

DLGCG's Rekommandationer for Udførelse af

STEREOTAKTISK STRÅLEBEHANDLING AF TUMORER I LEVEREN

2018

Udarbejdet af radioterapiudvalget under DLGCG bestående af:

Esben Worm, fysiker; Signe Risum, læge; Britta Weber, læge; Mette van Overeem Felter, læge; Mirjana Josipovic, fysiker; Hanna Mortensen, læge; Gerda Elisabeth Villadsen, læge; Kirsten Vistesén, læge; Per Poulsen, fysiker; Søren Agergaard, fysiker; Uffe Bernchou, fysiker.

STRÅLEBEHANDLING

I det følgende beskrives først indikationen for strålebehandling, og hvad der ønskes bestrålet. Derefter teknik, risikorganer samt de hyppigste bivirkninger/senskader ved behandlingen.

Retningslinjerne er udarbejdet under hensyntagen til ICRU62 & ICRU83 (1, 2)

GTV = Gross tumor volume, dvs. al makroskopisk tumorvæv

CTV = Clinical target volume = GTV + margin = makroskopisk tumorvæv + subklinisk sygdom

PTV = Planning target volume = CTV + margin = geometrisk volumen som sikrer, at den ordinerede dosis leveres til CTV.

PRV = Planning organ at risk volume = margin omkring risikorgan som sikrer, at dosis til organet ikke bliver for høj.

PTV og PRV marginer tager hensyn til de geometriske usikkerheder som organbevægelse og opstillingsusikkerheder.

PTV og PRV marginer er centerspecifikke.

STEREOTAKTISK STRÅLEBEHANDLING AF TUMORER I LEVEREN (SBRT)

SBRT benyttes til behandling af både primær leverkræft (HCC), metastaser i leveren, samt i udvalgte tilfælde til patienter med cholangiocarcinom. For både primær HCC og metastaser forventes der 1 års lokal tumor kontrol i 80 - 90% af tilfældene (3, 4), mens 2 års overlevelsen (OS) typisk ligger mellem 40 - 80% (3, 5, 6). For patienter med cholangiocarcinom er prognosen dårlig med en median OS på ca 7-10 måneder (7). HCC er en strålefølsom tumor, hvor der ses god lokal kontrol efter 70-80 Gy i BED₁₀. Der gives i DK 48 Gy fordelt over 3 fraktioner til HCC. For god lokal kontrol af kolorektale metastaser er det nødvendigt med en højere dosis og derfor gives i DK minimum 56,25Gy og gerne 67,5 Gy fordelt over 3 fraktioner. For cholangiocarcinom er risikorganer ofte den dosisbegrænsende faktor. Ved god beliggenhed intrahepatisk kan der gives en dosis på 54 Gy over 6 fraktioner. Dosis reduceres til 48 Gy over 6 fraktioner ved tumorer i porta hepatis eller ved extrahepatiske tumorer.

Indikationer:

-HCC: Max tumorstørrelse 5 cm, Child Pugh A, tumorer beliggende mere end 1,5 cm fra tarm og ventrikel

-Metastaser: Max 4 tumorer (Max størrelse bestemmes af om dosistolerancer til normalvæv kan overholdes), tumorer beliggende mere end 1,5 cm fra tarm og ventrikel.

Cholangiocarcinom: Tumorer beliggende mere end 1,5 cm fra tarm og ventrikel. Max tumorstørrelse 5 cm.

Behandlingsteknik

Fiksering: Patienten behandles typisk med armene fikseret over hovedet.

Planlægnings-skanning:

4DCT baseret planlægning, alternativt holdt åndedræt (fx dyb inspiration eller exhale) eller gating teknik (8). 4D scanning bruges til at vurdere tumorbevægelse og definition af GTV via f.eks. midtventilationsfasen, midtposition, Maximum Intensity Projection (MIP) eller lignende metoder. Der kan med fordel foretages supplerende CT i holdt åndedræt for at have en scanning med minimale bevægelsesartefakter som hjælp til indtegnning. Ved behandling i holdt åndedræt eller med gating teknik kan scanning i holdt åndedræt udgøre primær-scanning og er 4DCT scanning er ikke påkrævet. Man kan med fordel anvende gentagne CT scanninger i holdt åndedræt til at verificere reproducerbarhed inden behandling i holdt åndedræt. Der anvendes i.v.-kontrast på mindst én CT scanning. Typisk times i.v. kontrast til den venøse fase (metastaser) eller til både arteriel og venøs fase (primær HCC) (9). CT

snittykkelse henover tumorområdet bør være højst 3 mm. MR kan benyttes som hjælperedskab til GTV indtegnings (10) og bør benyttes ved behandlinger ved MR-linac.

Planlægning: Der skal anvendes moderne dosisberegningsskemaer (fx Monte Carlo, Acuros, AAA, Collapsed Cone eller tilsvarende). Der kan anvendes multiple statiske felter, IMRT, VMAT, co-planar eller non co-planar teknik. Direkte opponerende felter bør undgås.

Energi: Fotoner 6-18 MV. Der kan anvendes flattening filter free behandling.

Target-inddækning: Der sigtes mod en inhomogen dosisfordeling med stejle dosisgradienter udenfor GTV i henhold til den nordiske SBRT praksis for at minimere dosis til omkringliggende normalvæv (11-13). I udgangspunktet skal PTV være dækket af 67% isodose-kurven (PTV D99 > 67%) relativt til ordineret GTV dosis. GTV skal være dækket af 95% isodose-kurven (GTV D99 > 95%). De enkelte snit ses igennem for at sikre target-inddækning. I tilfælde af kompromitteret nærliggende normalvæv, kan der gås på kompromis med dækningskrav til PTV og GTV.

Fraktionering:

Der er ikke international konsensus om dosis og fraktionering. Nedenstående dosis og fraktionerings-rekommandationer er baseret på international (3, 4) og lokalt opbygget erfaring (7, 14).

Til primær HCC ordineres der 48 Gy fordelt over 3 fraktioner. Til metastaser ordineres der i udgangspunktet 56,25 Gy fordelt over 3 fraktioner. Såfremt dosis-tolerancer til omkringliggende normalvæv respekteres, kan der for metastasers vedkommende eskaleres til 60,25 Gy eller 67,5 Gy fordelt over 3 fraktioner. Alternativt benyttes en inhomogen strategi, hvor der ordineres 67,5 Gy og inddækningskrav til PTV og GTV forsøges overholdt, men hvor der kan gås på kompromis i nogle områder af PTV og GTV for at respektere dosis-tolerancer til normalvæv. Såfremt dosis-tolerancer til normalvæv ikke kan overholdes, kan der ligeledes benyttes blødere fraktioneringstrin på 54 Gy eller 48 Gy fordelt over 6 fraktioner. For cholangiocarcinomer anvendes ligeledes 54 Gy eller 48 Gy fordelt over 6 fraktioner. For alle fraktionerings-regimer gælder, at der ikke gives behandling to dage i træk.

IGRT og markører: Valg af PTV og evt. PRV marginer skal understøttes af billedvejledningsprotokol. Der bør anvendes daglig billedvejledning. Til behandlinger vejledt af røntgebilleder / cone-beam CT kan der med fordel anvendes implanterede røntgensynlige markører (f.eks. guldmærker) som hjælp til billedvejlednings-proceduren (15-18). Markører implanteres mindst én dag før planlægnings-CT og anlægges så tæt på tumoren som muligt (f.eks. vejledt af CT eller ultralyd)(18, 19). Anlæggelse direkte i tumorvæv bør så vidt muligt undgås grundet risiko for tumor-seeding.

Target

GTV: Tumor defineret ud fra CT, evt med hjælp fra MR.

CTV: CTV = GTV.

PTV: CTV + institutionsspecifik margin med hensyntagen til udstyr og billedvejledning ved behandling.

Toksicitet

I de fleste tilfælde er der kun få bivirkninger til SBRT. Ved tumorer lokaliseret tæt ved huden / brystvæggen er der øget risiko for smerter samt costa frakturer. Ved tumorer lokaliseret tæt på duodenum/tyndtarm/ventrikel er der risiko for duodenitis og blødning og alle patienter med tumor nær tarm/ventrikel bør derfor sættes i profylaktisk behandling med tablet Pantoloc 40 mg x 1 i 3 mdr. efter SBRT. Der bør desuden foretages kontrol af levertal før behandling og regelmæssigt efter behandling.

Radioterapieudvalget i DLGCG opfordrer desuden til, at der prospektivt indsamles både kliniske og dosimetrisk data med henblik på at beskrive effekt, bivirkninger og livskvalitet efter lever stereotaksi.

Risiko organer: (A) Spinal cord eller spinal canal, (B) Liver, (C) Esophagus, (D) Heart, (E) Duodenum, (F) Stomach, (G1) Intestines eller (G2) Bowel bag, (H) Kidneys, (I) Skin/Chestwall, (J) Central hepatobiliary tract (K) Ribs

Potentielle akutte vævsreaktioner: Smerter i brystvæggen, kvalme, ulcus,

Potentielle senskader: Stråleinduceret leversygdom (RILD), costa-fraktur, abcesser, hepatic failure, gastrointestinal perforation / blødning, duodenitis, stenoser samt fistulering.

Dosisbegrænsninger til normalvæv:

Der er ikke international konsensus om dosisbegrænsninger. Nedenstående krav er baseret på international (20-23) og lokalt opbygget erfaring (14).

Hårde krav der vægter højere end target-dækning (hvis intet andet er angivet, er max dosis = dosis til volumet af en voxel):

(A) Spinal cord eller Spinal canal:

3 fraktioner: Max 18 Gy. PRV spinal cord max 18 Gy.

6 fraktioner: Max 23 Gy. PRV spinal cord max 23 Gy.

(B) Risk Liver (Liver fratrukket GTV), under forudsætning af normal lever-funktion:

Både 3 og 6 fraktioner: Minimum 700 cm³ under 15 Gy.

3 fraktioner: Max. mean dose 13 Gy for Primær HCC med Child Pugh A, max mean dose 15 Gy for metastaser og cholangiocarcinomer.

6 fraktioner: Max. mean dose 15 Gy for Primær HCC med Child Pugh A, max mean dose 20 Gy for metastaser og cholangiocarcinomer.

(C) Esophagus:

3 fraktioner: Max 1 cm³ over 21 Gy. PRV Esophagus max 1 cm³ 30 Gy.

6 fraktioner: Max 1 cm³ over 28 Gy. PRV Esophagus max 1 cm³ 36 Gy.

(D) Heart:

3 fraktioner: Max 1 cm³ over 21 Gy (1cm³ over 30 Gy efter individuel klinisk skøn).

6 fraktioner: Max 1 cm³ over 28 Gy (1cm³ over 36 Gy efter individuel klinisk skøn).

(E-F) Duodenum, Stomach:

3 fraktioner: Max 1 cm³ over 21 Gy. PRV'er max 1 cm³ 30 Gy.

6 fraktioner: Max 1 cm³ over 28 Gy. PRV'er max 1 cm³ 36 Gy.

(G1) Intestines eller (G2) Bowel bag:

Intestines:

3 fraktioner: Max 1 cm³ over 21 Gy. PRV'er max 1 cm³ 30 Gy.

6 fraktioner: Max 1 cm³ over 28 Gy. PRV'er max 1 cm³ 36 Gy.

Hvis Bowel bag indtegnes i stedet for Intestines:

3 fraktioner: Max 1 cm³ over 30 Gy og max 5 cm³ over 21 Gy.

6 fraktioner: Max 1 cm³ 36 Gy og max 5 cm³ over 25 Gy.

(H) Kidneys:

Både 3 og 6 fraktioner: Max. 50 % af højest doseret nyre over 15 Gy. V10 Gy < 40% til samlet nyrevolumen.

Hvis en-nyret patient eller mean dosis til den ene nyre > 10 Gy: Optimalt V10 < 10 % til resterende nyre.

(I) Skin/Chestwall (15mm bræmme indenfor Body-outline)

3 fraktioner: Max. 20 cm³ over 30 Gy.

6 fraktioner: Max. 20 cm³ over 36 Gy.

(J) Central hepatobiliary tract:

Der er sparsomme data på området. Det kan overvejes at indtegne 1.5cm margin omkring vena porta fra afgang af vena splenica til vena porta deler sig i højre og venstre gren (24). Anbefalingen er da:

3 fraktioner: Max 21 cm³ over 32 Gy

6 fraktioner: Max 21 cm³ over 40 Gy

Bløde krav som skal tilsigtes, såfremt det ikke kompromitterer target-dækning:

(K) Ribs:

3 fraktioner: Max. 1 cm³ over 35 Gy.

6 fraktioner: Max. 1 cm³ over 44 Gy.

REFERENCER

1. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU 2010
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62 (supplement to ICRU Report 50). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU; 1999.
3. McPartlin AJ, Dawson LA. Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer J* 2016;22:296-301.
4. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, *et al.* Radiotherapy for Liver Metastases: A Review of Evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1047-1057.
5. Aitken KL, Hawkins MA. Stereotactic body radiotherapy for liver metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:307-315.
6. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:190-197.
7. Kopek N, Holt MI, Hansen AT, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2010;94:47-52.
8. Brock KK, Dawson LA. Adaptive management of liver cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:107-115.
9. Helou J, Karotki A, Milot L, *et al.* 4DCT Simulation With Synchronized Contrast Injection in Liver SBRT Patients. *Technol Cancer Res Treat* 2015.
10. Romero AM, Verheij J, Dwarkasing RS, *et al.* Comparison of Macroscopic Pathology Measurements with Magnetic Resonance Imaging and Assessment of Microscopic Pathology Extension for Colorectal Liver Metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012;82:159-166.
11. Blomgren H, Lax I, Näslund I, *et al.* Stereotactic High Dose Fraction Radiation Therapy of Extracranial Tumors Using An Accelerator: Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34:861-870.
12. Lax I, Blomgren H, Naslund I, *et al.* Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994;33:677-683.
13. Craft D, Khan F, Young M, *et al.* The Price of Target Dose Uniformity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:913-914.
14. Fode MM, Hoyer M. Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. *Radiother Oncol* 2015;114:155-160.
15. Worm ES, Hoyer M, Hansen R, *et al.* A Prospective Cohort Study of Gated Stereotactic Liver Radiation Therapy Using Continuous Internal Electromagnetic Motion Monitoring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;In press.
16. Worm ES, Høyer M, Fledelius W, *et al.* Three-dimensional, Time-Resolved, Intrafraction Motion Monitoring Throughout Stereotactic Liver Radiation Therapy on a Conventional Linear Accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:190-197.
17. Worm ES, Høyer M, Fledelius W, *et al.* On-Line Use of Three-Dimensional Marker Trajectory Estimation From Cone-Beam Computed Tomography Projections for Precise Setup in Radiotherapy for Targets With Respiratory Motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e145-e151.
18. Seppenwoolde Y, Wunderink W, Wunderink-van Veen SR, *et al.* Treatment precision of image-guided liver SBRT using implanted fiducial markers depends on marker-tumour distance. *Phys Med Biol* 2011;56:5445-5468.
19. Worm ES, Bertholet J, Hoyer M, *et al.* Fiducial marker guided stereotactic liver radiotherapy: Is a time delay between marker implantation and planning CT needed? *Radiother Oncol* 2016;121:75-78.
20. Miften M, Vinogradskiy Y, Moiseenko V, *et al.* Radiation Dose-Volume Effects for Liver SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;In press.
21. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, *et al.* Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:94-100.
22. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, *et al.* Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010;37:4078-4101.
23. Pollom EL, Chin AL, Diehn M, *et al.* Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2017;27:197-208.
24. D.A.S. Toesca, E. Osmundson, J. Shaffer *et al.* Hepatobiliary Toxicity Association With Central Biliary Tract Dose After Stereotactic Body Radiation Therapy: An Expanded Analysis