekształca obraz
- Większa amplituda oraz mniejsza regularność, większy margines jest konieczny



Clements, Med. Phys 2013



SBRT: inne problemy

- Guzy >5cm
- Guzy u pacjentów z współistniejącą śródmiąższową chorobą płuc (ILD – *Interstitial Lung Disease*)
- Guzy z zajęciem ściany klatki piersiowej T3N0



SBRT: guzy >5 cm

- Badanie VOLUMES (Holandia): I/II faza: guzy >5cm, 60 p. zakończono nabór, DLT dla płuc Śr. 21Gy (ESTRO37, 2018)

For patients with tumors >5 cm in diameter?

Statement KQ 2C: SBRT is an appropriate option for tumors >5 cm in diameter with an acceptable therapeutic ratio. Adherence to volumetric and maximum dose constraints may optimize the safety profile of this treatment.

Recommendation strength: Conditional

Quality of evidence: Low

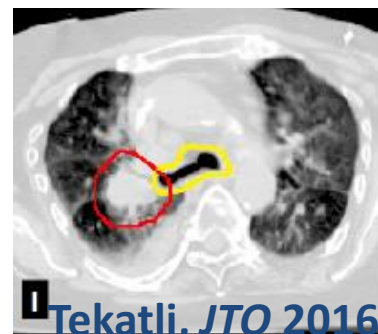
Consensus: 89%

Videtic, PRO 2017

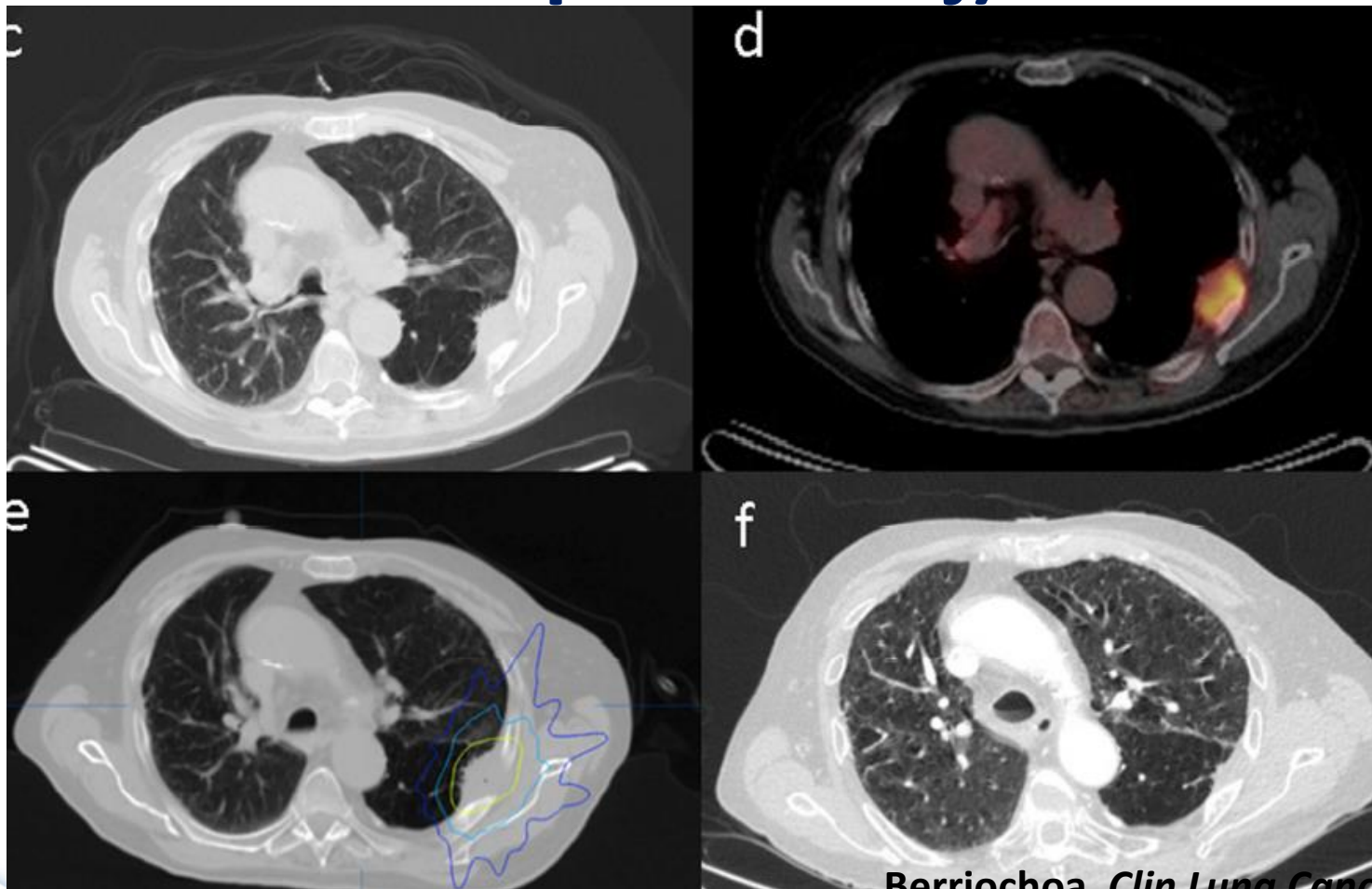


SBRT: ILD

- 3056 p., I-II st. NSCLC i ILD; ryzyko ≥ 3 st. toksyczności i **śmiertelność**:
 - SBRT: 25%, **15,6%** (sugerowana dawka śr. na płuca $< 4,5$ Gy)
 - chirurgia: 12%, **2,2%**;
(Chen, IJROBP, 2017)
- Naturalny przebieg ILD zgon po 3 -5 l. od diagnozy, leczenie przyczyny lub obserwacja; czasem leki p/zapalne
- Decyzje o leczeniu raka wielodyscyplinarne; Chirurgia, RFA, MRI planning?, Protyny?



SBRT: guzy T3N0 (zajęcie ściany kl. piersiowej)



Berriochoa, *Clin Lung Cancer* 2016



SBRT: guzy T3N0 (zajęcie ściany kl. piersiowej)

- 13 p., 5 x 10 Gy; 78% z 9 p. z objawami – poprawa objawów; 2 p. G2 toksyczności ściany kl. piers.; 89% 1-rocza wyleczalność miejscowa

Berriochoa, *Clin Lung Cancer* 2016



SBRT: ryzyko Izolowanej Wznowy Regionalnej

- 12-13% IWR; jeśli stwierdzenie cechy N0 wyłącznie na podst. PET-TK
- Ryzyko wzrasta wraz z położeniem centralnym oraz wielkością guza (22% T2, 10%T1; Paravati, TCR,2014)
- Obecnie 2 badania prospektywne, mające ocenić wartość EUS i EBUS w T2 i guzach centralnych i PET-CT N0; wstępne wyniki badania STAGE; 11% N+ przy N0 w PET-CT (Crombag, 2017)



SBRT: kryteria wznowy

Practical Radiation Oncology (2017) xx, xxx–xxx

practical radiation oncology

pro

www.practicalradonc.org

Basic Original Report

Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study

Timothy K. Nguyen MD^a, Suresh Senan FRCR, PhD^b, Jeffery D. Bradley MD^c, Kevin Franks MD^d, Meredith Giuliani MBBS^e, Matthias Guckenberger MD^f, Mark Landis MD^a, Billy W. Loo Jr. MD, PhD, DABR^g, Alexander V. Louie MD, PhD, FRCPC^a, Hiroshi Onishi MD, PhD^h, Heidi Schmidt MDⁱ, Robert Timmerman MD^j, Gregory M.M. Videtic MDCM, FRCPC, FACR^k, David A. Palma MD, PhD, FRCPC^{a,*}



SBRT: kryteria wznowy

- Brak konieczności wykonywania PET-TK
- Preferowane badanie: CT
- 1e badanie po 3 m.

Detecting local recurrence on follow-up CT imaging

1. RECIST 1.1 criteria are not sufficient for detecting recurrence in routine CT imaging follow-up.
2. A formal scoring system should be used to classify high-risk imaging features suggestive/predictive of local recurrence following SABR.
3. Previously published and validated high-risk features on CT imaging should be used as a formal scoring system.
4. The following CT findings should increase suspicion for a local recurrence:
 - A. Infiltration into adjacent organs/structures
 - B. Sustained growth over serial scans
 - C. Bulging margins
 - D. Mass-like growth
 - E. Predominantly spherical growth
 - F. Craniocaudal growth
 - G. Air space obliteration/loss of air bronchograms

Salvage treatment for local recurrence

1. Local salvage therapy without pathology is acceptable if imaging findings are highly suspicious and a biopsy is not safe or feasible.
2. Local salvage therapy without pathology is acceptable if imaging findings are highly suspicious and a biopsy has been attempted but was nondiagnostic.

