Prínos implementácie "5." dimenzie RT - rádiobiológie - k optimalizácii benefitu stereotaktickej RT a re-ožarovania

[1]Matula P., [1]Končík J., [2]Pobijaková M., [2]Paluga M.
[1]VOÚ a.s. KE , [2]Nem.Bory BA

SSRO 2024

Úvod

Stereotaktická rádioterapia

– **(SRS/SBRT/SABR)**

predstavuje súčasné maximum v technologickom vývoji RT

dosiahnuté :

- *vysokými dávkami /frakciu !*
- *malým počtom frakcii (1- 5 fr.) !*

vedúce :

- *k vysokej biologickej efektívnej dávke (BED) na Tu*
- *k minimalizácii toxicity na orgány v riziku (OaR)*

SSRO 2024

Úvod

Benefit SRS/SBRT je podmienený zárukou vysokej presnosti :

- **pri fúzii zobrazovacích metód**
- **simulácii, plánovaní a aplikácii liečby**

Ale v neposlednom rade:

- **i <u>odlišnosťami v biologickej odpovedi Tu a OaR!</u>**

Tejto problematike je venovaný náš príspevok !

SSRO 2024

Motivácie k príspevku

1. Výzva

z Reportu AAMP (101/2017) Guidelines to SRS/SBRT :

s prioritou – Task Nr .1.:

Incorporation of bio-effect knowledge

into the treament process !

2. Profesionálny a etický prínos problematiky v odbore.

Nemám potenciálny konflikt záujmov!

14.05.2024

SSRO 2024

Cieľ príspevku

1 . charakterizovať parametre modelov zohľadňujúcich **rádiobiologické poznatky o Tu a OaR**

vo veličinách : **BED/EQD2, TCP/NTCP**

a) pri plánovaní **SRS/SBRT vs CF**

b) pri re-ožarovaní s využitím modelu **REG_{gap}**

2. Demonštrovať postupy na klinických prípadoch

SSRO 2024

Prečo o “5.“ dimenzií RT ?

Súčasná RT disponuje technologickým arzenálom :

- **pre výpočty fyzikálnych ožarovacích plánov v 3D priestore**
- **k zohľadneniu zmien v intra a inter-frakčnom čase**

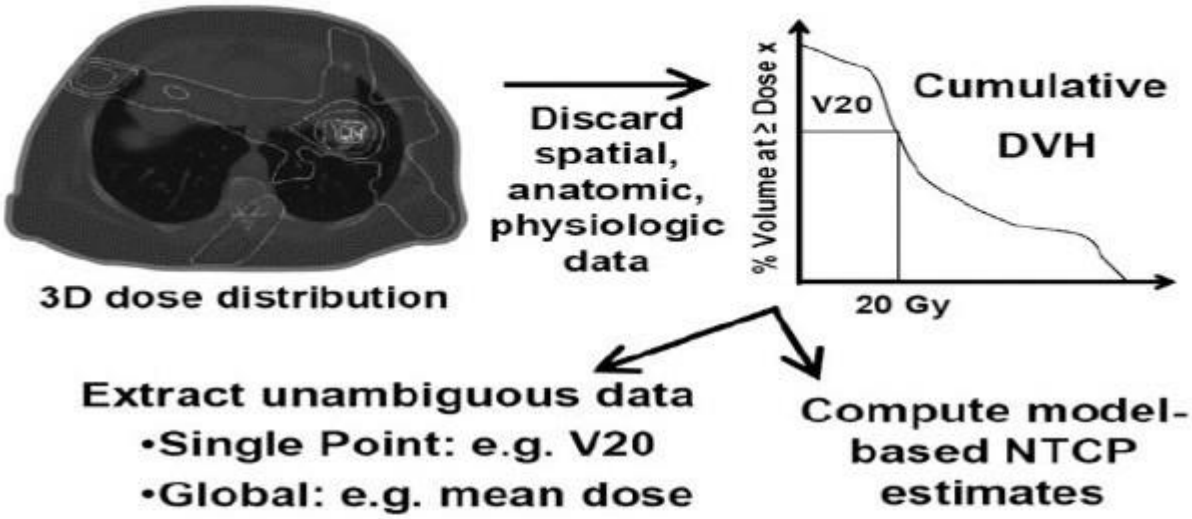
(3D+ T) = 4D
(IGRT + ADRT)

SW TPS však, nateraz, nezahrňajú “5.“ dimenziu RT

– rádiobiologické účinky na “biologický objekt“ – pacienta

SSRO 2024

3 prístupy posudzovania účinku z DVH



- VGy, D_{max}
- global D_{mean}, EUD
- NTCP = F (BED, DVH) *

Prečo je užitočné s "TD" simultánne uvádzať biologickú veličinu BED resp. EQD_2 ?

TD (Gy)

je fyzikálna veličina, nezahrňuje **rozdielnosť** biologických účinkov od
- režimu frakcionácie,
- boostu, OTT, D/t
- pauzy v RT etc.

- **TD je neaditívnou veličinou !**

BED resp.EQD2

zahrňa : "4R" R.Withersa :

- **R**eparáciu
- **R**epopuláciu
- **R**eoxygenáciu
- **R**edistribúciu

+ **R**adiosenzitivitu (□/□) !

- **Je aditívna veličina !**

- Z listu prof. J.Fowlera, 2016

- z listu prof. R. Dale , 2024

Prof. J.Fowler a prof. R.Withers Gliwice

14.05.2024

SSRO 2024

Prof. R.G. Dale, 2005 (Charing Cross Hosp.,London)
pri inštalácii SW Biogray.

Na pripomenutie :
Biologicky efektívna dávka (BED) ?

$$E/\alpha = \mathrm{BED} = \mathrm{N}d\left[1+\frac{d}{\alpha/\beta}\right]$$

Biologically effective dose

Total dose

Relative effectiveness

SSRO 2024

Z nej odvodená veličina
EQD_2 = NTD=BED/RE

$$EQD2 = BED / RE = N.d \frac{(d + \alpha / \beta)}{(2 + \alpha / \beta)}$$

Relatívna efektívnosť

RE =(1+2/(⍺/□))

Opomínaná realita (omitted) - Zahrnutie repopulácie tumoru

$$BED = n.d.(1 + \frac{d}{\alpha / \beta}) - K(T - T_k)$$

K = ln 2/(□.T_{pot}) (0,3 – 0,9 Gy/deň)

T_{pot} = potenciálny zdvojovací čas v dňoch (5-7 dní)

T = dľžka ožarovacieho času v dňoch

T_k = čas nástupu repopulácie v dňoch (14-21 dní)

SSRO 2024

Poisson model TCP inkorporovaný v SW BioGray

v_i = i- th volume element

T_k= kick off time

$$TCP = \frac{1}{2}\sum_i v_i \, exp\left[2\gamma_{50}\left(1-(BED_i - K(T-T_k))/BED_{50}\right)/ln\,2\right]$$

γ_{50}= slope on 50% TCP

Zovšeobecnený model LKB pre NTCP použitý v SW BioGray

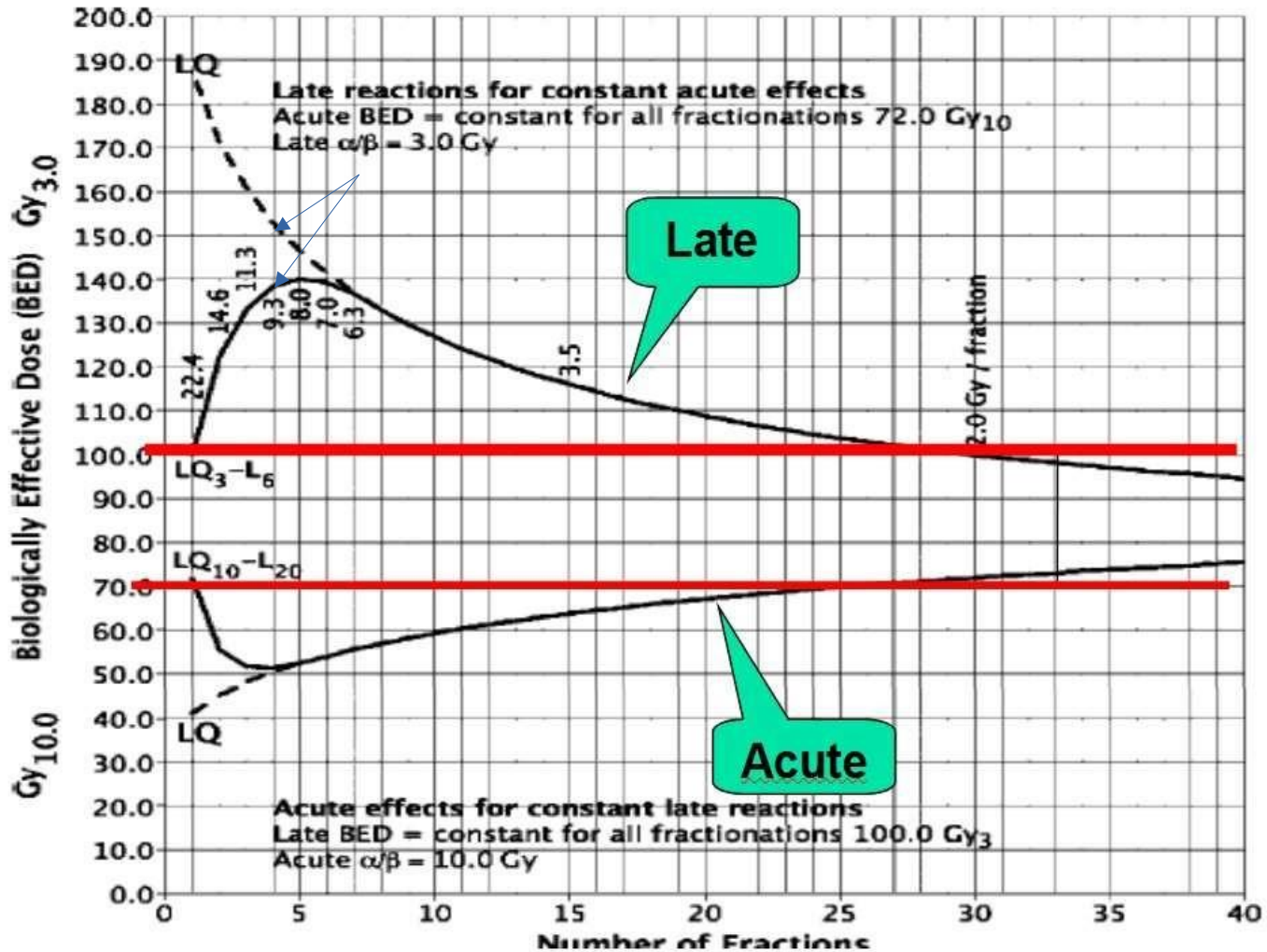
$$NTCP = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{t} \exp\left(\frac{-t^2}{2}\right) dt$$

$$t = \frac{BED - BED_{50}(v)}{m * BED_{50}(v)}$$

$$v = \frac{V}{V_{fract}}$$

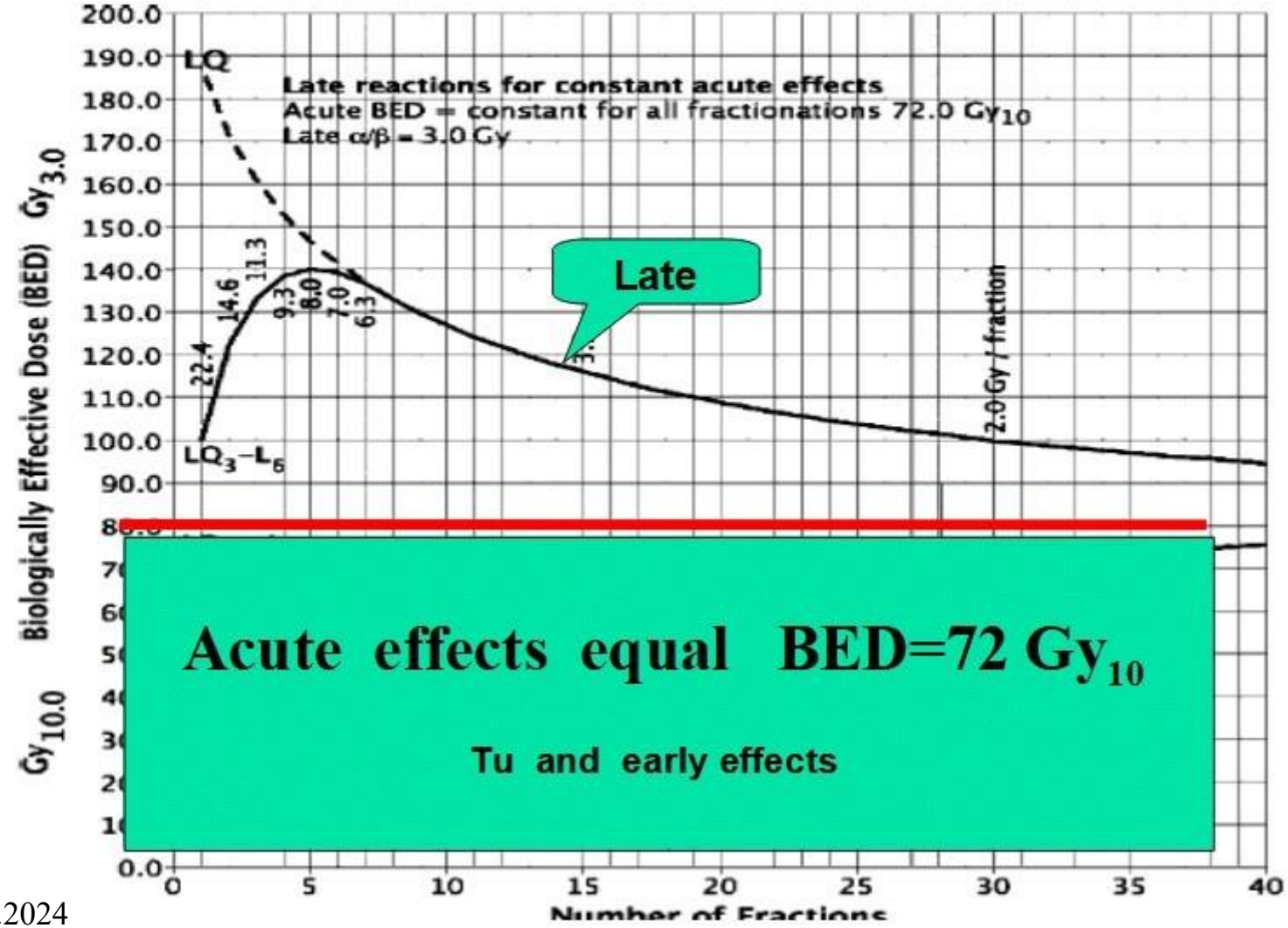
Matula, & Durovec, ESTRO, Prague, 1995

Graphical interpretation BED=F(N_{fr}) (acute vs late reactions) BINGO !!!



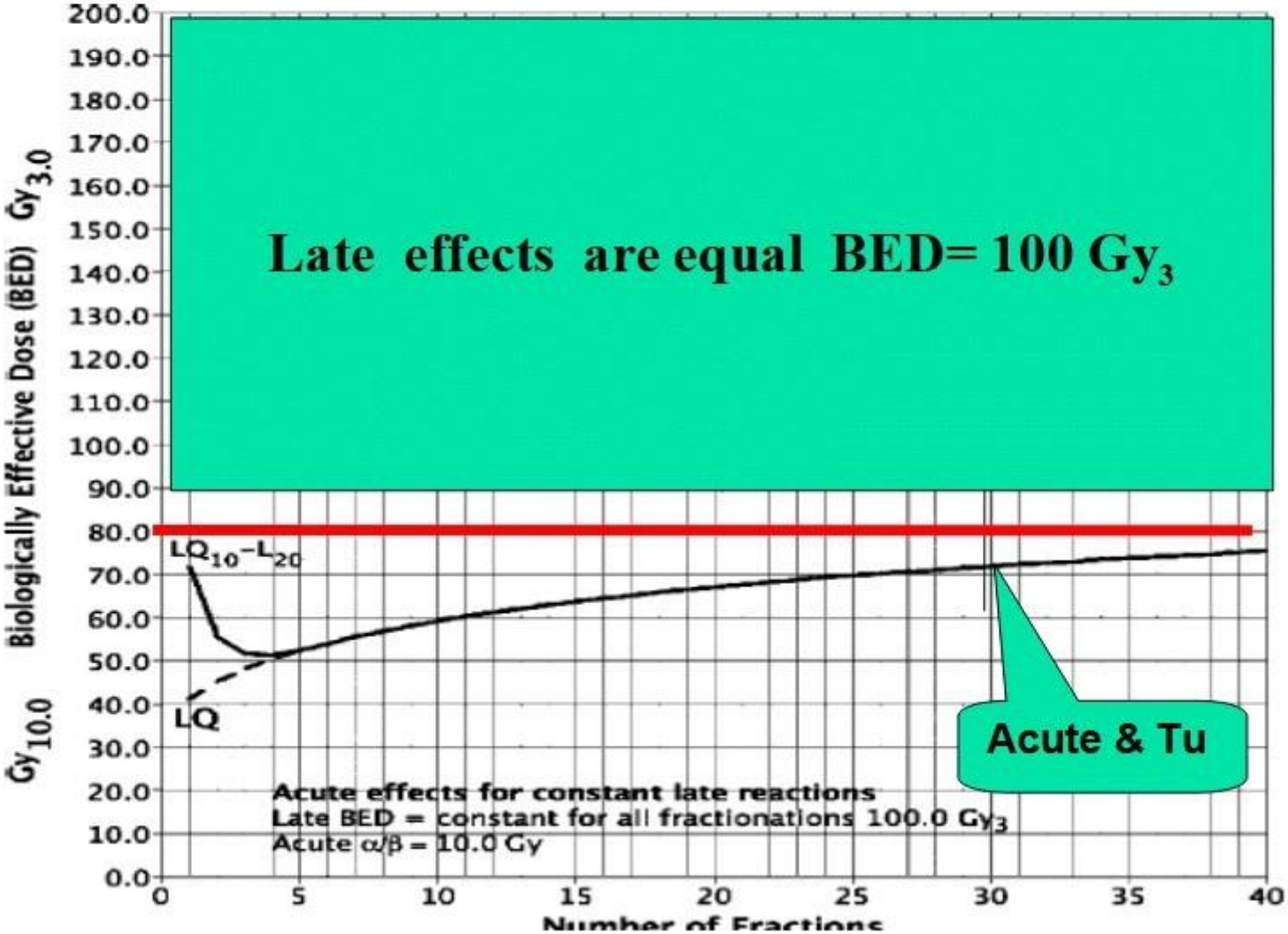
Graphical presentation BED=F(N_{fr})

(acute vs late reactions)



Graphical presentation BED=F($N_{fr.}$)

(acute vs late reactions)



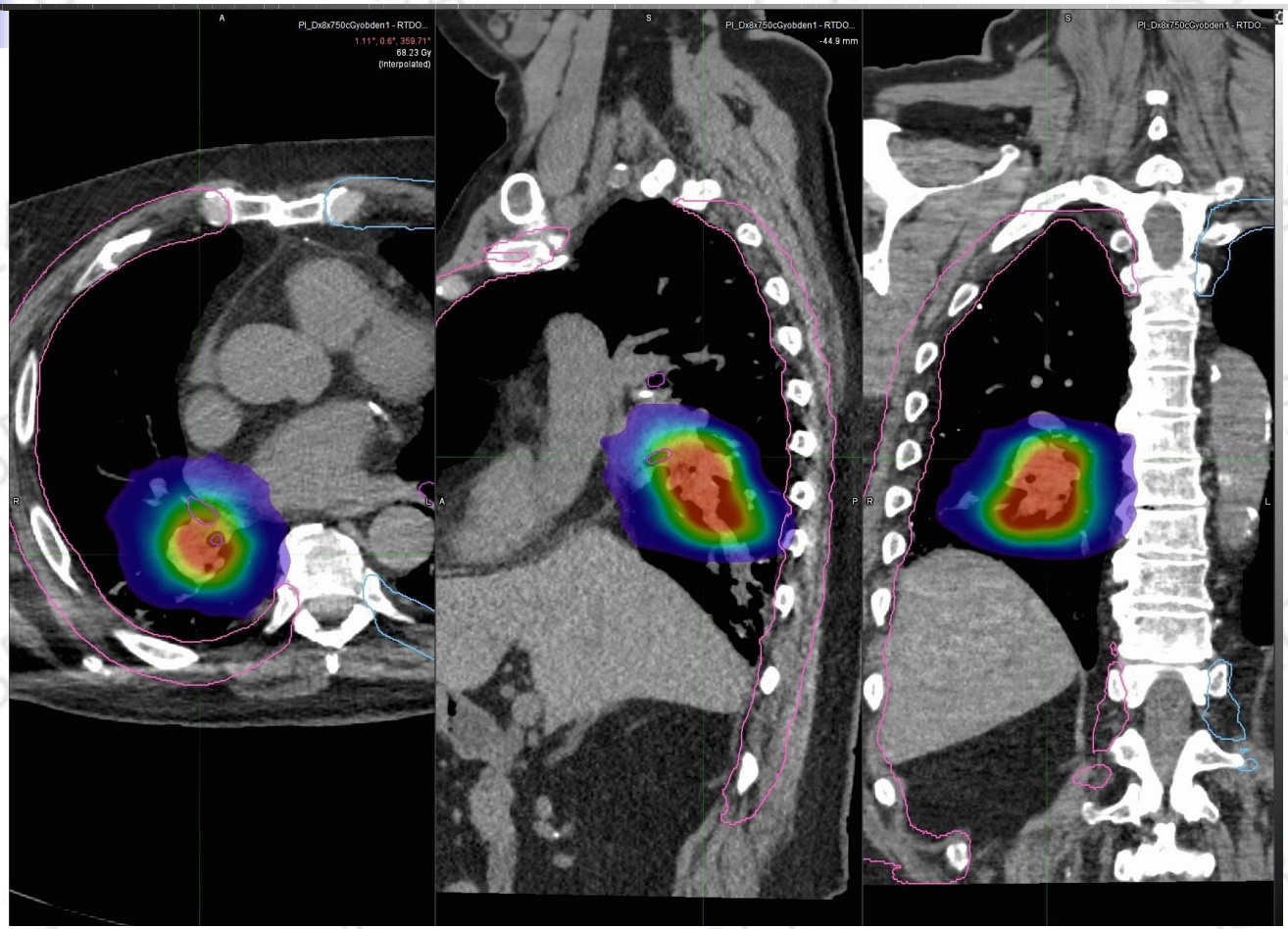
Algoritmus LQ-L modelu v BED

$$\mathrm{BED}_n = D + [D^2/(\alpha/\beta)] \quad \text{for } D < D_T$$

$$\mathrm{BED}_n = D_T + [D_T^2/(\alpha/\beta)] + [(\gamma/\alpha)(D - D_T)] \quad \text{for } D \geq D_T,$$

$$\gamma / \alpha = 1 + [2D_T / (\alpha / \beta)] \qquad D_T = 2(\alpha / \beta)$$

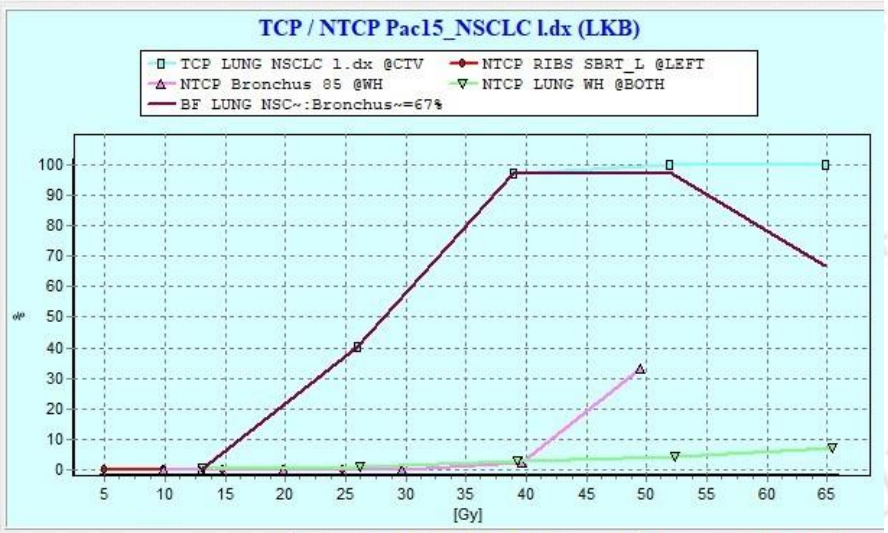
Casus: SBRT na NSCLC 1
54 Gy/3F versus 54Gy/5F



54Gy/5F

LQ-model

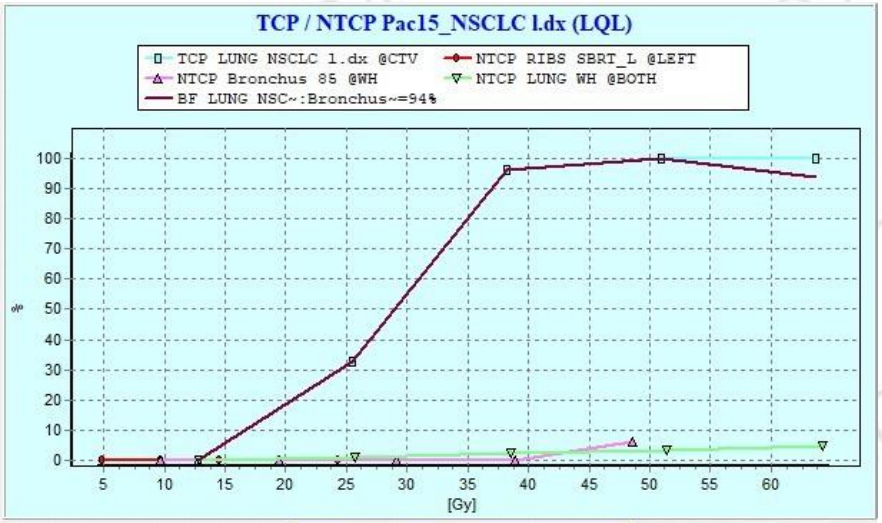
$NTCP_{bronch}$ = 32%



		Current scheme							TPS: DVH				
!	Tissue	Fr	Ds	Gy	BED	EQD2	Vpa	N/TCP	Vpc	Vef	Dmax	Dmed	EUD
T	LUNG NSCLC 1.dx @CTV	5	11	65	149	124	91	100,0	91	80	65,0	179,0	339,
L	RIBS SBRT_L @LEFT	5	11	25	66	39	10	0,0	10	75	24,7	2,4	11,
L	Bronchus 85 @WH	5	11	50	213	128	16	33,3	16	60	56,9	27,5	30,
L	LUNG WH @BOTH	5	11	65	297	193	7	7,1	7	7	65,3	4,3	4,

LQ-L model

$NTCP_{bronch}$ = 6,0%



		Current scheme							TPS: DVH				
!	Tissue	Fr	Ds	Gy	BED	EQD2	Vpa	N/TCP	Vpc	Vef	Dmax	Dmed	EUD
T	LUNG NSCLC 1.dx @CTV	5	11	64	145	121	91	100,0	91	80	65,0	179,0	339,
L	RIBS SBRT_L @LEFT	5	11	24	64	38	10	0,0	10	75	24,7	2,4	11,
L	Bronchus 85 @WH	5	11	49	183	110	16	6,0	16	60	56,9	27,5	30,
L	LUNG WH @BOTH	5	11	64	247	161	7	4,8	7	7	65,3	4,3	4,

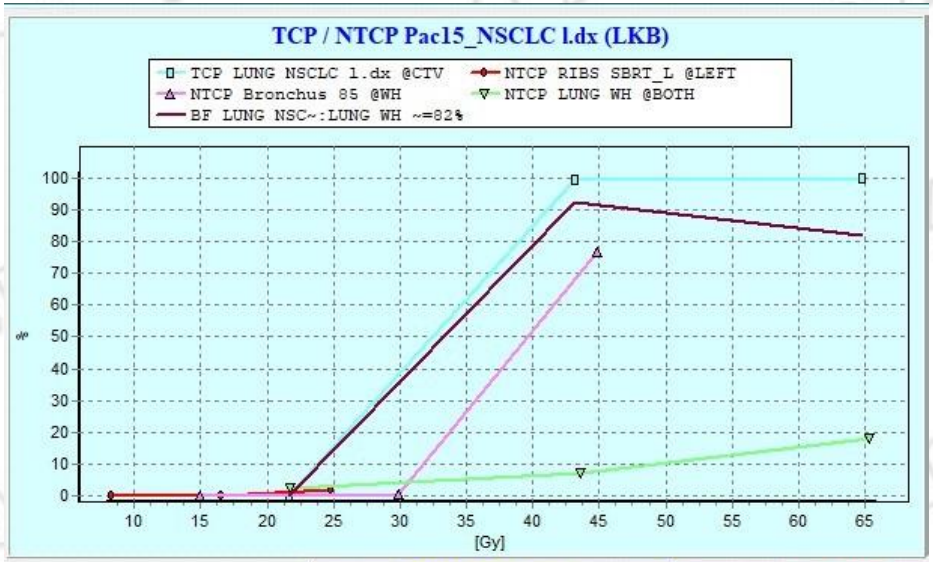
54Gy/3F

LQ-model

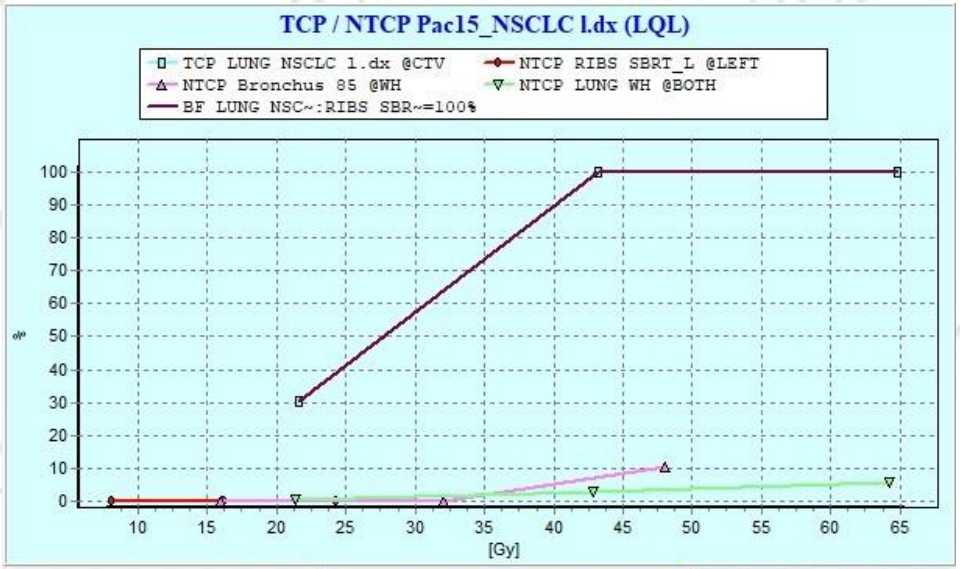
$NTCP_{bronch}$ = 77%

LQ-L

$NTCP_{bronch}$ = 10,3 %



		Current scheme							TPS: DVH				
!	Tissue	Fr	Ds	Gy	BED	EQD2	Vpa	N/TCP	Vpc	Vef	Dmax	Dmed	EUD
T	LUNG NSCLC 1.dx @CTV	3	7	65	205	171	41	100,0	91	80	65,0	179,0	139,0
L	RIBS SBRT_L @LEFT	3	7	25	93	56	10	2,1	10	75	24,7	2,4	11,0
L	Bronchus 85 @WH	3	7	45	268	161	11	76,8	16	60	56,9	27,5	30,5
L	LUNG WH @BOTH	3	7	65	450	292	7	18,2	7	7	65,3	4,3	4,3



		Current scheme							TPS: DVH				
!	Tissue	Fr	Ds	Gy	BED	EQD2	Vpa	N/TCP	Vpc	Vef	Dmax	Dmed	EUD
T	LUNG NSCLC 1.dx @CTV	3	7	65	204	170	71	100,0	91	80	65,0	179,0	139,0
L	RIBS SBRT_L @LEFT	3	7	24	85	51	10	0,1	10	75	24,7	2,4	11,0
L	Bronchus 85 @WH	3	7	48	204	123	12	10,3	16	60	56,9	27,5	30,5
L	LUNG WH @BOTH	3	7	64	277	180	7	5,9	7	7	65,3	4,3	4,3

14.05.2024

Druhá významná modalita aplikácie SRS/SBRT/FSRT

Re – ožarovanie

Manažment re-ožarovania podstatne náročnejší!

Rádioterapeut je konfrontovaný s otázkou:

- K akému stupňu toxicity OaR by došlo v sumácii I.+II. série ?

V podstate ide o stanovenie hodnoty multi-parametrickej funkcie :

$$NTCP=F\left(BED_1, BED_2, DVH_1, DVH_2, \text{pauza} \ldots\right)$$

Pre re-ožarovanie neexistujú tabuľky typu Timmermana !
Bez rádiobiologického modelovania a vhodného SW nástroja stále pôjde *(„v japonskej tradícii“)* **o skutočne odvážne rozhodnutia !**

„Ako nato ?

Náš postup k re-ožarovaniu sme publikovali :

- v Klinickej Onkológii v r. 2019

- v Cancer Research Journal v r. 2021

- prezentovali na konferencii 27. 10.2023 Bory PH

Dnes - ukážka procesu prípravy optimálneho plánu druhého re- ožarovania pomocou SBRT u pct. s

“metastatickou spinálnou kompresiou“

SSRO 2024

História

Pacientka s dg. C77.9 (MTS) absolvovala I.sériu
na Th9-12 a L1-5 v roku 2018 v istom RT centre

Koncom r. 2023 bol opäť zistený nález-recidíva na Th11.

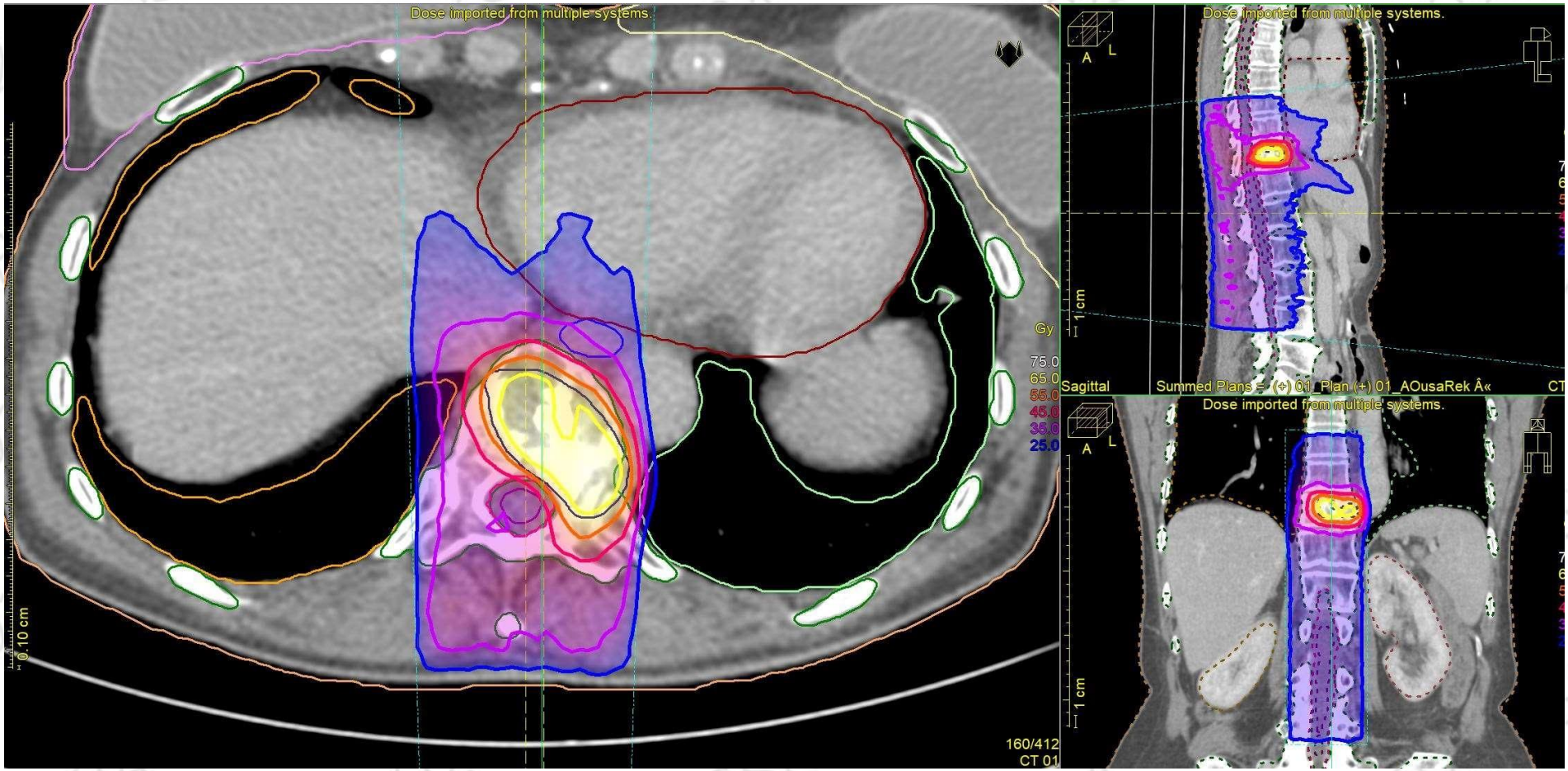
Požiadavka k reožiareniu nasmerovaná na Odd.rad.onko. PH Bory.

Zvolená indikácia : SBRT na Cyber Knife.

Otázka : Aký frakcionačný protokol (bezpečný na miechu) vzhľadom
na už aplikovanú I.sériu so schémou 10F/3Gy/die 1 PP
a časovom intervale 5,3 rokov ?

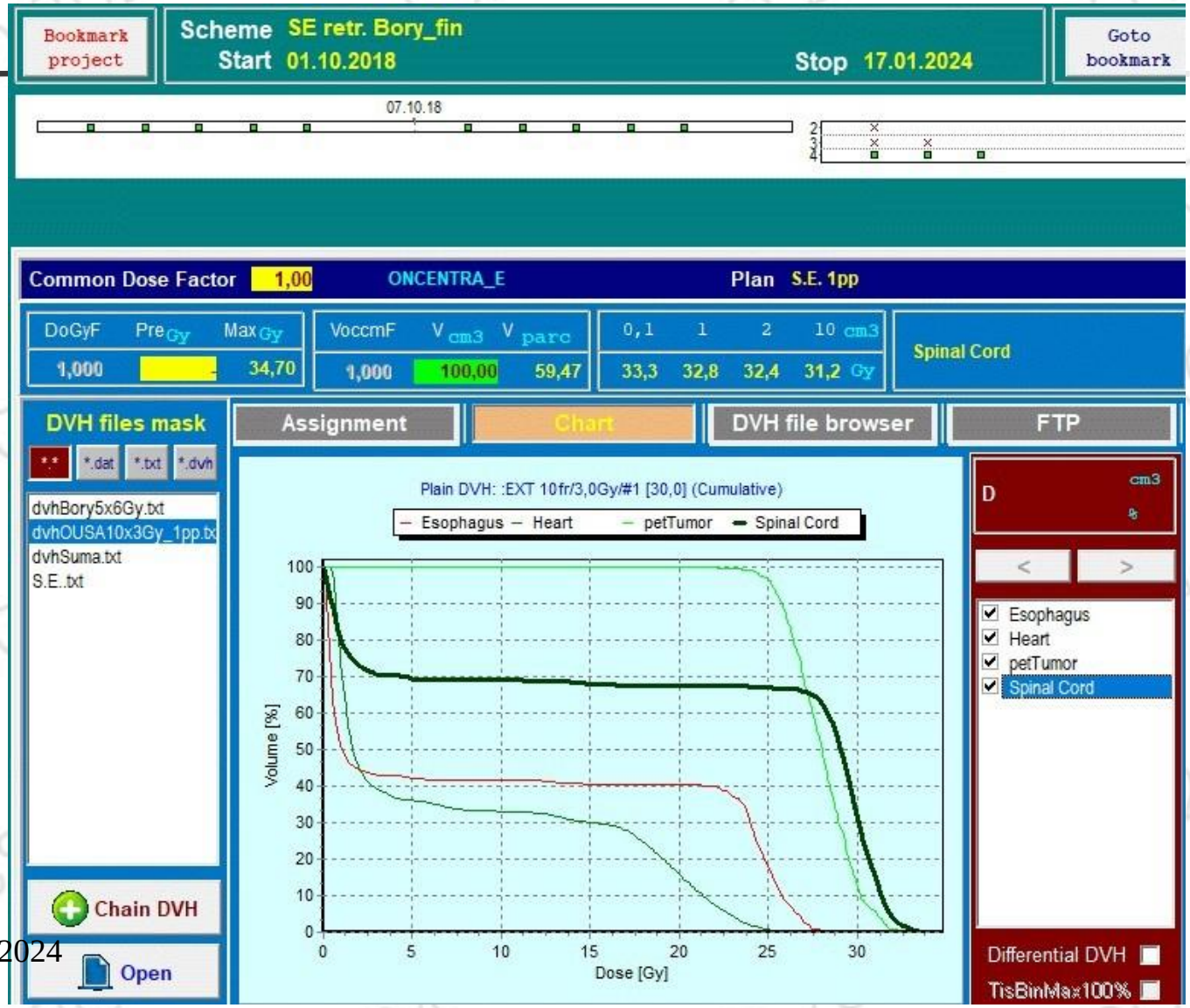
SSRO 2024

Kumulatívny izodózový plán z I.+ II.série



14.05.2024

DVH z 1. série 10F/3Gy/die z 1PP



Protocol from Royal College of Radiologists, London IV.ed.2023

Recommendations for Metastatic spinal cord compression:

I. serie of re-irradiation
(after 8 Gy single dose or 20 Gy in 5fractions) :

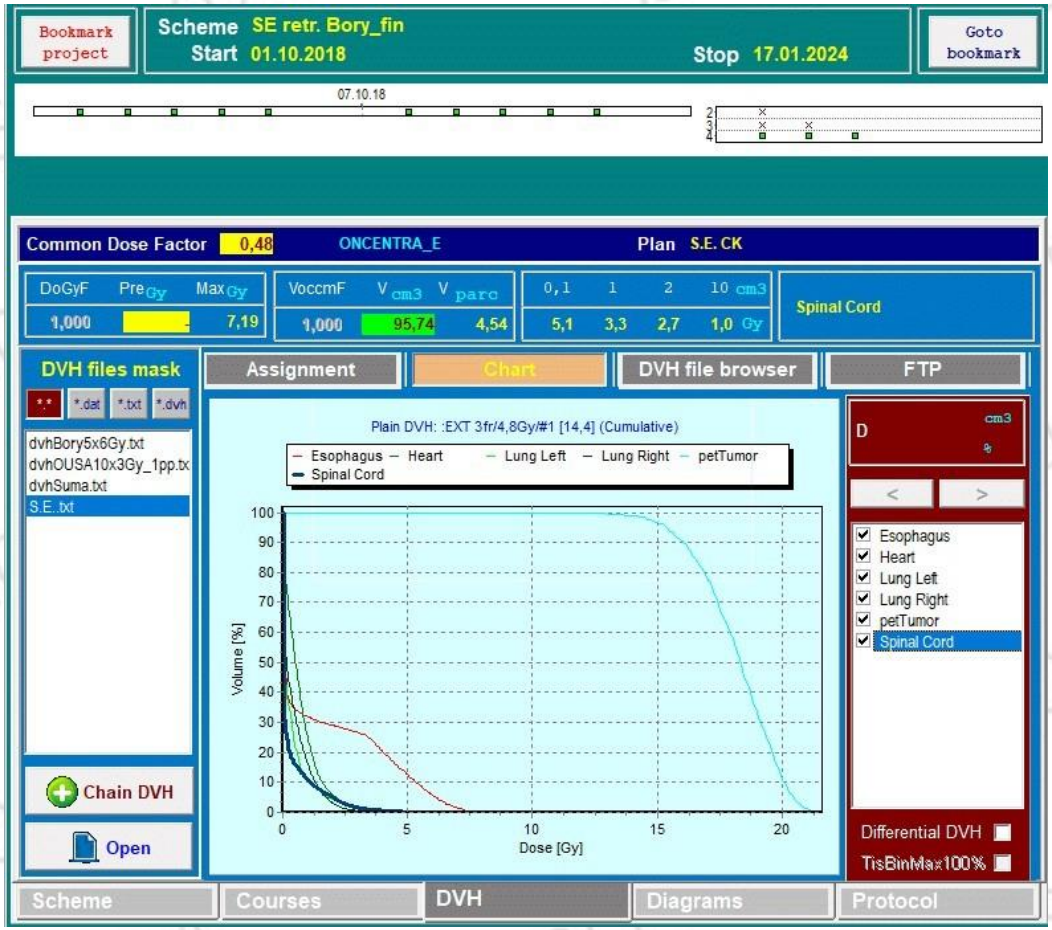
II. serie of re-irradiation

a) Conventional radiotherapy prescribed at depth:
8 Gy single dose or 20 Gy in 5 daily fractions;
maximum cumulative BED ≤135.5 Gy_2

b) Using SBRT, defined at

Dmax: 9 Gy in 1 dose
12.2 Gy in 2 fractions
14.5 Gy in 3 fractions

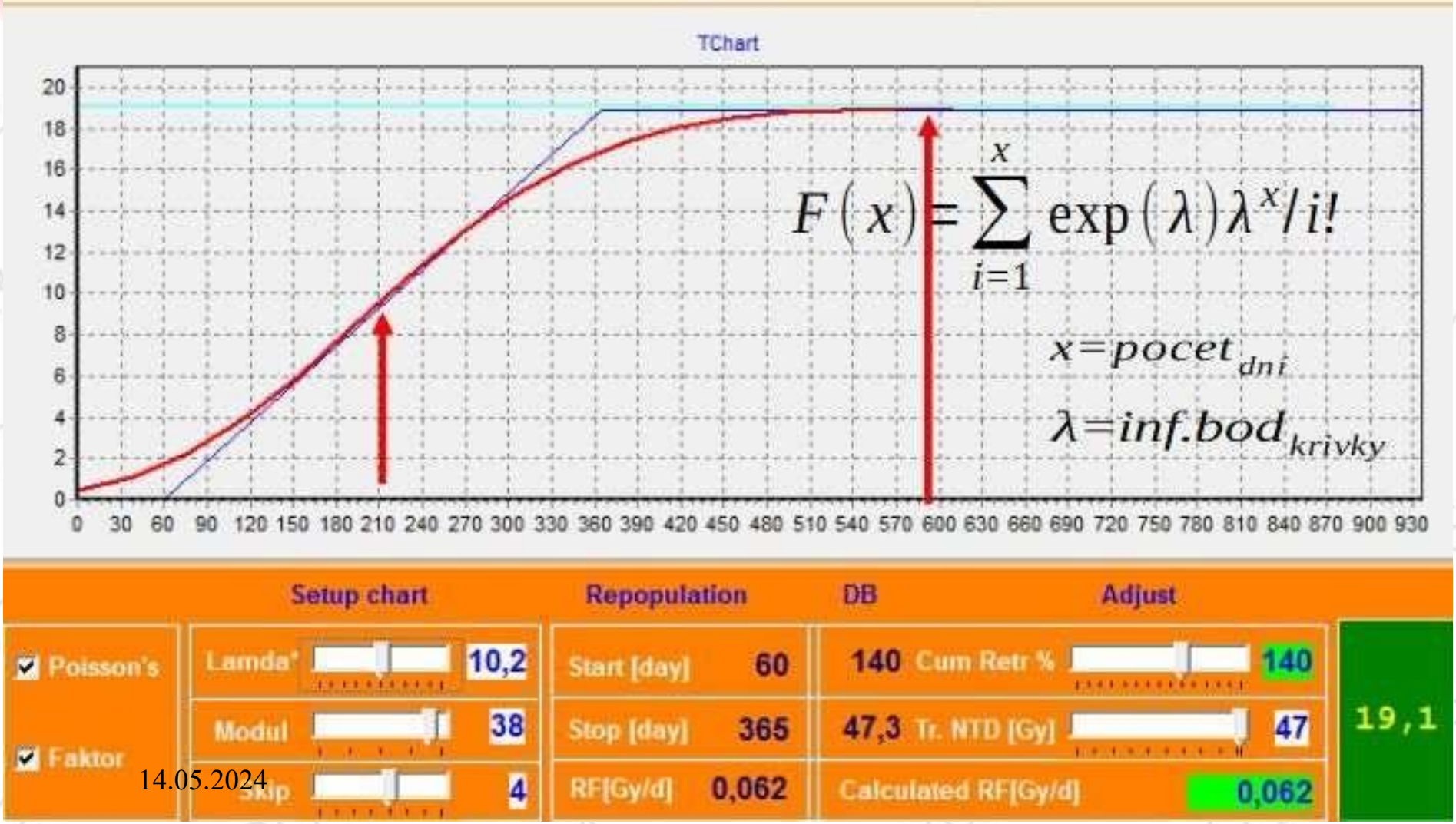
DVH z II. série 3F/4,8 Gy (CK)



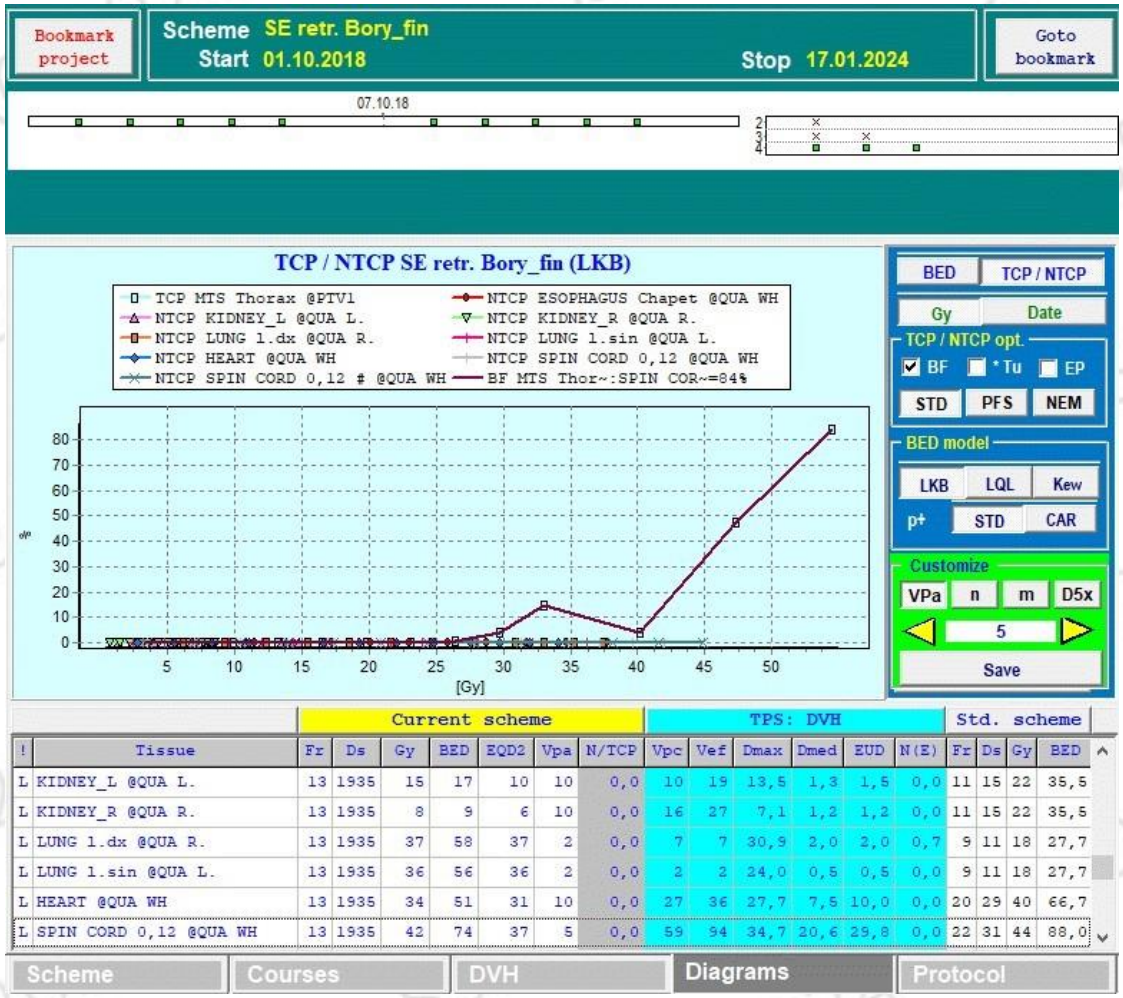
Model Reg_{gap} pre stanovenie regeneračnej kapacity OaR

Casus: EQD_1 = 33Gy/48Gy$_2$ | EQD_2 (gap=5,3 r.) = 33,6Gy$_2$ | EQD_2 = 14,4Gy/*3,4Gy$_2$* | *EQD_{cum} = 37 Gy$_2$*

=>> NTCP $_{spincord}$ = 0,0 % !

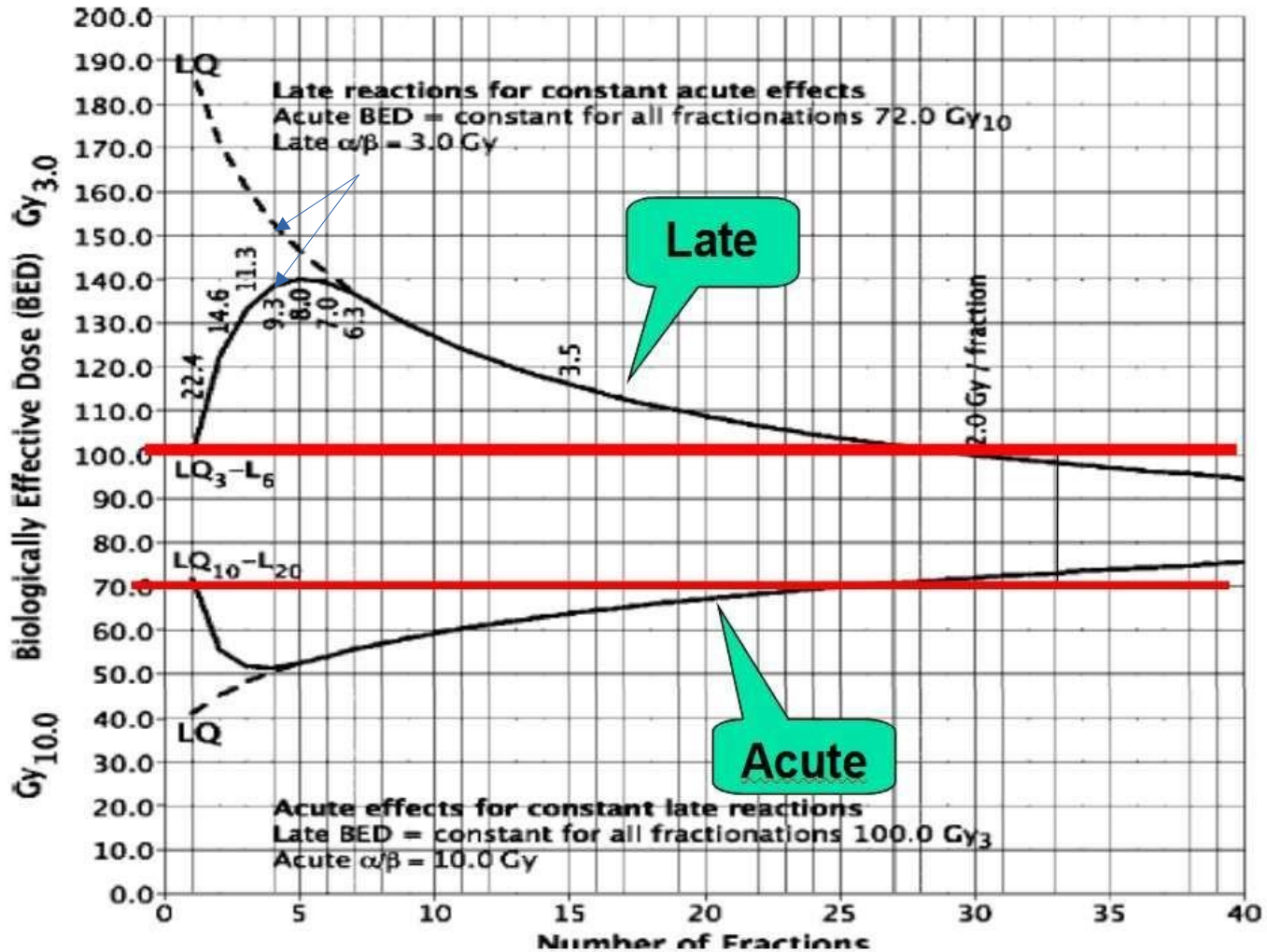


TCP / NTCP výstup (NTCP $_{\text{spin cord}}$= 0 %) z I. serie (10F/3Gy) + II. série (3F/4,8 Gy)



!	Tissue	Fr	Ds	Gy	BED	EQD2	Vpa	N/TCP	Vpc	Vef	Dmax	Dmed	EUD	N(E)	Fr	Ds	Gy	BED
L	KIDNEY_L @QUA L.	13	1935	15	17	10	10	0,0	10	19	13,5	1,3	1,5	0,0	11	15	22	35,5
L	KIDNEY_R @QUA R.	13	1935	8	9	6	10	0,0	16	27	7,1	1,2	1,2	0,0	11	15	22	35,5
L	LUNG l.dx @QUA R.	13	1935	37	58	37	2	0,0	7	7	30,9	2,0	2,0	0,7	9	11	18	27,7
L	LUNG l.sin @QUA L.	13	1935	36	56	36	2	0,0	2	2	24,0	0,5	0,5	0,0	9	11	18	27,7
L	HEART @QUA WH	13	1935	34	51	31	10	0,0	27	36	27,7	7,5	10,0	0,0	20	29	40	66,7
L	SPIN CORD 0,12 @QUA WH	13	1935	42	74	37	5	0,0	59	94	34,7	20,6	29,8	0,0	22	31	44	88,0

Graphical interpretation BED=F(N_{fr}) (acute vs late reactions) BINGO !!!



Výsledky

Posudzovanie účinnosti a bezpečnosti plánovaných protokolov re-ožarovania s liečebnou modalitou SRS/ SBRT pomocou rádiobiologických modelov:

- BED / EQD2 , TCP / NTCP a Reg_{gap}

bolo vykonané u 18 pacientov v PH Bory

s odporúčaním/potvrdením plánovaného protokolu resp. jeho modifikácie.

Vyhodnotenie klinických výsledkov bude vykonané po požadovanom časovom odstupe.

Predbežné závery sú zhrnuté v nasledujúcom diap.

SSRO 2024

Závery

Rádiobiologické modelovanie v procese plánovania SRS/SBRT a re-ožarovaní predstavuje :

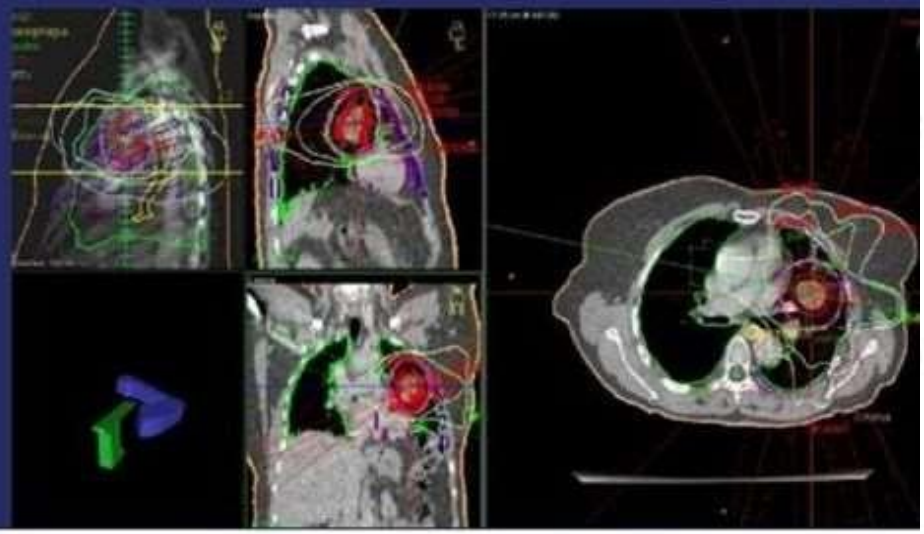
- významný kvalitatívny prínos do programu QA
- poskytuje kvantifikované nástroje pre klinický výskum
- umožňuje odhad „rezervy v tolerancii “ OaR pri re-ožarovaní
- Napľňa výzvu Nr. 1 z Reportu AAMP o SRS/SBRT !

Incorporation of bio-effect knowledge into the treament process !

SSRO 2024

Prezentácie v zahraničí (Lambert r.2018)

Physical treatment planning systems in radiation oncology, in spite of high technology, do not provide quantitative predication about biological response of tumours and adjacent normal tissues. Mathematical modelling biological effects (comprising physical parameters and radiobiological processes during and after therapy) offers a new paradigms into optimisation of treatment planning radiation therapy. Biophysical models BED, TCP and NTCP for external therapy, stereotaxy brachytherapy and proton therapy with with clinical cases and illustrative outcomes are described. For radiobiological optimisation imaging techniques (CT, MRI, PET), 3D-treatment plans and dose volume histograms (DVH) are used. Good news: The rare reader can become a user of a stand-alone program BioGray, to simulate his clinical cases and confront them with his clinical experience.



Pavol Matula • Jan Končik

Key to Radiobiological Modelling Effects in Radiation Oncology

• Ass. prof. Pavol Matula, PhD. Institute of Oncology in Kosice, Slovakia. • RNDr Jan Končik, med.physicist. Institute of Oncology Kosice, Slovakia.

Ocenenie

Bookauthority New York, r. 2019

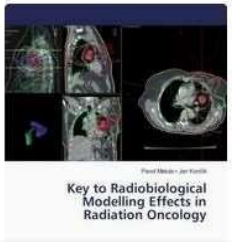
Bookauthority Books Categories Experts Reading List Sign Up

Congratulations!

Your book "Key to Radiobiological Modelling Effects in Radiation Oncology" made it to BookAuthority's best new Radiation Oncology books!

Key to Radiobiological Modelling Effects in Radiation Oncology

By Pavol Matula • Jan Končik



Bookauthority

BEST NEW RADIATION ONCOLOGY BOOKS

WINNER

SSRO 2024

Poďakovanie spoluautorom príspevku

za zapojenie do spolupráce v nemocnici Bory PH

prim. M. Pobijakovej a M. Palugovi

- pri rádiobiologických analýzach protokolov SRS/ SBRT

a re-ožarovania.

Dalo to zmysel pokračovaniu v našej výskumnej práci

- predikovať optimálne/bezpečné protokoly

pri druhej šanci pacientov s recidívou !

Vďaka patrí i ďalším kolegom z RT centier SR a ČR i EÚ , ktoré vnímajú túto profesionálnu a etickú nutnosť a posielajú casusy s re-ožarovaním na posúdenie.

SSRO 2024

Zvyšok času možno stráviť na chate !

14.05.2024

SSRO 2024

Odpoveď na otázku z diskúzie

Otázka :

Aká je validita používaných modelov v programe BioGray Plus ?

Odpoveď :

Validita modelov je zhodná s validitou súčasných klinických poznatkov EBM s nadhodnotou

– s využitím nástrojov, ktoré poskytuje královna vied – matematika

SSRO 2024