



# Radiochirurgia stereotaktyczna chorych na raka płuca

dr hab. n. med. Wojciech Majewski  
Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii-Instytut,  
Oddział w Gliwicach

# Radioterapia stereotaktyczna (radiochirurgia)

- ▶ Precyzyjne obrazowanie radiologiczne
- ▶ Ścisłe unieruchomienie chorego
- ▶ Ustalenie zewnętrznych punktów znacznikowych dokładnie odpowiadających lokalizacji guza
  - ▶ Radioterapia kierowana obrazowaniem IGRT
- ▶ Podanie wysokich, jednorazowych lub kilkurazowych dawek promieniowania, dokładnie w obszarze guza z oszczędzeniem otaczających tkanek w skutek wysokiego gradientu dawki promieniowania poza guzem

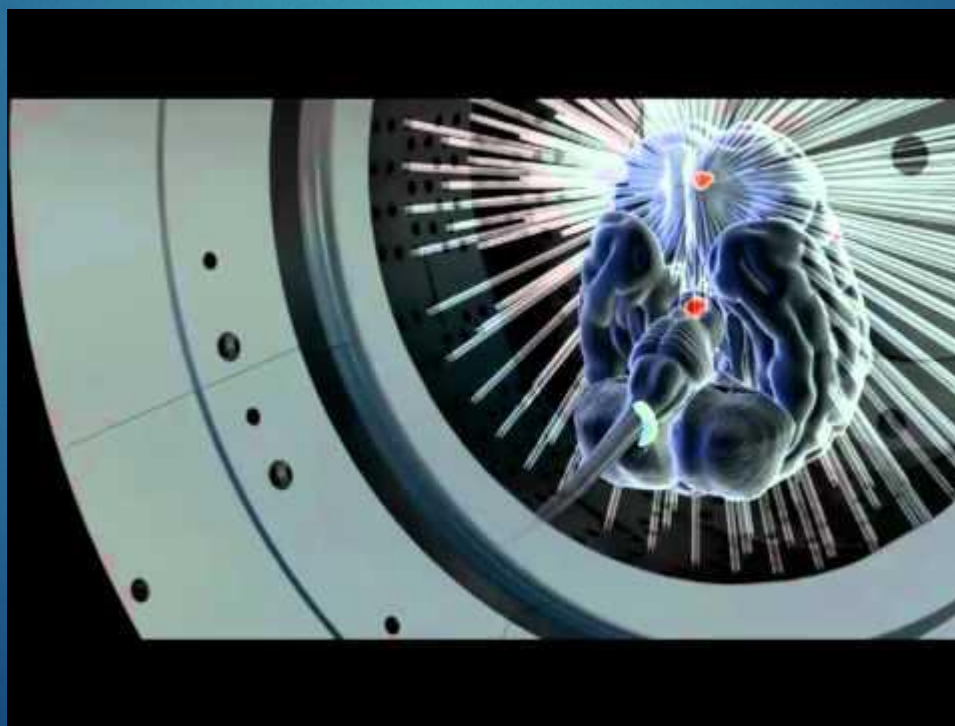
# Radioterapia stereotaktyczna

Radiochirurgia stereotaktyczna

Leksell GammaKnife- guzy mózgowia

Alternatywa dla operacji otwartej guzów mózgu

Powszechne zastosowanie w praktyce klinicznej



# Radioterapia stereotaktyczna

Radiochirurgia/radioterapia stereotaktyczna  
pozaczaszkowa

SBRT- Stereotactic Body Radiation Therapy  
Extracranial SRS- (stereotactic radiosurgery)  
SABR-Stereotactic Ablative Radiotherapy

„Uderzeniowe” dawki radioterapii  
Efekt ablacyjny

# Efekt biologiczny promieniowania jonizującego

## USZKODZENIE DNA!

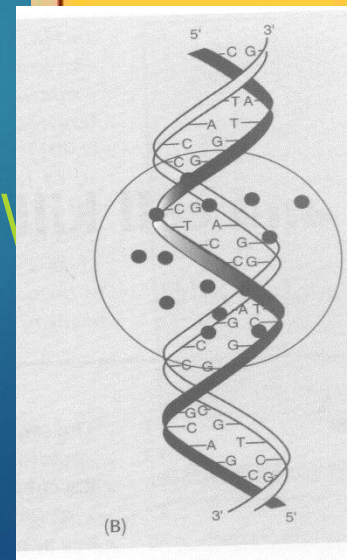
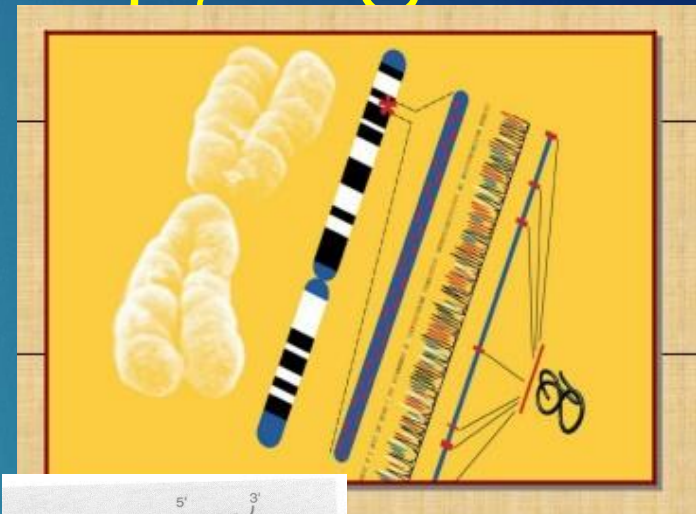
BEZPOŚREDNIO:

JONIZACJA W DNA (RZADKO)

POŚREDNIO:

POPRAWIEZ RODNIKI OH, H, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

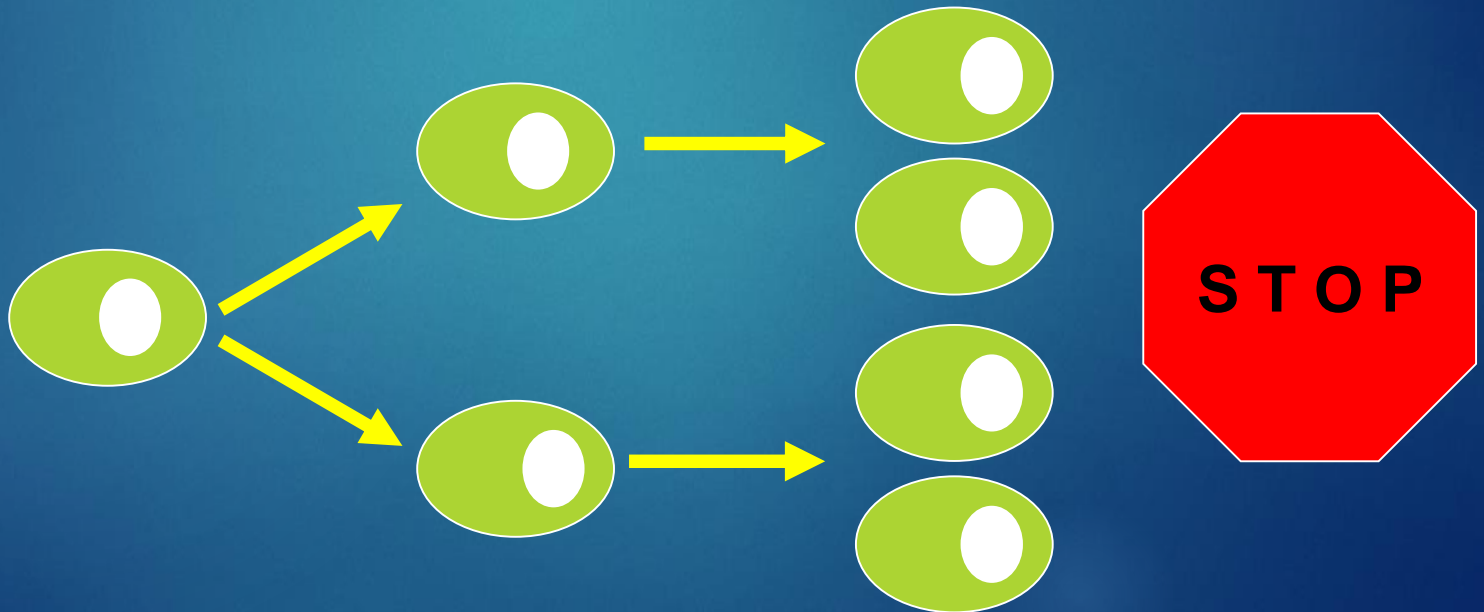
ŚRODOWISKO WODNE I TLONOWE



# Efekt biologiczny promieniowania jonizującego

ŚMIERĆ KOMÓRKI- MARTWICA (ŚMIERĆ MITOTYCZNA) LUB  
APOPTOZA

ŚMIERĆ KOMÓRKI- TO RÓWNIEŻ UTRATA FUNKCJI PODZIAŁU!!



# Radioterapia stereotaktyczna

Efekt ablacyjny- uszkodzenie endotelium, szybka reakcja





Vantage  
Oncology

# Radioterapia stereotaktyczna pozaczaszkowa

Bez kontroli ruchomości oddechowej (np. przerzuty do węzłów chłonnych, kości)

Z kontrolą ruchomości oddechowej (płuca, wątroba trzustka)

# Radioterapia stereotaktyczna

Bez kontroli ruchomości oddechowej  
Czy ma zastosowanie w leczeniu raka płuca?

Tak, tam gdzie niewielka ruchomość oddechowe  
Np. Szczytowe partie płuc  
W sytuacji wątpliwej rozważyć skopię RTG z oceną  
ruchomości

# Radioterapia stereotaktyczna



# RUCHOMOŚĆ NARZĄDÓW I CHOREGO:

## **Set-up margin**

Codziennie ułożenie chorego (system unieruchomienia nie są idealne)

Możliwość pewnej ruchomości chorego w trakcie sesji RT (30 min)

## **Internal margin**

Ruchomość narządowa (oddechowa, zmienność wypełnienia narządów)

## **RUCHOMOŚĆ NARZĄDÓW I CHOREGO:**

- **DODANIE MARGINESÓW WOKÓŁ GUZA**
- **WERYFIKACJA POZYCJI CHOREGO I/LUB GUZA NA BIEŻĄCO I KOREKTA POŁOŻENIA**

**IGRT- IMAGE GUIDED RADIOTHERAPY**

# Unieruchomienie pacjenta



Offline Review - Trachimowicz-Golda, Grazyna ID: 120111-WLEN

File Quick Links Edit View Insert Measure Matching Review Tools Help

A-DRR - A - 2/2/2011 10:21 - 0 deg

Field edge: Planned

A-DRR - 1/31/2011 15:22 - 0 deg

A - 2/2/2011 10:21 - 0 deg

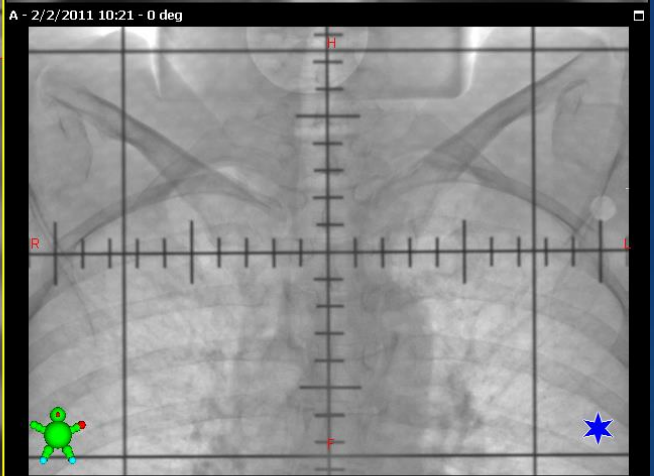
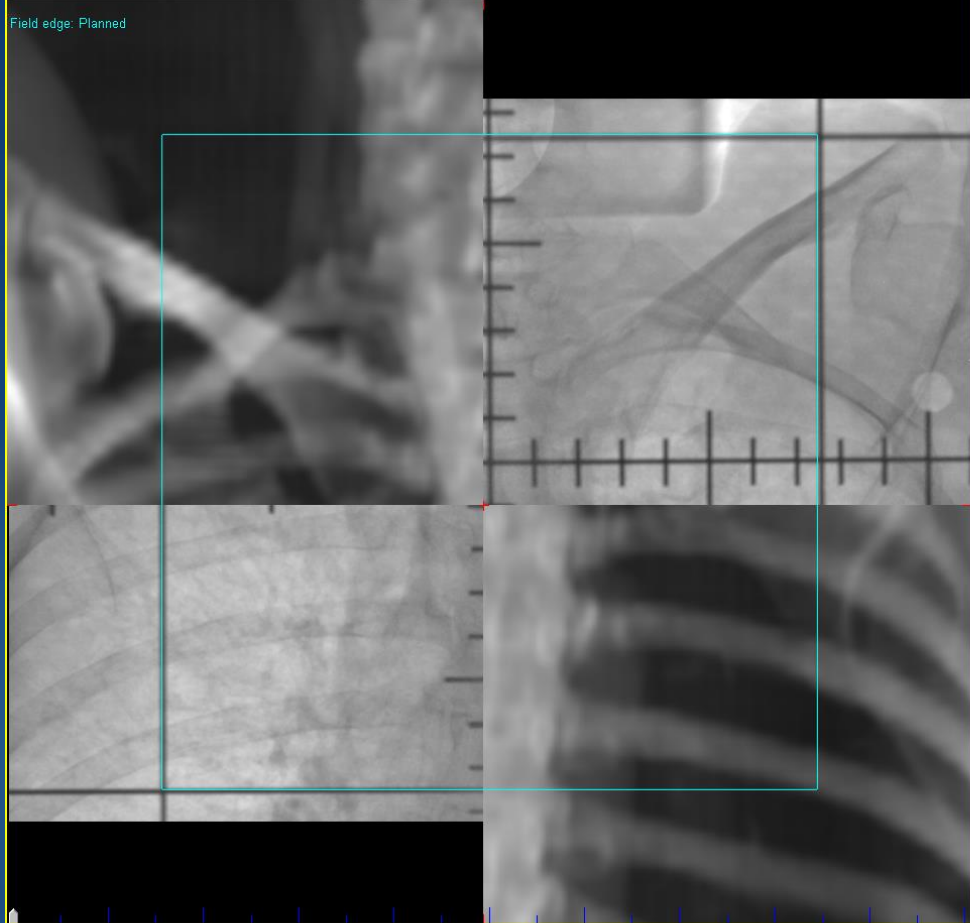
Simulation Session / Summary: Images (16 New)

	B	A
Status	*	*
Vrt [cm]		
Lng [cm]		
Lat [cm]		
Rtn [deg]		

Session Images C1/1E C1/1E1 C1/2 E weryfikacja/1E1 weryfikacja/1E1:1 Session Timeline Course Timeline

Session Wed 2/2/2011, Image 8 of 16

start Winccas Offline Review - Trac... 1:14 PM



Warning icon (yellow triangle with exclamation mark)

Clipboard icon

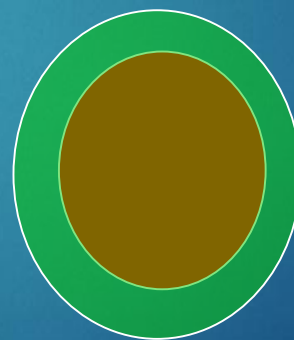
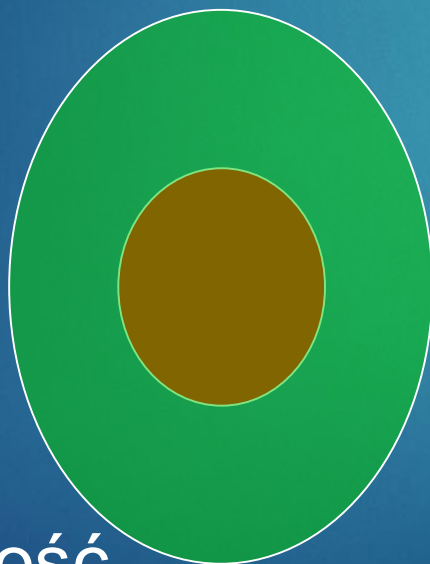
Eye icon (visibility)

Red triangle icon

Green checkmark icon

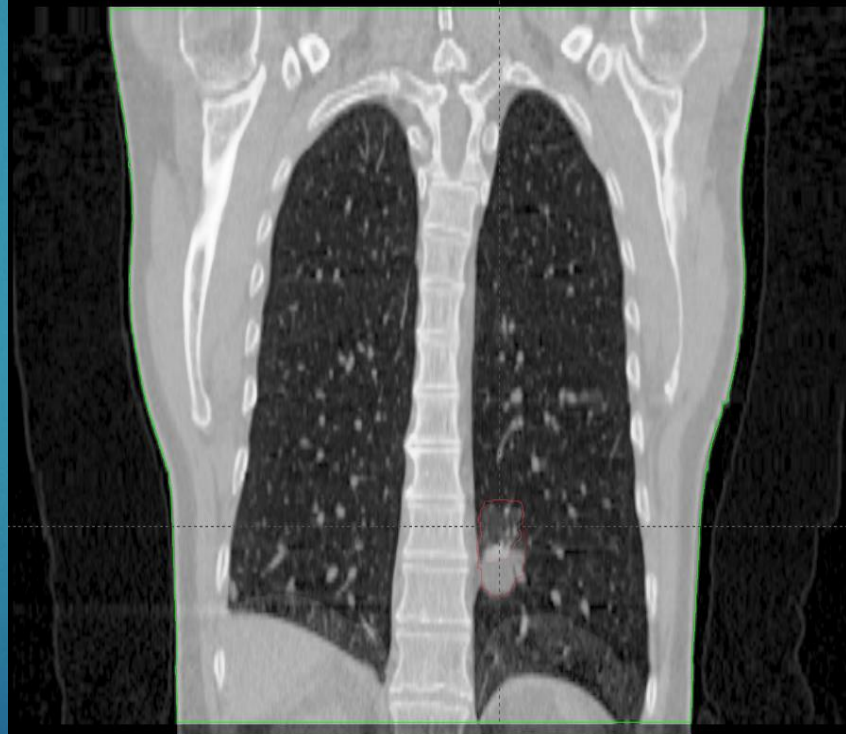
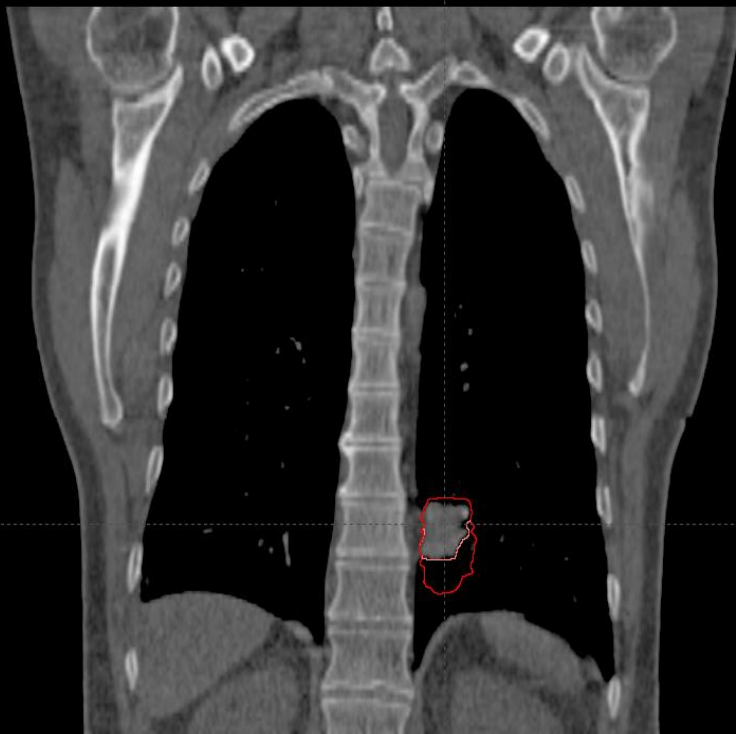
Navigation arrows (left and right)

# Zmniejszenie wpływu ruchomości oddechowej na położenie guza



Toksyczność  
radioterapii

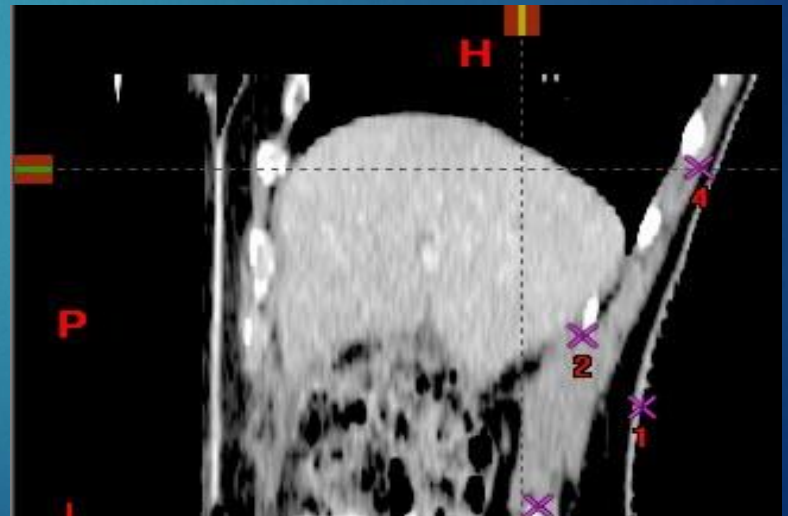
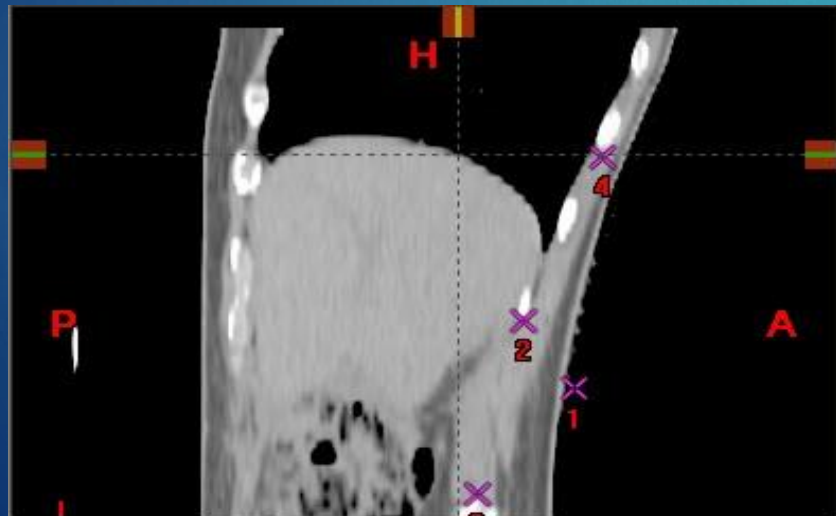
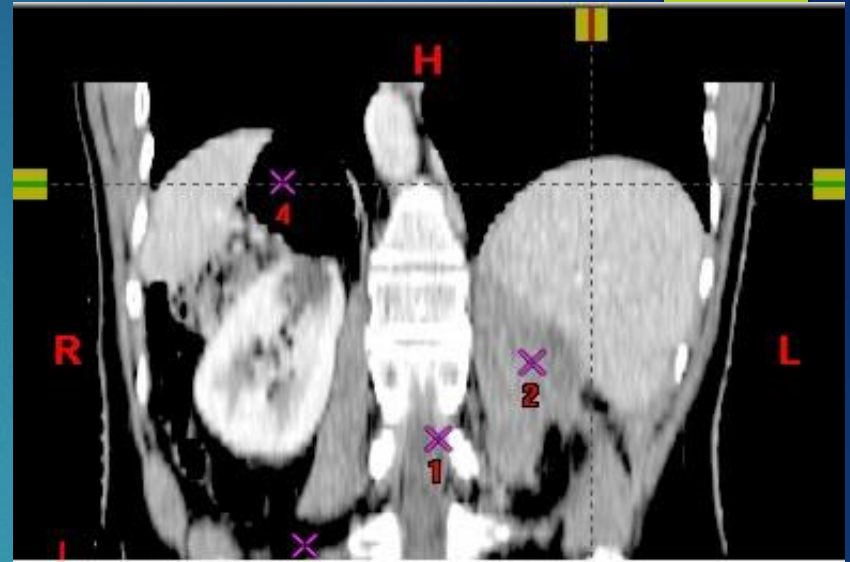
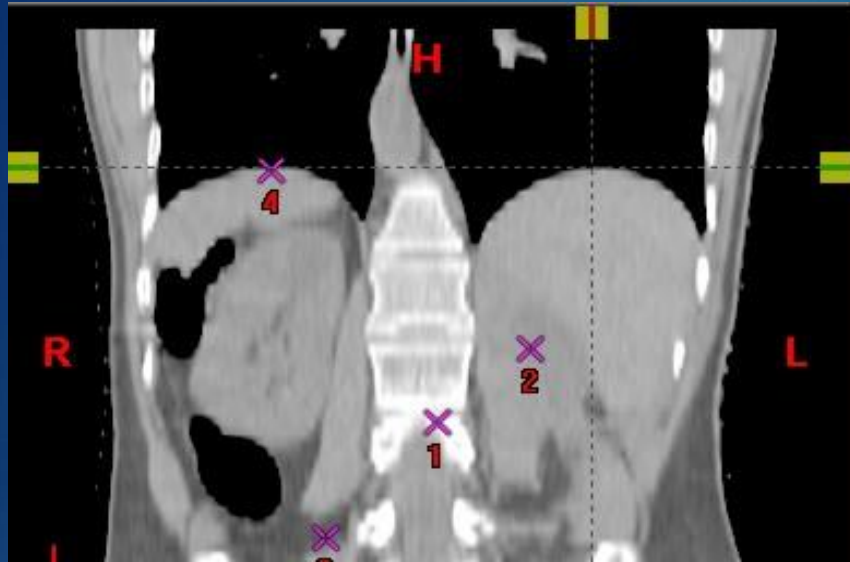
# Zmniejszenie wpływu ruchomości oddechowej na położenie guza

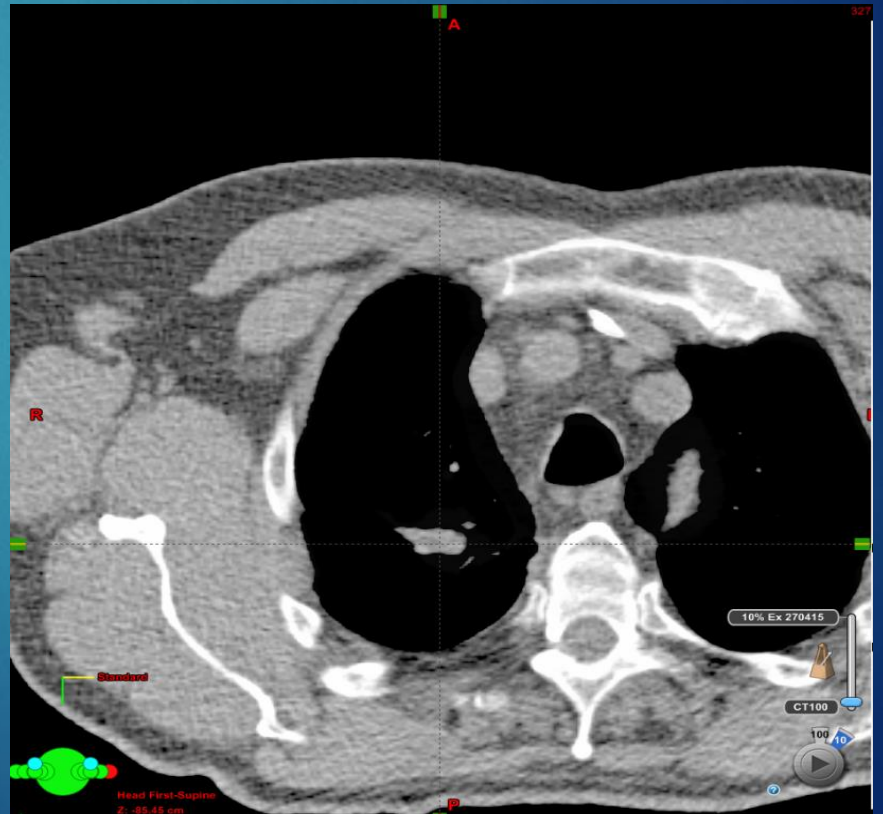
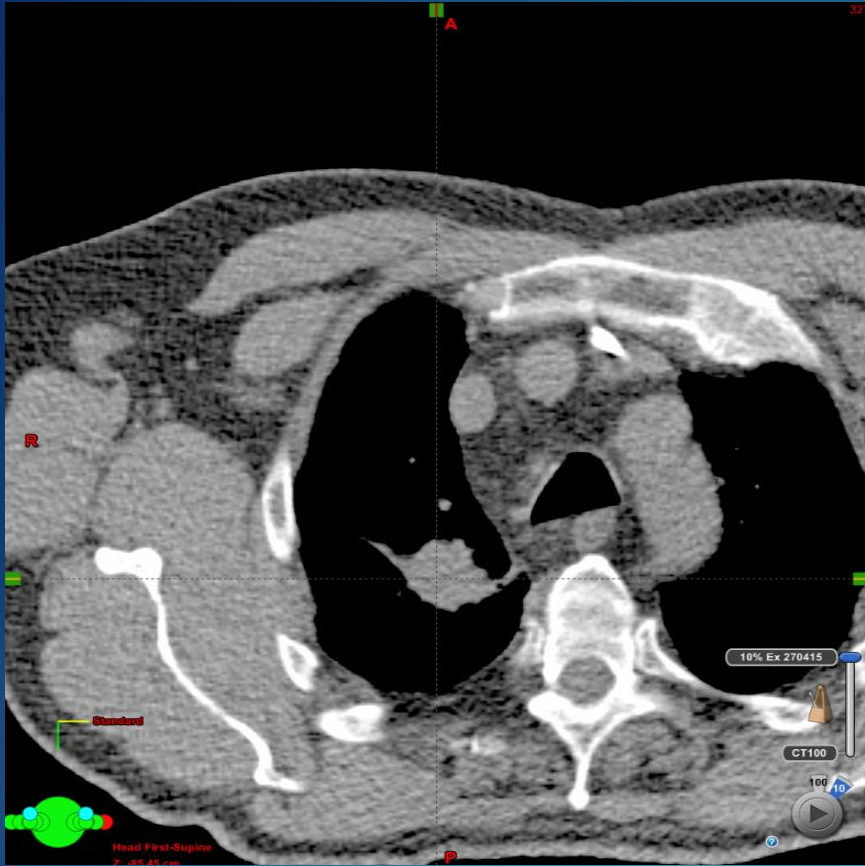


# Wpływ ruchomości oddechowej na położenie guza

- ▶ Guzy płuc
- ▶ Guzy wątroby

Ruchomość wątroby i płuc (guzów wątroby i płuc) w trakcie oddychania wynosi średnio ok. 1,5 cm, dochodzi często do 2-3 cm.





# Kontrola ruchomości oddechowej

Procedury włączone w planowanie i realizację radioterapii których celem jest zminimalizowanie wpływu ruchomości oddechowej na położenie guza i rozkład dawki promieniowania w jego obrębie

1. Kompresja jamy brzusznej
2. Aktywna kontrola oddechu
3. **Bramkowanie oddechowe**

**4D RT**

# Redukcja ruchomości oddechowej

## **Kompresja jamy brzusznej**

(+/- 5-8 mm w osi góra-dół)

## **Aktywna kontrola oddechu**

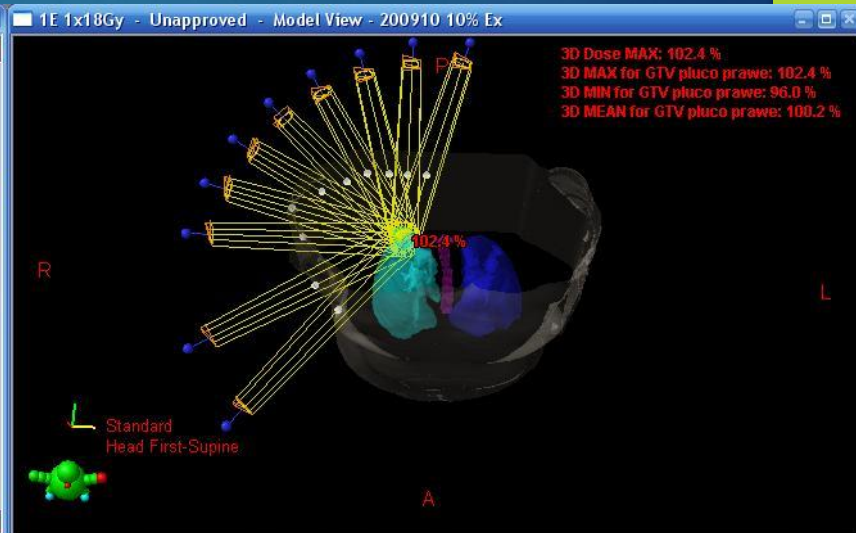
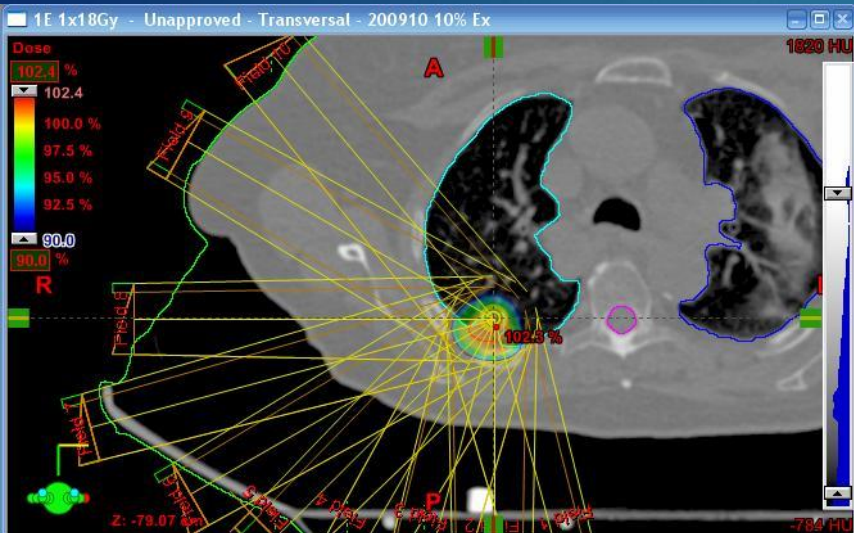
(+/- 1,5 mm w osi góra-dół)

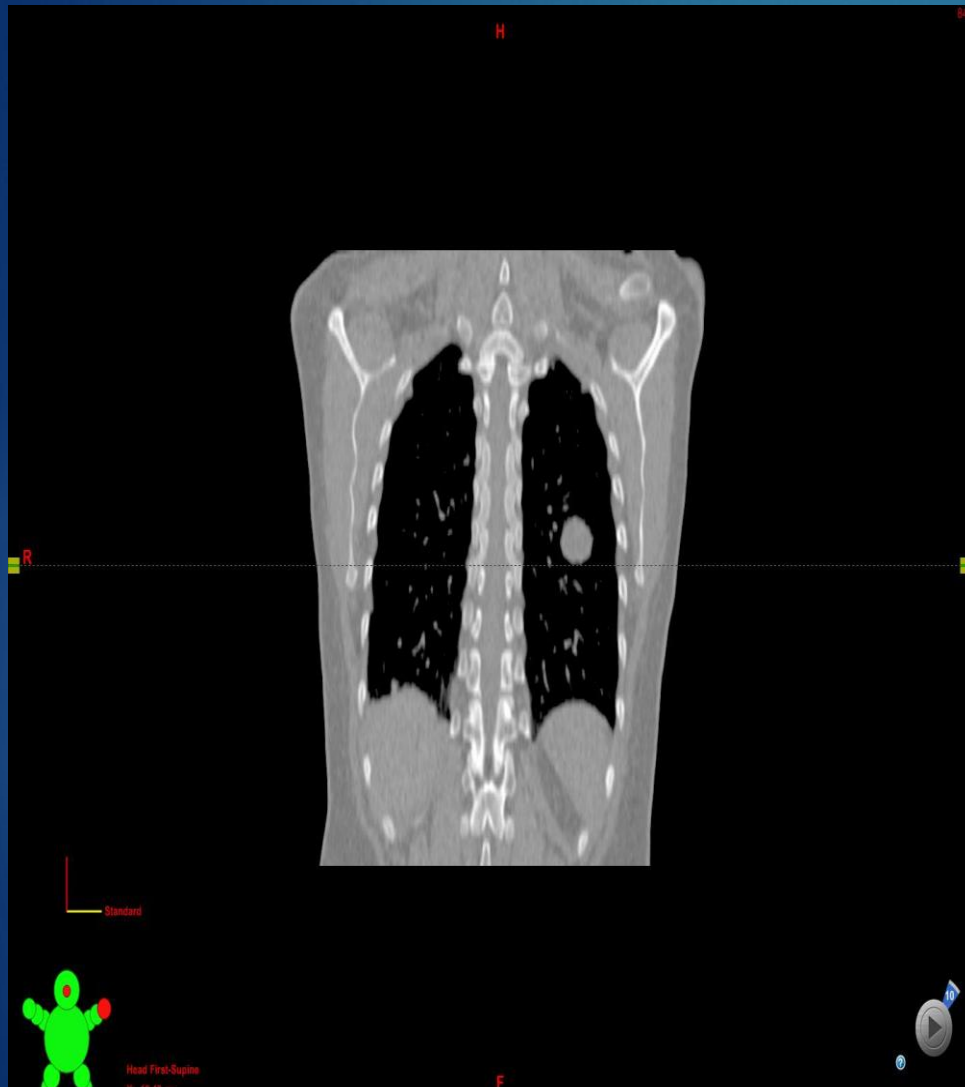
## **Bramkowanie oddechowe**

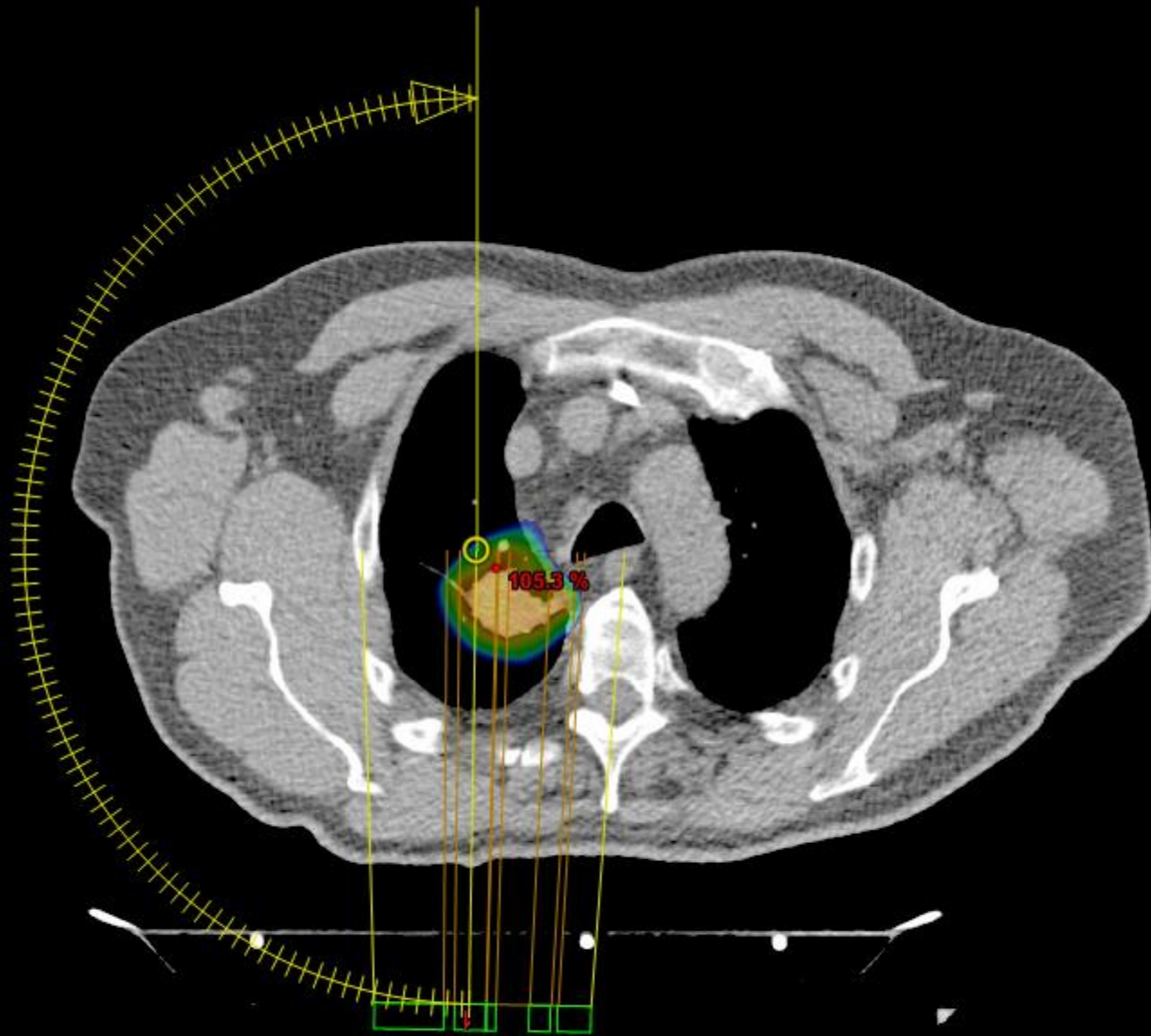
(+/- 2-3 mm w osi góra-dół)

# Radioterapia stereotaktyczna z bramkowaniem oddechowym w guzach płuca IO Gliwice

- ▶ **Guz + 5 mm marginesu**
- ▶ **Dawka: 3 x 20 Gy (18 Gy)**







# Kryteria ograniczeń dawki

- ▶ Własne
- ▶ Piśmiennictwo (np. Tiemermann)

# Kryteria odnośnie ograniczeń dawki w radioterapii 3D

## Płuca

Graham et al., IJROBP 1999

V20 Gy

Tsujno K et al. IJROBP 2003

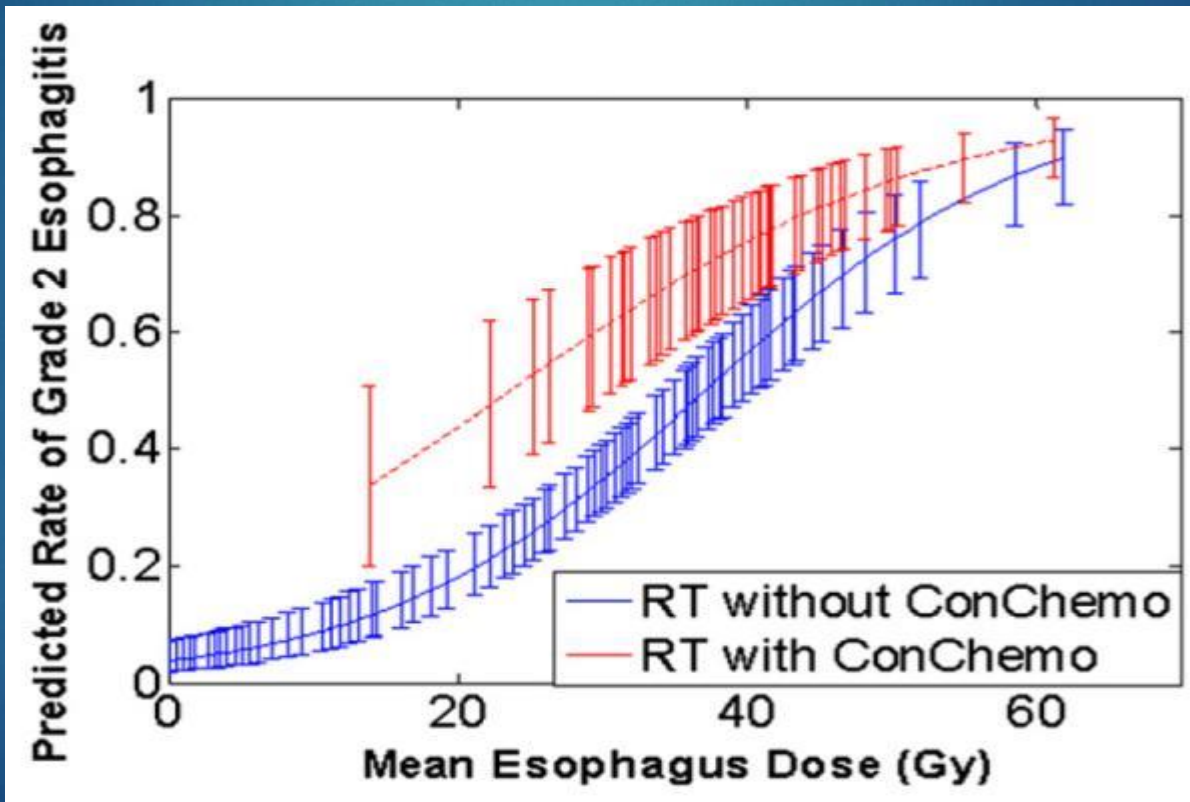
Ryzyko zapalenia płuc

V20 ≤ 20%: 8,7%      V20 = 21-25%: 18,3%

**Ważne czynniki: jednoczasowa Cht, obszar płuc**

# Kryteria ograniczeń dawki w radioterapii 3D

Bradley et al. IJROBP 2012



# Kryteria ograniczeń dawki w radioterapii stereotaktycznej

Bangers EM i wsp. JTO 2011

500 chorych (530 guzów)

Ból ściany kl. piersiowej-	11.4%
(Nasilony ból-	2.0%)
Złamanie żeber-	1.6%

Ból klatki piersiowej i złamanie żeber wiązały się z większymi objętościami otrzymującymi dawki 30 Gy-50 Gy a złamania żeber dodatkowo z maksimami dawki w ścianie klatki piersiowej

# Radioterapia/radiochirurgia

## Kryteria wg NCCN

Narząd	3 frakcje	5 frakcji
Rdzeń kręgowy	18 Gy	30 Gy
Przełyk	27 Gy	? (105% Dawki)
Tchawica	30 Gy	? (105% dawki)
żebro	30 Gy	?
płuco		

# Radioterapia/radiochirurgia

## Kryteria wg NCCN

### Timmerman 3 frakcje

Narząd	Max Dawka	Dawka w objętości
Rdzeń kręgowy	22,5 Gy	< 0,35 cc- 15,9 Gy < 1,2 cc- 13 Gy
Przełyk	25,2 Gy	< 5 cc- 17,7 Gy
Tchawica	30 Gy	< 5 cc- 25,8 Gy
żebro	50 Gy	< 5 cc- 40 Gy
płuca		V11 Gy < 37% 1500 cc – 10,4 Gy 1000 cc – 11,5 Gy

## NARZĄD

## OGRANICZENIA DAWKI

### Protokół IO Gliwice

Rdzeń

D max. 6 Gy/ frakcję

kręgowy

D max. 18 Gy/w 3 frakcjach

Żebro

D max. 10-12 Gy/ frakcję

D max 30-36 Gy w 3 frakcjach

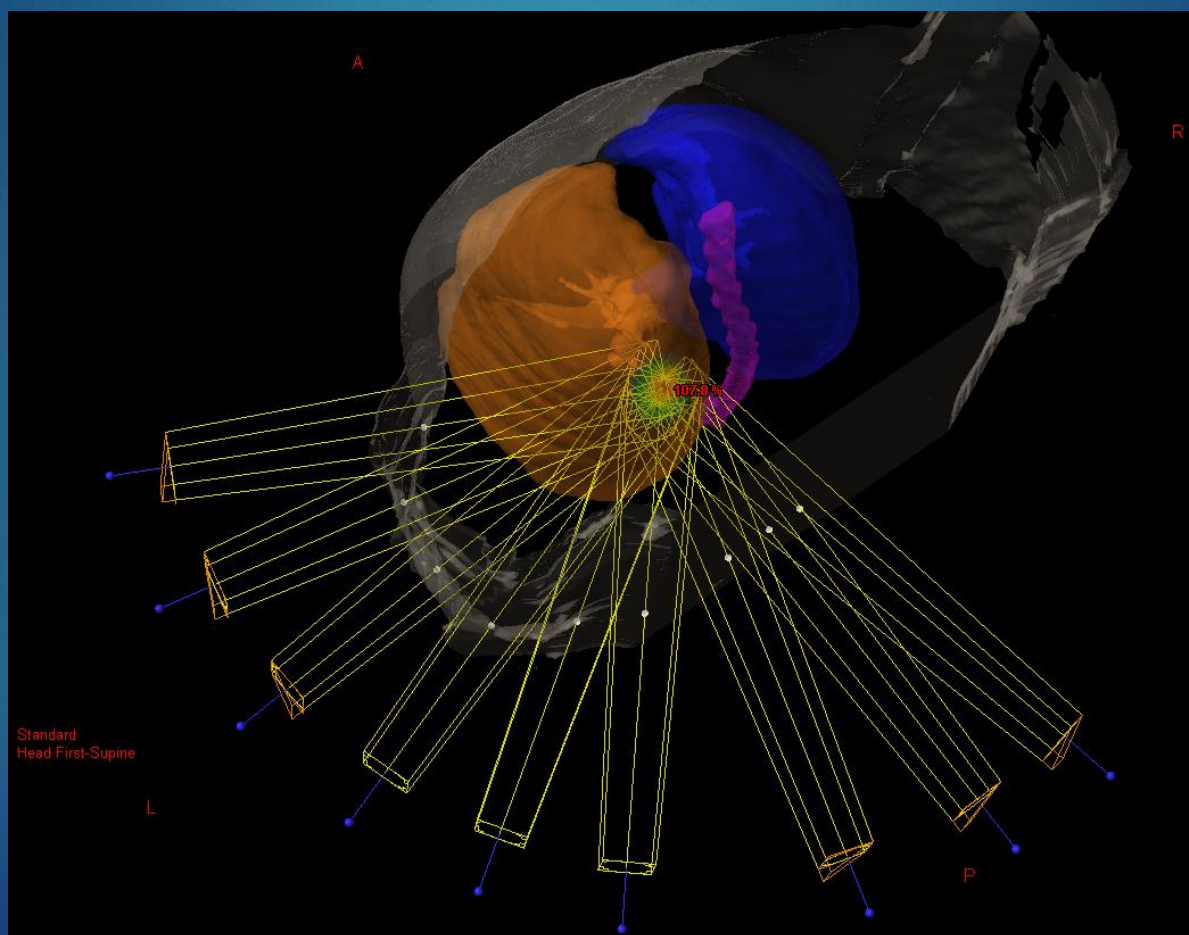
Tchawica

D max. 10 Gy/ frakcję

D max. 30 Gy/ frakcję

Płuca

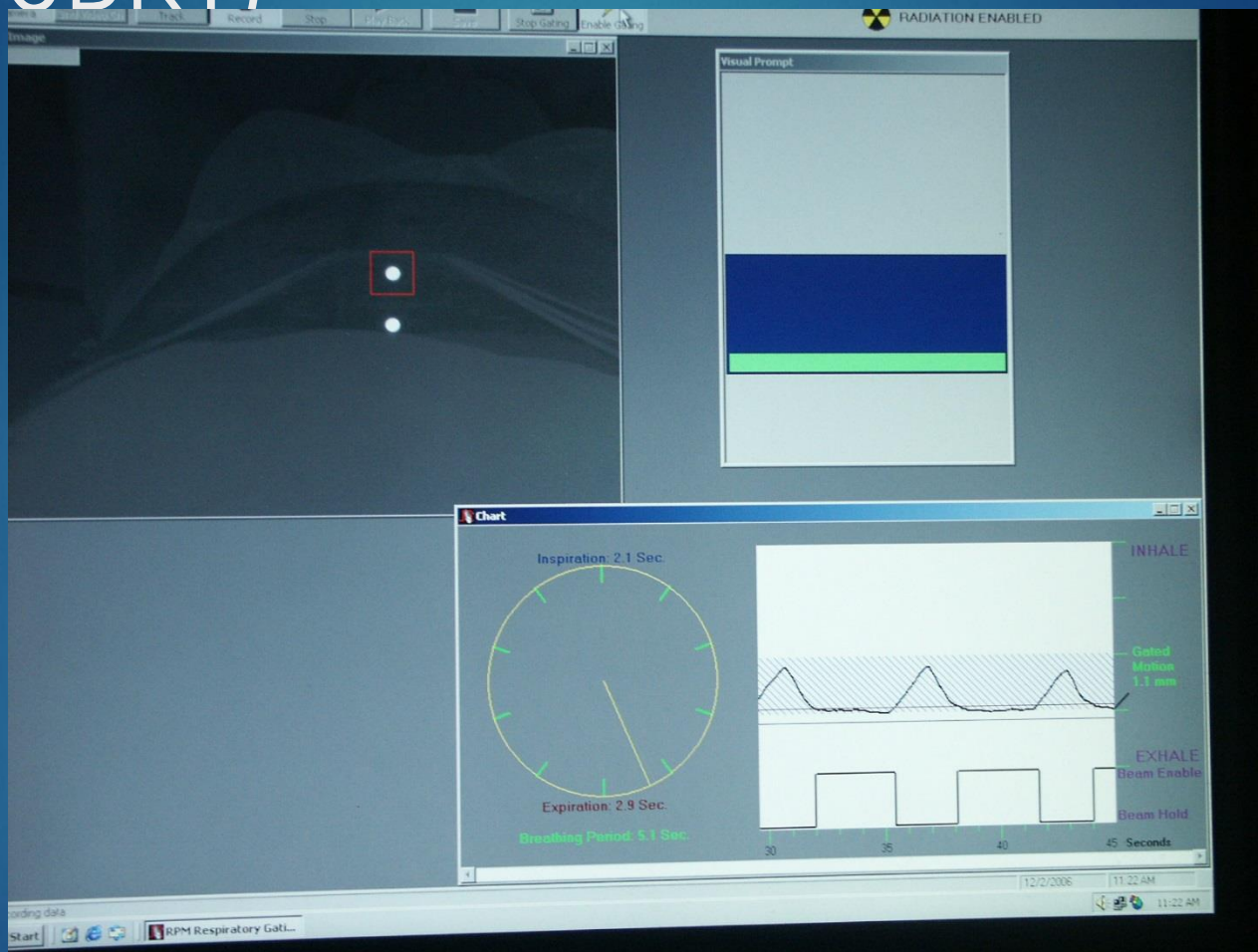
# Planowanie leczenia promieniami



# Weryfikacja planu radioterapii (symulacja)



# Leczenie promieniami (4D SBRT)





# Ograniczenie obszaru leczenia wczesnych postaci raka płuca

# Ograniczenie obszaru leczenia wczesnych postaci raka płuca

Ginsberg RJ, Rubinstein RV. Ann Thor Surg 1995

276 chorych guz T1N0 (analiza 247 chorych)

Randomizacja

Lobektomia

Segmentektomia lub resekcja klinowa

5-letnie OS

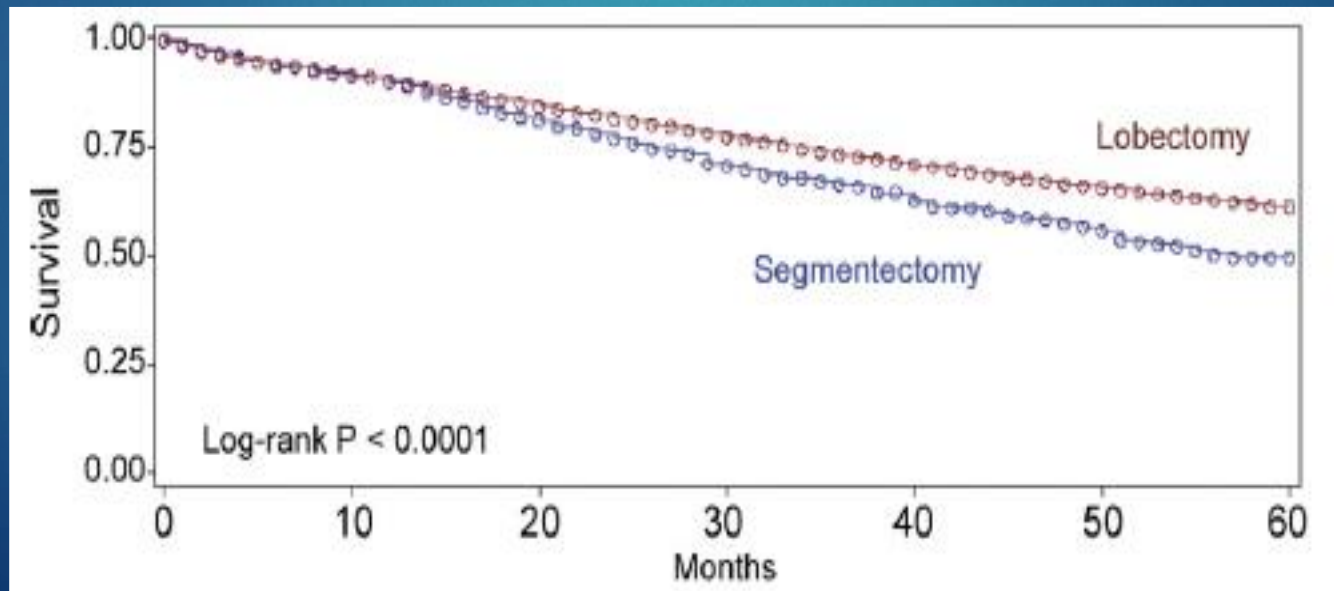
ok 65%

ok 45%

2,5-3 krotny wzrost odsetka wznów lokoregionalnych w por do lobektomii

# Ograniczenie obszaru leczenia wczesnych postaci raka płuca

Whitson BA i wsp. Ann Thorac Surg 2011  
SEER Database 14 473 chorych  
Lobektomia vs segmentektomia  
13 892                      581



# Ograniczenie obszaru leczenia wczesnych postaci raka płuca

## Ryzyko

Naciek przestrzeni limfatycznych

Naciek naczyń krwionośnych

pN+

# Ograniczenie obszaru leczenia wczesnych postaci raka płuca

Fuwa N i wsp. Lung Cancer 2007

NSCLC I stopień - pN+ 27%

Ryzyko pN+ związane ze zróżnicowaniem  
Dobrze zróżnicowany rak I stopnia może być kandydatem do resekcji ograniczonych lub RT stereotaktycznej

# Ograniczenie obszaru leczenia wczesnych postaci raka płuca

Okada M i wsp. J Thorc Cardiovas Surg 2006

Badanie porównawcze  
guz T1N0 (< 2 cm)

	Lobektomia 262 pts	Resekcja ograniczona 305 pts
5-letnie DFS	83%	86%
5-letnie OS	89%	90%



**Czy radioterapia/radiochirurgia  
stereotaktyczna może być  
zastosowana jako metoda leczenia  
ograniczonego?**

**U jakich chorych?**

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u choruch na raka płuca

Nieoperacyjny rak we wczesnym stadium  
zaawansowania (T1-T2N0)

Rak operacyjny T1-T2N0 jako alternatywa dla  
leczenia operacyjnego?

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych na raka płuca

Potwierdzenie hist-pat raka płuca  
Planowanie w oparciu o TK (PET-TK)

# Radioterapia/ radiochirurgia stereotaktyczna u chorych na raka płuca

Timmerman i wsp. JAMA 2010 (RTOG 0236)

55 chorych w stadium I SBRT- 54-60 Gy w 3 frakcjach  
Biologicznie Efektywna Dawka (BED)- 151-180 Gy (a/b=10)

CR-51%

OR-89%

3-letnie LC	97%
3-letni odsetek przerzutów	22%
	(T1-14,7%, T2-47%)

3-letnie OS	55,8%
-------------	-------

# Radioterapia/ radiochirurgia stereotaktyczna u chorych na raka płuca

Nagata Y i wsp. IJROBP 2005 (Badanie I/II fazy)

45 chorych w stadium I

48 Gy w 4 frakcjach

Biologicznie Efektywna Dawka (BED)- 105 Gy ( $\alpha/\beta=10$ )

CR-16%

OR-100%

3-letnie LC

98%

3-letni odsetek przerzutów

T1-15,6%

T2-31%

3-letnie OS

T1-83%

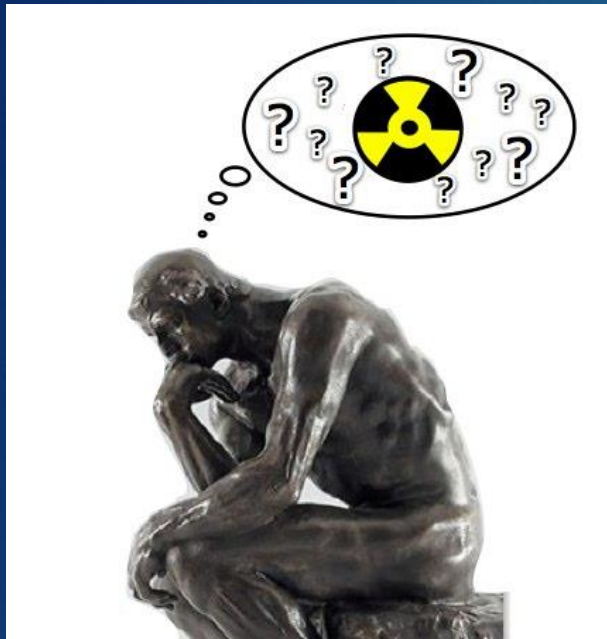
T2-72%

# Radioterapia/ radiochirurgia stereotaktyczna u chorych na raka płuca

Senthi S i wsp. Lancet Oncol 2012

676 chorych (T1,T2 N0)  
SABR- 54-60 Gy w 3-8 fx

2- i 5-letni odsetek wznów miejscowych	4,9%	10,5%
2- i 5-letni odsetek wznów regionalnych	7,8%	12,7%
2- i 5-letni odsetek przerzutów odległych	14,7%	19,9%



**Radioterapia/ radiochirurgia  
stereotaktyczna + uzupełniająca  
chemioterapia ?**

# Biologicznie efektywna dawka (BED)

W radioterapii wielkość dawki frakcyjnej ma znaczenie!!

$$10 \times 2 \quad \neq \quad 2 \times 10$$

Model liniowo-kwadratowy (LQ)

$BED = \text{Dawka cał.} + \text{Dawka cał.} \times \text{dawka frakcyjna} / \alpha / \beta$

$\alpha / \beta$ -parametr określający wrażliwość komórek na zmianę dawki frakcyjnej

# Biologicznie efektywna dawka (BED)

( $\alpha/\beta=10$ )    ( $\alpha/\beta=3$ )

**66 Gy w 33 frakcjach**

**73,2 Gy**

**110 Gy**

60 Gy w 3 frakcjach

180 Gy

460 Gy

54 Gy w 3 frakcjach

151 Gy

378 Gy

48 Gy w 4 frakcjach

105 Gy

240 Gy

50 Gy w 5 frakcjach

100 Gy

217 Gy

( $\alpha/\beta=3-5$ )- dla tkanek zdrowych i guzów promienioopornych: rak nerki, czerniak, ??rak płuca??

# Radioterapia/ radiochirurgia stereotaktyczna u chorych na raka płuca

Onishi H i wsp. J Thorac Oncol 2007

257 chorych w stadium I (mediana wieku 74 lata)

18-75 Gy w 1-22 frakcjach

Mediana BED 111 Gy (a/b=10)

Wznowa miejscowa- 14%

	BED <100	BED ≥100
odsetek wznów miejscowych	42,9%	8,4%
5-letnie OS	30,2%	70,8%

# Radioterapia/ radiochirurgia stereotaktyczna u chorych na raka płuca

Czynniki decydujące o możliwości podania odpowiednio wysokiej dawki SBRT

Wielkość guza

Lokalizacja

Przebyte leczenie

Ograniczenia dawki w narządach zdrowych

Stan ogólny

Schorzenia współistniejące

# Radioterapia/ radiochirurgia stereotaktyczna u chorych na raka płuca

Paradoks radioterapii stereotaktycznej:

Mały guz-duża dawka promieniowania

Duży guz-niższa dawka promieniowania

# Radioterapia/ radiochirurgia stereotaktyczna u chorych na raka płuca



# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u choruch na raka płuca

Guzy obwodowo zlokalizowane

A co z guzami zlokalizowanymi przyśrodkowo??

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie

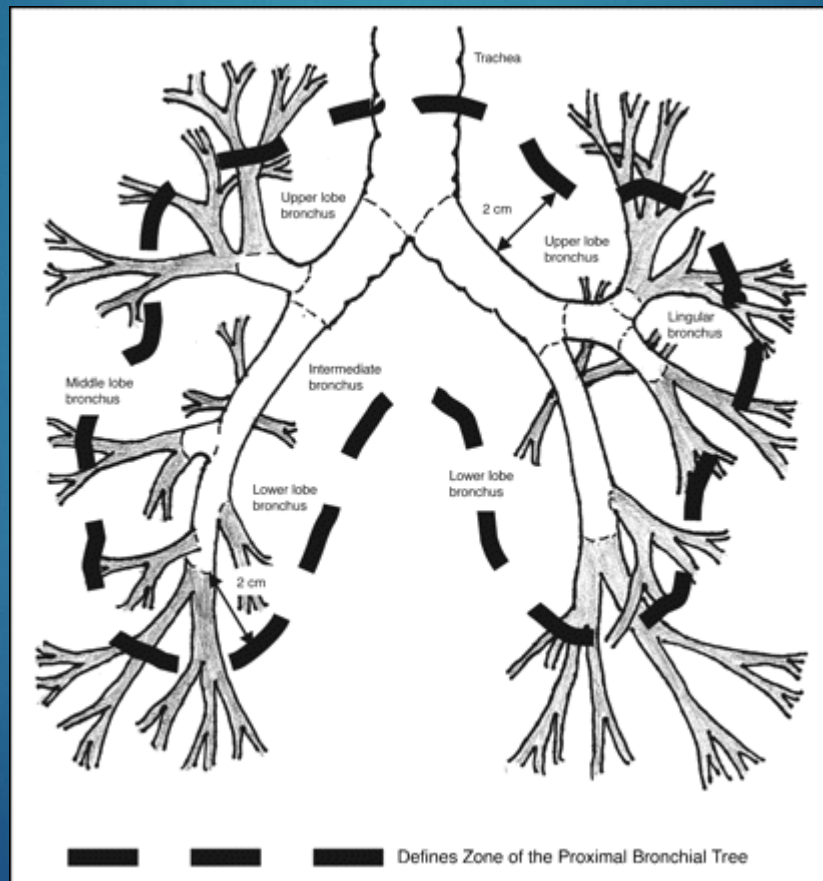
Timerman JCO 2006

2-letni odsetek bez toksyczności G3-4

Obwodowo zlokalizowane	83%
Centralnie zlokalizowane	54%

Tox G3-4: zaburzenia funkcji oddechowej, zapalenie płuc, duszność, wysięk opłucnowy, przetoki, odczyn skórny  
6 zgonów/70 chorych

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie



# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie NCCN

Dawka całkowita	Ilość frakcji	Uwagi
25-34	1	Mały (<2 cm) guz obwodowy
45-60	3	Obwodowy, > 1 cm od sciany kl piers
48-50	4	Centralny lub obwodowy (<4-5 cm) <1 cm od sciany
50-55	5	Centralny lub obwodowy < 1 cm od sciany
60-70	8-10	Centralny lub obwodowy

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie

Senthi S i wsp. R&O 2013

Systemic review

563 guzy centralnie zlokalizowane 315 chorych  
na raka we wczesnym stopniu zaawansowania

Lokalizacja (centr vs periph) brak wpływu na LC  
LC >85% jeśli BED ≥ 100 Gy

Śmiertelność- 2,7%, ale 1% jeśli BED ≤ 210

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie

Senthi S i wsp. R&O 2013

	centralne	vs	obwodowe
3-letnie OS	64%	vs	51% (Haasbek)
2-letnie OS	75%	vs	75% (Bradley)
Toksyczność 3 i 4 stopnia			8,6%

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie

**RTOG 0813**

**Badanie I/II fazy T1T2 (<5 cm)**

**50 Gy- 60 Gy w 5 frakcjach (df-od 10 do 12 Gy)**

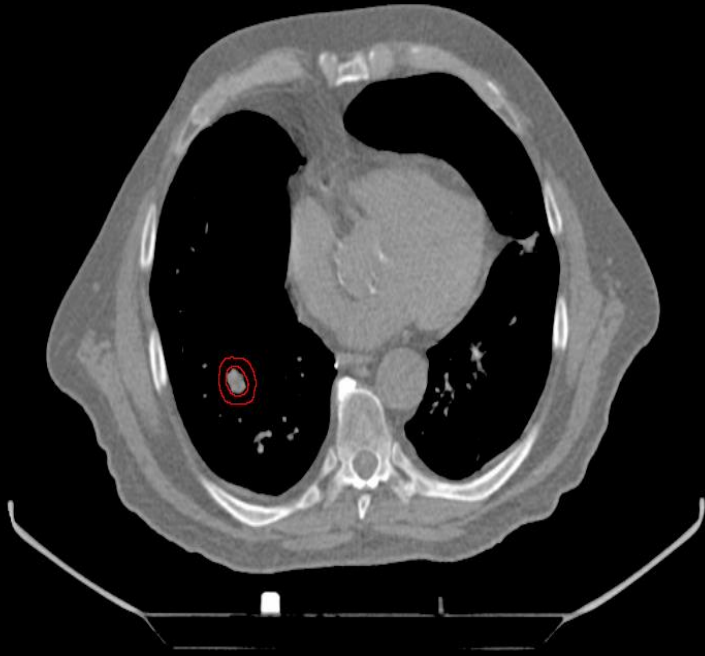
# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie

LungTech EORTC 22113

60 Gy w 8 frakcjach (df-7,5 Gy)

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie

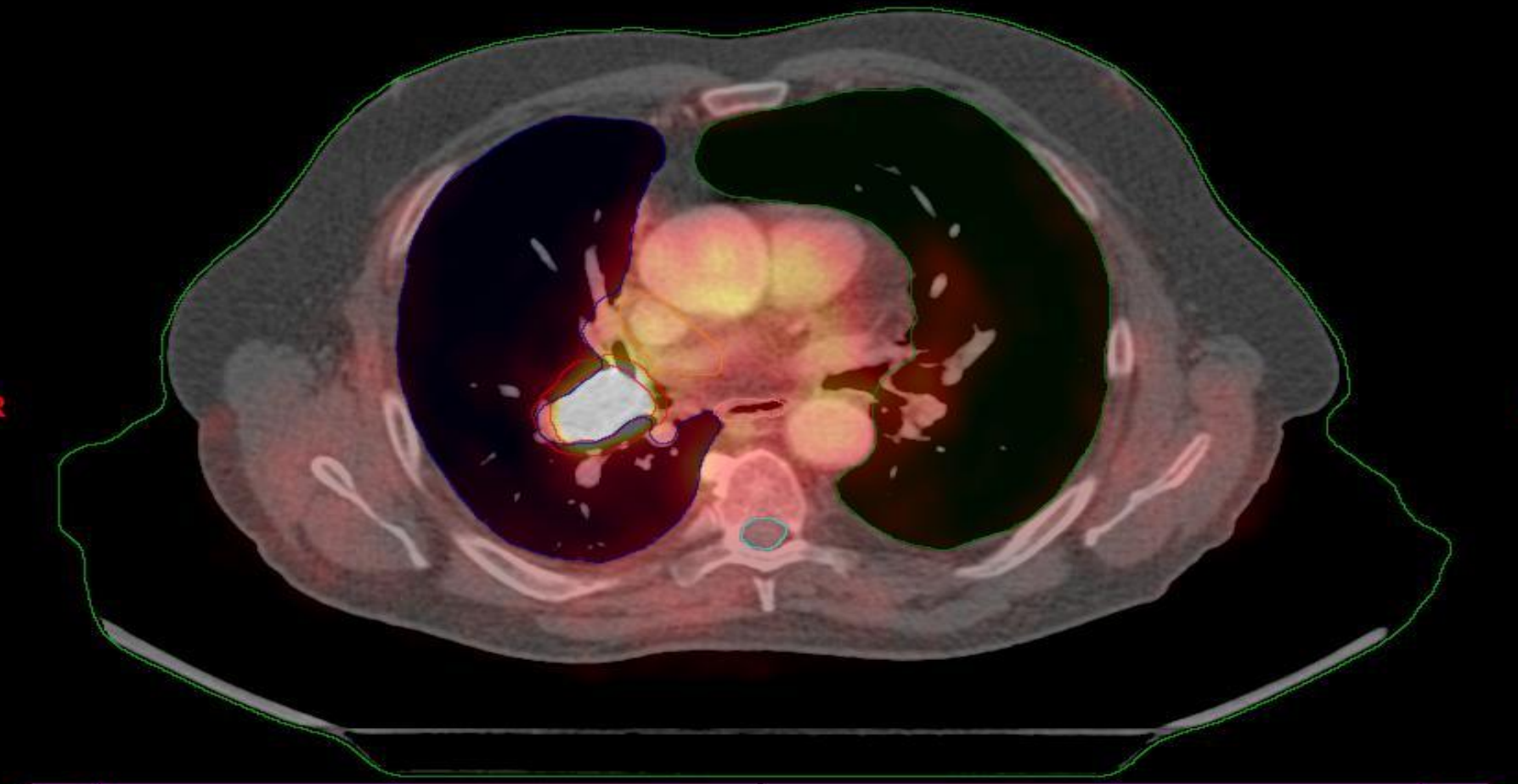




A

R

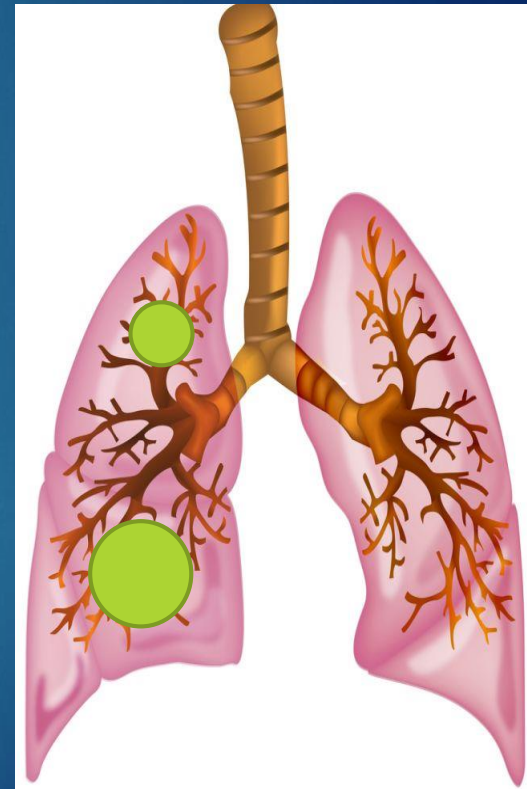
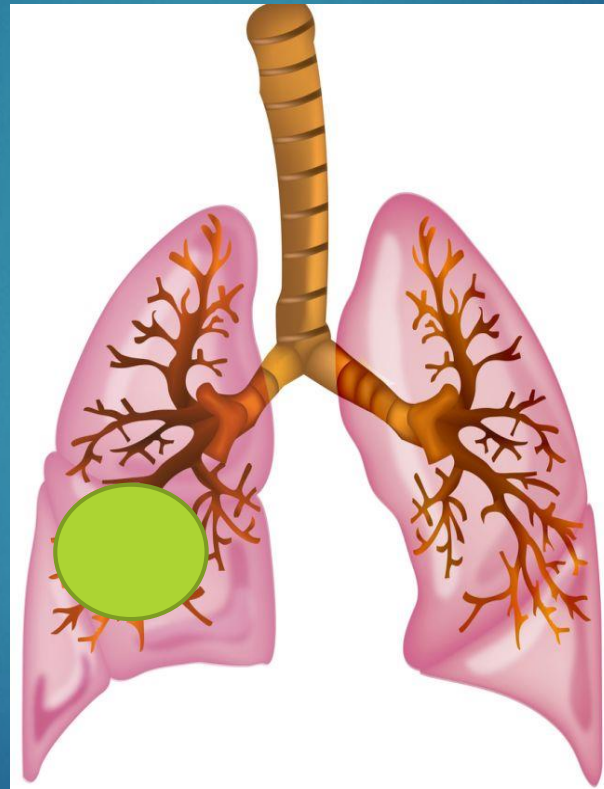
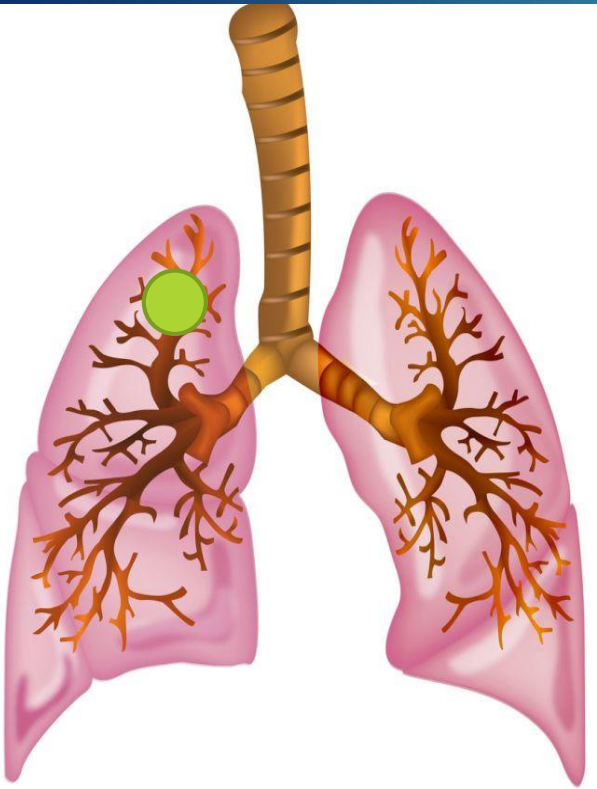
L



I



# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z toksyczność



# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna - Toksyczność

**Płuca**

**Dolne partie vs górne partie**

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna - Toksyczność

Baker R i wsp. IJROBP 2013  
240 chorych – 263 guzy

Objawowe zapalenie płuc (G2+)

Istotne w analizie jednowariantowej:

Stosunek PTV/objętość płuc, V5Gy, V13Gy

W analizie wielowariantowej:

GTV, PTV

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie- Toksyczność

Bonger EM i wsp. R&O 2013  
Duże guzy płuca

Istotne w analizie wielowariantowej:  
Śr. dawka w obrębie drugiego płuca (<3.6 Gy)  
Objętość guza (ITV-<145 cm<sup>3</sup>)

# Radioterapia/radiokirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie- Toksyczność

**Ryzyko zapalenia płuc ok 10%**

Średnia dawka w obu płucach 5-6 Gy

V20-  $\leq 10\%$

Średnia dawka w płucu przeciwnym (3,6Gy)

Objętość guza (GTV, PTV)

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna u chorych z guzami zlokalizowanymi centralnie- Toksyczność

Wyjściowa funkcja oddechowa wydaje się nie  
mieć znaczenia dla ewentualnych powikłań RT  
stereotaktycznej

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna czy potrzebna u medycznie nieoperacyjnych?

Koshy M R&O 2015 (baza 13 036 chorych)

	3-letnie OS
Bez leczenia	28%
Konwencjonalna radioterapia	36%
Radioterapia stereotaktyczna	48%

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna czy konwencjonalna radioterapia 3D

TROG 09.02

3 x 18 Gy (54 Gy) vs 33 x 2 Gy (66 Gy)

SPACE

3 x 22 Gy (66 Gy) vs 35 x 2 Gy (70 Gy)



**Radioterapia/radiochirurgia  
stereotaktyczna u chorych na  
OPERACYJNEGO raka płuca**

# Radioterapia/radiokirurgia stereotaktyczna vs operacja U potencjalnie operacyjnych

Lagervaald FJ i wsp IJROBP 2012

177 chorych poddanych SABR potencjalnie  
operacyjnych 60%-T1, 40%-T2

SABR 60 Gy w 3-8 frakcjach

Me OS- 61,5 m-cy 3-letnie OS 84,7%

3-letnie LC 93%

3-letnie wznowy węzłowe i przerzuty 9,7% i 9,7%

Tox G  $\geq 3$  zapalenie płuc i złamania żeber  
2% and 3%,

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna vs operacja U potencjalnie operacyjnych

Onishi H i wsp IJROBP 2011

87 chorych poddanych SABR operacyjnych  
(odmowa)

potencjalnie operacyjnych 75%-T1, 25%-T2

SABR 45-72,5 Gy w 3-10 frakcjach

(Mean BED 111; 100-141)

5-letnie LC                      T1-92%,              T2-73%

5-letnie OS                      T1-72%,              T2-62%

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna vs operacja



Versteegen NE i wsp. Ann Oncol 2013

Propensity Score Matched Analysis  
577 chorych

	VATS lub Lobektomia	vs	SABR
	64		64
1-LC	86,9%		96,8%
3-letnie LC	82,6%		93,3%
(p=0,04)			

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna vs operacja

Mokhles S, i wsp. Lung Cancer 2015

Propensity Score Matched Analysis  
577 chorych

	VATS lub Lobektomia	vs	SABR
	96		481
1-roczone OS	95%		94%
5-letnie OS	80%		53%
(p=n.s)			

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna vs operacja



Palma D i wsp. R&O 2011

Chorzy >75 lat 64%-T1

	60 operacja	60 SBRT
30 dniowa śmiertelność	8,3%	1,7%
3-letnie OS	60%	42%
(p=n.s)		

# Radioterapia/radiokirurgia stereotaktyczna vs operacja

Zheng X i wsp IJROBP 2014

Metaanaliza

**PURPOSE:**

SBRT- 4850 chorych Oper- 7071 chorych

Wiek 74 lata                      66 lat.

3 i 5 letnie OS 56,6% 41,2% vs 78,9 i 66,1

Po adjustment OS się nie różniło

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna specjalne sprawy

Crabtree TD i wsp J Thorac Cardiovasc Surg 2014

Oper- 458 wiek 66 lat

SBRT 151 wiek 74 lat

3-letnie OS: 78% vs 47%

L recur 2.6% vs 10,7%

Propensity-matched

3-letnie OS 68% vs 52% (p=0.05)

3-letnie LRRFS 92% vs 90% (p=n.s.)

# Radioterapia/radiochirurgia stereotaktyczna vs operacja

ROSEL

STARS

ACOSOG Z4099/ RTOG 1021

# Radioterapia stereotaktyczna vs radiochirurgia stereotaktyczna

Badanie RTOG 0915 (rak płuca)

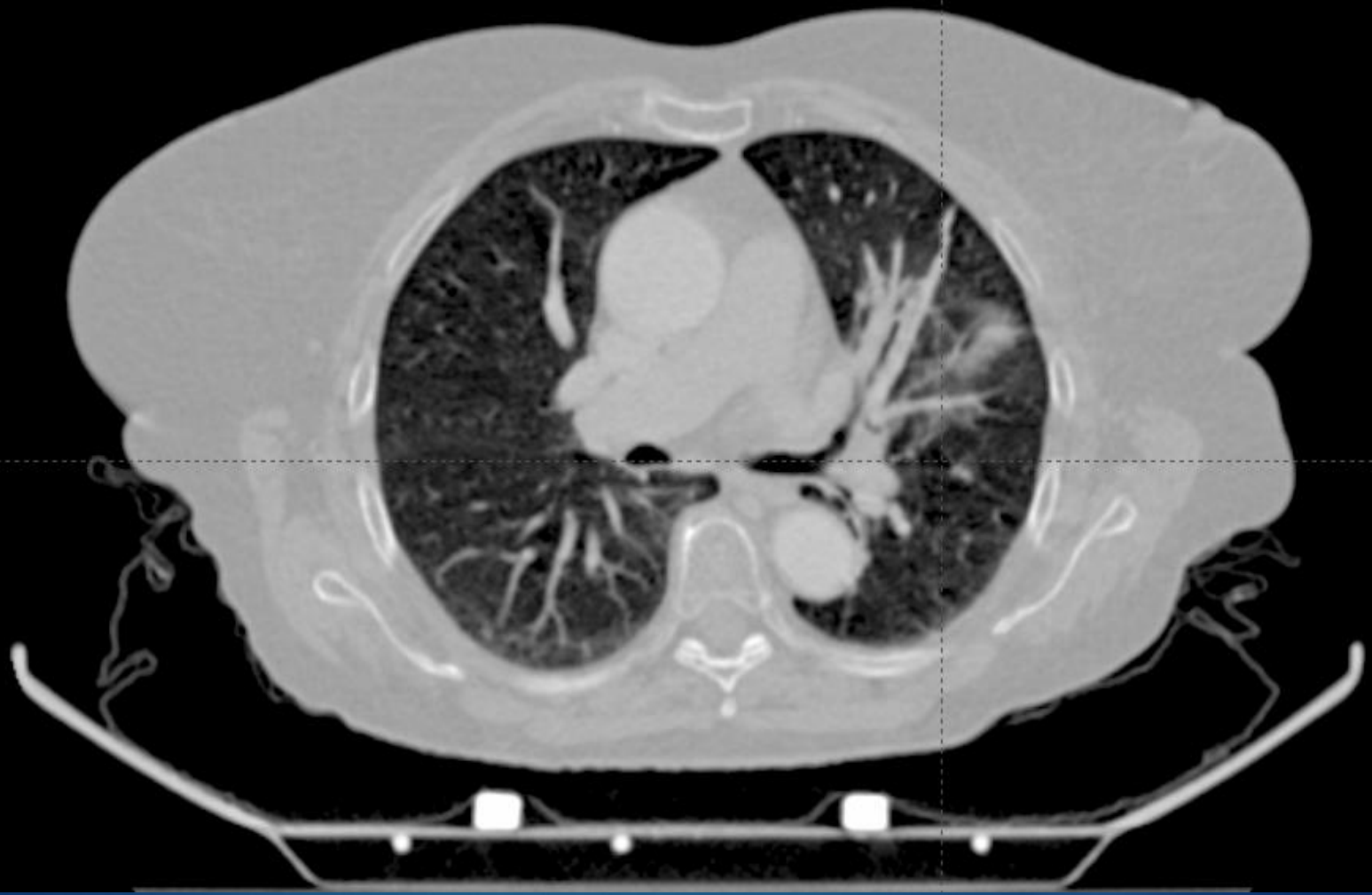
ASTRO, 2013

Wczesne efekty porównywalne dla:

1 x 34 Gy vs 4 x 12 Gy

**Wniosek:** jeżeli porównywalne to preferowane krótsze leczenie





**DZIĘKUJĘ**