Maksa- ja lisämunuaismetastaasien stereotaktinen sädehoito

Ayl Tuija Wigren
Tays, sädehoito

Oliogometastasointi

Paikallishoito systeeemihoidon ohella

- Välivaihe lokoregionaalisen ja disseminoituneen taudin välilllä
- Metastaasin lokaalikontrollilla saattaa olla myös vaikutusta taudin kulkuun

Metastaasiin tähtäävä hoito voi parantaa ennustetta

- Kolorektaalisyövissä maksametastastaasikirurgia tuottaa 5-v elossaolon 25-60%, radiotaajuushoito (RFA) 25%
- Etua pelkkään systeemihoitoon verrattuna
  - systeemihoito + RFA vs pelkkä systeemihoito PFS 17kk vs 10kk

Hellman & Weischelbaum J Clin Oncol 1995, Dawood et al. Eur J Cancer 2009, Ruers et al. J Clin Oncol 2010

Tays

SBRT käyttö metastaasien hoidossa

Teknologia tuonut sädehoidolle uusia mahdollisuuksia

- Aiemmin metastaattisessa taudissa sädehoidon käyttö täysin palliatiivista – nyt tavoitteena lokaalikontrolli

Sädehoidettavia kohteita pitää olla rajallinen lukumäärä

- 1-3 metastaasia 1-3 elimessä
  - määrän ja koon kasvaessa okkultin taudin riski suurempi
- Useampia kohteita voidaan hoitaa samanaikaisesti

Oligometastaattista taudin kulkua voi ennustaa

- Pitkä latenssi (>12kk) primaarituumorin hoidosta
  - Tauti metastasoinnin suhteen stabiili >4kk tilanteen toteamisesta
  - Molekyylimarkkereilla
  - metastaasissa todettu mRNA-200c yliekspressio ennustaa disseminaatiota

Tree et al. Lancet Oncol 2013, Salama et al. Nat Rew Clin Oncol 2012 , Lussier et al. PLoS One 2011

Tays

SBRT käyttö metastaasien hoidossa

SBRT kaikkiin näkyviin metastaaseihin parantaa tautikontrollia

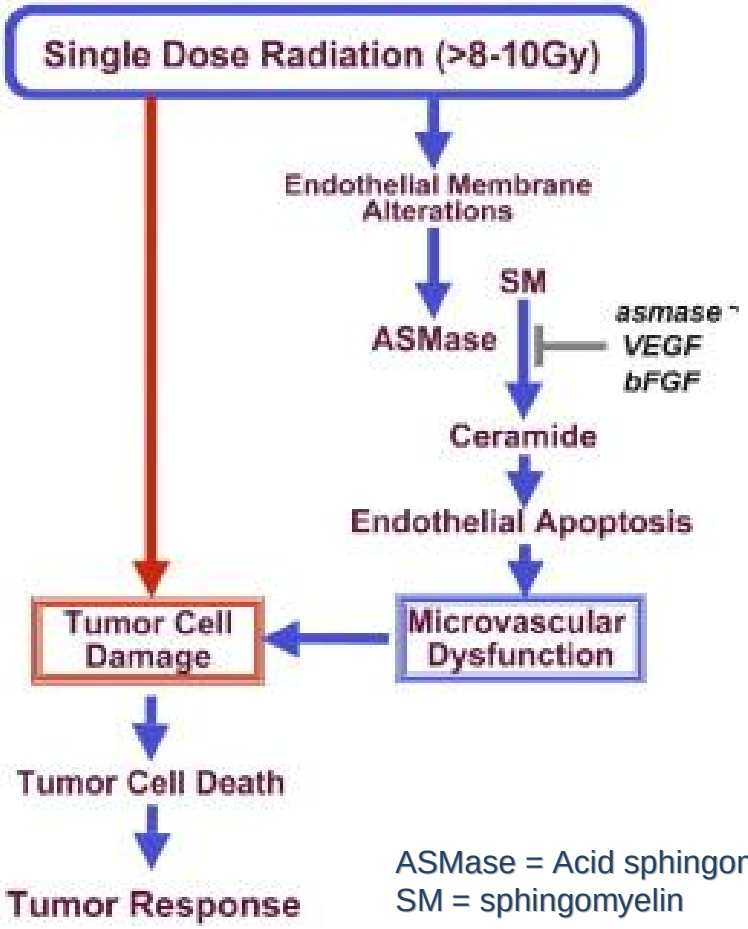
- Kirjallisuudessa SBRT:lla saavutetaan noin 80% lokaalikontrolli
  - In-field residiivit yleensä 2 vuoden sisään -> 2v ja 5v LC luvut samoja
- Todennäköisesti vaikutetaan myös taudin luonnolliseen kulkuun
  - 2-5 vuoden PFS noin 20%
  - potentiaalisesti kuratiivinen hoito
- Progression viivästyttäminen siirtää myös seuraavan hoidon tarvetta

Metastaasin kontrolli parantaa myös palliatiivista tehoa

- Maksametastaaseissa kapselin venytys vähenee
  - Metastaasiprogressiossa voi käyttää vielä palliatiivisen sädehoidon jälkeen

Weischelbaum & Hellman Nat Rew Clin Oncol 2011, Rusthoven et al. J Clin Oncol 2009, Salama et al. Cancer 2012, Milano et al IJROBP 2011, Tree et al Lancet Oncology 2013

SBRT vaikutusmekanismi



ASMase = Acid sphingomyelinase
SM = sphingomyelin

Molekyylitasolla todennäköisesti erilainen kuin konventionaalisella

Kudosten mikroverisuonistolla säätelevä vaikutus kasvaimen sädevasteeseen

- Suurilla >10Gy kerta-annoksilla endoteelin apoptoosi 1-6h kuluttua, verisuonten intima paksunee ja suoni tukkeutuu johtaen tuumorisolujen kuolemaan 2-3vrk kuluttua
- Happamen sfingomyelinaasin pitoisuus endoteelisoluissa 20x
- Reaktio käynnistyy vasta 8-10Gy annoksilla, ei esiinny konventionaalisilla sädeannoksilla

Garcia-Barros et al. Science 2003, Schneider et al. J Neurosurg 1997, Fuks et al. Cancer Cell 2005

Tays

SBRT vaikutusmekanismi

Immunologiset tekijät

- Suuret kerta-annokset (15-21Gy) lisäävät tuumorin antigeenisyyttä ja T-solujen välittämää immuniteettia
- Joskus johtaa tuumorin pienenemiseen ja metastaasien tuhoutumiseen sädehoidetun alueen ulkopuolella

Lee et al. Blood 2009, Postow et al. N Engl J Med 2012

Tays

Hoidon valmistelu

Varma fiksaatiosysteemi

- Hoito kestää tavallista pidempään
- VMAT-hoidot nopeuttavat

Hengitysliikkeen huomioiminen hoidon suunnittelussa ja toteutuksessa

- Maksatuumori voi heilua ≥2cm
- 4D-CT, läpivalaisu
- Palleapuristus
  - yksinkertainen ja tehokas
- Hengitystahdistus
- On-line tracking
  - tähtäysmarkkerit CT- tai UÄ-ohjauksesa

Qfix Stradivarius

Kohdealueiden määritys

Maksa- ja lisämunuaismetastaasien paikantaminen vaatii kuvafuusion

- MRI (maksa), diagnostinen varjoaine-CT, PET-CT (lisämunuaiset)
- Usein metastaasin ulottuvuus vaikea määritellä

GTV / (ITV)

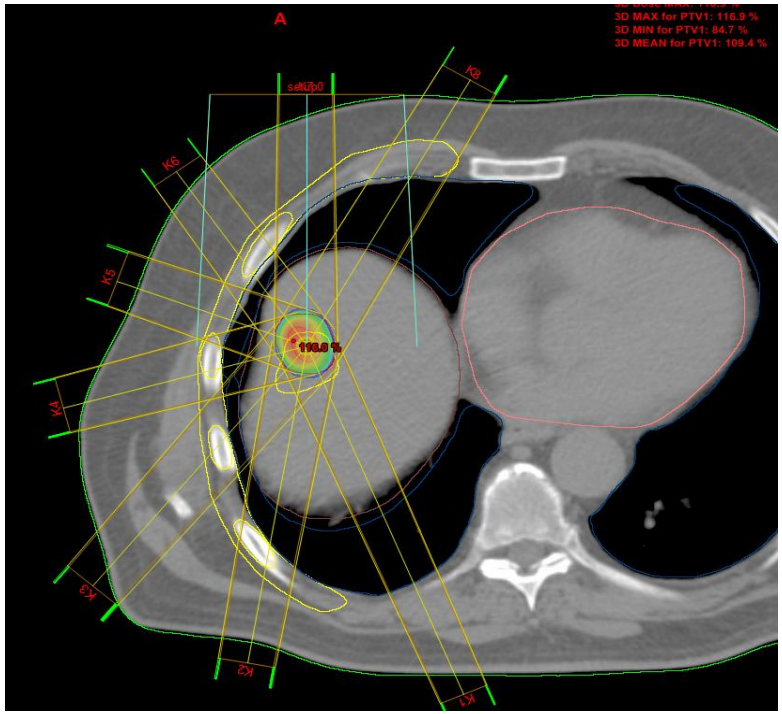
- 4D-CT: rajataan tuumori eri hengitysvaiheissa (ITV)

CTV

- Marginaali 2-3mm tai tavallisimmin ei lainkaan (CTV = GTV)
  - puolivarjo hoitaa mikroskooppisen taudin

PTV

- ITV:hen lisätään (3-)5mm epätarkkuusmarginaali
- Ellei 4D-CT käytössä, GTV marginaalit lat ja AP 5 mm, CC 10 mm



Tervekudosten määritys

- Rajaaminen tärkeää, tervekudossäästöt tulevat geometriasta - eivät biologiasta
  - koska volyymit pieniä, suhteelliset DVH rajoitteet eivät sovellu hyvin
  - korkea annos mahdollisimman pieneen absoluuttiseen tilavuuteen
- Putkirakenteet ja suolisto kriittisiä
  - jos PTV sivuaa/sisältää OAR ja toleranssiannos tässä ylittyy, harkittava PTV leikkausta, medulla absoluuttinen
- Rajataan relevantit tervekudokset
  - kohteen ulkopuolella annos laskee nopeasti ja harvoin riskiongelmaa
  - apuna hoidon kohdistuksessa

Annossuunnittelu

Annosjakauma

- Äärimmäisen konformaalinen
- Epähomogeeninen annosjakauma kohteen sisällä mahdollista

Ablatiivinen hoito harvoilla isoilla kerta-annoksilla

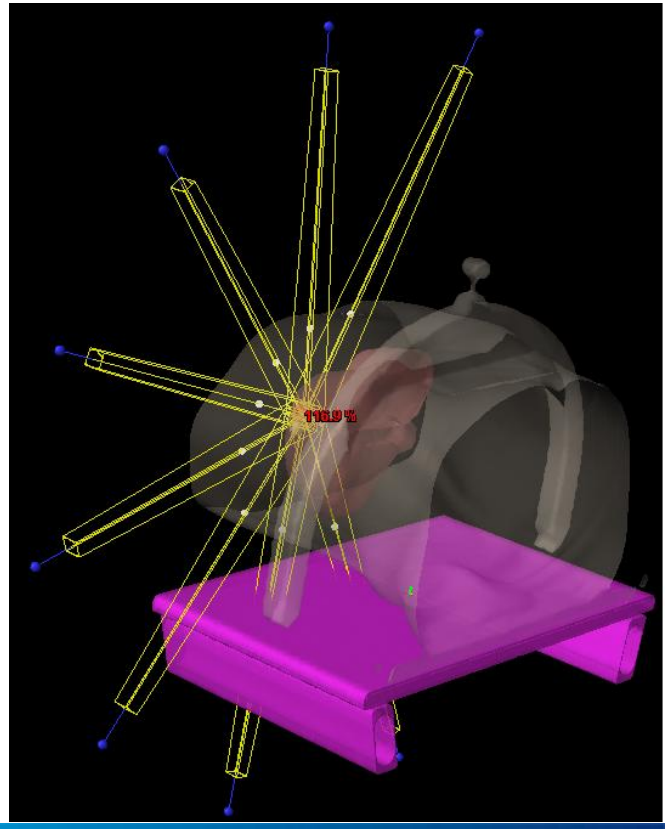
- Vaatii tarkan laskenta-algoritmin (esim. AAA)

Annosmärittely

- 95 % PTV:sta saa määrätyn annoksen
- 99 % PTV:sta saa 90 % määrätystä annoksesta
- Kohdealueen maksimiannos 110-140 %

Jos useampi kohde

- Hoito voidaan antaa samanaikaisesti
- Lähekkäin olevat samalla isosentrilla



Hoidon toteutus

Aina kuvantaohjatusti (CBCT)

- Maksa liike luihin nähden jopa 1cm fraktiosta toiseen
- Tuumorin / elinten kontuurien kohdistus

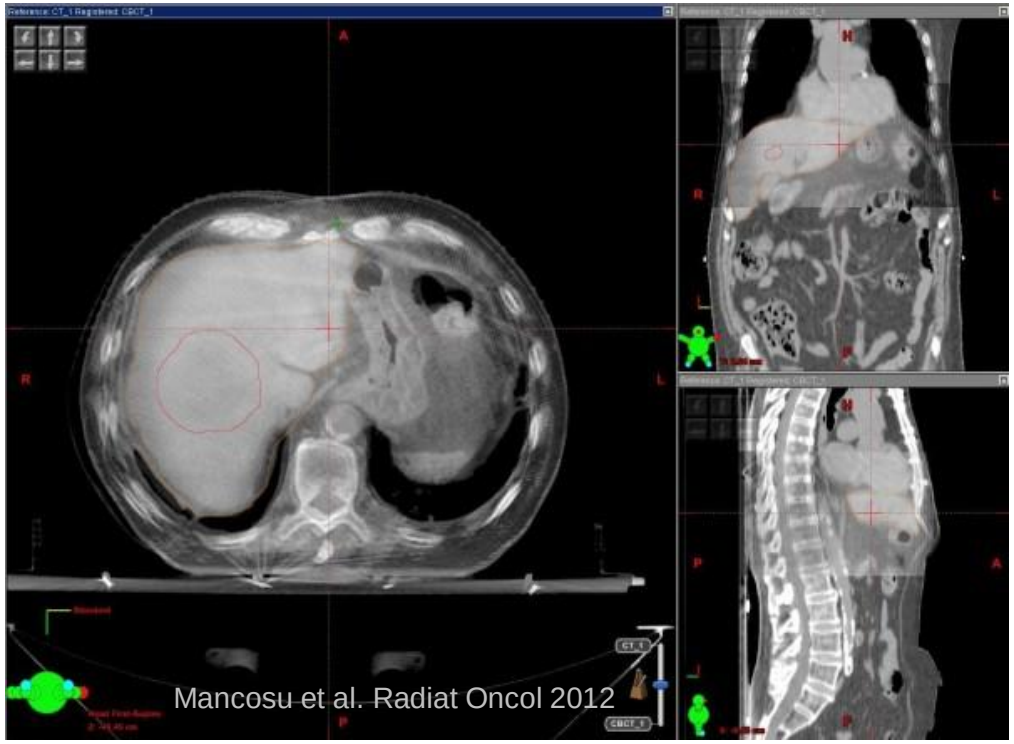
Jyrkkä annosgradientti

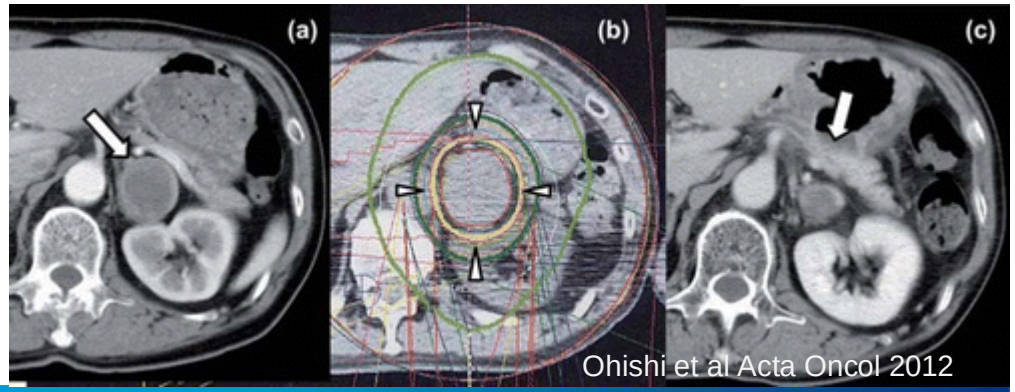
- Kohteen liikkuminen ja asettelu vaikuttaa PTV:n todelliseen reuna-annokseen

Tarkistettava myös riskielinten asema

- Rotaatio, elinten liike, esim mahan asento

Hoito tarvittaessa hengitystahdistetusti


Mancosu et al. Radiat Oncol 2012



Ohishi et al Acta Oncol 2012

Wunderink et al IJROBP 2010

Maksametastaasien SBRT

Oligometastaasitilanteessa non-invasiivinen vaihtoehto

- Inoperaabelit / ei-resekoitavissa olevat metastaasit
  - 80-90% CRC maksametastaaseista dg-vaiheessa
- Kun RFA ei sovi
  - sentraaliset maksametastaasit suonten läheisyyden vuoksi

Potilasvalinta tärkeä

- riittävä maksan toiminta (enemmän ongelmana HCC-potilailla)
- ei maksan ulkopuolista metastasointia
- normaalia maksaa >700ml, siinä annos korkeintaan 15Gy/3-5fr
- metastaasien koko <6cm ja lukumäärä $\leq$ 5
- metastaasit mielellään > 10mm g-i-kanavan rakenteista

Hoyer et al I J Rad Oncol Biol Phys 2012, Dawood Eur J Cancer 2009, Schefter et al. Sem radiat Oncol 2011

Tays

Maksametastaasien SBRT

Sädehoidon annostelu vakiintumatonta

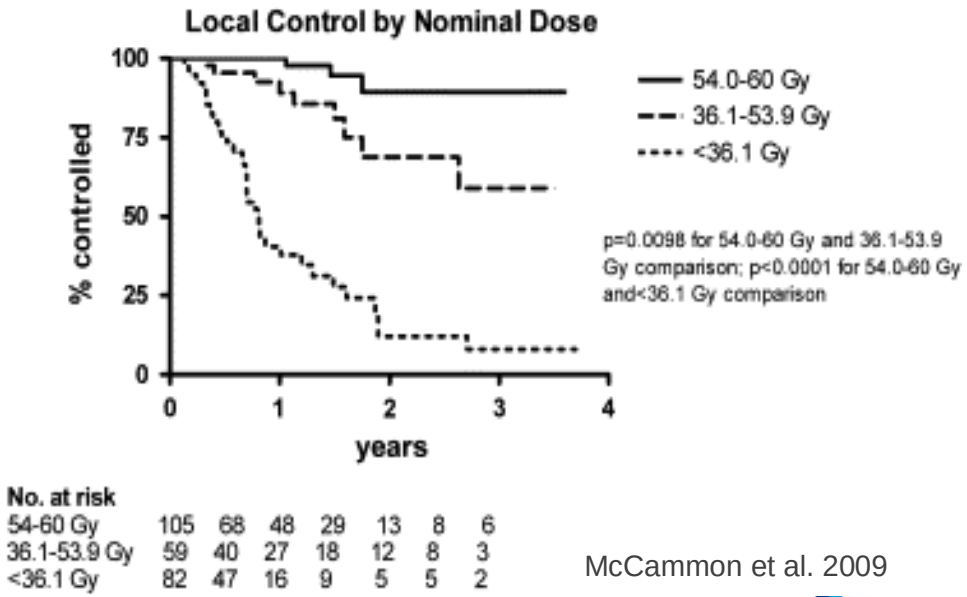
- Tavallisimmin 30-60Gy /3-5fr, myös kerta-annoshoitoja 18-30Gy /fr
- Annos määritelty PTV:tä kiertävään isodoosiin (65-80-95%)
  - Kohteen keskellä annos >100% (ad 150%) määrätystä

Annos-vaste-suhde olemassa

- 90% lokaalikontrolliin tarvitaan ≥ 48-54Gy, jos hoito 3:na fraktiona

Maltillisemmat hoitokaaviot

- Riskielinten lähellä
- Kookkaissa tuumoreissa



McCammon et al. 2009

Hoyer et al I J Rad Oncol Biol Phys 2012, Kavanagh et al. Acta Oncol 2006, Rusthoven et al. J Clin Oncol 2009, Chang et al. Cancer 2011, Dewas et al. Radiat Oncol 2012, Almaghrabi et al. Radiat Oncol 2012 , McCammon et al. IJROBP 2009

Eri hoitokaavioiden biologinen vastaavuus

$$BED\ (Gy) = N \times d\ (1 + d/_{\alpha/\beta})$$

$$NTD_{(2Gy)} = BED\ /\ (1 + 2/_{\alpha/\beta})$$

N=fraktioiden lkm, d= kerta-annos, α/β kuvaa kudosten sädereaktiotyyppiä
$NTD_{(2Gy)}$ = Normalisoitu kokonaisannos (vastaten 2Gy/fr)

		Tuumori ja varhaisreaktiot		Myöhäisreaktiot	
Hoitokaavio	Kok annos	BED α/β=10	$NTD_{(2Gy)}$	BED α/β=3	$NTD_{(2Gy)}$
25 x 2Gy	50 Gy	60 Gy	50 Gy	83 Gy	50 Gy
8 x 7.5Gy	60 Gy	105 Gy	88 Gy	210 Gy	125 Gy
5 x 11Gy	55 Gy	121 Gy	101 Gy	270 Gy	162 Gy
3 x 18 Gy	54 Gy	151 Gy	126 Gy	378 Gy	226 Gy

Ablatiivisen tehon - lokaalikontrollin saavuttamiseksi BED pitää olla >100Gy

Tree et al. Lancet Oncology 2013

Radiologinen hoitovaste

Vasteen arviointi haasteellista maksan sädereaktion vuoksi

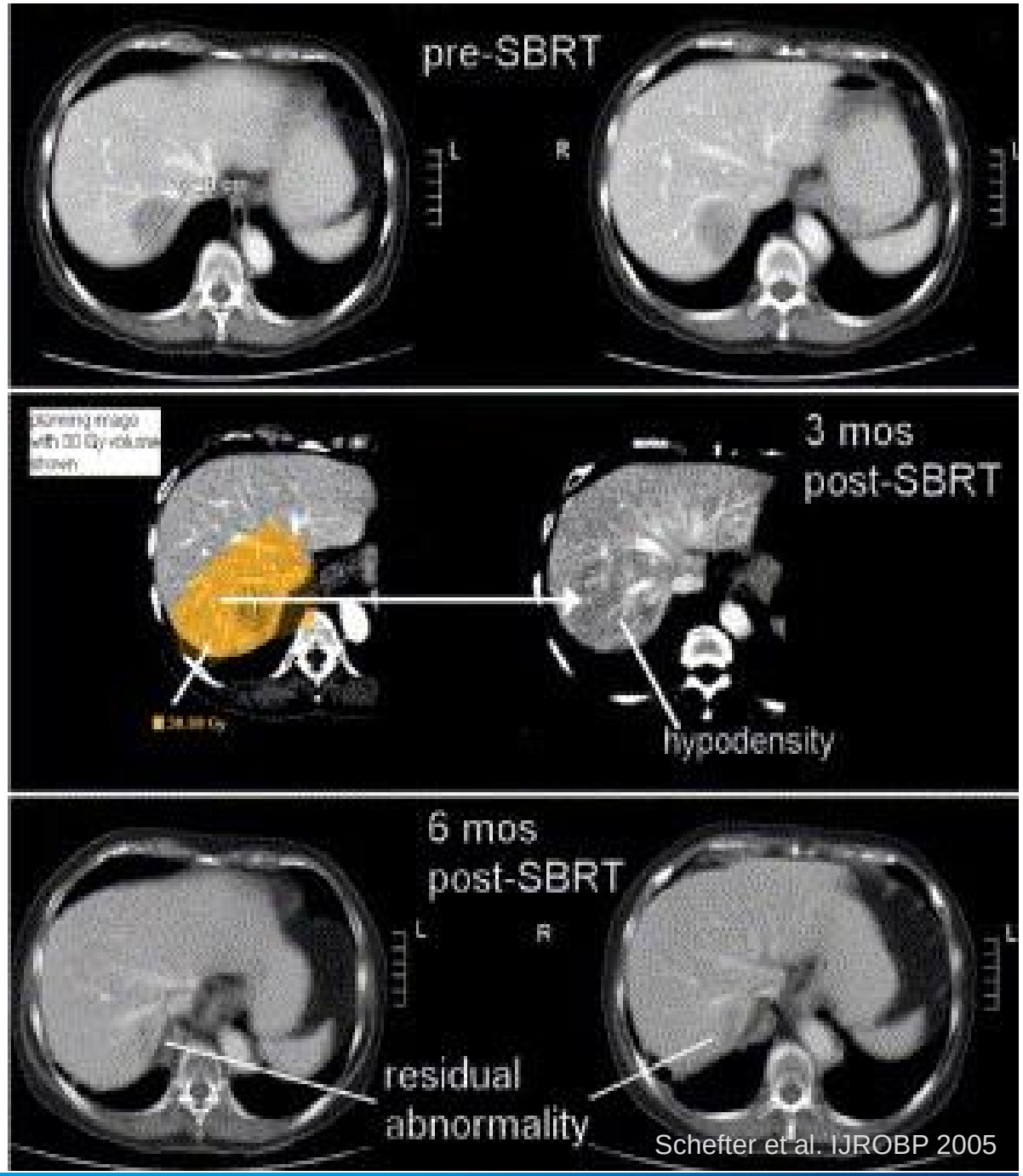
2-3kk hoidon jälkeen CT:ssä hypodensisiä muutoksia ulottuen 30-50% isodooseihin

Alue laajempi kuin tuumori ennen SBRT – älä tulkitse progressioksi

Myöhemmin maksakutistumista

Maksafunktio säilyy normaalinen, jos ennen SBRT ollut riittävä

PET voi näyttää hoitovasteen kun CT-kuvisssa stabiili löydös



Schefter et al. IJROBP 2005

Lo et al. Rev Anticancer Ther 2011,
Solanki et al. Radiat Oncol 2012

Hoitotulokset

Lokaalikontrolli

- 1v 70-100%
- 2v 60-90%

Elossaolo

- MST 10-34kk
- 2v 30-80%

Tauti usein etenee kohdealueen ulkopuolella – potilasvalinta!

Hoyer et al 2012, Dawood Eur J Cancer 2009

Tays

Maksametastaasien hoitotuloksia

Table 4 | Results of SBRT for liver metastasis from selected studies

Study	Type	*n*	Number of lesions	Dose	Median follow up (months)	Outcomes	Toxic effects
Katz *et al.* (2007)[20]	Retrospective	69	174	30–55 Gy in fractions of 2–6 Gy prescribed to 80%	14.5	10-month and 20-month LC: 76% and 57%; 6-month and 12-month OS: 46% and 24%	Grade 3 or higher toxic effects: 0
Van der Pool *et al.* (2010)[116]	Retrospective (colorectal primary only)	20	31	12.5–15 Gy × 3 fractions prescribed to PTV	26	2-year LC: 74%; 2-year OS: 83%	Grade 3 or higher liver toxic effects: 2 patients
Ambrosino *et al.* (2009)[140]	Prospective	27	1–3 lesions for each patient	25–60 Gy in 3 fractions prescribed to 80%	13	LC (crude): 74%	Mild to moderate transient hepatic dysfunction: 9 patients; minor complications: 4 patients; progressive disease with liver failure: 2 patients
Herfarth *et al.* (2001)[21]	Prospective (phase I–II)	33	56	14–26 Gy × 1 fraction prescribed to 80%	5.7	6-month, 12-month, and 18-month LC: 75%, 71% and 67%; 1-year OS: 72% (analysis including 4 patients with primary liver tumors)	RILD: 0
Méndez-Romero *et al.* (2006)[117]	Prospective (phase I–II)	14	34	12.5 Gy × 3 fractions prescribed to 65%	12.9	1-year and 2-year LC: 100% and 86%; 1-year and 2-year OS: 85% and 62%	Grade 3 toxic effects: acute ($n=3$) and late ($n=1$); grade 4 or higher toxic effects: 0
Rusthoven *et al.* (2009)[15]	Prospective (phase I–II)	47	63	12–20 Gy × 3 fractions prescribed to isodose line covering PTV	16 for assessable lesions	1-year and 2-year LC: 95% and 92%; 2-year OS: 30%	Grade 4 toxic effects: 0
Lee *et al.* (2009)[16]	Prospective (phase I)	70	143	27.7–60 Gy in 6 fractions prescribed to isodose line covering PTV (median: 41.4 Gy)	10.8 for 68 assessable patients	1-year LC: 71%; 18-month OS: 47%; median PFS: 3.7 months	Acute grade 3 toxicities: 10%; late grade 4 and 5 toxicities: 2.9% and 1.5%
Rule *et al.* (2011)[17]	Prospective (phase I)	27	37	10 Gy × 3–5 fractions to 12 Gy × 5 fractions prescribed to 70–85%	20	24-month LC: (30 Gy) 56%; (50 Gy) 89%; (60 Gy) 100%	Maximum-tolerated dose not reached

Abbreviations: LC, local control; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PTV, planning treatment volume; RILD, radiation-induced liver disease.

Lo, S. S. *et al.* (2011) The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases *Nat. Rev. Clin. Oncol.* doi:10.1038/nrclinonc.2011.75

nature REVIEWS CLINICAL ONCOLOGY

Lisämunuaismetastaasien SBRT

Yleinen metastaasipaikka

- NSCLC 5-10%:lla jo dg-vaiheessa
- Kirurginen hoito joskus mahdollista ja tehokasta
  - 5-v elossaolo NSCLC 25%
- Usein kliinisesti huomaamattomia, löytyvät levinneisyystutkimuksissa
- Potilasvalinta tärkeä

Hoito vastaava kuin maksan SBRT

- Konventionaalisempia annoksia, fraktiokoko yleensä <10Gy
- Lisämunuainen liikkuu 10mm CC ja 6mm ax

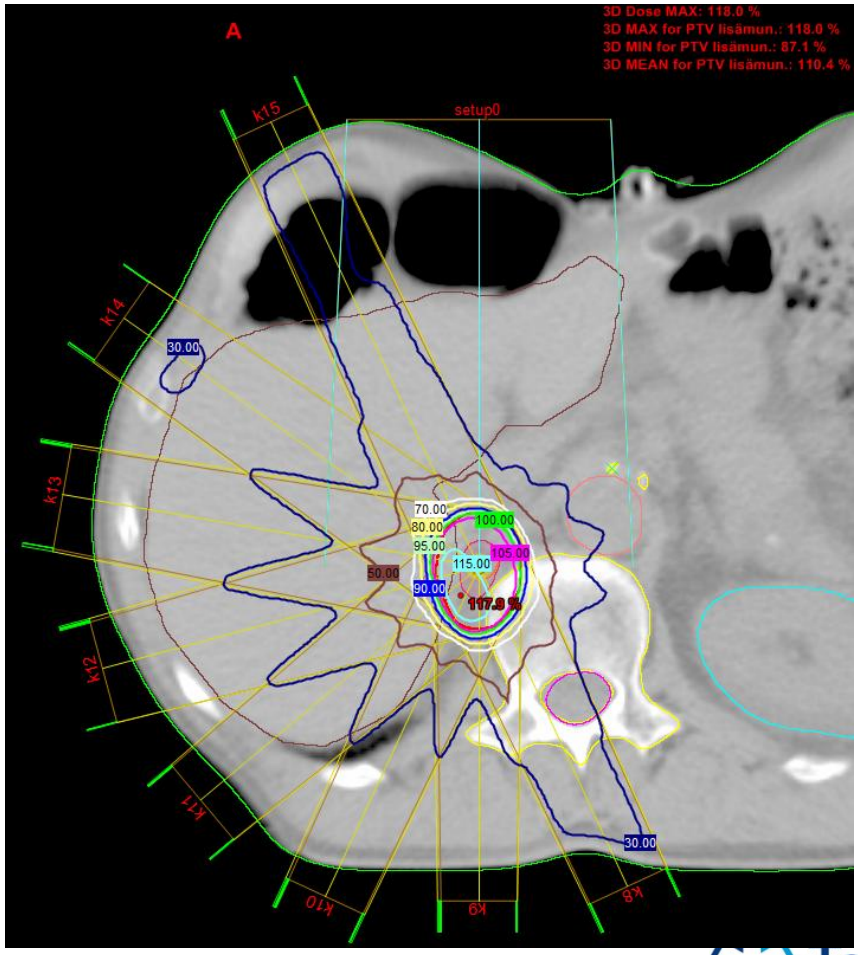
Katoh et al. Radiother Oncol 2008

Tays

Lisämunuaismetastaasien SBRT

Hoitotulokset huonompia kuin maksan SBRT

- Johtuu matalista annostasoista
  - riittävällä annoksella LC ad 90%
- Ongelmana metastasointi
  - 2-v elossaolo 15-40%
- Hyvä palliaatio kipuun
- Hoito hyvin siedetty
  - 1 ventrikkeliulseraatio, muuten ei raportoituja gr3 haittoja
  - lisämunuaisen vajaatoimintaa voi kehittyä myöhäishaittana



Casamassima et al. IJROBP 2012

Hoitotulokset

Table II. Description and comparison of the main characteristics of the studies published on this subject.

Study	Number of patients	Median dose and number of fractions (fr.)	Median follow-up (months)	Local control rate	Overall survival	Toxicity
Casamassima et al. [21]	48	36 Gy/3 fr.	16.2 (3–63)	90% (at 1–2 years)	39.7% (at 1 year) 14.5% (at 2 years)	1 case of grade II adrenal insufficiency
Chawla et al. [17]	30	40 Gy/10 fr.	9.8 (3.2–28.3)	55% (at 1 year)	44% (at 1 year) 25% (at 2 years)	mild fatigue/ nausea grade 1 were "common"
Oshiro et al. [18]	19	45 Gy/10 fr.	11.5 months (5.4–87.8 months)	68% (objective response rate)	56% (at 1 year) 33% (at 2 years) 22% (at 3 years)	1 grade 2 duodenal ulcer
Holy et al. [19]	18	20 Gy/5 fr. or 40 Gy/8fr.	21	77% (objective response rate)	23 months (median)	-
Torok et al. [20]	7	16 Gy/1 fr. or 27/3 fr.	14 (1–60)	63% (at 1 year)	8 months (median)	-

Scorsetti et al. Acta Oncologica 2012

Tays

Ylävatsan SBRT haittavaikutukset

Kirjallisuudessa useita eri annosteluja ja tervekudosrajoitteita

Tästä huolimatta SBRT hyvin siedetty

- Gr1-2 väsymys, pahoinvointi, ripuli ja ihoreaktiot
- Gr3 haittoja <5%

Maksa

- Metastaasimaksa usein muuten terve vrt HCC
- Sekä akuutti että myöhäistoksisuus vähäistä
- RILD (Radiation Induced Liver Disease) ≥gr3 2.4%
  - ascites, nopea laihtuminen, hepatomegalis, Afos nousu
- yksittäisinä myöhäishaittoina raportoitu maksafibroosi, portahypertensio, askites, esofagusvarikset (28-41kk hoidosta)

Sawrie et al. Cancer Control 2010, Hoyer et al IJROBP 2012, Pan et al IJROBP 2010, Schefter et al. Sem Radiat Oncol 2011

Ylävatsan SBRT haittavaikutukset

- Ventrikkeli
  - pahoinvointi (yleensä gr 1-2)
    - antiemeetit, kortisoni, mahansuoja
- Duodenum ja ohutsuoli
  - Suoliperforaatio ja duodenaaliulcus 30Gy annoksilla
- Iho ja kylkiluut
  - Ihoreaktio, kylkikipu, kylkiluumurtuma
- Ruokatorvi, munuaiset, medulla
  - Ei raportoituja haittavaikutuksia

Lee et al. J Clin Oncol 2009, Hoyer et al IJROBP 2012

Tays

Tervekudosrajoitteita (1-6fr)

Rinnankytketty elin

- pieneen osaan voi antaa suuriakin sädeannoksia kunhan osa elimestä säästyy, tilavuusrajoitteet

Sarjaankytketty tai putkielin

- annosrajoitteet

- Maksa
  - V_{21} < 33% (3fr)
  - Mean dose <15Gy (3fr), < 20Gy (6fr)
  - D_{700cc} <15Gy (3 tai 5fr), 700cc normaalimaksaa täytyy säästyä

- Maha ja ja ohutsuoli
  - V_{21} < 5cc (3fr), V_{25} < 5cc (5fr)
  - D_{max} < 30Gy

QUANTEC IJROBP 2010, Grimm et al. J Applied Clinical Medical Physics 2011

Tays

Tervekudosrajoitteita (1-6fr)

- Duodenum
  - V_{15} < 5cc (3fr), V_{18} < 5cc (5fr)
  - D_{max} < 24-30Gy
- Munuainen (ipsilat)
  - V_{15} < 33% (3fr), 2/3 / 120ml pitää säästää, 200ml, jos ainoa
- Medulla
  - D_{max} < 13Gy (1fr)
  - D_{max} < 20Gy (3fr)
  - D_{max} < 25Gy (5fr)

Tarkemmin:

Grimm et. al: *”Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy”.*

QUANTEC IJROBP 2010, Grimm et al. J Applied Clinical Medical Physics 2011

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Feb 20. pii: S0360-3016(12)03917-X. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.021. [Epub ahead of print]

Is Stereotactic Body Radiation Therapy an Attractive Option for Unresectable Liver Metastases? A Preliminary Report From a Phase 2 Trial.

Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarria P, Mancosu P, Reggiori G, Fogliata A, Torzilli G, Tomatis S, Cozzi L.
Radiotherapy and Radiosurgery Department, Humanitas Cancer Center, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano, Italy.

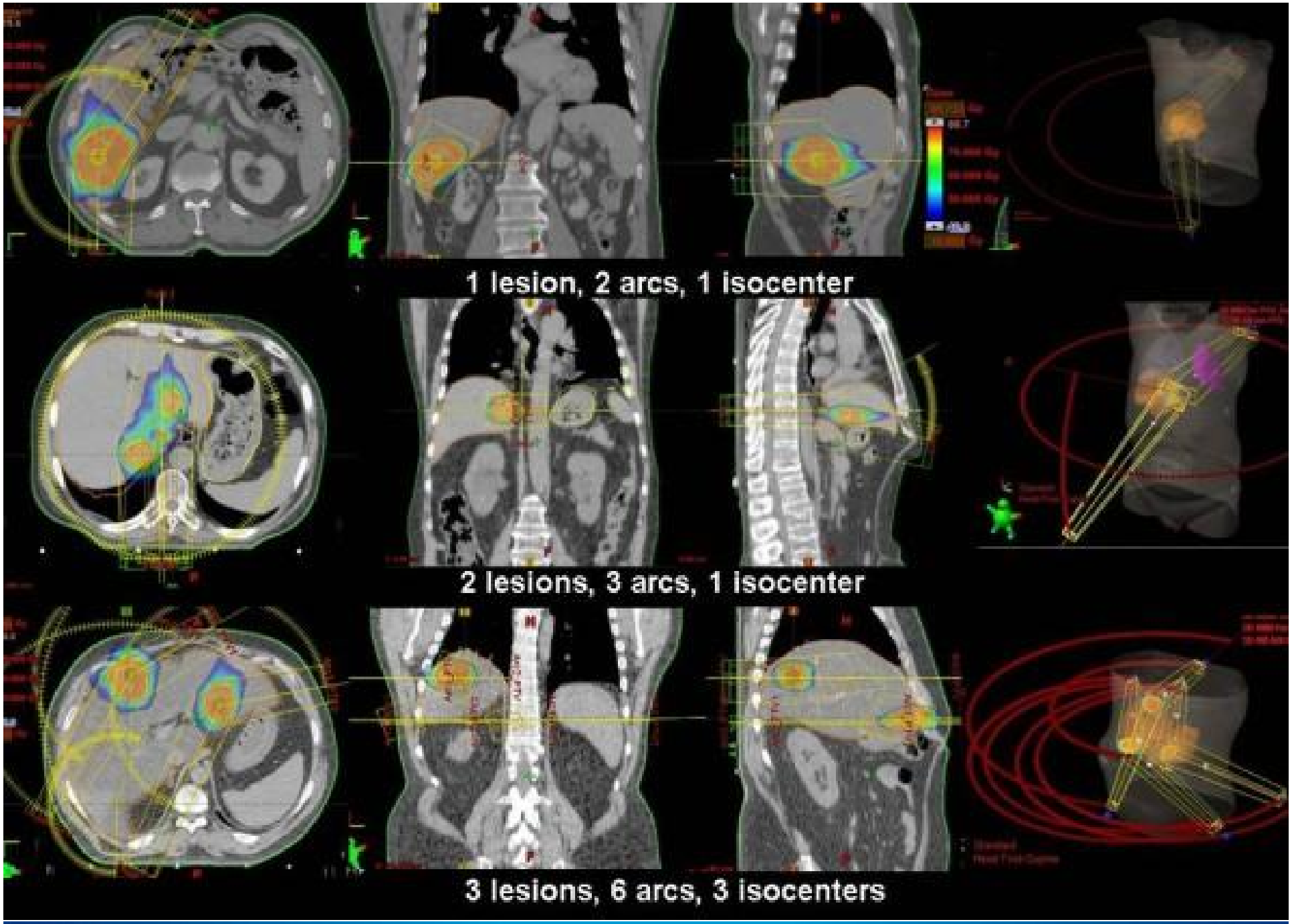
- 61 pot , joilla 1-3 inoperaabelia, <6cm maksametastaasia eikä aktiivitautia muualla, yhteensä 76 kohdetta
- KPS >70, normaalimaksaa >1000cm^3, ei samanaikaista sytostaattihoitoa

- Vartalofiksaatio + palleapuristus
- 4D-CT, jos kohde/pallea liikkui >5mm (30%), kuvafuusio MRI/PET-CT-kuviin
- CTV=GTV (ITV), PTV ITV+5mm tai GTV + ax 5mm / cc 7-10mm

- 3x25Gy PTV mean, jos OAR rajoitti, annosreduktio (18% potilaista) ja PTV:n ulottuessa mahan/duodenumin päälle, sitä leikattiin
- Sädehoidon toteutus Varian RapidArc (FFF)
- D_{mean} CTV 73.2 $\pm$ 5.6Gy, PTV 69.6 $\pm$ 6.7Gy, D_{mean} maksa 12.7 $\pm$ 5.1Gy

- 12kk seurannassa in-field LC 94%, MST 19kk, elossaolo 12kk 83.5%
- In-field vaste CR 47.4%, PR 21.0%, SD 26.3%, PD 5.3%
- Progressio SBRT jälkeen 67.2%, valtaosa maksan ulkopuolella
- Ei akuuttia Gr 3 toksisuutta, ei RILD, 1 pot Gr3 myöhäistoksisuus (kylkikipu)

Tays



Mancosu et al. Radiat Oncol 2012

Yhteenveto

- SBRT tuottaa metastaaseihin ~80% lokaalikontrollin
- Noin 20%:lla potilaista tauti ei progredioi 2-3 vuoden kohdalla
- Toksisuus on vähäistä, gr3 <5%
- SBRT kannattaa harkita, jos 1-3 pientä metastaasia ja latenssiaika primaarituumorin hoidosta >6kk
- Annostelu vakiintumatonta
- Randomisoitujen tutkimusten puute -> varmaa näyttöä PFS tai OS parantumiosesta ei ole

Tays