

Naše skúsenosti v NOÚ so stereotaktickou extra a intrakraniálnou rádioterapiou

Ščepanovič Danijela, Dolinská Zuzana, Bíreš Pavol,
Masaryková Andrea, Pohrancová Martina, Masár Mojmír
ORO, Národný onkologický ústav (NOÚ), Bratislava



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

X Nemám potenciálny konflikt záujmov

☐ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Stereotaktická rádioterapia - úvod

- Stereotaktická rádioterapia je termín, ktorý sa súhrnne používa na opis špeciálnych techník rádioterapie, ktoré umožňujú dodanie vysoko presného ionizujúceho žiarenia do targetu.
- Zvyčajne ide o vysokú dávku v jednej alebo niekoľkých frakciách.
 - Stereotaktická rádioterapia so svojimi formami intrakraniálnej stereotaktickej rádiochirurgie (**SRS**), intrakraniálnej frakcionovanej stereotaktickej rádioterapie (**FSRT**) a stereotaktickej “body” rádioterapie (**SBRT**) je dnes odporúčanou liečbou pre malígne alebo benígne nádory, ako aj pre neurologické alebo vaskulárne funkčné poruchy.

Stereotaktická rádioterapia - technologické možnosti

Stereotaktickú rádioterapiu možno vykonávať buď pomocou lineárnych urýchľovačov alebo jednoúčelových stereotaktických rádioterapeutických zariadení (napr. Gamma Knife, CyberKnife, Edge a Versa HD).

Stereotaktická rádioterapia - definícia

Vo všeobecnosti je stereotaktická rádioterapia definovaná ako metóda perkutánnej externej rádioterapie, pri ktorej je:

- jasne definovaný cieľový objem
 - aplikovaná s vysokou presnosťou
 - s biologicky vysokou dávkou žiarenia
 - v jednej alebo v niekoľkých frakciách
 - lokálne s kuratívnym zámerom.
-
-

Stereotaktická rádioterapia - jasne definovaný cieľový objem

Cieľový objem je jasne definovaný a nie je charakterizovaný difúznou infiltráciou do kritických sériových rizikových orgánov.

V prípade nádorov je cieľový objem obmedzený na makroskopický nádor a malý okolitý objem potenciálneho mikroskopického šírenia nádoru.

Stereotaktická rádioterapia – vysoká presnosť

Všetky kroky stereotaktickej rádioterapie sú systematicky optimalizované a boli zavedené vhodné opatrenia na zabezpečenie kvality na dosiahnutie jej vysokej presnosti.

- **Z klinického hľadiska** to zahŕňa určenie štádia ochorenia, interdisciplinárnu diskusiu o indikácii stereotaktickej rádioterapie, výber optimálneho zobrazovania pred liečbou s vhodným priestorovým a časovým rozlíšením pre cieľové objemy a definovanie rizikových orgánov a vysoko konformné plánovanie rádioterapie, dodanie žiarenia založené na “frame” a/alebo obrazom riadené s aktívnym alebo pasívnym riadením pohybu počas liečby a dôsledným sledovaním vrátane špecializovaného zobrazovania na vyhodnotenie výsledku liečby.
 - **Z hľadiska klinickej fyziky** sú pre stereotaktickú rádioterapiu v porovnaní s konvenčne frakcionovanou rádioterapiou potrebné dodatočné a sofistikovanejšie postupy zabezpečenia kvality a často prísnejšie akceptačné limity.
-
-

Stereotaktická rádioterapia – biologicky vysoká dávka žiarenia

V dôsledku extrémnej hypofrakcionácie sú dávky rádioterapie pri stereotaktickej rádioterapii biologicky vysoké, vyššie v porovnaní s dávkami radikálnej rádioterapie pri použití konvenčnej frakcionácie.

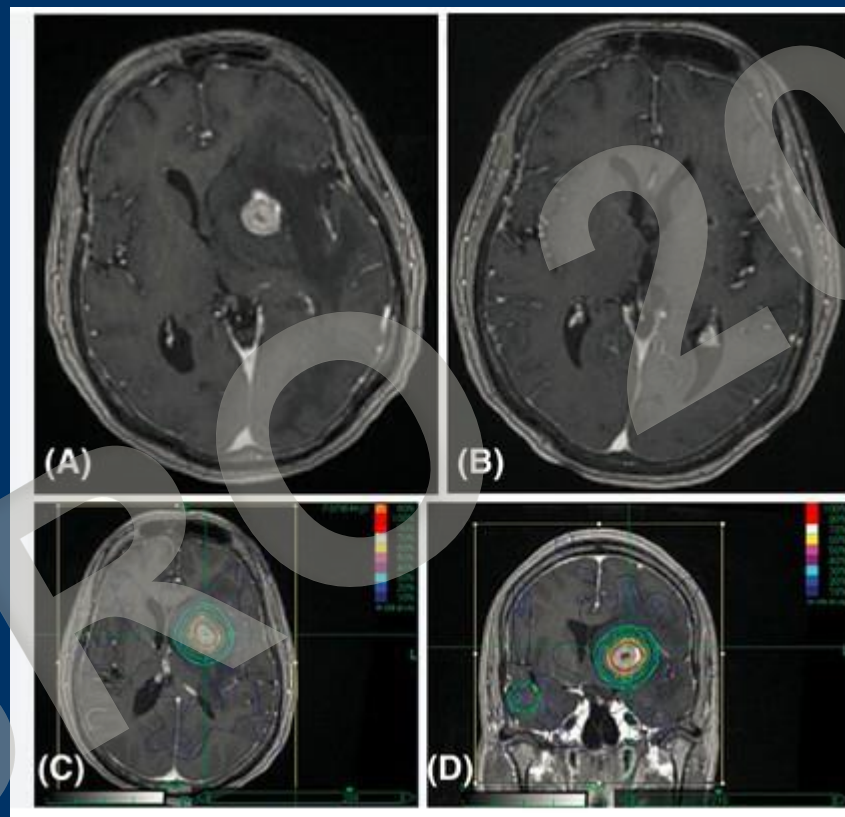
Stereotaktická rádioterapia – frakcionácia

Stereotaktické dávky rádioterapie sa dodávajú v niekoľkých (maximálne 12) frakciách. Nevyhnutná je úprava frakcionácie a celkovej dávky prispôbená riziku na základe objemu a umiestnenia cieľa.

Stereotaktická rádioterapia – lokálna kontrola

Primárnym cieľom stereotaktickej rádioterapie je dlhodobá lokálna kontrola nádoru pri liečbe maligných nádorov s minimálnym rizikom vedľajších účinkov. Vo väčšine prípadov táto lokálna kontrola nádoru vedie k vyššiemu klinickému cieľu, napr. kontrola symptómov alebo zlepšenie prognózy základného ochorenia.

Intrakraniálna stereotaktická rádioterapia



Intrakraniálna stereotaktická rádioterapia

- Za posledné polstoročie, odkedy Lars Leksell prvýkrát použil žiarenie na riešenie hlbokých a ťažko liečiteľných lézií CNS, sa intrakraniálna stereotaktická rádiochirurgia stala čoraz cennejším nástrojom v rukách neurochirurgov a radiačných onkológov.
- Bežné indikácie pre SRS sú mozgové metastázy, malígne gliómy, meningiómy, arteriovenózne malformácie, vestibulárne schwannómy, adenómy hypofýzy a funkčné poruchy.
- Používanie lineárnych urýchľovačov začalo naberať na sile v 80. rokoch 20. storočia po pokrokoch a úpravách lineárnych urýchľovačov, ktoré umožnili submilimetry presnú stereotaktickú rádioterapiu.

Intrakraniálna stereotaktická rádioterapia – metastázy v mozgu

- U pacientov s diagnostikovaným maligným ochorením sa u 20–40 % vyvinú mozgové metastázy.
 - Najčastejšie primárne nádory, u ktorých sa diagnostikujú mozgové metastázy sú karcinóm pľúc, prsníka, melanóm a genitourinárne malígne nádory.
-
-

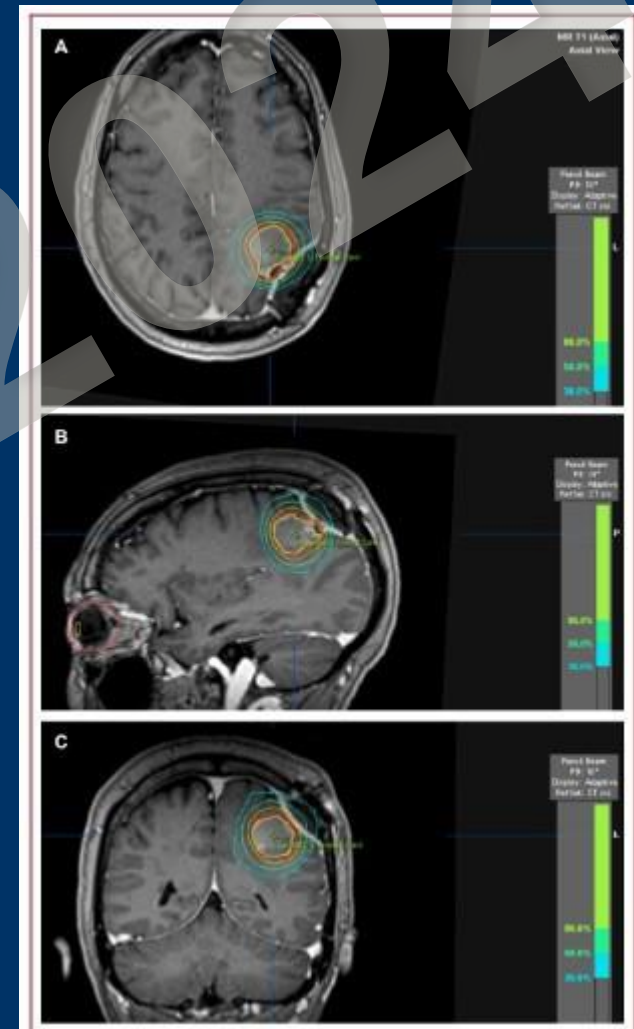
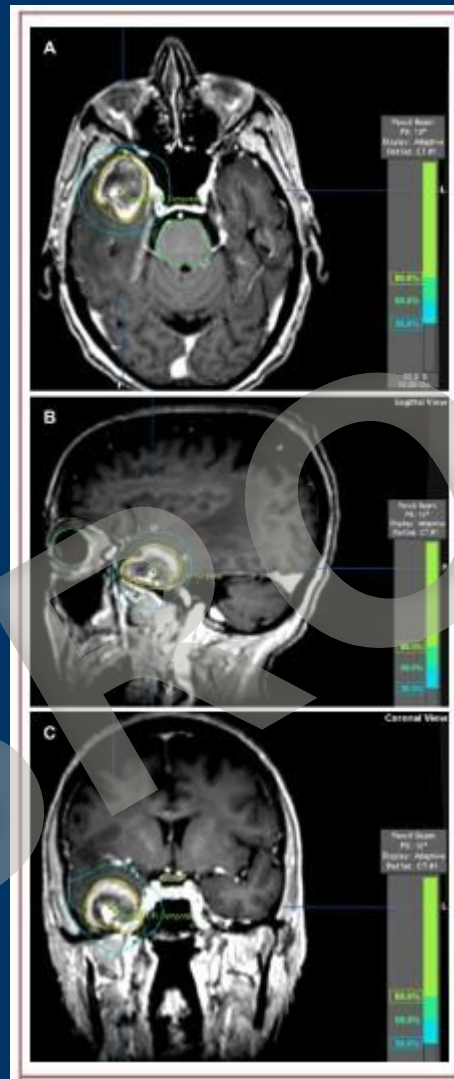
Intrakraniálna stereotaktická rádioterapia – metastázy v mozgu – dávka SRT

- Ako sa zistilo v štúdii RTOG 90-05 s eskaláciou dávky, maximálne tolerované dávky **jednorazovej SRT boli 24 Gy, 18 Gy a 15 Gy**, pre nádory s priemerom ≤ 20 mm, 21–30 mm a 31–40 mm.
- SRS sa uprednostňuje u pacientov s 1–4 metastázami s očakávaním mediánom prežívania dlhším ako 4 mesiace (s KPS > 70).
- **Preferovaná dávka je 20-24 Gy**. Dávky SRS pod 18 Gy sa neodporúčajú, pretože môžu viesť k nižšej lokálnej kontrole.
- Avšak, ak cieľ leží na mozgovom kmeni alebo rečovej štruktúre, je potrebné znížiť dávku (napr. na 16 alebo 17 Gy), aby sa zabránilo vzniku neurologického deficitu.
- OAR zahŕňajú mozog, mozgový kmeň, optické dráhy, hypofýzu a cochley.
- Pre GTV ≥ 3 cm je nižšia lokálna kontrola so SRS, a preto sa odporúča FSRT v dávke **27 Gy/3fr alebo 30–35 Gy/5fr**.
- Stereotaktická rádioterapia po kraniálnej metastatektómii môže znížiť lokálnu recidívu v porovnaní s pozorovaním a odporúča sa v strednej dávke **16Gy (rozsah 12-18Gy)**.
- Re-iradiácia mozgových metastáz stereotaktickou rádioterapiou je možnosť pre novo vyvinuté mozgové lézie po predchádzajúcej RT mozgu alebo stereotaktickej rádioterapii. Re-iradiácia je bezpečná a rutinne sa vykonáva vždy, keď je to indikované (stredná dávka podaná v čase druhej SRS je **19 (15,5–26,5) Gy v 1 (1–3) frakcii** BED=50,4 Gy, $\alpha/\beta = 10$).

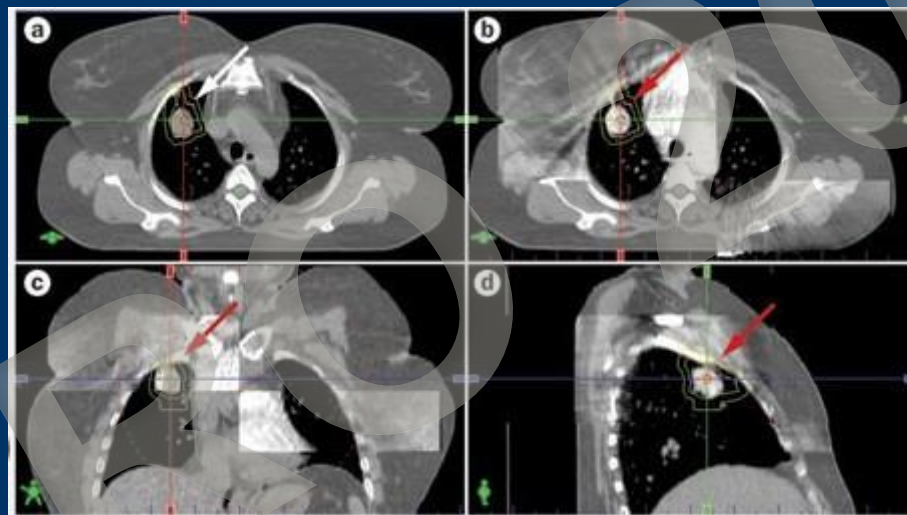
Intrakraniálna stereotaktická rádioterapia – metastázy v mozgu – **objemy SRT**

Lokalizácia/typ nádoru	„Target“ a PTV lemy	Fúzia obrazu	Počet frakcií	Dávka (Gy) alebo parametre objemu dávky	„Endpoint“	Výsledky
Metastázy v mozgu	GTV+0-2mm	MRI T1W s kontrastom	1	18-24Gy (≤2cm) 18Gy (2-3cm) 15Gy (>3cm) 24-30Gy (2-3cm)	2-ročná lokálna kontrola podľa veľkosti	80-95%
						66%
						47%
						65-85%
			3	21-27Gy (>3cm) 30-35Gy (2-3cm)		53-69%
						75-85%
			5	25-30Gy (>3cm)		59-69%

Predoperačná verzus pooperačná rádiochirurgia pre resekovateľné metastázy v mozgu



Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia



Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – hlavné súčasné klinické indikácie

Choroba	Miesto
Primárne tumory (inoperabilné)	Včasný štádium NSCLC – štandardná terapia, nádory pečene (HCC, cholangiokarcinóm) – akceptovaná terapeutická možnosť podľa kórejských a amerických smerníc, nádory prostaty - nízke a priaznivé stredné riziko, nádory pankreasu, nádory obličiek – akceptovaná terapeutická možnosť podľa NCCN od roku 2020
Oligometastatické/oligo rekurentné/oligo progresívne ochorenie do nasledujúcich orgánov:	Pľúca, pečeň, chrbtica, nadobličky, uzliny, kosti (iné ako chrbtica)
Záchranná (salvage) liečba	Hlava a krk po predchádzajúcej RT, recidíva po RFA, metastázy v chrbtici predtým liečené rádioterapiou

RFA - rádiofrekvenčná ablácia

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – pl'úca

SSRO 2024



Súhrn - usmernenia pre nemalobunkový karcinóm pľúc

Odporúčania SBRT dávky vo včasnom štádiu ochorenia

Lokalizácia	Dávka	Referencie	Úroveň dôkazov
Centrálne nádory	50Gy/5fr – 60Gy/5fr	Bezjak a kol, 2019	II, B
	60Gy/8fr	Haasbeek a kol, 2011	
Periférne nádory	48Gy/4fr	Guckenberger a kol, 2017	II, B
	60Gy/5fr	Nagata a kol, 2015	
	45Gy/3fr	Nyman a kol, 2006	
Nádory v „bezpečnej“ zóne	30Gy/1fr	Singh a kol, 2019	II, B
	34Gy/1fr	Videtic a kol, 2019	
	54Gy/3fr	Timmerman a kol, 2018	



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

Please note: Tables 2–5 provide doses and constraints used commonly or in past clinical trials as useful references rather than specific recommendations.

Table 2. Commonly Used Doses for SABR

Total Dose	# Fractions	Example Indications
25–34 Gy	1	Peripheral, small
45–60 Gy	3	Peripheral tumors
48–50 Gy	4	Central or peripheral tumors <4–5 cm
50–55 Gy	5	Central tumors
50–60 Gy	5	Peripheral tumors
60–70 Gy	8–10	Central tumors

Table 3. Maximum Dose Constraints for SABR*

OAR/Regimen	1 Fraction	3 Fractions	4 Fractions	5 Fractions
Spinal cord	14 Gy	18 Gy (6 Gy/fx)	26 Gy (6.5 Gy/fx)	30 Gy (6 Gy/fx)
Esophagus	15.4 Gy	27 Gy (9 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	105% of PTV prescription^
Brachial plexus	17.5 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
Heart/ pericardium	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34 Gy (8.5 Gy/fx)	105% of PTV prescription^
Great vessels	37 Gy	NS	49 Gy (12.25 Gy/fx)	105% of PTV prescription^
Trachea & proximal bronchi	20.2 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34.8 Gy (8.7 Gy/fx)	105% of PTV prescription^
Rib	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	40 Gy (10 Gy/fx)	NS
Skin	26 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	36 Gy (9 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
Stomach	12.4 Gy	NS	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	NS

*Based on constraints used in recent RTOG SABR trials (RTOG 0818, 0813, & 0915).

^For central tumor location. NS = not specified.

Úroveň dôkazov IIA

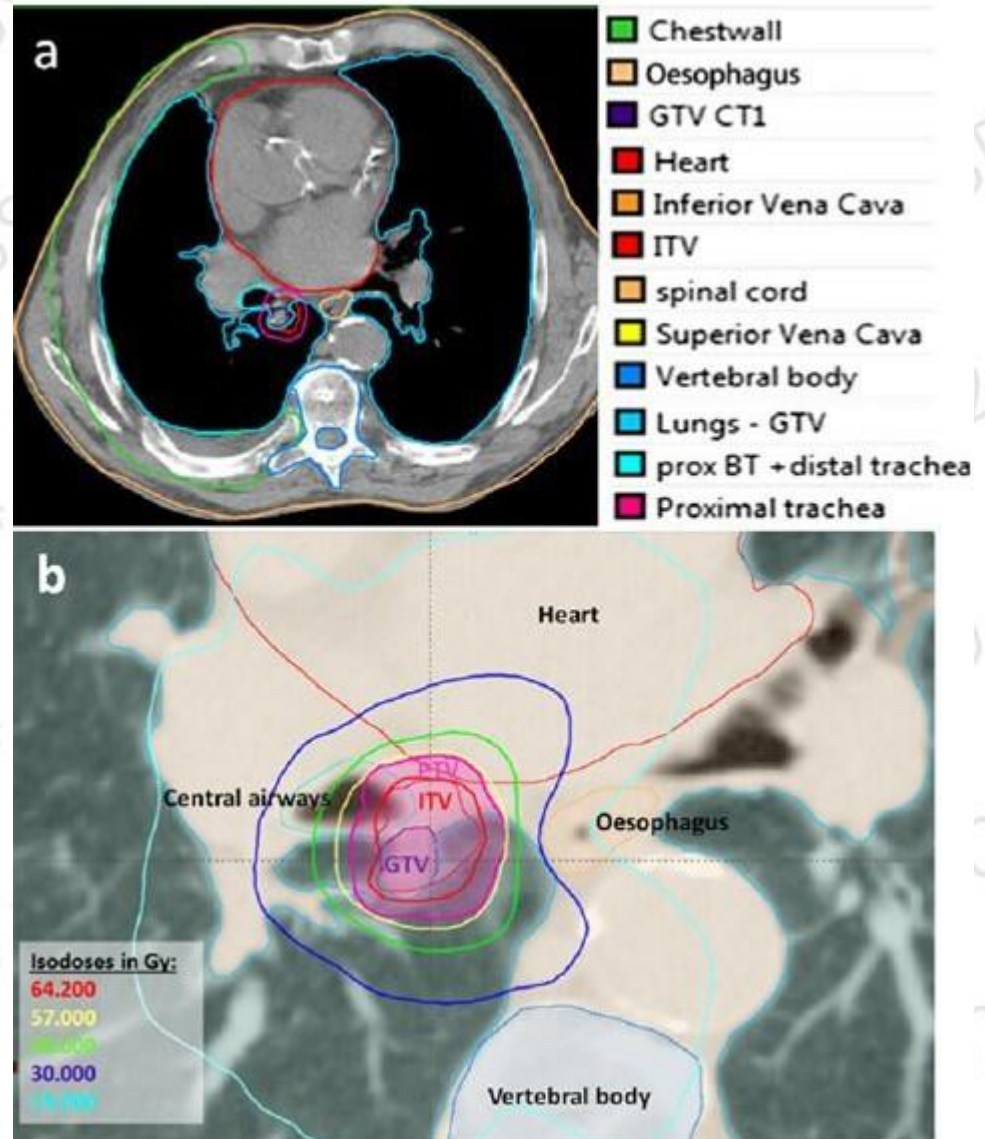
Úloha stereotaktickej rádioterapie u primárneho karcinómu pľúc I. a II. štádia - **definícia objemov**

- Veľmi je dôležitá dobrá imobilizácia pacientov.
- Pacienti podstupujú CT simuláciu s kontrolovaným dýchaním (4D CT alebo hlboké zadržanie dychu pri inspiriu /DIBH/).
- **Najväčší objem nádoru (GTV)** je tvarovaný a upravený na základe CT skenovania súvisiaceho s dýchaním, aby sa vytvoril **vnútorný cieľový objem (ITV)**.
- **Klinický cieľový objem (CTV)** zahŕňa **vnútorný cieľový objem plus 2 - 3 mm lem** pre mikroskopické šírenie ochorenia a
- **Plánovací cieľový objem (PTV)** zahŕňa **klinický cieľový objem plus 5 mm lem**, aby sa zohľadnila chyba nastavenia.

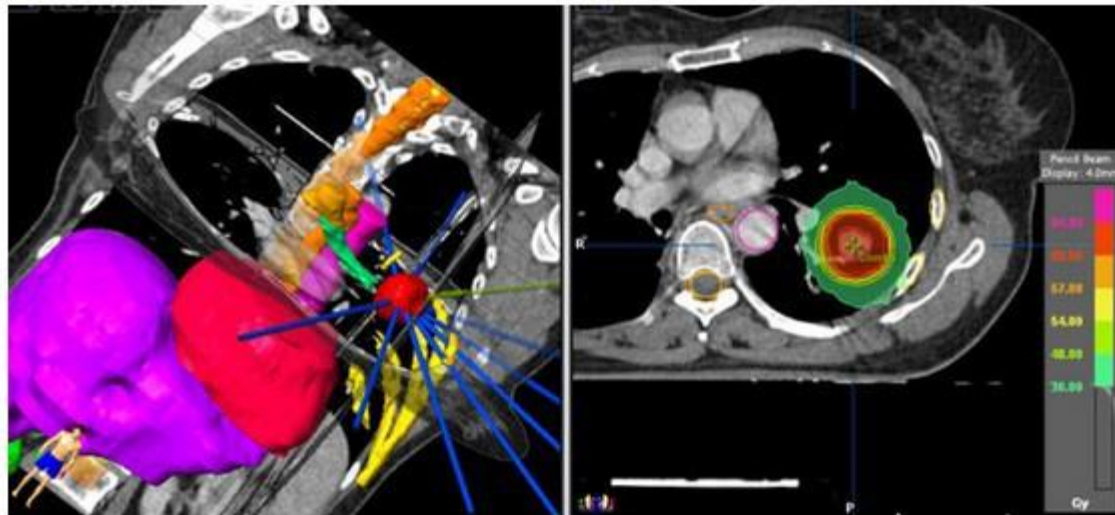
Centrálně lokalizovaný nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC), T1N0M0

Konturovanie nádoru:
hrubý objem nádoru (GTV) (fialový),
vnútorný cieľový objem (ITV) (červený),
plánovací cieľový objem (PTV) (ružový) a
rizikové orgány.

Adebarh S et al.
The British journal of radiology
88(1051):20150036,
April **2015**



SBRT pre včasné štádium periférne lokalizovaného NSCLC. Predpísaná dávka: 60 Gy/3 frakciách



Úloha stereotaktickej rádioterapie pri oligometastatickom ochorení v pľúcach - **frakcionácia**

Table 2. Brief Summary of published studies of lung SBRT-treated central and central/peripheral lung metastases and differences in the prescribed dose.

Author/Year	Location	Technique Description	Prescribed Dose	Local Control	Overall Survival	Grade > 3 Toxicity
Milano et al. 2009 [79]	Central	Relaxed end-expiratory breath holding	Dmean 50 Gy (30–63 Gy) most in 4–5 Gy per fx	73% at 2 yr	47% at 2 yr	5/53 pts w/grade 5
Unger et al. 2010 [83]	Central	CyberKnife system with synchrony fiducial tracking technology	30–40 Gy in 5 fx	63% at 1 yr	54% at 1 yr	3/20 pts w/severe pneumonitis
Rowe et al. 2012 [84]	Central 100%	4D-CT with ITV and CBCT guidance system	75% BED 100 Gy 57% 12.5 Gy × 4 fx 25% BED <100 Gy	75% at 2 yr	_____	5/47 patients
Nuytens et al. 2012 [85]	Central	CyberKnife respiratory tumor tracking system	45–60 Gy/5–6 Fx	64% at 2 yr	75% at 2 yr	No grade 4–5 toxicity, 17.12% grade 3
Nuytens et al. 2014 [86]	Peripheral Size >3 cm	Real-time tumor tracking + radiopaque markers	60 Gy/3 fx	90% at 2 yr	58% at 3 yr	No grade 4–5 toxicity
	Peripheral Size <3 cm		30 Gy/1 fx	74% at 2 yr		
	Central		60 Gy/5 fx	100% at 2 yr	53% at 3 yr	
	Central in contact with the esophagus or mediastinum.		56 Gy/7 fx	100% at 2 yr		
Chaudhuri et al. 2015 [80]	Central 50%	IMRT/4D-CT/PET respiratory gating CyberKnife with synchrony respiratory motion tracking system	(78%) 50 Gy/4 fx; (22%) 50.4 Gy/5 fx.	_____	73.8% at 2 yr	3% at 3 yr
	Peripheral 50%		Proportionally, more centrally located with 5 fx.	_____	No differences regarding tumor location	11.6% at 3 yr
Davis et al. 2015 [76]	Central	4D-CT with ITV and CBCT guidance system	Dmean 37.5 Gy (16–60 Gy) in 1–5 fx (media 3 fx), Dmean BED 93.6 Gy	69.8% at 2 yr	49.5% at 2 yr	No grade 3–5 toxicity
Haseltine et al. 2015 [87]	Central	Synchrony respiratory motion tracking system with fiducial markers	36–60 Gy in 2–5 fx, 56% received 45 Gy in 5 fx	77.4% at 2 yr	63.9% at 2 yr	12%, four patients with grade 5
Lischalk et al. 2016 [78]	Central		35–40 Gy/5 fx BED 59.5–72 Gy	57.4% at 2 yr No differences regarding the prescribed dose	40% at 2 yr No differences regarding the prescribed dose	15% (one patient with grade 4)
Lindberg et al. 2017 [88]	Central ≤1 cm from the proximal bronchial tree	_____	56 Gy/8 fx	_____	_____	28% grade 3–5

ITV: Internal target volume; Dmean: Mean dose; BED: Biologically equivalent dose; Gy: Gray; fx: Fractions; and yr: Years.

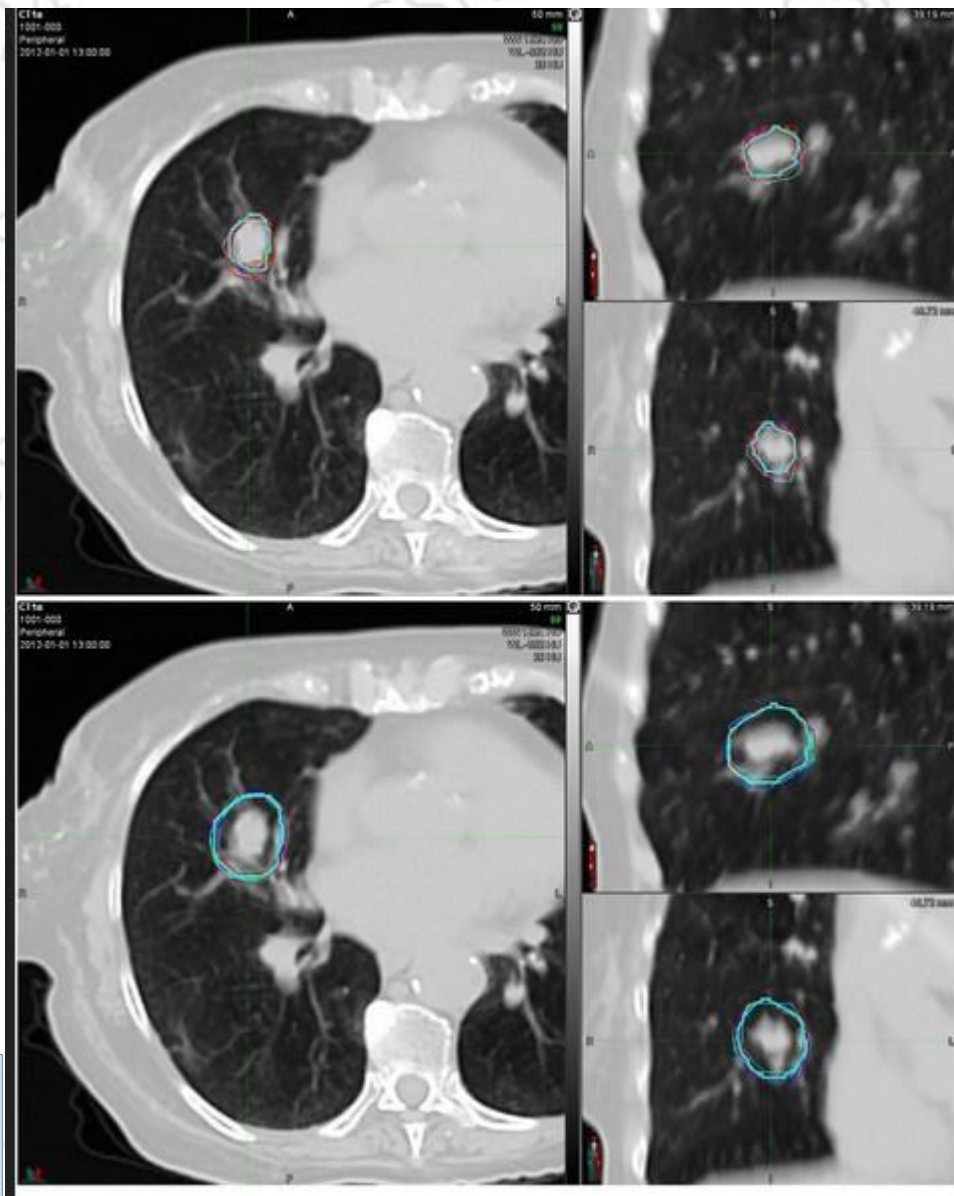
Úloha stereotaktickej rádioterapie pri oligometastatickom ochorení v pľúcach - **definícia objemov**

- Najväčší objem nádoru (**GTV**) predstavuje solídny nádor v každom axiálnom reze CT, ktorý vidíme pomocou pľúcneho okna (tento objem môže byť založený na FDG-PET, ak je k dispozícii).
- Rozšírenie GTV na klinický cieľový objem (CTV) sa pre prax SBRT pľúcnych oligometastáz bežne nepridáva. **Lem pre CTV je teda bežne 0 mm**. Grills a kol. vykonali štúdiu fázy II, nazvanú Trial in Stereotactic Lung Radiotherapy, a použili 4 mm expanziu (3–5 mm) okolo GTV-ITV na vytvorenie CTV.
- **Vytvorenie interného cieľového objemu (ITV) je povinné.**
- **ITV** možno vytvoriť z desaťfázového 4D CT získaného v normálnom dýchanom cykle. GTV konturujeme v skene voľného dýchania a rozširujeme v 5 inspiračných a 5 exspiračných fázach.
- **Pri použití techniky zadržaného dychu nie je tvorba ITV povinná**, pretože je výrazne znížený pohyb (pri dýchaní) v porovnaní s fázou voľného dýchania.
- Nakoniec sa plánovací cieľový objem (**PTV**) vytvorí izotropnou expanziou **ITV o 5mm lem (rozsah 3–7 mm)**.

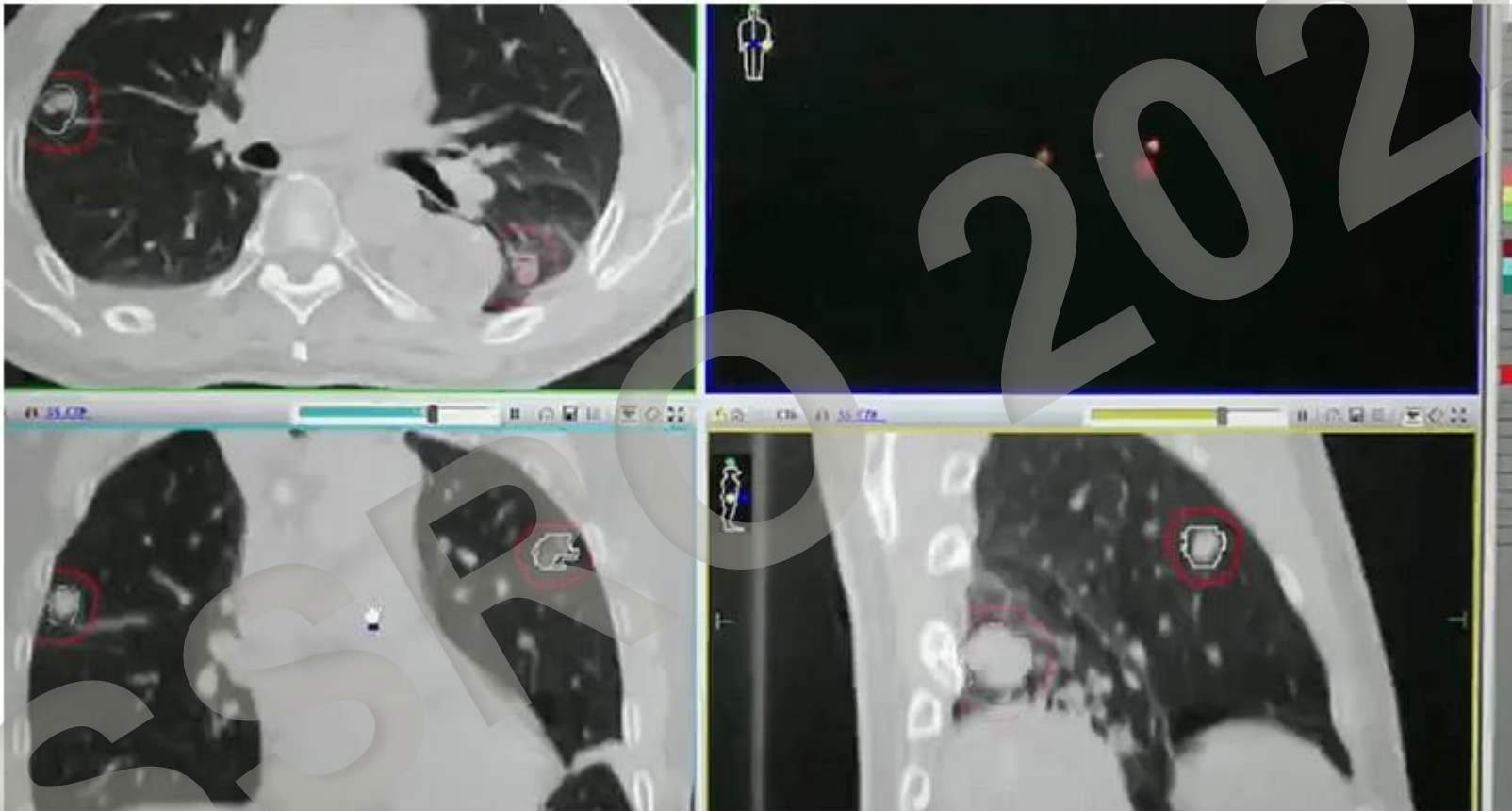
1) Timmerman R. et al. JAMA **2010**, 303, 1070–1076

2) Guckenberger, M. et al. Radiother. Oncol. **2017**, 124, 11–17

SBRT oligometastáz pľúc



Tri pľúcne metastázy v pravom hornom, ľavom hornom a dolnom ľavom laloku. ITV bolo rozšírené o 3-5 mm, aby sa získalo PTV



Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – chrbtica

SSRO 2024



Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – chrbtica

- Metastázy v chrbtici sú spojené s potenciálne vážnymi následkami na kvalitu života pacientov, ako je bolesť, kompresia miechy alebo caudae equinae a súvisiace neurologické deficity, nestabilita chrbtice, patologické zlomeniny a poškodenie kostnej drene.
- Na základe randomizovaných štúdií a metaanalýz sa dosahuje konvenčnou RT celková odpoveď na bolesť ~ 60% a úplná odpoveď na bolesť v rozsahu ~10–25%.
- Konvenčná paliatívna externá rádioterapia sa tradične dodáva s nízkymi dávkami žiarenia vrátane 8 Gy v jednej frakcii, 20 Gy v 5 frakciách a 30 Gy v 10 frakciách.
- Dlhodobé OS metastatických pacientov s nádormi má klinicky relevantné dôsledky pre rozsah a prax „paliatívnej“ rádioterapie. Tieto meniace sa trendy v našom prístupe k paliatívne mu pacientovi viedli ku vzniku SBRT.

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – chrbtica – **dávky SBRT**

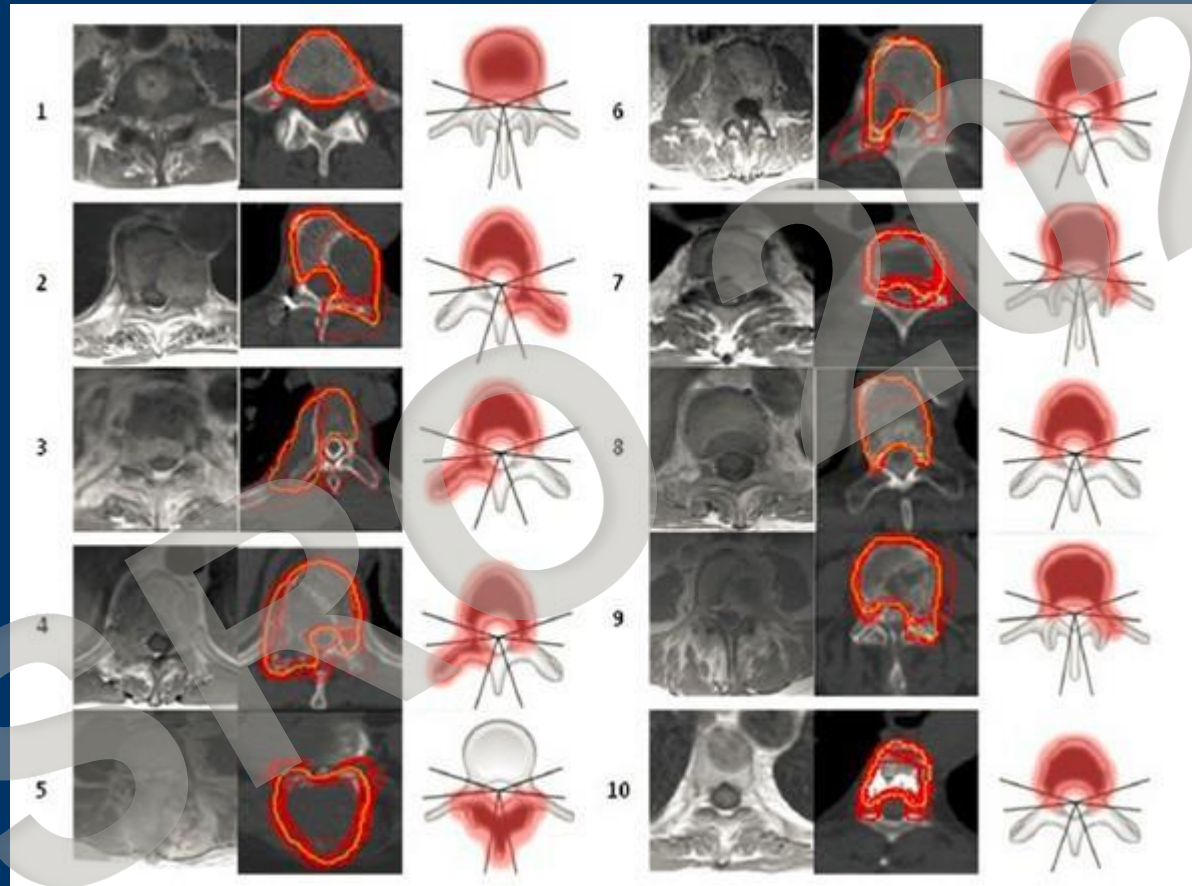
- U pacientov s vertebrálnymi metastázami zo solídnych malignít sa má SBRT praktizovať s predpísanou dávkou vyššou ako ekvivalent **1x18Gy ($BED_{10} = 50 Gy_{10}$)**. Pre de novo metastázy chrbtice prax SBRT chrbtice s vysokou dávkou zahŕňa **1x20Gy, 1x24Gy, 2x12Gy, 3x10Gy a 5x7Gy**. Na základe týchto schém sa očakáva 1-2 ročná lokálna kontrola v rozsahu 80-90%.
- U pacientov s bolestivými vertebrálnymi metastázami zo solídnych malignít, ktorí spĺňajú kritériá oprávnenosti na SBRT chrbtice, frakcionovaný prístup s použitím **2x12Gy** sa podmiennečne odporúča ako preferovaná paliatívna dávka SBRT a frakcionácia.
- U pacientov s vertebrálnymi metastázami zo solídnych malignít sa jednofrakčná SBRT so **16 alebo 18 Gy neodporúča** ako alternatíva ku konvenčnej nízкодávkovej paliatívnej rádioterapii (1x8Gy), ak je primárnym cieľom liečby úľava od bolesti a/alebo kvalita života.

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – chrbtica – **objemy SBRT**

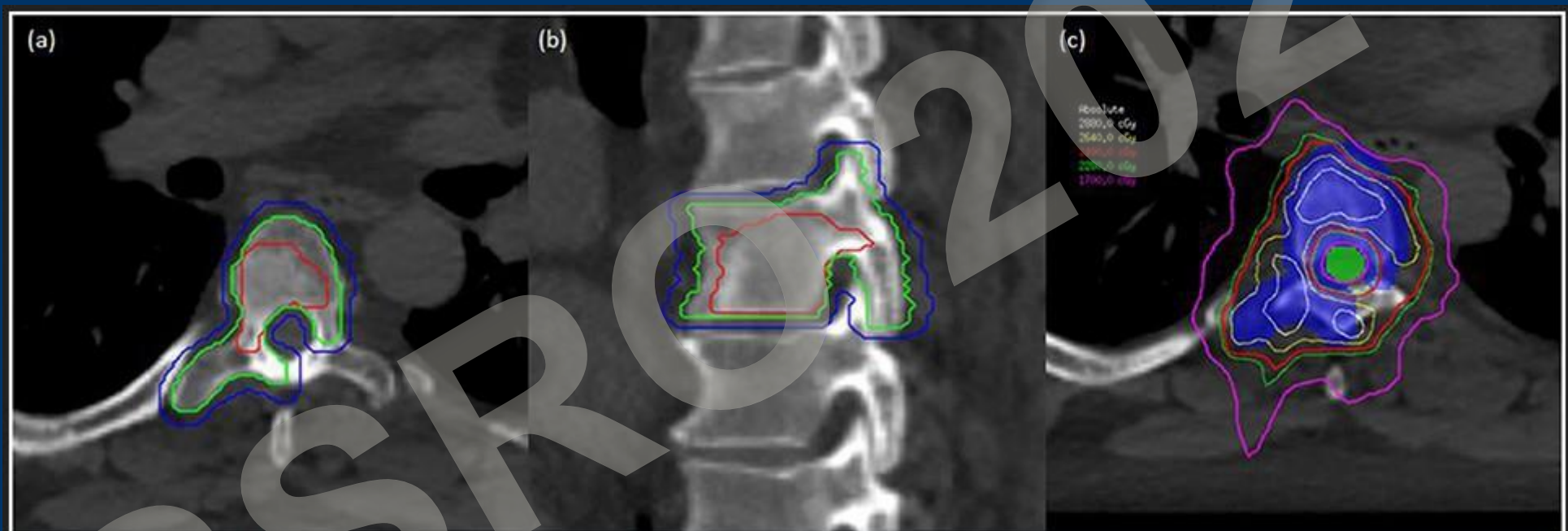
- Pre pacientov s vertebrálnymi metastázami solídnych malignít liečených SBRT by mali byť cieľové objemy a objemy rizikových orgánov konturované na simulačnom CT s hrúbkou rezu $\leq 1,5$ mm, ko-registrované so sériami MRI T1 a T2.
- Pre pacientov s vertebrálnymi metastázami solídnych malignít liečených SBRT, celková geometrická neistota liečby by mala umožniť lem medzi **GTV/CTV a PTV ≤ 3 mm**. Minimálny lem na PTV sa odporúča 1 mm.

Konsenzus kontúrovania klinického cieľového objemu pre spinálnu stereotaktickú rádiochirurgiu.

Červená označuje jednotlivé kontúry a oranžová označuje konsenzuálne kontúry.

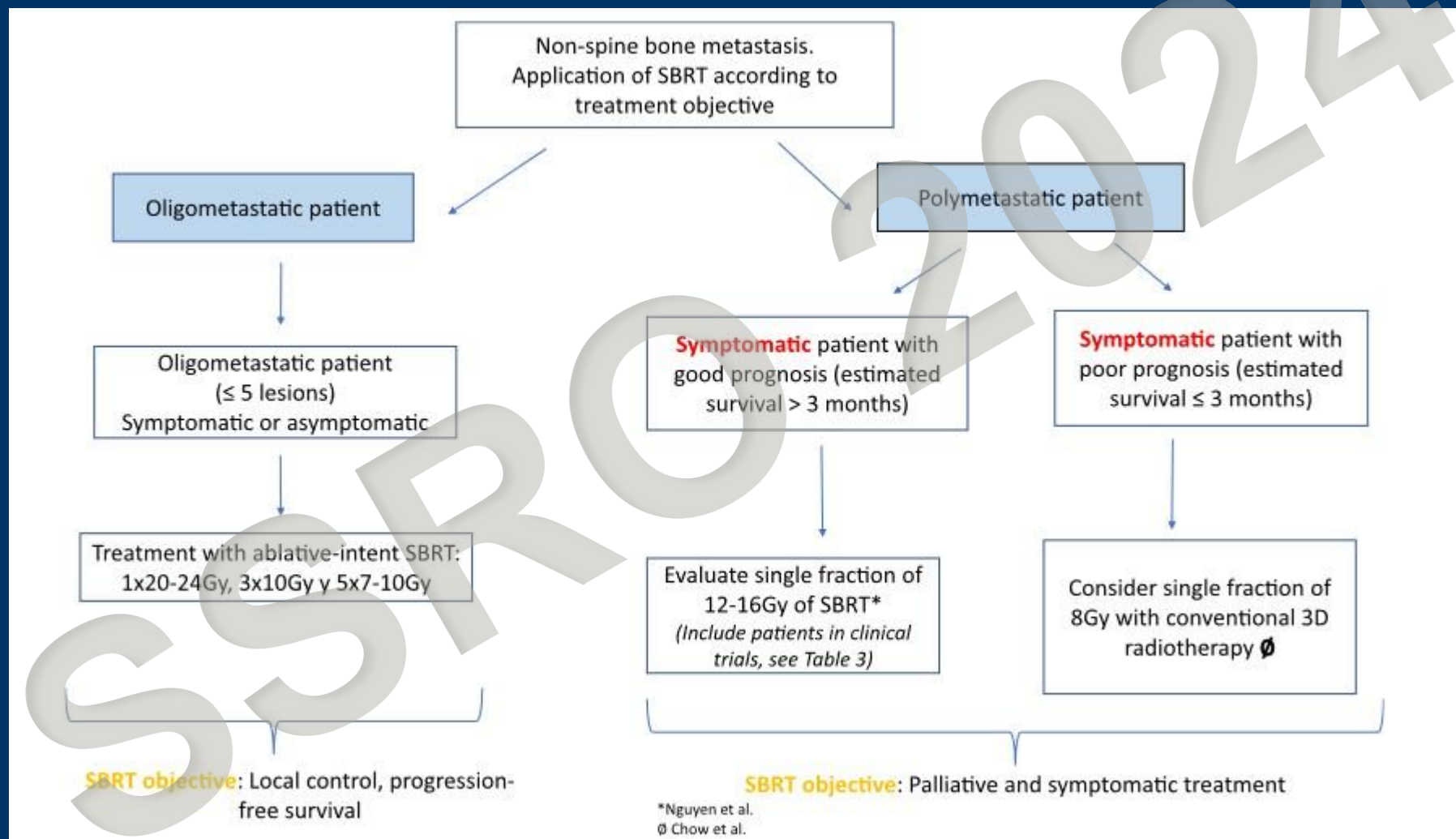


SBRT pre oligometastázy chrbtice



Zeng KL et al. Front. Oncol. Volume 9 - 2019

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – metastázy v kostiach **mimo chrbtice**



Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – faktory ovplyvňujúce výber SBRT dávky pre metastázy v kostiach mimo chrbtice

	1 Fraction		3 Fractions		5 Fractions		
	< 20 Gy	≥ 20 Gy	27 Gy	30 Gy	35 Gy	40 Gy	> 40 Gy
Sensitive histology*	X		X		X		
Resistant histology**		X		X		X	X
Weight-bearing bone***	X		X	X	X	X	
Moderate/severe cortical erosion	X		X	X	X	X	
Bulky mass				X		X	X
Prior radiotherapy****			X		X ⁱ		
*Breast, prostate, myeloma							
**Kidney, colon, melanoma, sarcoma							
***Humerus, femur and acetabulum							
****SBRT or EBRT > 3 months							
i: also acceptable: 30 Gy in 5 fractions							

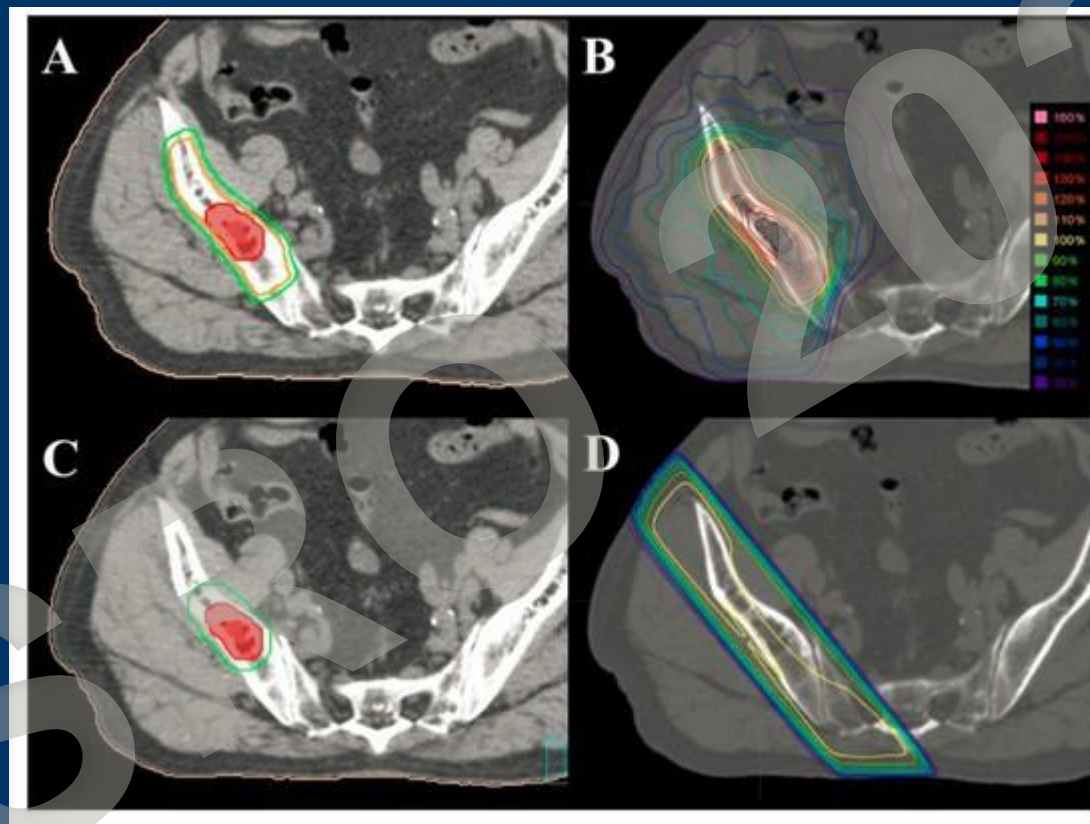
Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – metastázy v kostiach mimo chrbtice – **objemy SBRT**

- **GTV:** Vymedzenie tohto objemu zahŕňa kontúrovanie nádorového ochorenia viditeľného na plánovacom CT a sfúzaného s T1-váženým MRI (hodnota T2 sekvencie nie je jasná) ± inými dostupnými zobrazovacími metódami.
- **CTV:** Odporúča sa dodatočný lem ku GTV, aby zahŕňal fyziologicky vyzerajúcu kostnú dreň, ktorá môže skrývať subklinické šírenie choroby a potenciálne slúžiť ako sídlo pre lokálnu recidívu mimo makroskopického ochorenia.
 1. CTV by malo byť založené na GTV plus intraoseálny okraj ≤ 5 mm ± extraoseálny okraj ≤ 5 mm.
 2. Začlenenie extraoseálneho okraja by sa malo dôkladne zvážiť u pacientov so šírením do mäkkých tkanív a/alebo významným narušením kortikálu kosti.
- 3. CTV sa musí upraviť manuálne, aby sa zabránilo ožiareniu OAR a nezapojených kĺbových priestorov, rešpektujúc prirodzené anatomické bariéry, ako je peritoneálna dutina alebo pleura.

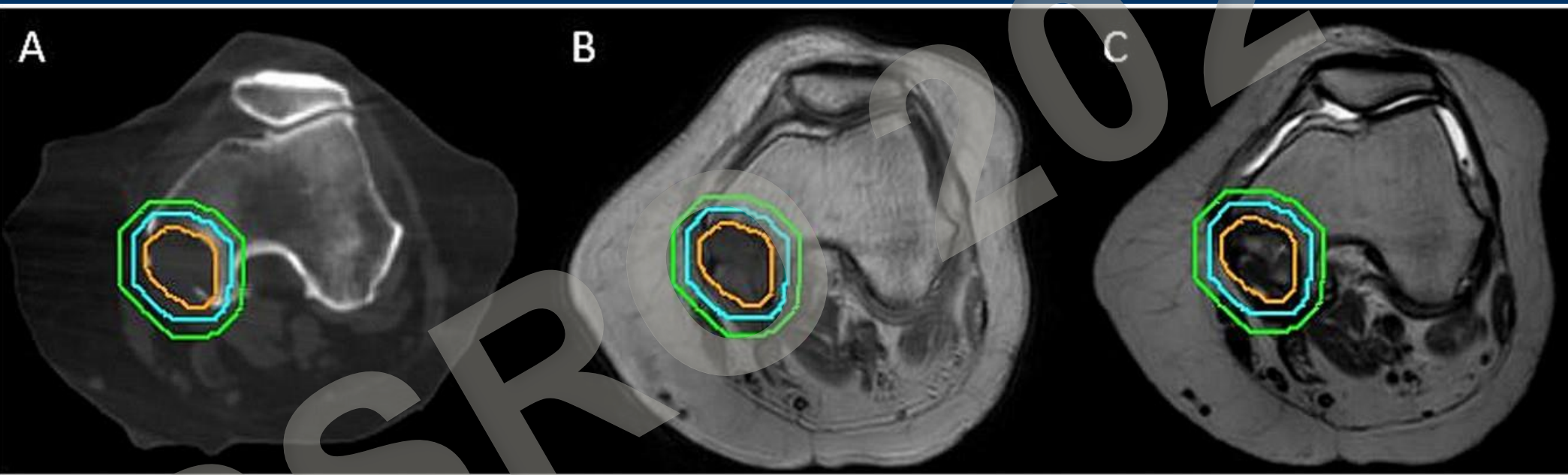
Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – metastázy v kostiach mimo chrbtice – **objemy SBRT**

- **PTV:** Ak je to možné, lemy na PTV by sa mali individualizovať v každom centre podľa spoľahlivosti imobilizačných systémov.
- Všeobecné odporúčania na lemy pre PTV však zahŕňajú (1) rozšírenie objemu CTV o **2–5 mm** vo všetkých smeroch a (2) modifikáciu PTV v priľahlých kritických štruktúrach, za predpokladu, že GTV aj CTV sú zahrnuté v PTV.

SBRT kostných metastáz mimo chrbtice



SBRT kostných metastáz mimo chrbtice



Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – metastázy v **lymfatických uzlinách**

- Výskyt metastáz v lymfatických uzlinách po kuratívnej primárnej liečbe závisí od histológie nádoru a primárnej lokalizácie, ale uvádza sa v **15–20%** pacientov.
- Vhodná liečba izolovaných metastáz v lymfatických uzlinách často vedie k dileme pre lekára z dôvodu vysokého rizika subklinického šírenia pozdĺž reťazca uzlín.
- Lokoregionálna liečba chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou môže byť skutočne navrhnutá pre pacientov s metastatickým nádorovým ochorením s obmedzenou záťažou choroby (**3–5 metastáz**), aby sa zabránilo alebo odložilo použitie chemoterapie.
- V posledných rokoch sa SBRT objavila ako cenná možnosť v liečbe oligometastatických pacientov, poskytujúca ablatívne dávky žiarenia s obmedzenou toxicitou, **ale úroveň dôkazov o jej použiteľnosti pri liečbe relapsu v lymfatických uzlín je stále slabá.**

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – mediastinálne lymfatické uzliny

- Metastázy v mediastinálnych lymfatických uzlinách sú klasifikované podľa regionálnej mapy LU, publikovanej „International Association for the Study of Lung Cancer“ (IASLC).
- Mediastinálne LU boli rozdelené do 7 zón vrátane 14 rôznych úrovni LU: supraklavikulárna zóna, horná zóna (superiorne mediastinálne LU), aortopulmonálna zóna, subkarinálna zóna, dolná zóna (dolné mediastinálne LU), hilová a interlobárna zóna (pulmonálne LU) a periférna zóna (pľúcne LN).
- Vzdialenosť medzi GTV a priedušnicou sa tiež považuje za deskriptor umiestnenia nádoru.

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – mediastinálne lymfatické uzliny – **RT objemy**

- GTV sa konturuje na axiálnych CT snímkach **s kontrastnou látkou** alebo na 18-FDG PET/CT.
- Klinický cieľový objem (CTV) zodpovedá GTV.
- Plánovací cieľový objem (PTV) sa získava ako **5 mm** izotropná expanzia okolo GTV.

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – mediastinálne lymfatické uzliny – **RT dávky**

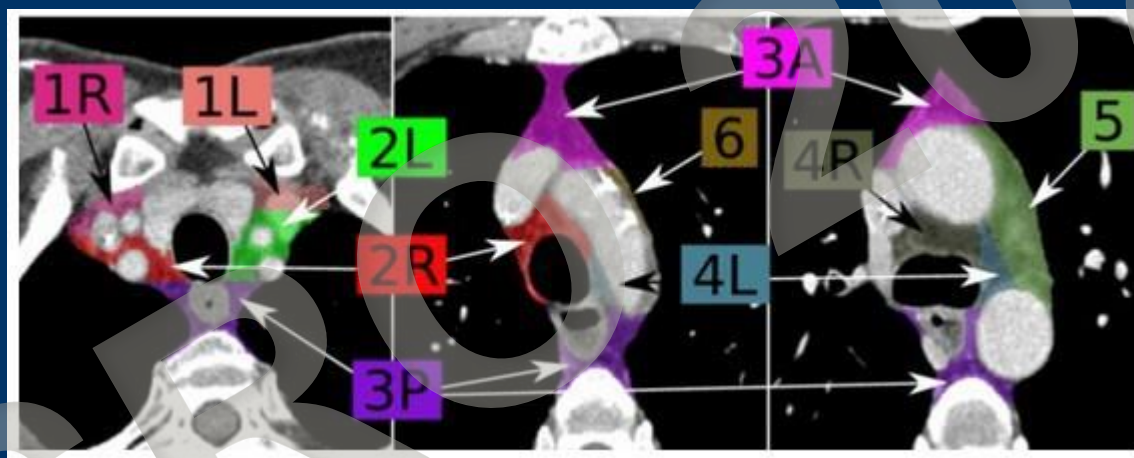
Synchronous metastases	Yes	24 (57)
	No	18 (43)
Previous RT	Yes	11 (26)
	No	31 (74)
Other treatments	Chemotherapy	24
	Hormonotherapy	6
	None	12
RT technique	Dynamic Arc	28
	IMRT	14
Treatment schedules	$N_{fr}=5, D_{fr}=5 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=37.5 \text{ Gy}$	14
	$N_{fr}=5, D_{fr}=8 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=72 \text{ Gy}$	6
	$N_{fr}=3, D_{fr}=8 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=43.2 \text{ Gy}$	5
	$N_{fr}=5, D_{fr}=7 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=59.5 \text{ Gy}$	4
	$N_{fr}=3, D_{fr}=10 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=60 \text{ Gy}$	4
	$N_{fr}=5, D_{fr}=6 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=48 \text{ Gy}$	3
	$N_{fr}=3, D_{fr}=7 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=35.7 \text{ Gy}$	2
	$N_{fr}=4, D_{fr}=12 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=105.6 \text{ Gy}$	2
	$N_{fr}=3, D_{fr}=12 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=79.2 \text{ Gy}$	1
	$N_{fr}=5, D_{fr}=10 \text{ Gy}, BED_{\alpha/\beta=10\text{Gy}}=100 \text{ Gy}$	1
GTV-heart distance (mm)	Median (IQR)	6.0 (27.7)
	Min-max	0.0–76.6
GTV-esophagus distance (mm)	Median (IQR)	18.7 (19.1)
	Min-max	0.0–55.7
GTV-trachea distance (mm)	Median (IQR)	5.0 (25.4)
	Min-max	0.0–64.0

Počet frakcií sa pohyboval od 3 do 5, dávka na frakciu sa pohybovala od 5 do 12 Gy a celková dávka od 21 do 50 Gy. Vyššia lokálna kontrola bola dosiahnutá v skupine pacientov liečených s $BED > 60 \text{ Gy}$.

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – mediastinálne lymfatické uzliny – **RT dávky**

Onishi a kol. opísali kohortu 245 pacientov z viacerých japonských inštitúcií a zistili, že **BED 100 Gy** signifikantne zlepšilo lokálnu kontrolu (92 % vs. 74 %, $p < 0,05$) aj 3-ročné OS (88 % vs. 69 %, $p < 0,05$).

Príklad mediastinálnych lymfatických uzlín konturovaných na troch rezoch CT hrudníka



Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – **lymfatické uzliny – RT dávky**

Dávky predpísané pre PTV sa pohybujú od **31 do 60 Gy** v **štyroch až** **desiatich frakciách** a individualizované sú na základe umiestnenia lymfatických uzlín a vzťahu a tolerancie blízkych rizikových orgánov.

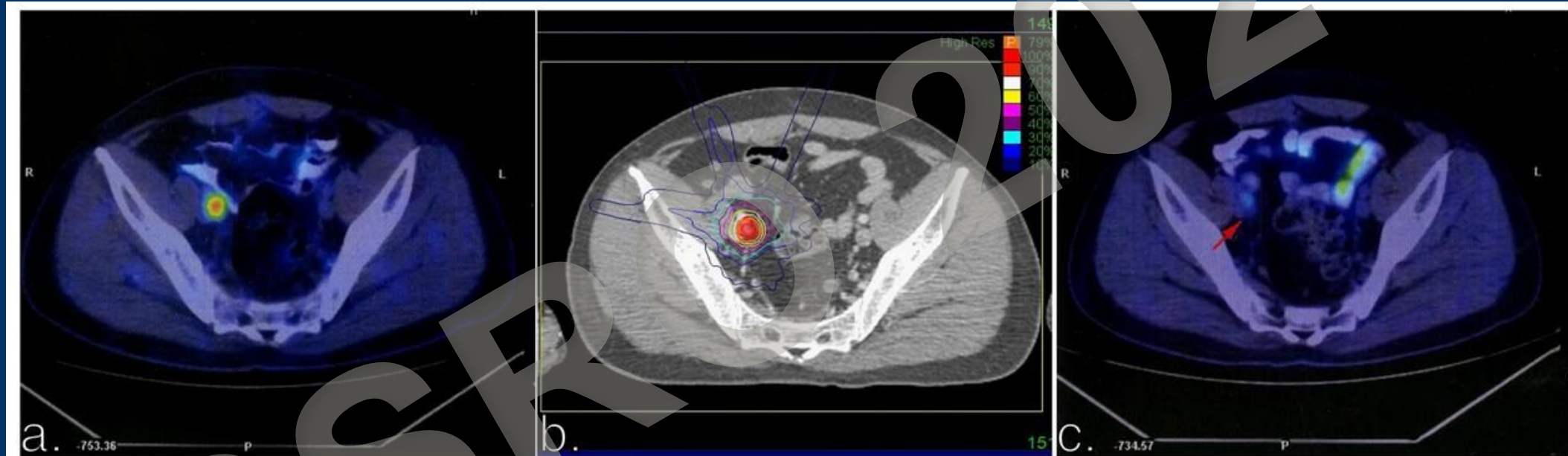
Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – **lymfatické uzliny – RT dávky**

Primary Tumor	N	%
Colorectal	26	29
Urothelial	9	10
Non-Small Cell Lung	8	9
Ovarium	8	9
Cervix	12	13
Endometrium	6	6
Clear Renal Cells	5	5
Other	17	19
Lymph node chain	N	%
Para-aortic	55	60
Upper abdominal (truncus celiacus,portal, mesenteric vessels)	6	7
Pelvic (common/internal/external iliac, obturator, presacral)	28	31
Supra-clavicular	2	2
PET restaging before SBRT	N	%
Yes	36	39%
No	55	61%
Number of metastasis at presentation	N	%
Single node metastasis	87	96
Single node+ 1 extranodal metastasis	3	3
Single node+ 2 extranodal metastases	1	1
Median max diameter (mm)	30 (5-63)	
Fractionation schedule	N	%
48 Gy in 6 fractions	50	55
45 Gy in 5 fractions	27	30
42 Gy in 6 fractions	4	4
40 Gy in 5 fractions	4	4
Other fractionation	6	7
Median BED ¹⁰ ($\alpha/\beta=10$)	86 (53-113)	

Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia – **lymfatické uzliny – RT objemy**

- Hlavným determinantom lokálnej účinnosti SBRT je axiálny priemer metastáz, riziko zlyhania SBRT je zvýšené **až o jednu tretinu** pre priemer metastáz **> 50 mm** a tiež je dôležité načasovanie SBRT, aby sa predišlo oneskoreniu liečby, ktoré by mohlo prospieť rastu nádoru.
- Najväčší objem nádoru (GTV) sa definuje ako ochorenie pozorované na CT a/alebo PET/CT.
 - Klinický cieľový objem (CTV) je rovnaký ako GTV.
- V prípadoch so 4DCT simuláciou sa definuje vnútorný cieľový objem (ITV), ktorý korešponduje s GTV vo všetkých fázach skenovania 4DCT.
- Plánovaný cieľový objem (PTV) zodpovedá ITV s izotropným lemom **3–5 mm**. U pacientov, ktorí nepodstúpili 4DCT na definovanie PTV sa používa izotropný okraj **5–10 mm** na GTV=CTV.

Príklady distribúcie dávky a výsledky SBRT
(a) PET-CT pred CyberKnife. (b) Liečebný plán s 45 Gy v
piatich frakciách. (c) PET-CT tri mesiace po CyberKnife



Wang Z et al. Scientific Reports volume 6, Article number:
37987 (2016)

Materiál a metódy - NOÚ súbor (od 16. 03. 2021 – 16. 03. 2023) – N° = 51

Pohlavie	N	%
Muž	29	57
Žena	22	43
Medián veku (roky)	69 (39 - 82)	
Stereotaktická RT		
intrakraniálna	14	27
extrakraniálna	37	73

Materiál a metódy - intrakraniálna SRT (N°=14)

Počet pacientov	N =14	%
Počet metastáz	1 = 9 2 = 5 3 = 0	64 36
Veľkosť metastáz	1 - 2cm = 9 2.1 – 3cm = 4 3.1 - 4cm = 1	64 29 7
Dávka SRT	12-20/1fr 15Gy/1fr, po 4 týždňoch 15Gy/1fr 24Gy/2fr 24-27Gy/3fr 24-35Gy/5fr	7 (50) 1 (7) 1 (7) 2 (14) 3 (22)
Polymetastatické ochorenie	3	21
Oligometastatické ochorenie	11	79
Odpoveď	CR = 5 PR = 3 SD = 1 neznáma = 5	36 21 7 36
Primárne nádory:	Malígny melanóm = 2 Adenokarcinóm pľúc = 6 Karcinóm prsníka = 2 Sarkóm mäkkých častí = 2 Karcinóm coeca = 1 Seminóm = 1	14 43 14 14 7.5 7.5

Materiál a metódy - extrakraniálna SRT (N°=37)

	N	%
Primárne nádory:	MM analis canalis (pulmo) = 1 Sarkóm (pulmo) = 1 Karcinóm sigmy (pulmo) = 1 Karcinóm cervixu (LU) = 1 Karcinóm prostaty (LU) = 3 Karcinóm Vaterskej papily (LU) = 1 Adenokarcinóm pľúc (LU) = 1 Karcinóm prostaty (oss nie chrbtica) = 13 Karcinóm obličky (oss nie chrbtica) = 2 Karcinóm prsníka (oss nie chrbtica) = 1 Karcinóm dist. pažeráka (oss nie chrbtica) = 1	 50 76
Oligometastázy	3 (pulmo) + 6 (LU) + 17 (oss nie chrbtica)	100
Polymetastázy	0 (pulmo) + 0 (LU) + 0 (oss nie chrbtica)	
Lokálna recidíva	2 (pulmo) + 1 (LU)	
Lokality metastáz:		
pľúca	3	
chrbtica	/	
LU	6	
kosti mimo chrbtice	17	65
Primárny karcinóm pľúc		
centrálny	1	
periférny	7	70
recidíva	2	

Materiál a metódy - extrakraniálna SRT (N°=37)

Dávky SBRT	Rozsah (fr x Gy)	BED₁₀ Gy
Lokality metastáz: pľúca (3)	5 x 10Gy, obdeň 5 x 11Gy, denne 8 x 7.5Gy, denne	100 115.5 105
LU + recidíva (7)	3 x 8 – 10Gy, denne 4 x 6Gy, denne 5 x 6 – 7Gy, denne	43.2 – 60 38.4 48 – 59.5
kosti mimo chrbtice (17)	1 x 20 - 24Gy 3 x 7 – 8 – 9Gy, denne 5 x 6 - 7 - 7.25 – 7.5Gy, denne	60 - 81.6 35.7 /43.2/51.3 48/59.5/62.53/65.63
Primárny karcinóm pľúc		
Centrálny (1)	8 x 7.5Gy, obdeň	105
Periférny (7)	5 x 7 - 8 - 10 – 11Gy, denne	59.5/72/100/115.5
recidíva (2)	3 x 16Gy, denne 8 x 7.5Gy, denne	124.8 105

Výsledky - extrakraniálna SRT (N°=37)

	Odpoveď	prežívanie
Lokality metastáz: pľúca (3)	5 x 10Gy, obdeň - PR 5 x 11Gy - PR 8 x 7.5Gy- PD	zomrela žije žije
LU + recidíva (7)	3 x 8 – 10Gy – CR (1)/PR (1) 4 x 6Gy – CR (1) 5 x 6 – 7Gy – PD (1)/CR (1)/ ? (1)/PR (1)	žije,žije žije žije,žije,?,žije
kosti mimo chrbtice (17)	1 x 20 - 24Gy – PR (1)/CR (1) 3 x 7 – 8 – 9Gy – PR (1)/SD (1)/CR (2)/? (1) 5 x 6 - 7 - 7.25 – 7.5Gy – PD (1)/SD (1)/ CR (1)/PR (1)/ CR (3)/ PR (1)/SD (1)/CR (1)	žije,žije žije,žije,žije,zomrela ? žije,žije,žije,žije,žije, žije,žije,žije,žije,žije
Primárny karcinóm pľúc Centrálny (1)	8 x 7.5Gy, obdeň – SD (1)	žije
Periférny (7)	5 x 7 - 8 - 10 – 11Gy – SD (1)/ PR (1) /PD (1) / PR (2) / PD (1) / ? (1)	žije, žije, žije, žije, žije, žije,?
recidíva (2)	3 x 16Gy – CR (1) 8 x 7.5Gy – PR (1)	žije žije

Výsledky - celý súbor pacientov (No=51)

	Odpoveď	%
Lokality metastáz:		
mozog (14)	CR - 5 PR - 3 SD - 1 neznáma - 5	64
pľúca (3)	PR - 2 PD - 1	67
LU + recidíva (7)	CR - 3 PR - 2 PD - 1 neznáma - 1	71
kosti mimo chrbtice (17)	CR - 8 PR - 4 SD - 3 PD - 1 neznáma - 1	88
Primárny karcinóm pľúc (10)	CR - 1 PR - 4 SD - 2 PD - 2 neznáma - 1	70

Výsledky – celý súbor pacientov (N°=51)

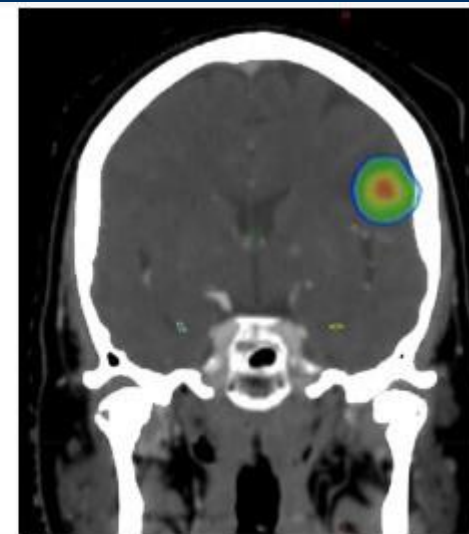
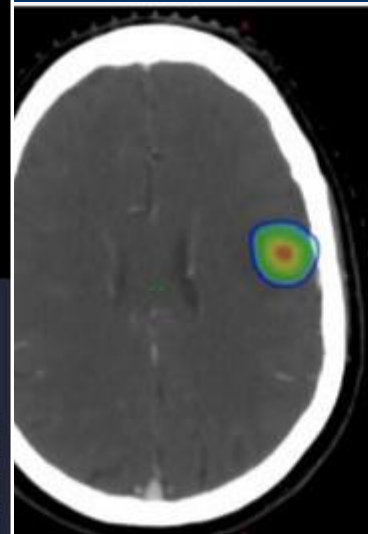
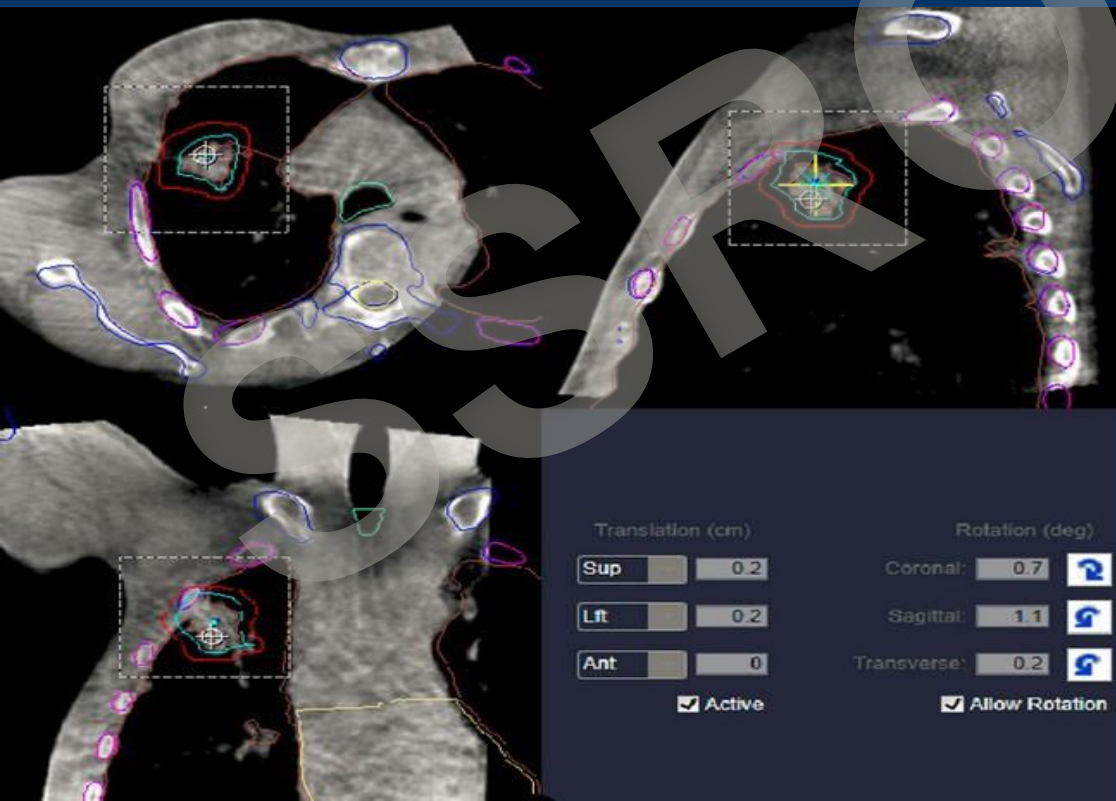
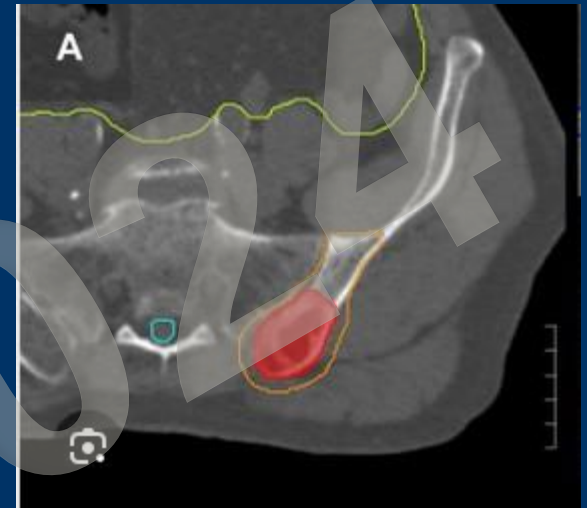
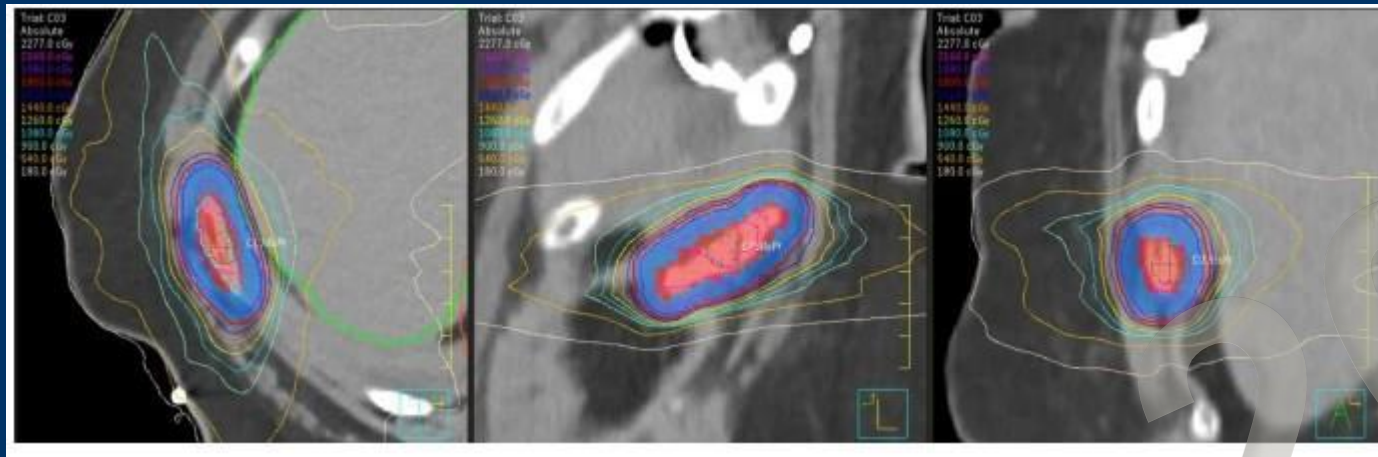
V strednom čase sledovania 12 mesiacov (rozsah 1-36)

- ▶ žije = 41 pacientov (80%)
 - ▶ zomrelo = 5 pacientov
- ▶ stratených z evidencie = 5 pacientov
 - ▶ 2 ročné OS – 88%
 - ▶ 2 ročná lokálna kontrola - 84%

Záver

- ▶ Intrakraniálnu a extrakraniálnu rádioterapiu aplikujeme pomocou lineárneho urýchľovača.
- ▶ Plánujeme stereotaktickú rádioterapiu pomocou lokalizačného CT (bez alebo s kontrastom), používame 4D CT alebo DIBH, ko-registráciu robíme s MRI alebo s 18FDG PET/CT a pľúcne lokality nádorov (primárne alebo metastatické) plánujeme pomocou 4D 18FDG PET/CT.
- ▶ Používame odporúčenia ESTRO, ASTRO, DEGRO, ISRS.
- ▶ Plánujeme rozšíriť použitie extrakraniálnej rádioterapie na ďalšie lokality.

Ďakujem za pozornosť



Translation (cm)		Rotation (deg)	
Sup	0.2	Coronal	0.7
Lft	0.2	Sagittal	1.1
Ant	0	Transverse	0.2
<input checked="" type="checkbox"/> Active		<input checked="" type="checkbox"/> Allow Rotation	