

SBRT de Abdômen- Simulação, Contornos, Restrições de Dose 25/10/19

Icaro Thiago de Carvalho
Médico Rádio-oncologista
icaro.carvalho@einstein.br



ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA

Conflitos de Interesse

- Ser médico rádio-oncologista
- Speaker Fee AstraZeneca 2018
- Custeio para viagem (congresso) Merck em 2018

Tópicos

- Radioterapia Estereotática Ablativa
- SAbR em Tumores Hepáticos
- SAbR em Tumores de Pâncreas
- Simulação
- Órgãos de Risco e Doses de Tolerância
- Conclusões

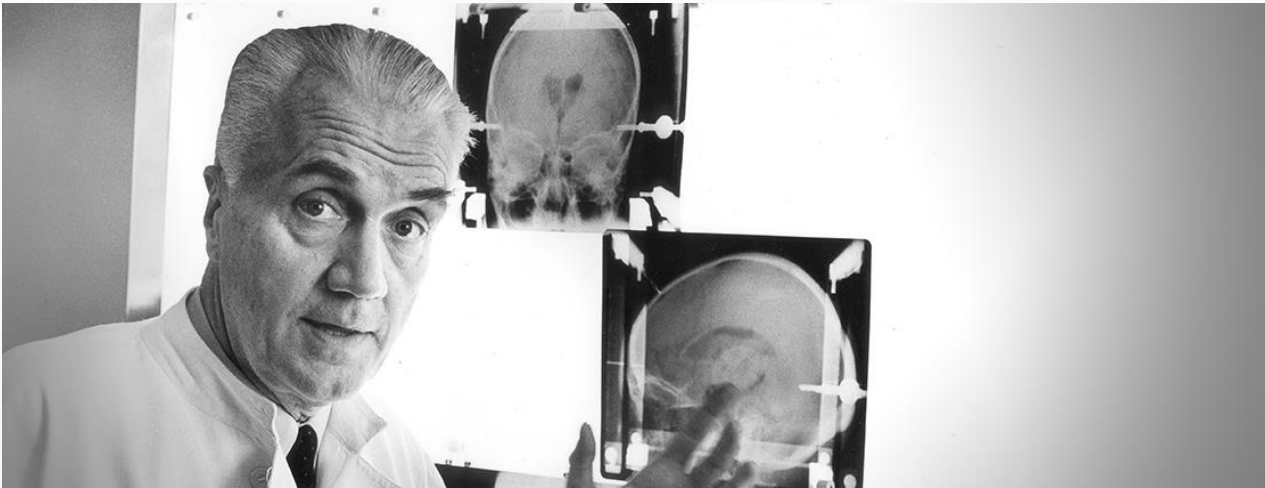
Radioterapia Estereotática Ablativa

Radioterapia Estereotática Ablativa

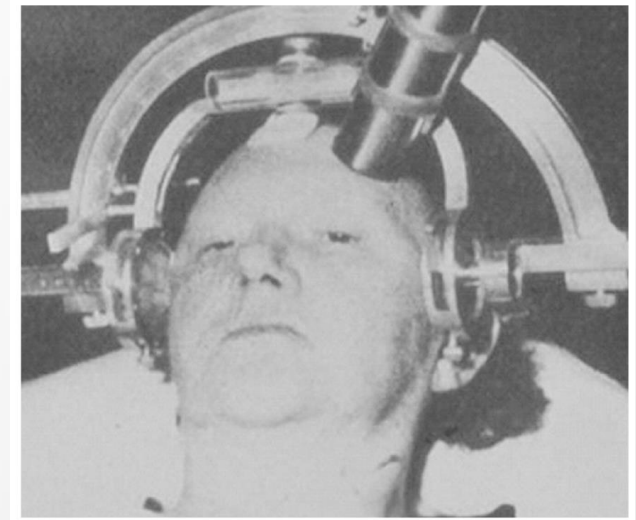
- *Ablative Stereotactic Radiation (SAbR)/ Stereotatic Body Radiation Therapy (SBRT)*
 - Stereo= 3D, Tactic= Tática
- Altas doses de radiação em poucos dias
 - Altamente efetiva na morte celular
- Necessária alta tecnologia para localização e administração da dose
 - IGRT
 - Monitorização respiratória
- Necessários métodos eficientes de imobilização
 - *Body Frame*



Radioterapia Estereotática Ablativa



**Leksell L, A stereotaxic apparatus
for intracerebral surgery, Acta Chir
Scand. 99:231, 1949**



Aparato estereotático para
radiocirugia- 1951

Radioterapia Estereotática Ablativa

- Realidade atual no tratamento de diversos sítios anatômicos:
 - Encéfalo
 - Coluna
 - Pulmão
 - Fígado
 - Pâncreas
 - Próstata
 - Linfonodos retroperitoneais
 - Ossos
 - Mama
 - CP

SAbR em Tumores Hepáticos

SAbR em Tumores Hepáticos

- Primários
 - Hepatocarcinomas
 - Colangiocarcinomas
- Secundários
 - Cólon (radioresistentes)
 - Outros do TGI
 - Mama
 - Pulmão
 - Outros (carcinoide, sarcoma, renal, etc)

Hepatocarcinomas

- **6º Câncer mais comum no mundo**
 - 14,7 em 100.000 homens
 - 4,9 em 100.000 mulheres
 - 3:1 homens:mulheres
- **Mortalidade elevada**
- **Hepatite B e C (80%)**
 - Restante álcool, nitritos, solventes, etc
- **Tratamento *Gold Standard*= Cirurgia**

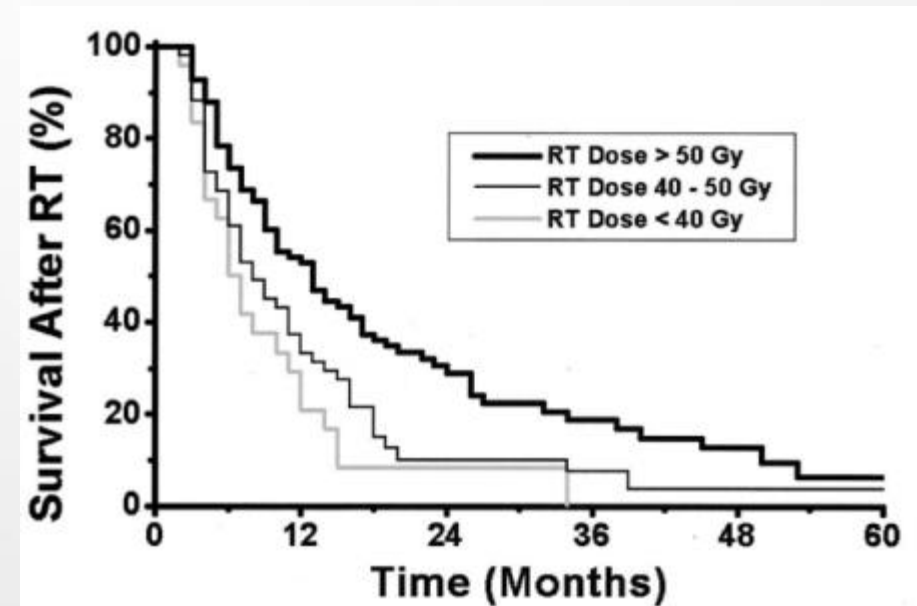
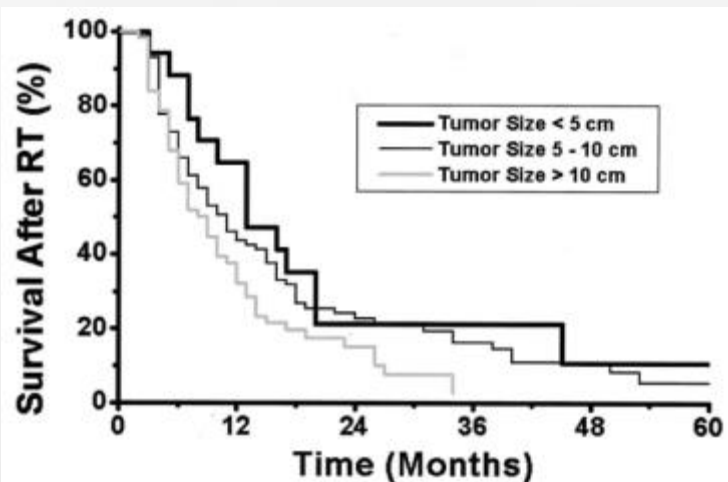
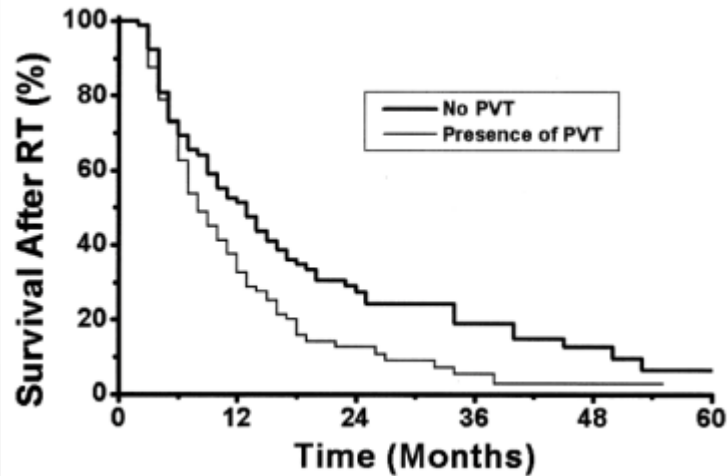
CLINICAL RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS IN RADIOTHERAPY FOR UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A RETROSPECTIVE STUDY OF 158 PATIENTS

JINSIL SEONG, M.D.,* HEE CHUL PARK, M.D.,* KWANG HYUB HAN, M.D.,[†] AND
CHAE YOON CHON, M.D.[†]

- 158 pacientes receberam RT entre 1992 e 2000
 - 107 pacientes RT+ TACE
 - 51 resgate com RT após falha de TACE
 - Dose mediana= 48,2 Gy + 7,9 Gy em fx= 1,8 Gy
- Seguimento mediano 21,6 m pós diagnóstico e 14,6 m pós RT
 - OS 2 anos e 5 anos de 30% e 9%
 - Análise univariada= tamanho, trombose, dose de RT
 - Análise multivariada=dose de RT

CLINICAL RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS IN RADIOTHERAPY FOR UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A RETROSPECTIVE STUDY OF 158 PATIENTS

JINSIL SEONG, M.D.,* HEE CHUL PARK, M.D.,* KWANG HYUB HAN, M.D.,[†] AND
CHAE YOON CHON, M.D.[†]



Ensaaios de SBRT em HCC

Author/yr	Lesions	Dose-fractionation	Median follow-up (m)	Local control (%) 1, 2 years	Survival (%) 1, 2 years
Mendez-Romero/'06	5 CPC A, 2 CPC B, 1 w/o cirrhosis 11 lesions	5 Gy x 5 or 10-12.5 Gy x 3	12.9	75% at 22 mo	75%, 40%
Tse/'08	21 CPC A	36 Gy (24-54 Gy) in 6 fx	17.6	65% @ 1yr	48% @ 1yr
Cardenes/'10	6 CPC A, 11 CPC B	12-16 Gy x 3, 8 Gy x 3	24	100%	75%, 60%
Lasley/'12	36 CPC A/ 21 CPC B	48Gy in 3 or 40Gy in 5 fx		87%/85% @ 2yr	81%/35% @ 2 yrs
Dawson/'13	102 CPC A	24Gy - 54Gy in 6	31	87% @ 1yr	Median Survival = 17 mo

RTOG 1112

RANDOMIZED PHASE III STUDY OF SORAFENIB VERSUS STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOLLOWED BY SORAFENIB IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

- Tamanho da amostra= 368 pts
- Desfecho primário= aumento da OS

R E G I S T R A T I O N	S T R A T I F Y	Vascular involvement (IVC, main portal vein/right or left main branch portal vein vs. other vascular involvement vs. none)	R A N D O M I Z E	<u>Arm 1</u> Daily sorafenib
		Hepatitis B vs. C vs. other North American site vs. Non-North American site HCC volume/liver volume (<10% vs. 10-40 vs. >40%)		<u>Arm 2</u> SBRT alone (27.5 Gy – 50 Gy in 5 fractions) Followed by Sorafenib alone daily

Colangiocarcinoma

- 150.000 casos de câncer colorretal diagnosticados anualmente
- 50% desenvolverão metástases
- Cirurgia é o "Padrão Ouro"
 - Sobrevida em 5 anos de ~50%
- Cerca de 15% das metástases hepáticas são ressecáveis
- Quimioterapia
 - 12- 24 meses de sobrevida mediana
 - Sobrevida em 5 anos (histórica) < 5%
- Alternativas de Tratamento
 - RFA
 - Quimioterapia intraarterial
 - SAbR

Complicações da RT

- Radiation Induced Liver Disease (RILD)
- Síndrome clínica
 - Fadiga
 - Aumento de enzimas hepáticas (Fosfatase alcalina)
 - Hepatomegalia anictérica “tenra”
 - Ascite
- Mudanças patológicas
 - Hiperemia aguda
 - Doença veno-oclusiva
 - Oclusão venosa central
 - Atrofia de hepatócitos

Metástases Hepáticas

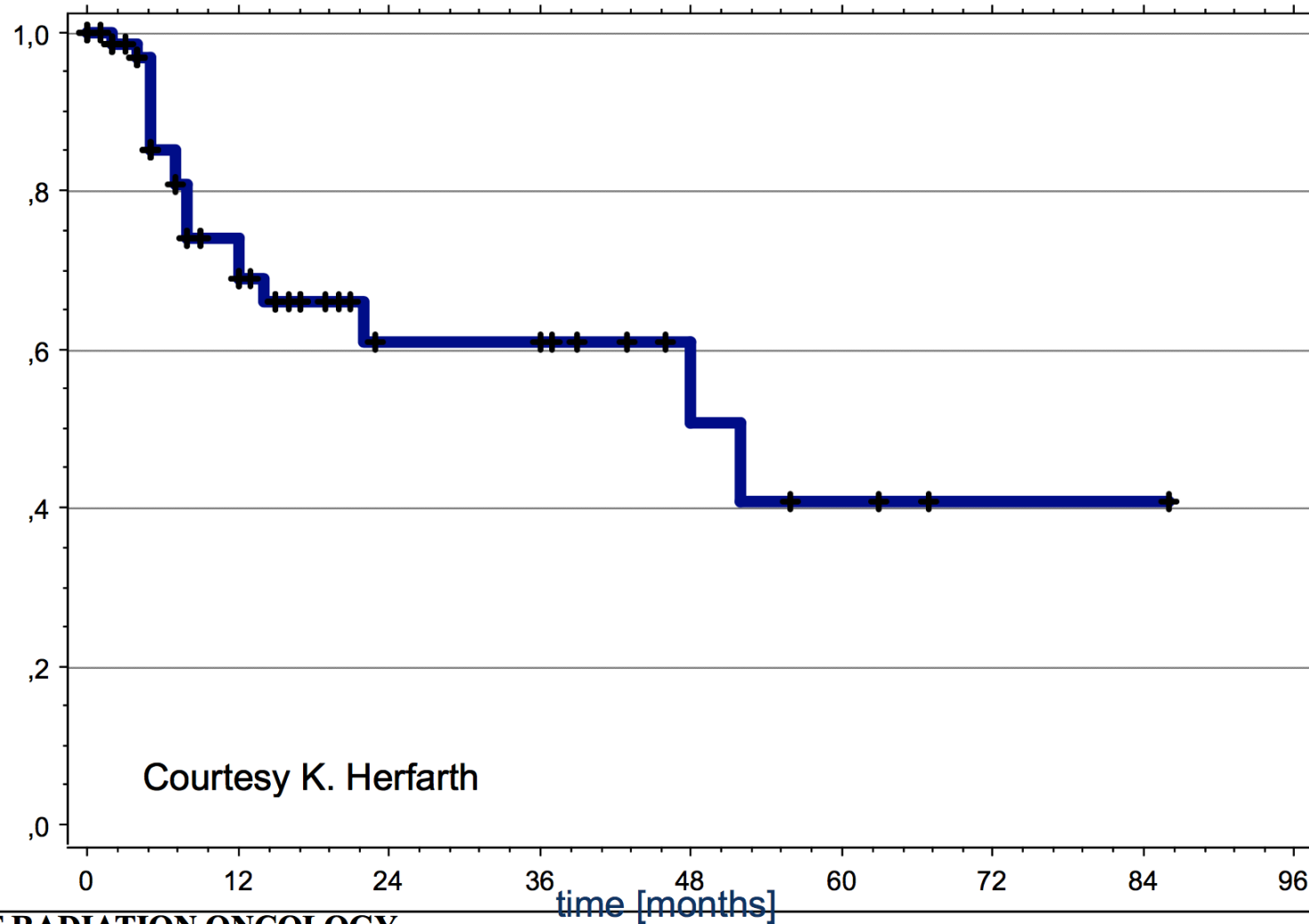
- 150.000 casos de câncer colorretal diagnosticados anualmente
- 50% desenvolverão metástases
- Cirurgia é o "Padrão Ouro"
 - Sobrevida em 5 anos de ~50%
- Cerca de 15% das metástases hepáticas são ressecáveis
- Quimioterapia
 - 12- 24 meses de sobrevida mediana
 - Sobrevida em 5 anos (histórica) < 5%
- Alternativas de Tratamento
 - RFA
 - Quimioterapia intraarterial
 - SAbR

University of Heidelberg- Fase I

- SAbR em dose única na dose de 12-26 Gy
- 60 tumores em 37 pacientes
- Controle local em 18 meses de 81%

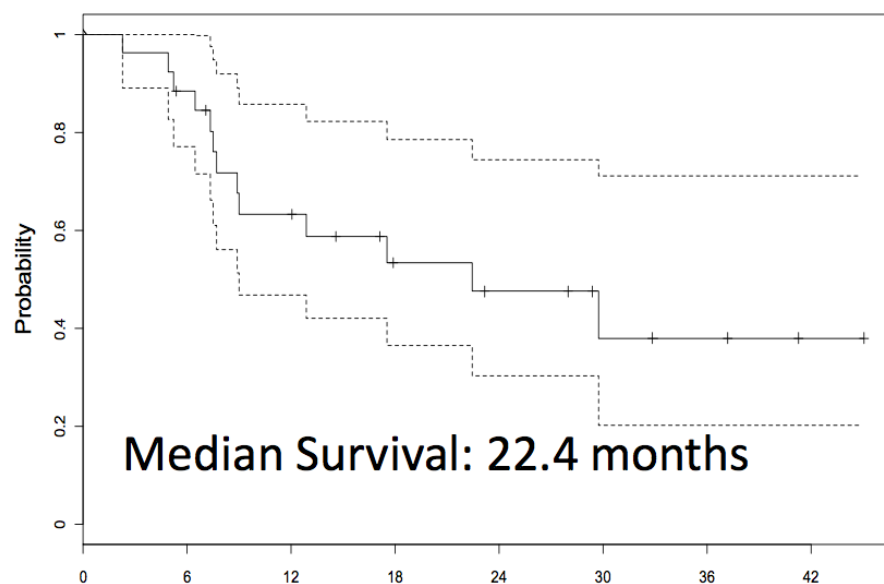
University of Heidelberg- Fase I

Local Tumor Control Probability

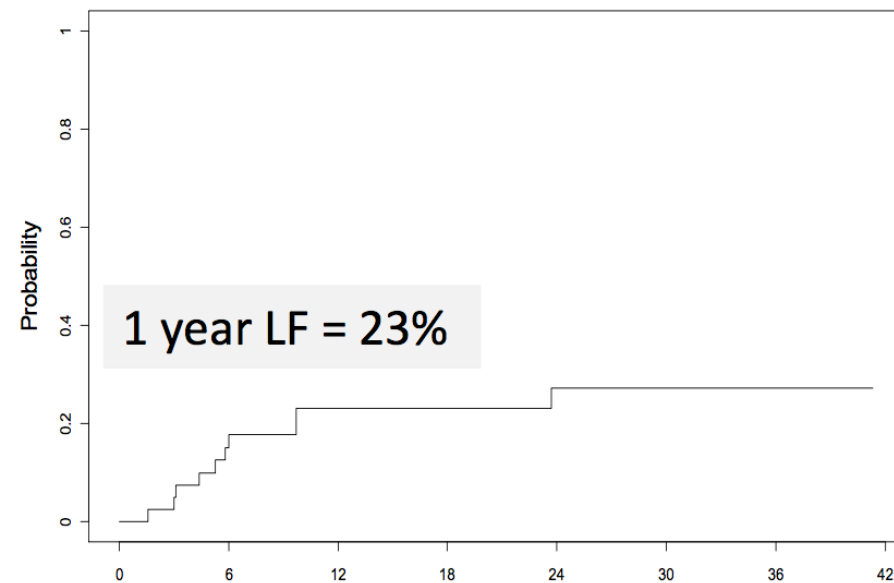


SAbR em Dose Única

Median Follow-up = 14 mos



Overall Survival



Cumulative Incidence of LF

Goodman KA, *et al.*, IJROBP, 2010

SAbR Hipofracionada

- 36 a 60 Gy em 3 frações
- 47 pacientes com 56 lesões
 - Volume mediano 15 cm³
 - Gating respiratório
 - Constraint de 700 cm³ recebendo menos que 15 Gy
- Controle local em 2 anos de 92%
- Toxicidade G3 ou superior inferior a 2%

SAbR em Tumores Hepáticos

- Controle da Movimentação
 - Essencial, uma vez que região superior está em contato com diafragma
 - Pouca deformação do órgão em si
 - Breath hold, gating, tracking

SAbR em Tumores Hepáticos

- Fígado Normal
 - Fígado sub GTV
- MinIP + RM em T2
- Dose
 - 3x 20 Gy em tumores longe de alças e hilo
 - 5x 10- 12 Gy para outros tumores

SAbR em Tumores do Pâncreas

SAbR em Tumores do Pâncreas

- Ressecção cirúrgica pode prolongar vida em casos selecionados e é a única modalidade terapêutica com possibilidade de erradicar a doença
- 10-15% dos pacientes são candidatos a ressecção
- Pacientes operados e N0= 24% de sobrevida em 5 anos
- Após ressecção são comuns recidivas locais e sistêmicas

Radioterapia Convencional

- QT+ RT convencional
 - 46% de progressão local com ou sem progressão à distância
 - 17% apenas com progressão local
 - Necessidade de melhora de terapia focal

SAbR em Tumores do Pâncreas

- Diversas séries na literatura
- Melhora na administração de radiação com maior conformalidade e menos tecido sadios recebendo altas doses
- Melhor controle local
- Otimização da associação com tratamento sistêmico devido hipofracionamento
- Melhores desfechos quando há a associação sequencial com quimioterapia

Beth Israel

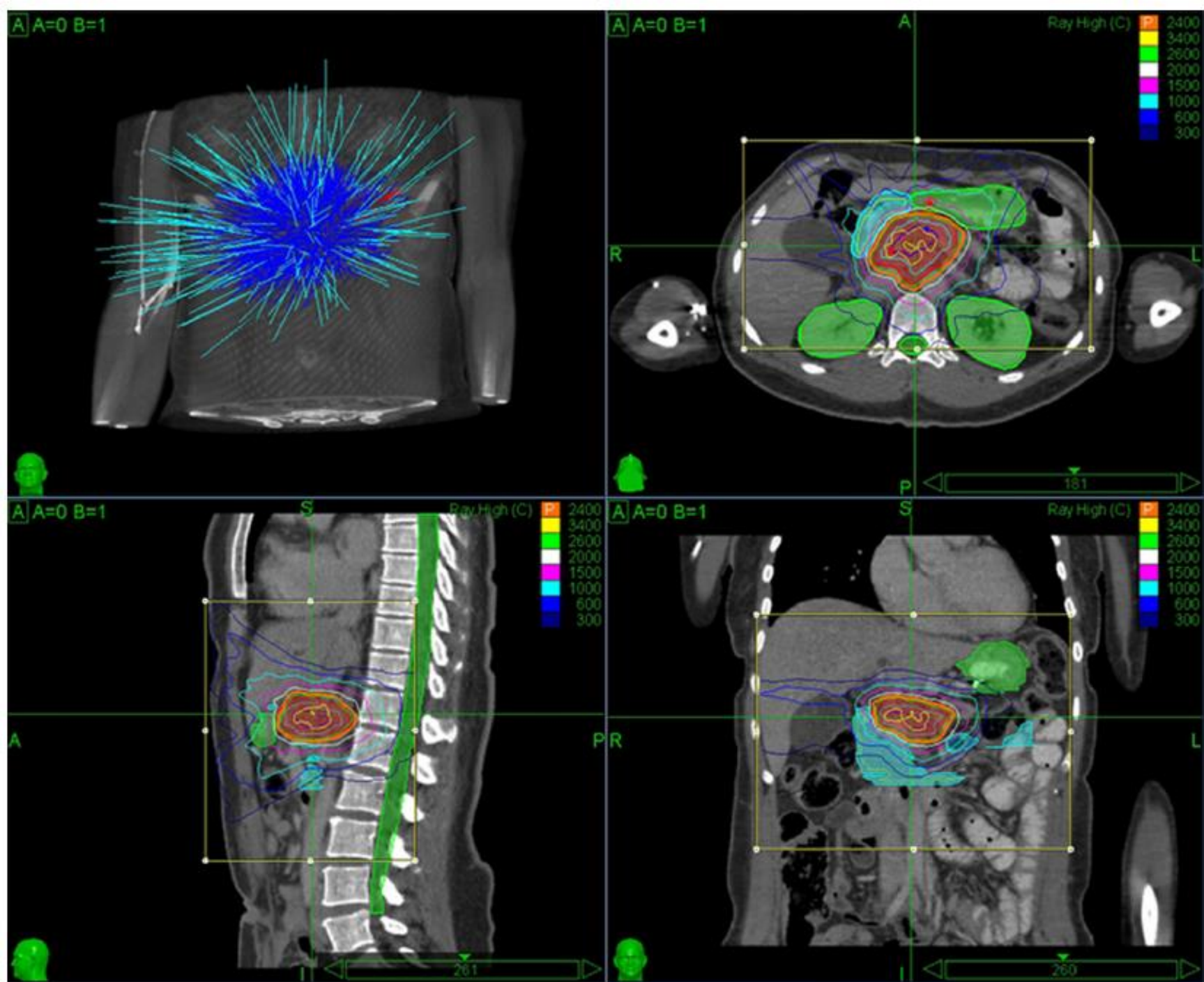
CLINICAL INVESTIGATION

INDUCTION GEMCITABINE AND STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED NONMETASTATIC PANCREAS CANCER

ANAND MAHADEVAN, M.D.,* REBECCA MIKSAD, M.D., M.P.H.,[†] MICHAEL GOLDSTEIN, M.D.,[†]
RYAN SULLIVAN, M.D.,[†] ANDREA BULLOCK, M.D.,[†] ELIZABETH BUCHBINDER, M.D.,[†]
DOUGLAS PLESKOW, M.D.,[‡] MANDEEP SAWHNEY, M.D.,[‡] TARA KENT, M.D.,[¶] CHARLES VOLLMER, M.D.,[¶]
AND MARK CALLERY, M.D.[¶]

Departments of *Radiation Oncology, [†]Medical Oncology, [‡]Interventional Gastroenterology, and [¶]Surgery, Beth Israel Deaconess
Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

- 3x 8 Gy ou 3x 10 Gy ou 3x 12 Gy
- Controle local 78% em 2 anos



Phase 2 Multi-institutional Trial Evaluating Gemcitabine and Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Locally Advanced Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma

Joseph M. Herman, MD¹; Daniel T. Chang, MD²; Karyn A. Goodman, MD³; Avani S. Dholakia, MD¹; Siva P. Raman, MD⁴; Amy Hacker-Prietz, PA-C¹; Christine A. Iacobuzio-Donahue, MD⁵; Mary E. Griffith, RN¹; Timothy M. Pawlik, MD⁶; Jonathan S. Pai, BA²; Eileen O'Reilly, MD⁷; George A. Fisher, MD⁸; Aaron T. Wild, MD¹; Lauren M. Rosati, BS¹; Lei Zheng, MD⁹; Christopher L. Wolfgang, MD⁶; Daniel A. Laheru, MD⁹; Laurie A. Columbo, RN²; Elizabeth A. Sugar, PhD¹⁰; and Albert C. Koong, MD, PhD²

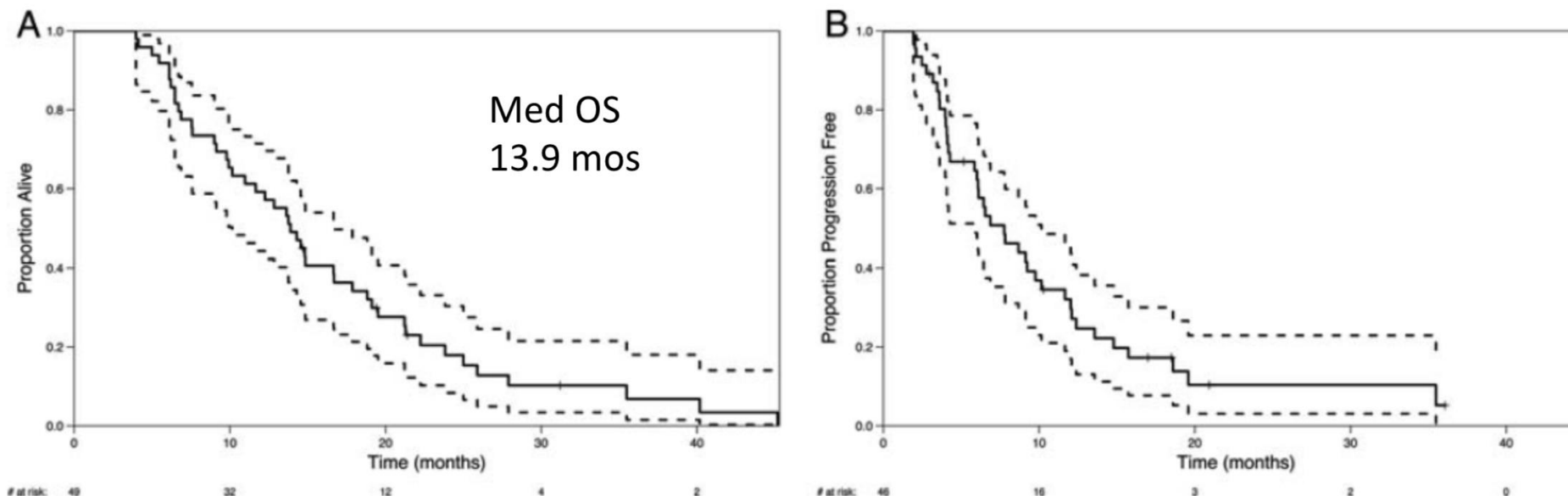
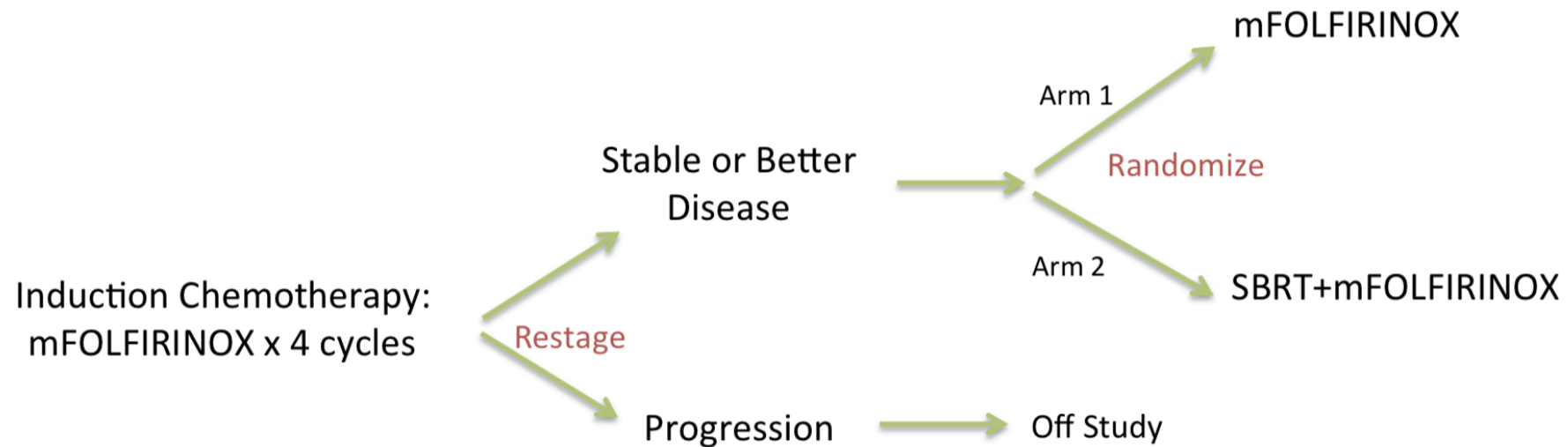


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of the survival function for (A) overall survival and (B) progression-free survival are shown. The 95% confidence intervals are included as dotted lines.

Current Study: Pancreatic Cancer Research Study (PanCRS)



Participating Institutions:

Stanford, Johns Hopkins, UCSF, UCLA, Loyola, PMH, Duke, UTSW, MUSC, Swedish

Quando utilizar?

- Controverso!
 - Tumores borderline para ressecabilidade
 - QT vs RT Fx Convencional + QT vs QT-> SAbR

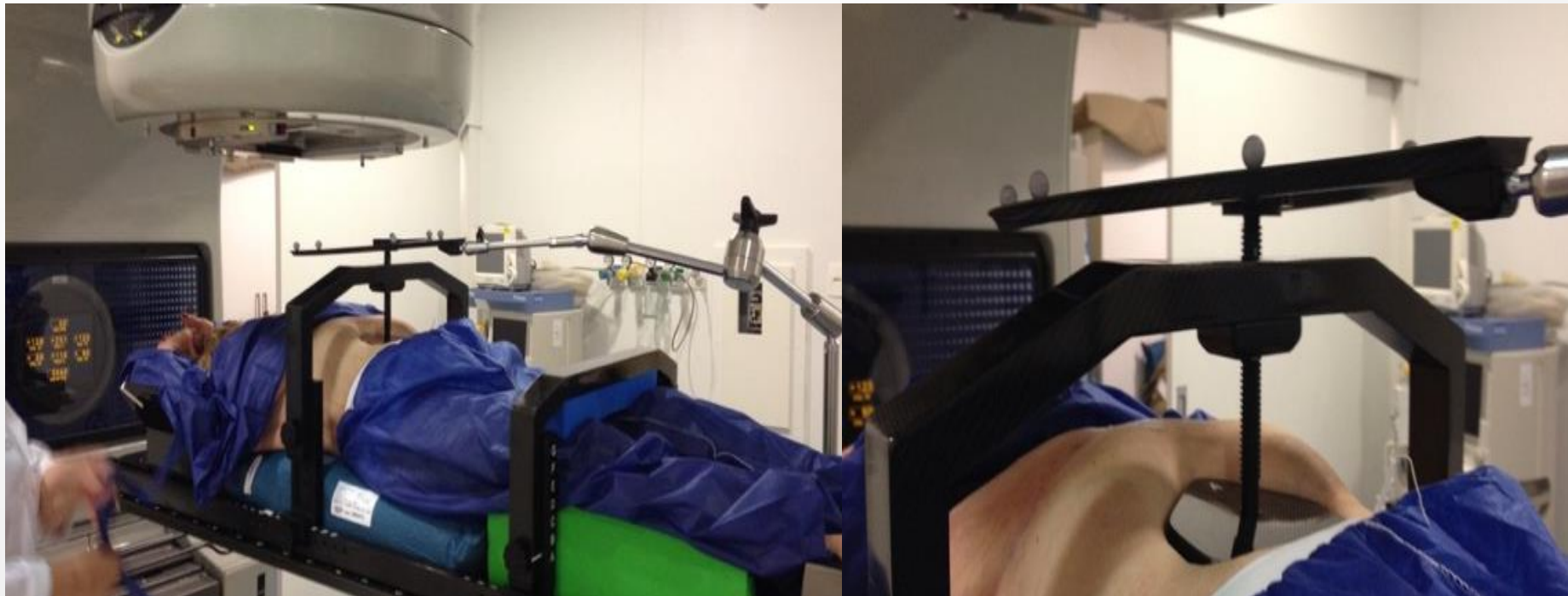
Simulação

SAbR Fígado e Pâncreas

Imobilização



Imobilização



Posicionamento

- Ideal
- Fiduciais
 - Perilesional
 - Ao menos 3
 - Sete dias para fixação
- Exames complementares
 - Ressonância Magnética
 - PET-CT 4D em pâncreas (se possível simular assim)

Posicionamento

- Ideal
 - DDH
 - Rampa de Estereotaxia
 - Manejo Respiratório
 - 4D CT
 - Compressão abdominal
 - Breath hold
 - Gating
 - Tracking

Órgãos de Risco e Doses de Tolerância

- Fígado
- Duodeno
- Estômago
- Intestino Grosso
- Intestino Delgado
- Coração
- Costelas

Órgãos de Risco e Doses de Tolerância

Table 2 Organ at risk constraints in various prospective trials depending on their fractionation schemes^[10,15,19,21,28-29,31]

Normal Liver (Liver- CTV- RFA cavities)	D30% = 6-12 Gy, D50% = 4-7 Gy	V _{15 Gy} < 700 mL	30% < 21 Gy, 50% < 15 Gy	V _{15 Gy} < 700 mL	V _{15 Gy} < 700 mL	V _{5 Gy} ≤ 700 mL, Dmean < 15 Gy	V _{15 Gy} < 700 mL	V _{21 Gy} < 700 mL
Stomach	Dmax ≤ 12 Gy	NA	D _{5 mL} < 21 Gy	Dmax ≤ 30 Gy	D _{1 mL} < 21 Gy	Dmax < 30 Gy; D _{5 mL} < 22.5 Gy	V _{21 Gy} < 1 %	Dmax ≤ 32 Gy, D _{10 mL} < 28 Gy
Bowel	Small bowel Dmax ≤ 35 Gy	D < 5% volume < 20 Gy	D _{5 mL} < 21 Gy	Dmax ≤ 30 Gy	D _{1 mL} < 21 Gy	Dmax < 30 Gy	Duodenum, small bowel V _{21 Gy} < 1 %	Duodenum: Dmax ≤ 32 Gy; D _{5 mL} < 18 Gy Jejunum/ileum: Dmax ≤ 35 Gy, D _{5 mL} ≤ 19.5 Gy Colon: ≤ 38 Gy, D _{20 mL} ≤ 25 Gy
Esophagus	Dmax ≤ 14 Gy	NA	D _{5 mL} < 21 Gy	NA	D _{1 mL} < 21 Gy	NA	V _{21 Gy} < 1 %	Dmax ≤ 35 Gy, D _{5 mL} < 27.5 Gy
Kidney	NA	75% volume of each kidney < 5 Gy	NA	Total kidney D35% < 15 Gy	Total kidney D35% < 15 Gy	NA	V _{15 Gy} < 35% for both kidneys	Renal hilum/vascular trunk < 2/3 ≤ 23 Gy Renal cortex (right and left): 200 mL < 17.5 Gy (3.5 Gy/fraction)
Spinal cord	NA	Dmax < 12 Gy	NA	Dmax ≤ 18 Gy	Dmax < 18 Gy	Dmax ≤ 20 Gy	D _{0.1 cm³} < 18 Gy	Dmax ≤ 30 Gy, D _{0.25 mL} < 22.5 Gy
Heart/ pericardium	NA	NA	D _{5 mL} < 21 Gy	NA	D _{1 mL} < 30 Gy	NA	V _{30 Gy} < 1 %	Dmax ≤ 38 Gy, D _{15 mL} < 32 Gy
Skin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Dmax ≤ 32 Gy, D _{10 mL} < 30 Gy
Great vessels	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Dmax ≤ 53 Gy, D _{10 mL} < 47 Gy
Chest wall	NA	NA	NA	NA	NA	NA	D _{30 cm³} < 30 Gy	NA

Órgãos de Risco e Doses de Tolerância

Recommended OARs dose constraints for liver SBRT in 3 fractions

Organ	Dose-volume limits
Healthy liver (total liver volume minus cumulative GTV)	$>700 \text{ cm}^3$ at $<15 \text{ Gy}$
Spinal cord	$D 1 \text{ cm}^3 <18 \text{ Gy}$
Kidneys (R + L)	$V15 \text{ Gy} <35\%$
Stomach, duodenum, small intestine	$D 3 \text{ cm}^3 <21 \text{ Gy}$
Heart	$D 1 \text{ cm}^3 <30 \text{ Gy}$
Rib	$D 30 \text{ cm}^3 <30 \text{ Gy}$

Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy

Erqi L. Pollom, MD,¹ Alexander L. Chin, MD, MBA,¹ Maximilian Diehn, MD, PhD, Billy W. Loo, Jr, MD, PhD, and Daniel T. Chang, MD

Seminars in
**RADIATION
ONCOLOGY**

Table 3 Proposed Modified Dose Constraints

Site	University of Texas Southwestern/Timmerman Proposed Constraints	End Point	Proposed Modified Dose Constraints
Liver—noncirrhotic	$\geq 700 \text{ cm}^3$ of uninvolved liver $D_{\text{max}} < 9.1 \text{ Gy}$ (1 fraction), $< 17.1 \text{ Gy}$ (3 fractions), and $< 21 \text{ Gy}$ (5 fractions)	Basic liver function (grade 3 or higher)	$\geq 700 \text{ cm}^3$ of uninvolved liver $< 15 \text{ Gy}$ (3 fractions) $\geq 700 \text{ cm}^3$ of uninvolved liver $< 21 \text{ Gy}$ (5 fractions)
Liver—cirrhotic	$\geq 700 \text{ cm}^3$ of uninvolved liver $D_{\text{max}} < 9.1 \text{ Gy}$ (1 fraction), $< 17.1 \text{ Gy}$ (3 fractions), and $< 21 \text{ Gy}$ (5 fractions)	Basic liver function (grade 3 or higher)	Child-Pugh Class A: $\geq 700 \text{ cm}^3$ of uninvolved liver $< 15 \text{ Gy}$ (in 3 or 5 fractions) Mean liver dose $< 15 \text{ Gy}$ (in 3 or 5 fractions) Child-Pugh Class B: $\geq 700 \text{ cm}^3$ of uninvolved liver $< 15 \text{ Gy}$ (5 fractions) $\geq 500 \text{ cm}^3$ of uninvolved liver $< 7 \text{ Gy}$ (5 fractions) Mean liver dose $< 10 \text{ Gy}$ (in 5 fractions)
Central liver	n/a	Hepatobiliary toxicity (grade 3 or higher)	$V_{26} < 40 \text{ cm}^3$ (in 5 fractions) $V_{21} < 37 \text{ cm}^3$ (in 5 fractions) Mean dose $< 19 \text{ Gy}$ (in 5 fractions)
Duodenum	$D_{\text{max}} < 24 \text{ Gy}$ (3 fractions) $V_{15} < 5$ (3 fractions) $D_{\text{max}} < 32 \text{ Gy}$ (5 fractions) $V_{16.2} < 5$ (5 fractions)	Ulcer, bleeding, perforation (grade 3 or higher)	$D_1 \text{ cm}^3 < 30 \text{ Gy}$ (3 fractions) $D_1 \text{ cm}^3 < 35 \text{ Gy}$ (5 fractions)
Small bowel	$D_{\text{max}} < 27 \text{ Gy}$ (3 fractions) $V_{18} < 5$ (3 fractions) $D_{\text{max}} < 35 \text{ Gy}$ (5 fractions) $V_{19.5} < 5$ (5 fractions)	Ulcer, bleeding, perforation (grade 3 or higher)	$D_2 \text{ cm}^3 < 24.5 \text{ Gy}$ (3 fractions) $D_5 \text{ cm}^3 < 21 \text{ Gy}$ (3 fractions) $D_2 \text{ cm}^3 < 30 \text{ Gy}$ (5 fractions) $D_5 \text{ cm}^3 < 25 \text{ Gy}$ (5 fractions)
Lung	$\geq 1000 \text{ cm}^3$ of uninvolved lung $< 13.5 \text{ Gy}$ (5 fractions)	Pneumonitis (grade 3 or higher)	$V_{20} < 10\%$ (4 fractions) $iV_{30} < 15\%$ (4 fractions) $\text{MLD} \leq 6 \text{ Gy}$ (4 fractions)
Trachea and mainstem bronchi	$D_{\text{max}} < 38 \text{ Gy}$ and $V_{18} < 4 \text{ cm}^3$ (5 fractions)	Stenosis/fistula (grade 3 or higher)	$D_{\text{max}} < 52.5 \text{ Gy}$ (4-5 fractions) $V_{33.5} < 4 \text{ cm}^3$ (4-5 fractions) with attention to achieving steep dose gradient across airway
Great vessels	$D_{\text{max}} < 53 \text{ Gy}$ and $V_{47} < 10 \text{ cm}^3$ (5 fractions)	Aneurysm (grade 3 or higher)	$D_{\text{max}} < 52.5 \text{ Gy}$ (4-5 fractions) to pulmonary artery $D_{\text{max}} < 60 \text{ Gy}$ (4-5 fractions) to aorta
Esophagus	$D_{\text{max}} < 35 \text{ Gy}$ and $V_{27.5} < 5 \text{ cm}^3$ (5 fractions)	Stenosis/fistula (grade 3 or higher)	For grade 2 esophagitis (preferable): $D_{\text{max}} < 27 \text{ Gy}$ (3 fractions) $D_{\text{max}} < 35 \text{ Gy}$ (5 fractions) For grade ≥ 3 esophagitis: $D_2 \text{ cm}^3 < 14 \text{ Gy}$ (in 1 fraction) $D_{\text{max}} < 50 \text{ Gy}$ (in 5 fractions)

Abbreviations: D_{max} , maximum dose to 0.03 cm^3 ; $D_x \text{ cm}^3$, maximum dose to x cubic centimeter; iV_x , volume of ipsilateral organ receiving at least $x \text{ Gy}$; n/a, not applicable; V_x , volume receiving at least $x \text{ Gy}$.

Dúvidas e trocas de idéias?

icaro.carvalho@einstein.br