

Nuevos Paradigmas y su incidencia sobre la visión médica de la Radioterapia

Gabriel Heinrich
Pablo Castro Peña
RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

παράδειγμα (paradeigma)

**Tecnología
Precisión**

Hipofraccionamiento

SBRT

SRS

IGRT



TECNOLOGÍA

- Rápido desarrollo desde planificación hasta entrega de dosis
 - Ligado a informatización e imagenología
-
- | | |
|-----------------|---------------------------|
| • planificación | algoritmos e imágenes |
| • localización | isocentro - incertidumbre |
| • visualización | movimiento - deformación |
| • adaptación | ART - replanificación |



Tecnología

Hipofraccionamiento

- efecto radiobiológico
 - superior en muerte celular en tumor (?)
 - mejor control tumores poco sensibles a RT estándar



CONVENTIONAL FRACTIONATION versus HYPOFRACTIONATION versus STEREOTACTIC BODY RADIOSURGERY (SBRT)



Number of fractions

1

5

~35

45

Fraction Size

>7 Gy

1.8-2.0 Gy

Total Dose

~35-50 Gy

~50-75 Gy

~75-85 Gy

Biological Rationale

Ablative??

N o r m a l t i s s u e s p a r i n g

SRS – SBRT – SART

Uso de radioterapia externa con alta dosis por fracción para el tratamiento ABLATIVO de tumores corporales en 1 a 5 fracciones

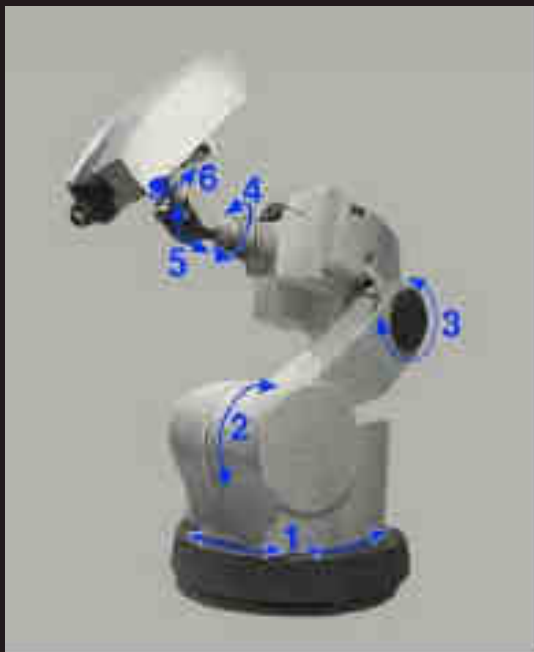
- Alta precisión y seguridad IGRT
- Localización reproducible
- Protección de tejido sano



SBRT

- equipamiento MLC - mMLC
- tolerancia mecánica máxima 2 mm
- sistema de posicionamiento e inmovilización adecuados
- Sistemas cálculo especiales (Monte Carlo)





CONTROL INTER e INTRA FRACCIÓN

- posicionamiento en cada fracción
- movimiento órganos durante aplicación

- IJROBP 70(1), 272, 2008
- Med Phys 33(12), 4557, 2006
- Radiother Oncol 67, 129, 2003
- Strahlenther Oncol 3(11), 1969, 2007

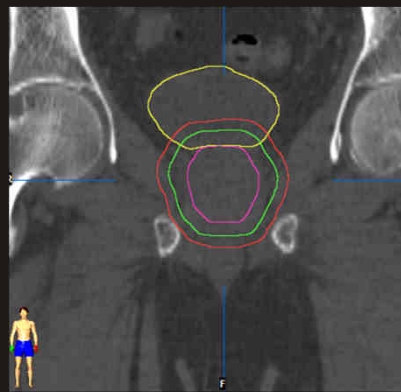


Technique	Dose per image (mSv)
ExacTrac X-Ray	± 0.5
EPID	± 20
kV CBCT	± 20
CT on rails	± 25
MV CBCT	± 150

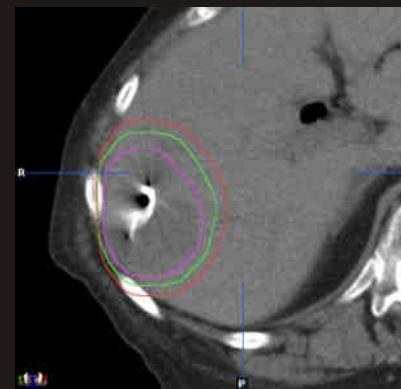
IGRT & OAR's



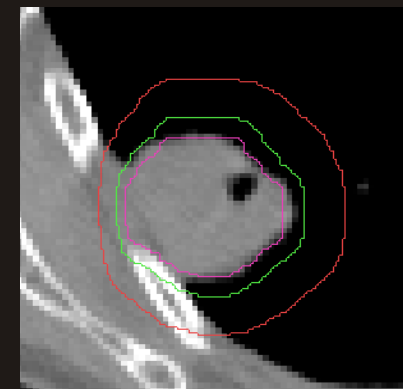
Spine
245 cm³ PTV_{standard}
126 cm³ PTV_{IGRT}



Prostate
101 cm³ PTV_{standard}
69 cm³ PTV_{IGRT}



Liver
154 cm³ PTV_{standard}
103 cm³ PTV_{IGRT}



Lung
46 cm³ PTV_{standard}
15 cm³ PTV_{IGRT}

BrainLAB



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

A seguir ...

1. Adyuvancia
2. Imágenes moleculares
3. Control deformación y movimiento tumoral de manera predecible
4. ART – conformación y dosis según respuesta



Nuevos Paradigmas y su incidencia sobre la visión médica de la Radioterapia

Aplicaciones



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Hipofraccionamientos Mama



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Hipofraccionamiento - Mama

Reducción de RL mejora SG (EBCTCG 2005)

Mujeres que no reciben RT postoperatoria 15-20% (Morrow 2001; Polednak 2002)

Esquemas RT std 6-7 semanas

dd > 2 Gy / día

Yarnold 2005, Owen 2006, START A y START B 2008 y Whelan 2010 demostraron similares resultados en control local

RTOG 1005 evaluar dosis boost y toxicidades (3.2 Gy 15 fx)



Table 1: Boost in randomized trials of whole breast hypofractionation

Study	#	Fractionation Schedule	% Boost	Cosmetic Outcome % Good/excellent	Time Point
Canadian	612	50 Gy / 25	0	71.3	10 years
	622	42.5 Gy / 16	0	69.8	
RMH/GOC	470	50 Gy / 25	74.5**	71	10 years
	466	42.9 Gy / 13		74	
	474	39 Gy / 13		58	
START A	749	50 Gy / 25	60.4	60*	5 years
	750	41.6 Gy / 13	61	58*	
	737	39 Gy / 13	60.5	66*	
START B	1105	50 Gy / 25	41.4	61*	5 years
	1110	40 Gy / 15	43.8	66*	

* No moderate/marked change in breast appearance

** Distribution by trial arm not stated



Fraccionaminetos

Tratamiento en 33 aplicaciones

Lunes	Martes	Miercoles	Jueves	Viernes
1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	27	28	29	30
31	32	33		

Tratamiento en 25 aplicaciones

Lunes	Martes	Miercoles	Jueves	Viernes
1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25

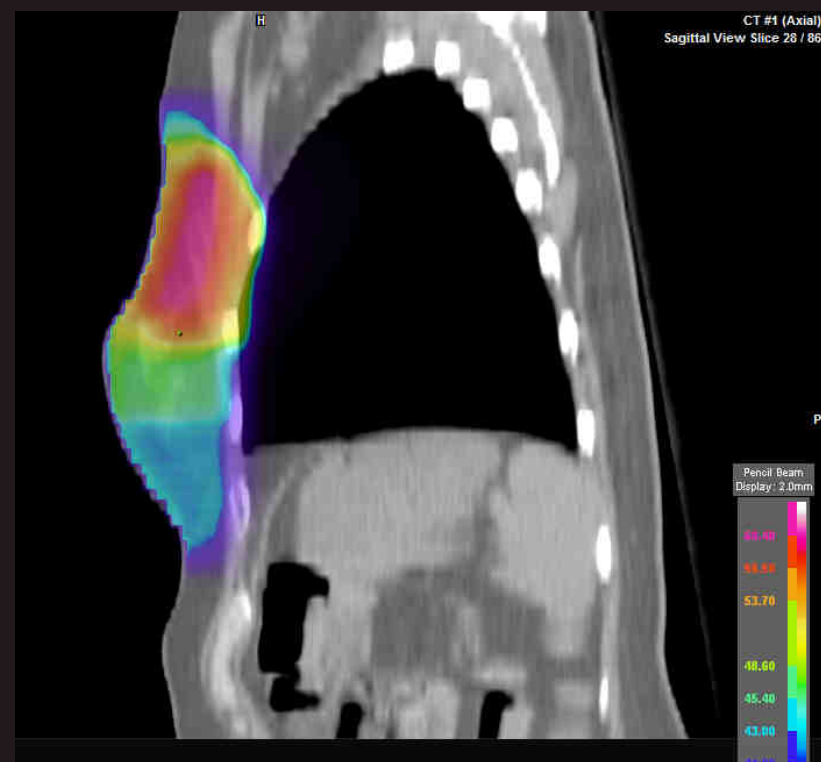
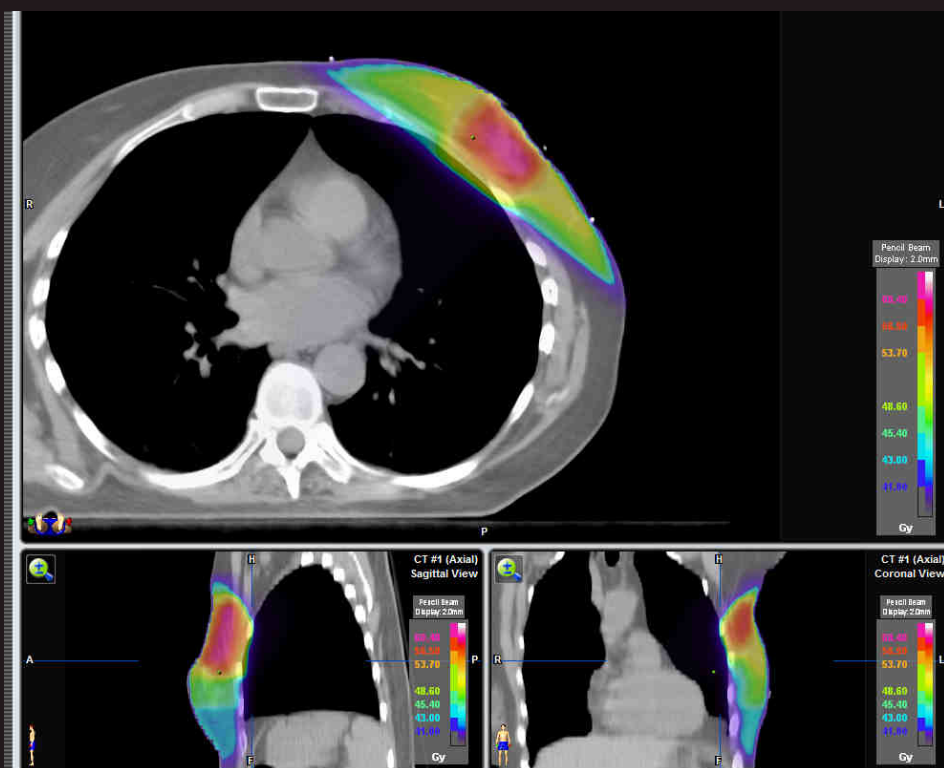
Tratamiento en 20 aplicaciones

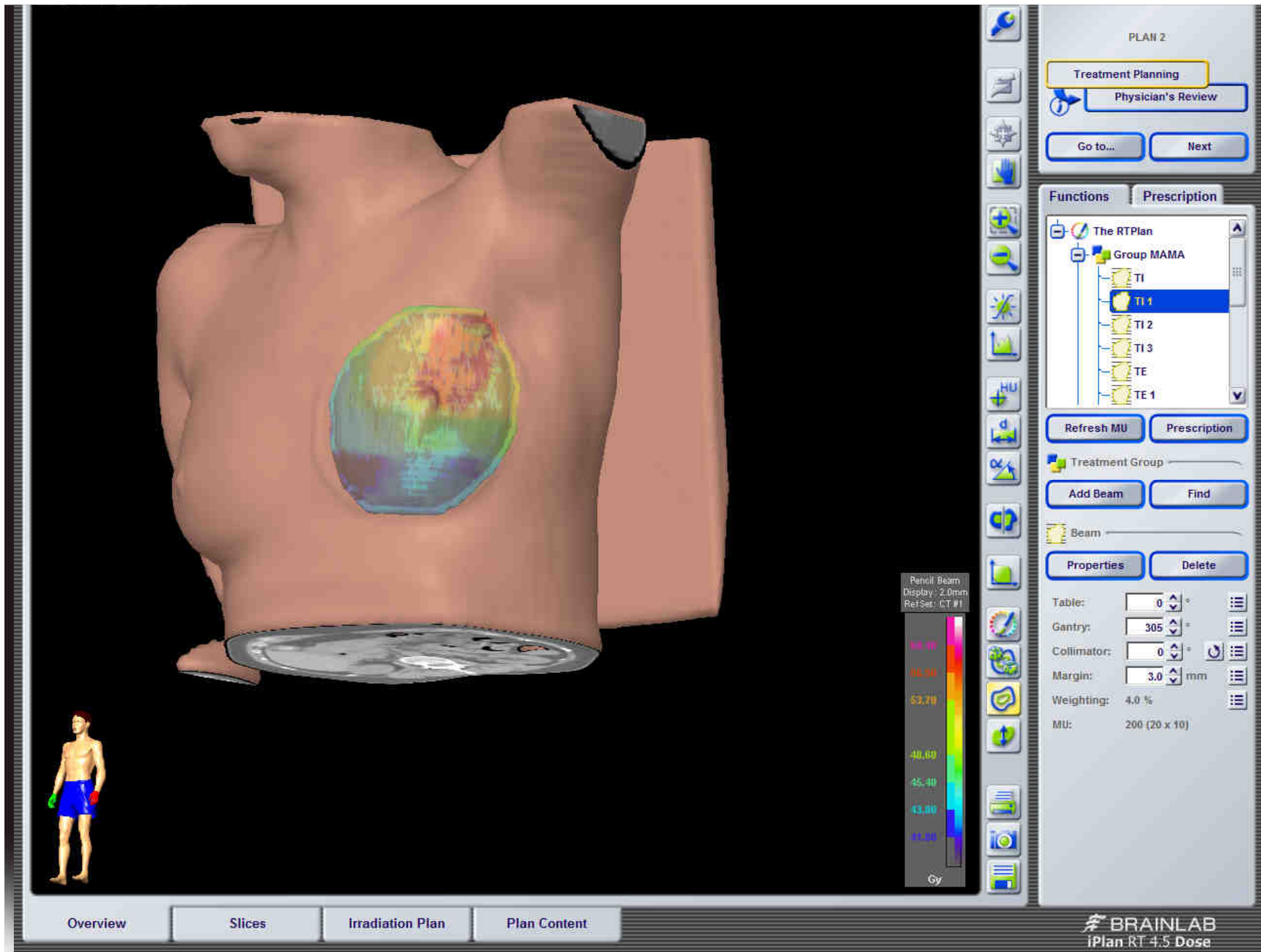
Lunes	Martes	Miercoles	Jueves	Viernes
1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20

Tratamiento en 16 aplicaciones

Lunes	Martes	Miercoles	Jueves	Viernes
1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16				







PLAN 2

Treatment Planning

Physician's Review

Go to...

Next

Functions

Prescription

The RTPlan

Group MAMA

TI

TI 1

TI 2

TI 3

TE

TE 1

Refresh MU

Prescription

Treatment Group

Add Beam

Find

Beam

Properties

Delete

Table:

0

Gantry:

305

Collimator:

0

Margin:

3.0

mm

Weighting:

4.0 %

MU:

200 (20 x 10)

Pencil Beam
Display: 2.0mm
RefSet: CT #1

64.40

64.30

63.70

40.60

45.40

43.80

41.20

Gy

Overview

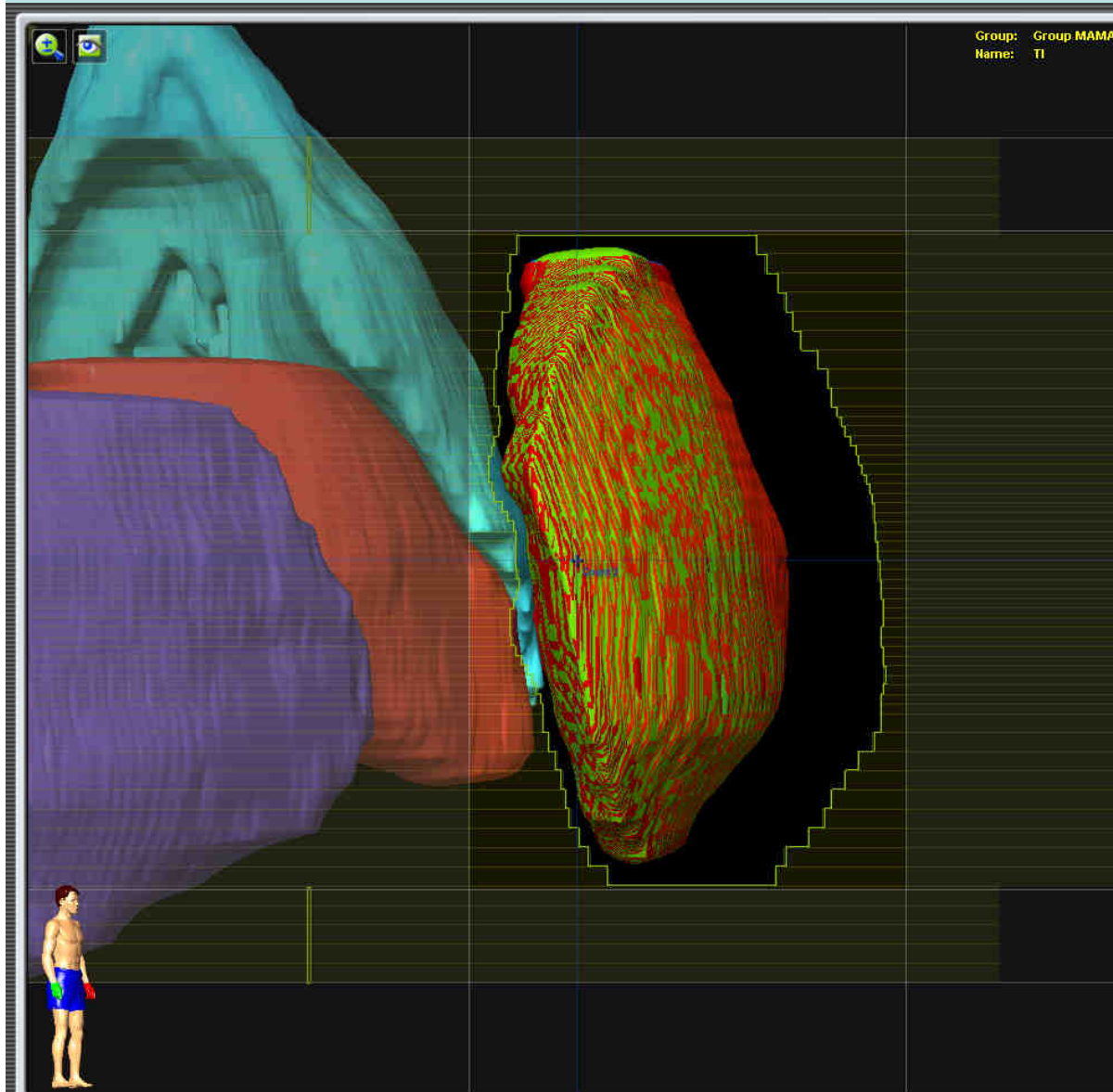
Slices

Irradiation Plan

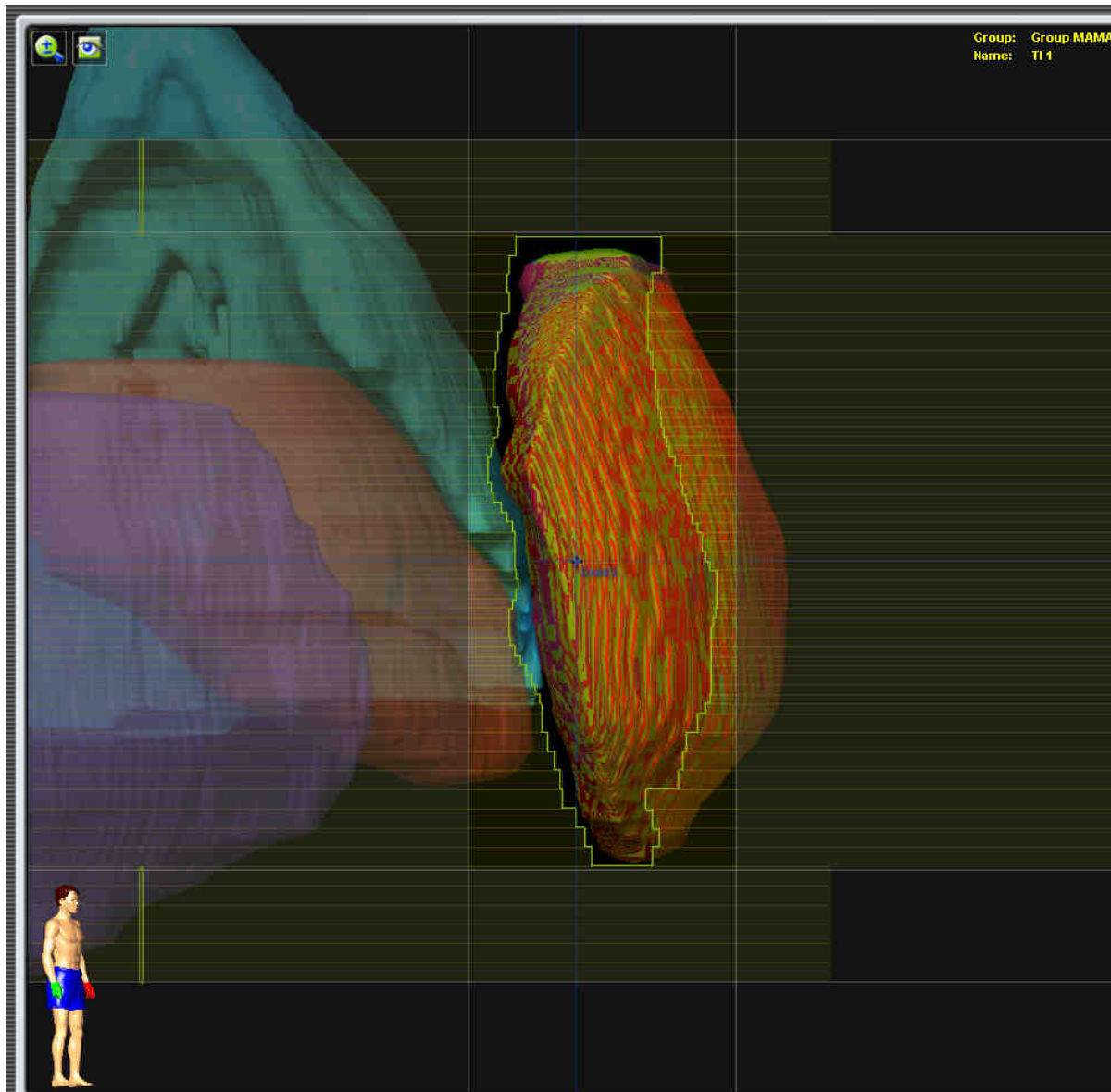
Plan Content

BRAINLAB
iPlan RT 4.5 Dose

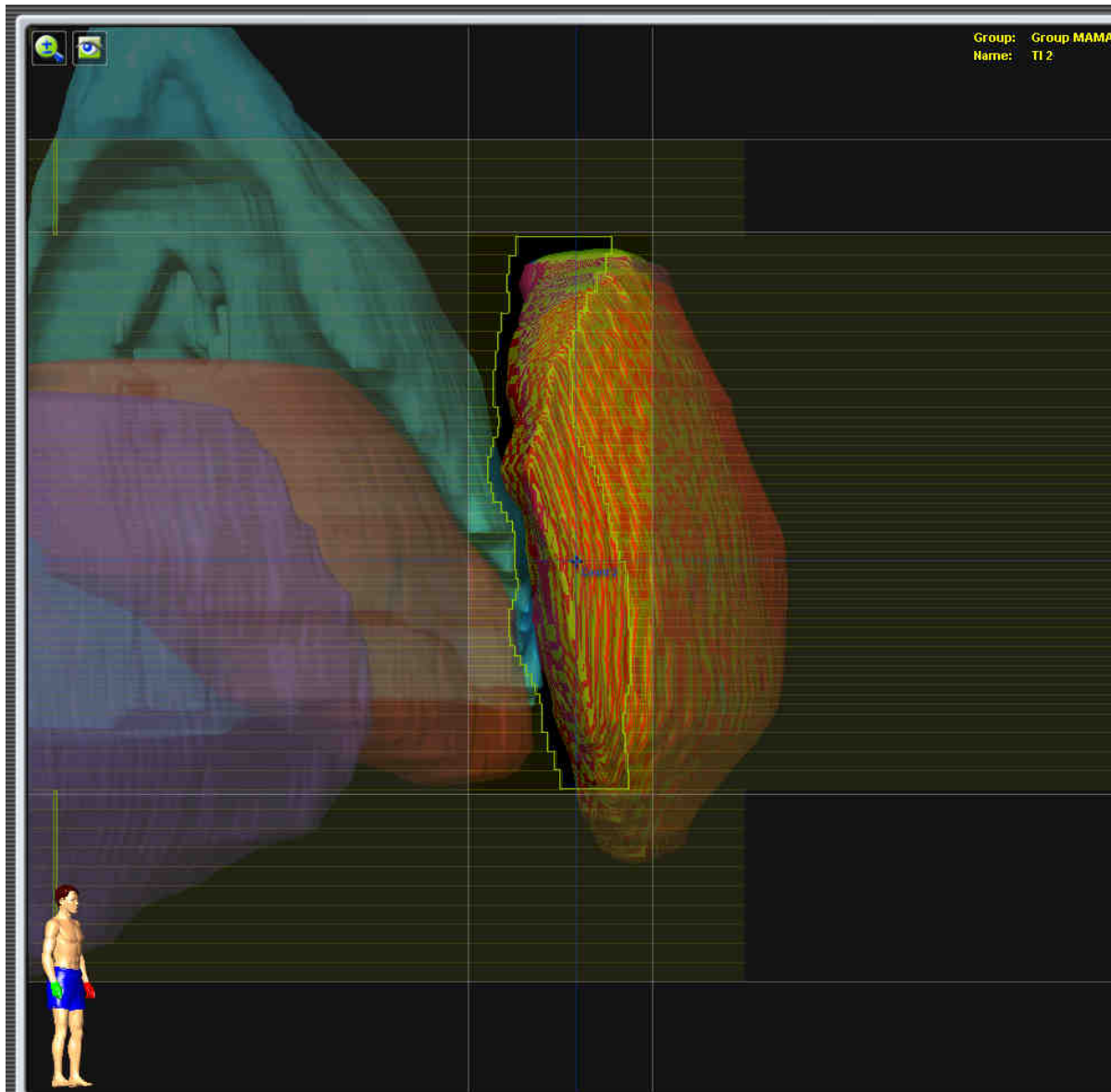
sIMRT = Radioterapia por Intensidad Modulada simplificada (*simplified Intensity Modulated Radiation Therapy*)



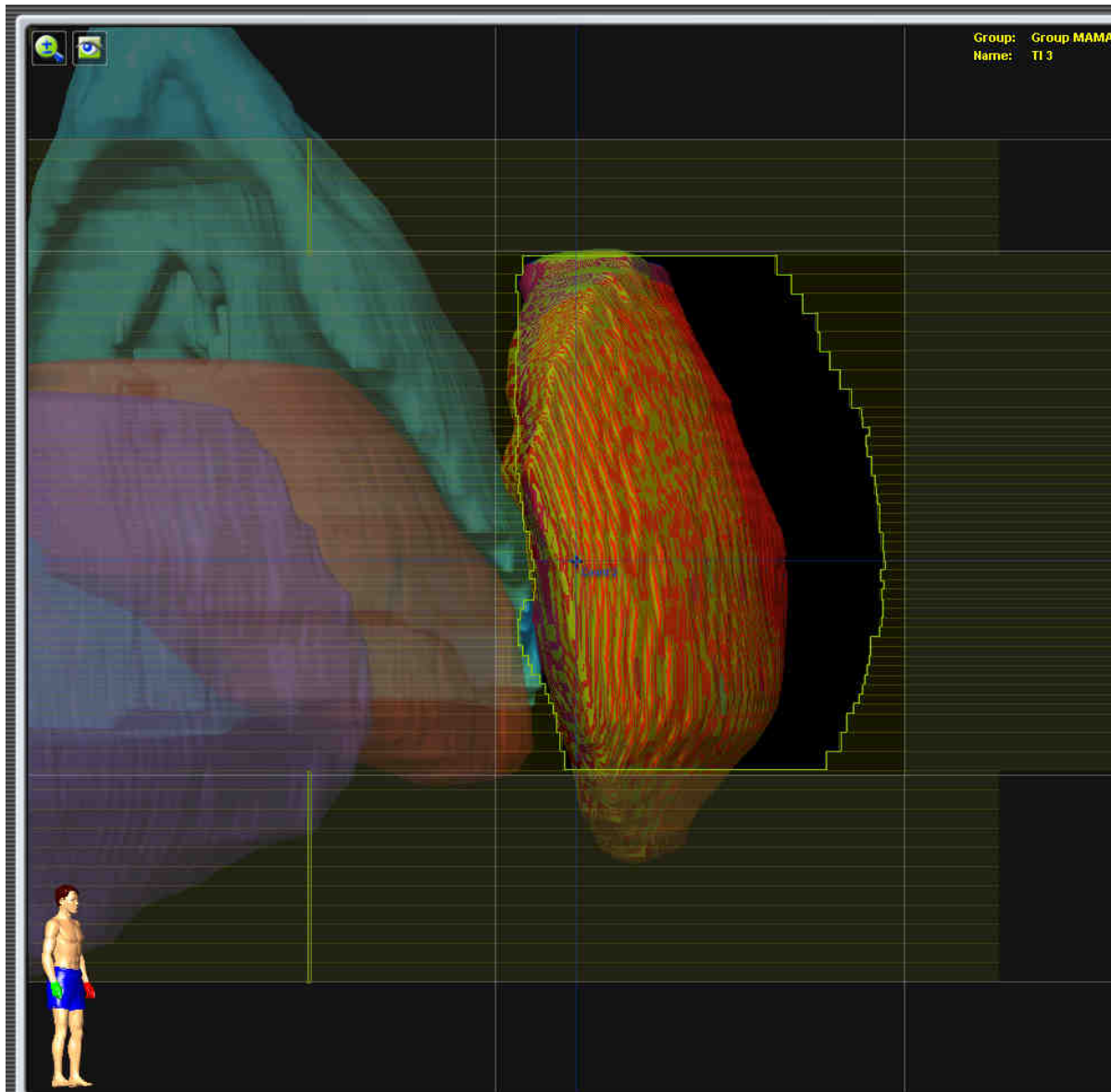
sIMRT (field in field)

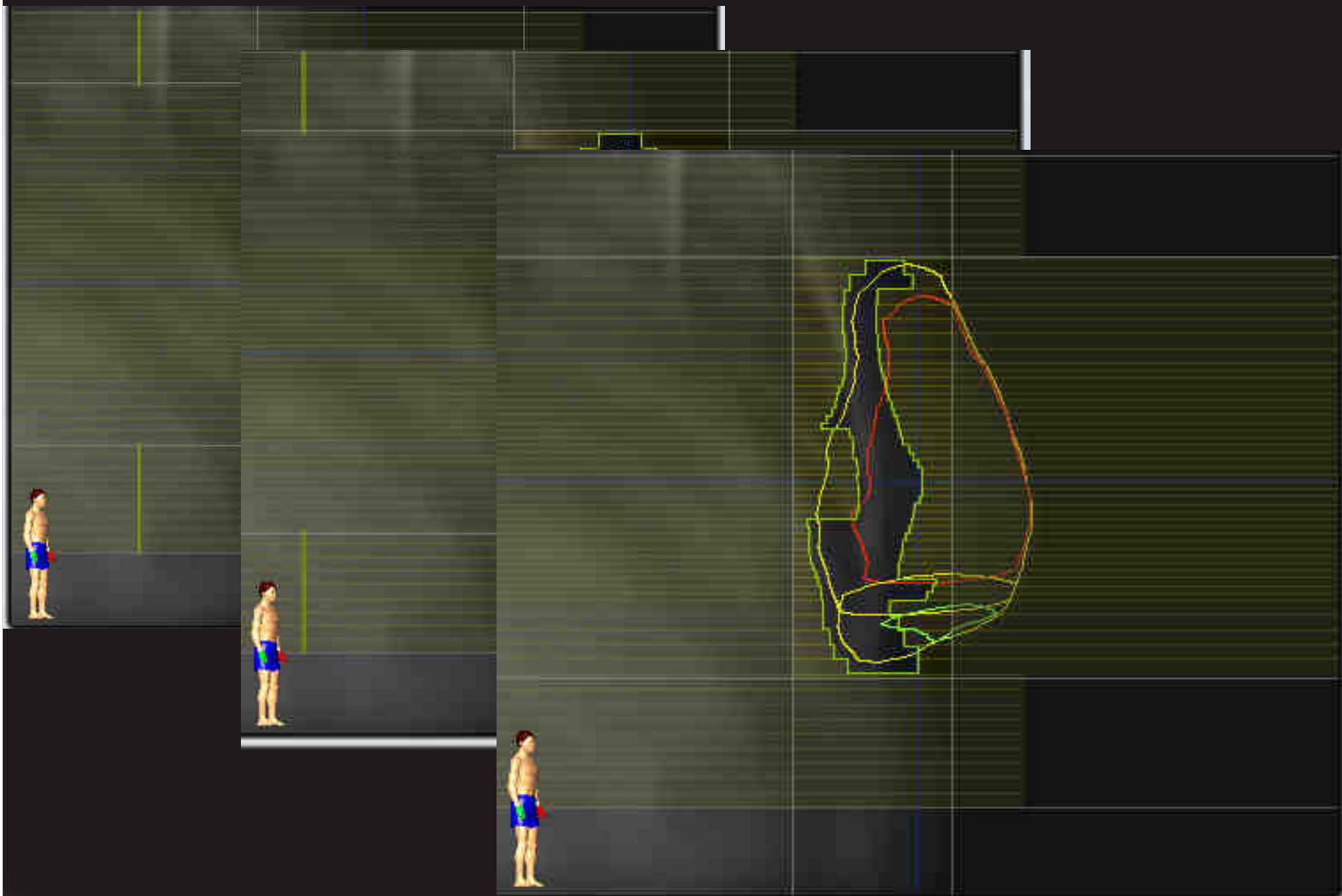


SIMRT (field in field)



sIMRT (field in field)





INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Próstata



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Opciones de Tratamientos Radiantes Córdoba - Argentina

- Radioterapia Externa

- IMRT std (x 36 fracc.)
- IGRT + IMRT (x 28 fracc.)
- **SBRT (5 fracc.)**

Hipofracc.
Extremo

Novalis x 2



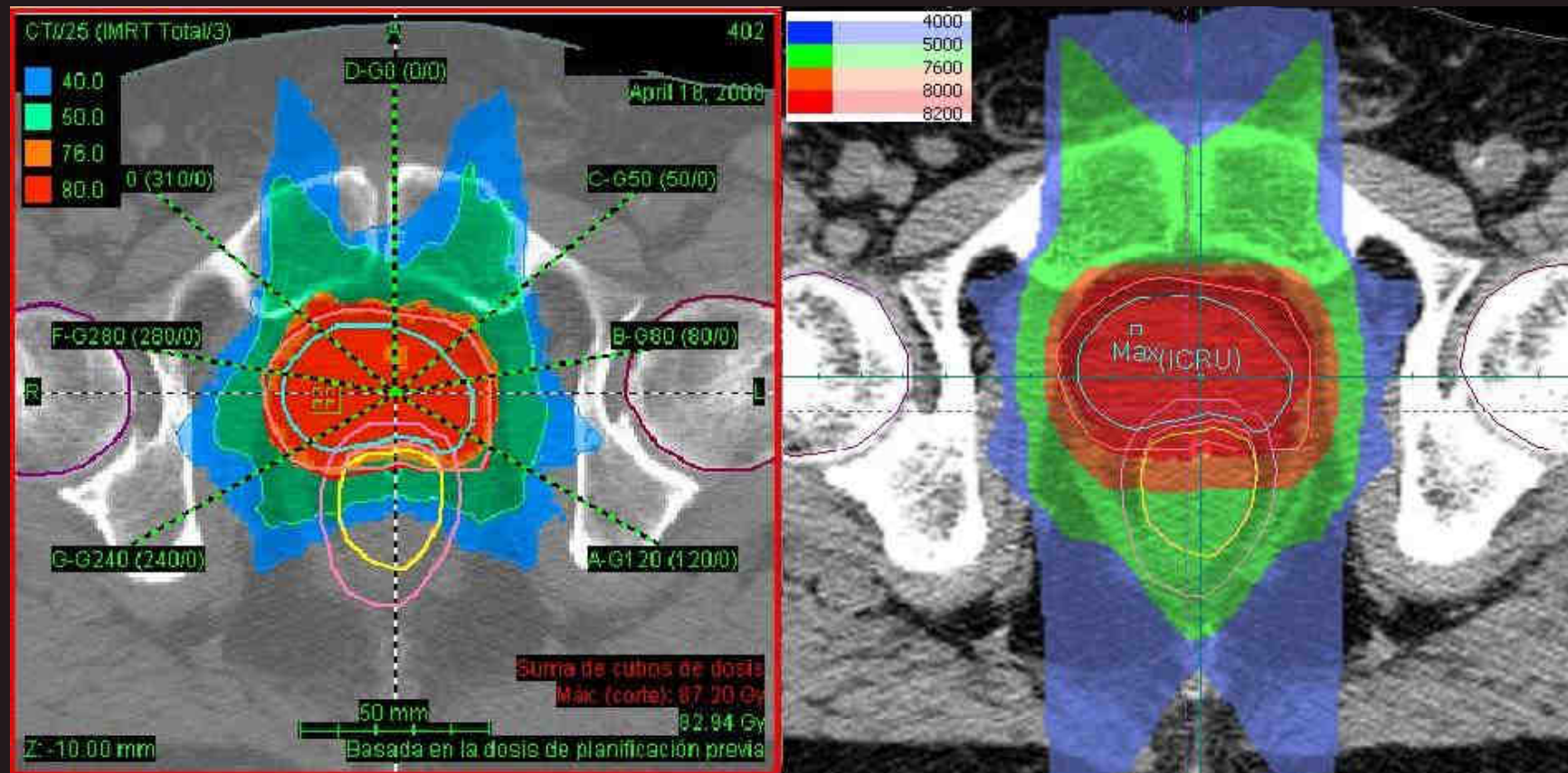
Primus
ExacTrac



Hipofraccionamiento
Moderado



IMRT & Evidencia científica



IMRT c/ colimador Multilamina Vs. Radioterapia Conformada 3D



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Próstata: modelo para IGRT

Necesidad CLINICA:

ESCALACION DE DOSIS:

Necesidad de márgenes mas pequeños (con o sin IMRT)

HIPOFRACCIONAMIENTO:

Mayor importancia de especificidad

Variaciones durante tratamiento ocurren por:

Movimiento: Significante

Deformación: Mínima para glándula prostática
VS / LNs Problemático

Naturaleza de variaciones: Aleatorias

(Salvo cambios anatómicosraros)



Diferentes Técnicas para IGRT

- Basado en Tejidos Blandos
Ultrasonografía
TAC

Variabilidad INTER e INTRA usuario importante

- Basado en Marcadores Fiduciales
Rx
TAC
Electromagnéticos



Daily Positional Variations of the Prostate Gland

THE PROSTATE MOVES WITHIN THE BONY PELVIS

Balter, IJROBP, 31, 113, 1995

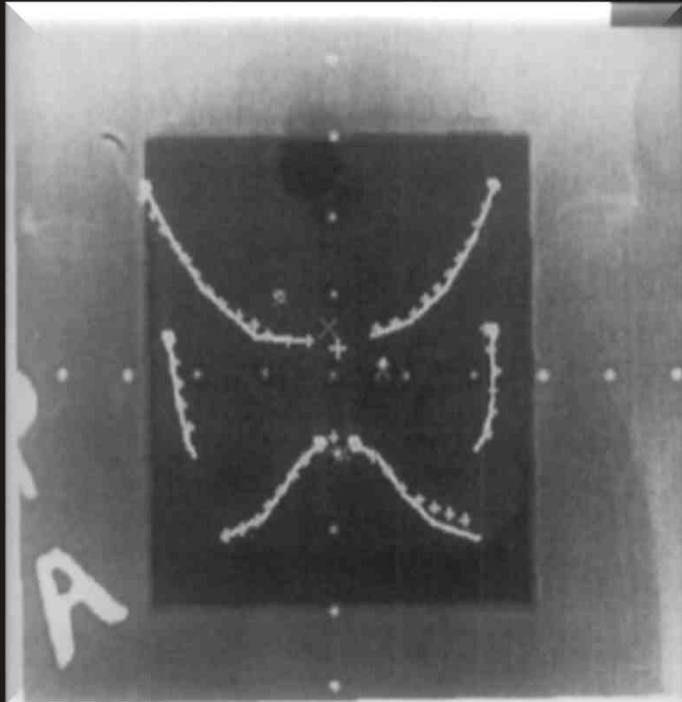


Table 3. Margins needed for 95% geometric coverage of the prostate

Direction	Repositioning by bony anatomy	Repositioning by prostate markers
AP	6 mm	3 mm
LR	5 mm	3 mm
IS	4 mm	3 mm

AP = anterior-posterior.

LR = left-right.

IS = inferior-superior.

N=10. Imagenes semanales, 4-8 films por paciente

Marker v Bone, Mayo Clinic:

Schallenkamp et al., IJROBP, 63, 800-811, 2005



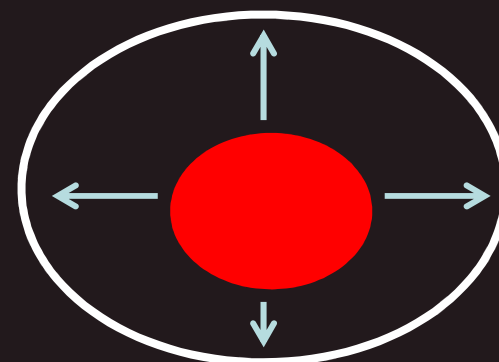
INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Desplazamiento normal de Próstata

I-D= 0.7 cm; S-I= 0.7 cm; A-P= 1.1 cm

IMRT **NO** IGRT

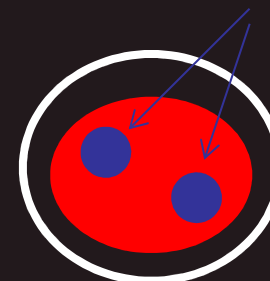
Contempla el desplazamiento de próstata, con márgenes



Lattanzi et al, Fox Chase Cancer Center
Antolak et al, IJROBP, 42: 661, 1998
Chandra et al, IJBOBP, 2004

IGRT – IMRT

Evidencia el desplazamiento de la próstata y disminuye márgenes



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Hipofraccionamiento

CLINICAL INVESTIGATION

Prostate

HYPOFRACTIONATED INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY (70 GY AT 2.5 GY PER FRACTION) FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER: CLEVELAND CLINIC EXPERIENCE

PATRICK A. KUPELIAN, M.D.,* TWYLA R. WILLOUGHBY, M.S.,* CHANDANA A. REDDY, M.S.,[†]
ERIC A. KLEIN, M.D.,[‡] AND ARUL MAHADEVAN, M.D.[†]

*Department of Radiation Oncology, M.D. Anderson Cancer Center Orlando, Orlando, FL; [†]Department of Radiation Oncology and [‡]Glickman Urologic Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH

770 ptes. **IGRT-IMRT** DD: 2,5 Gy DT: 70 Gy (=83 Gy)
Fu1/2: 45 meses (3,7 a.)

Toxicidad Aguda

-Rectal	G2 9%
-Urinaria	G3 1%

Toxicidad Tardía

-Rectal	G3 1.3%	G4 0.1%
-Urinaria	G3 0.1%	

Reducción de PTV

J Clin Oncol 31. © 2013 by American Society of Clinical Oncology

Randomized Trial of Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer

Alan Pollack, Gail Walker, Eric M. Horwitz, Robert Price, Steven Feigenberg, Andre A. Konski, Radka Stoyanova, Benjamin Movsas, Richard E. Greenberg, Robert G. Uzzo, Charlie Ma, and Mark K. Buyyounouski

2002-2006

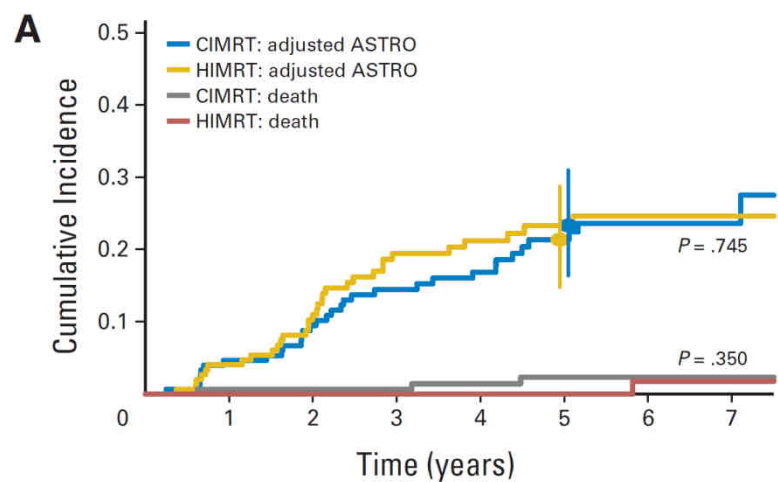
303 ptes.

Seg.Medio= 68.4 m (5.7a)

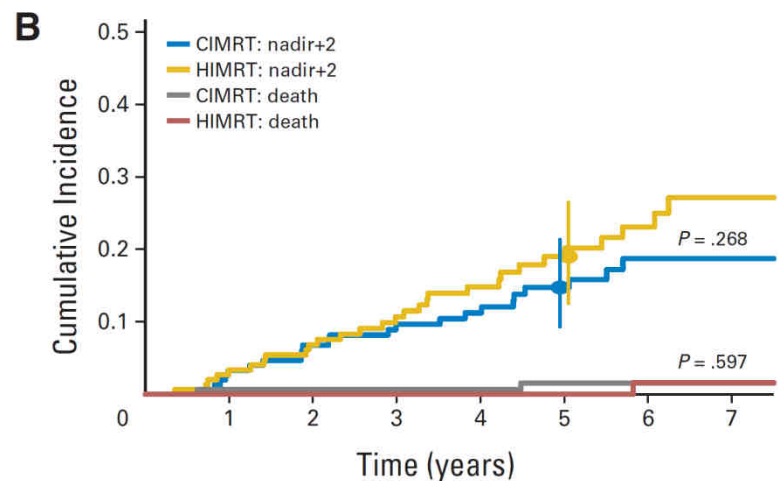
Grupos Riesgo= Todos

76 Gy / 2 Gy/ 38 fracc vs 70.2 Gy / 2.7 Gy / 26 fr.

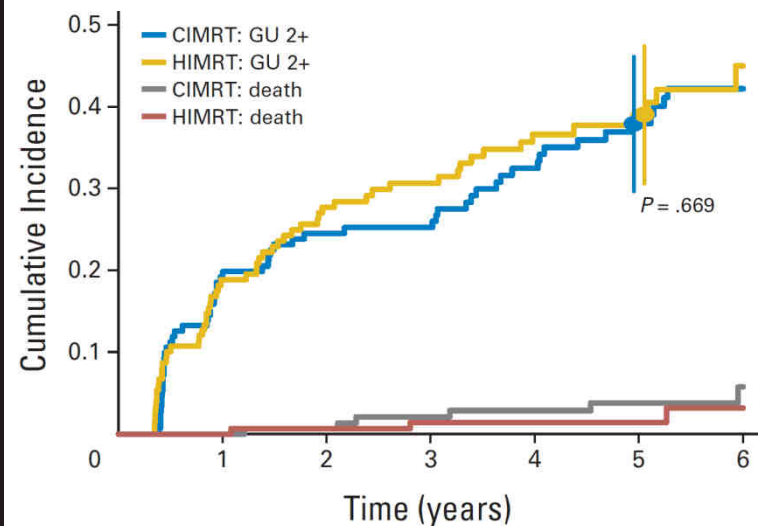
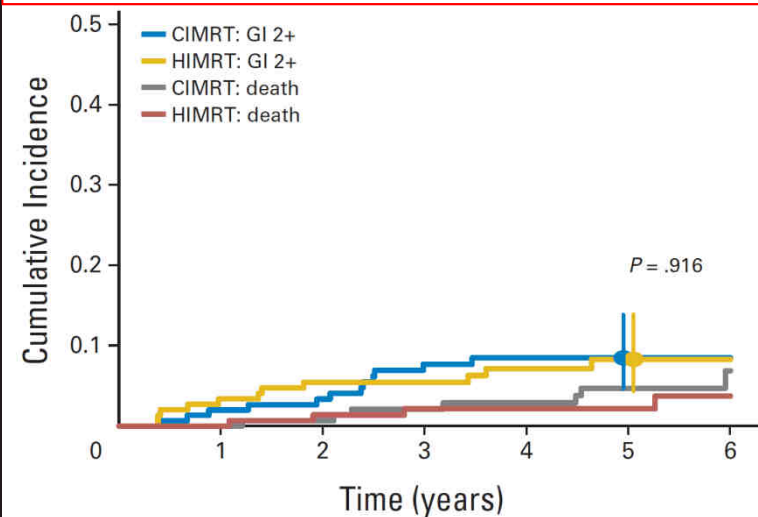
SLEB



No. at risk								
CIMRT	152	141	129	115	96	72	37	21
HIMRT	151	141	124	98	80	61	38	14



Ef. Secundarios



**Stereotactic Body Radiotherapy for
Intermediate-risk Organ-confined Prostate Cancer:
Interim Toxicity and Quality of Life Outcomes from a
Multi-Institutional Study**

Robert Meier, MD
Swedish Cancer Institute, Seattle WA

I. Kaplan², A. Beckman³, G. Henning⁴, S. Woodhouse⁵,
S. Williamson⁶, N. Mohideen⁷, D. Herold⁸, C. Cotrutz¹,
M. Sanda²

²*Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA*

³*Central Baptist Hospital, Lexington, KY*

⁴*St. Joseph Mercy Hospital System, Ypsilanti, MI*

⁵*Community Cancer Center, Normal, IL*

⁶*Capital Health System, Trenton, NJ*

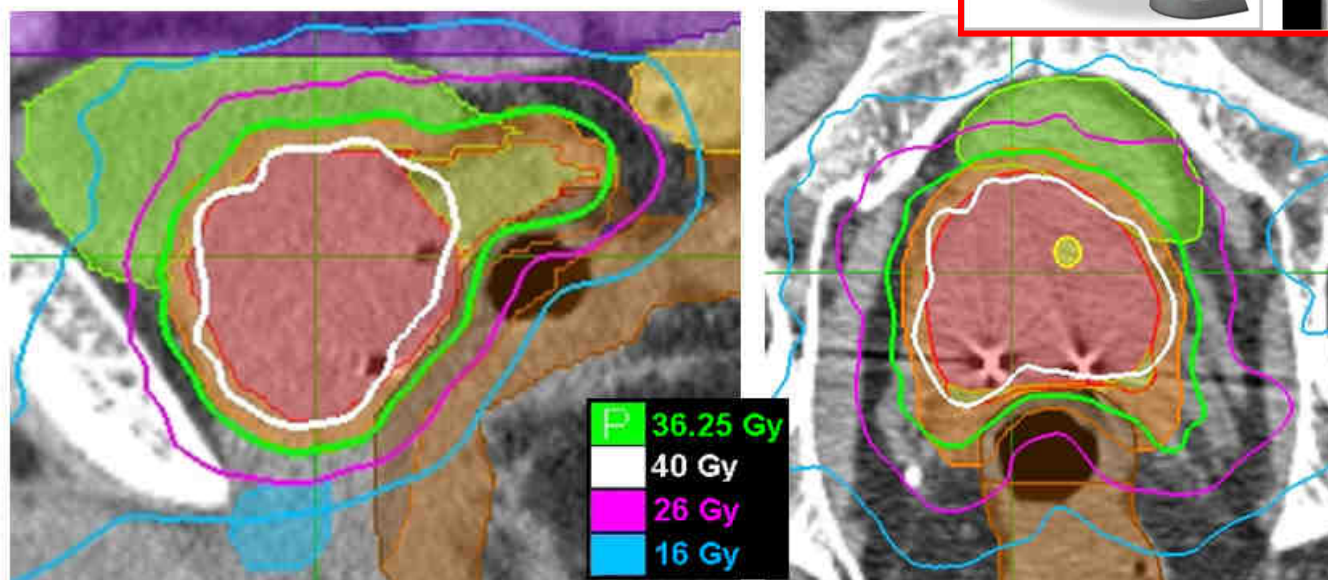
⁷*Northwest Community Hospital, Arlington Heights, IL*

⁸*Jupiter Medical Center, Jupiter, FL*

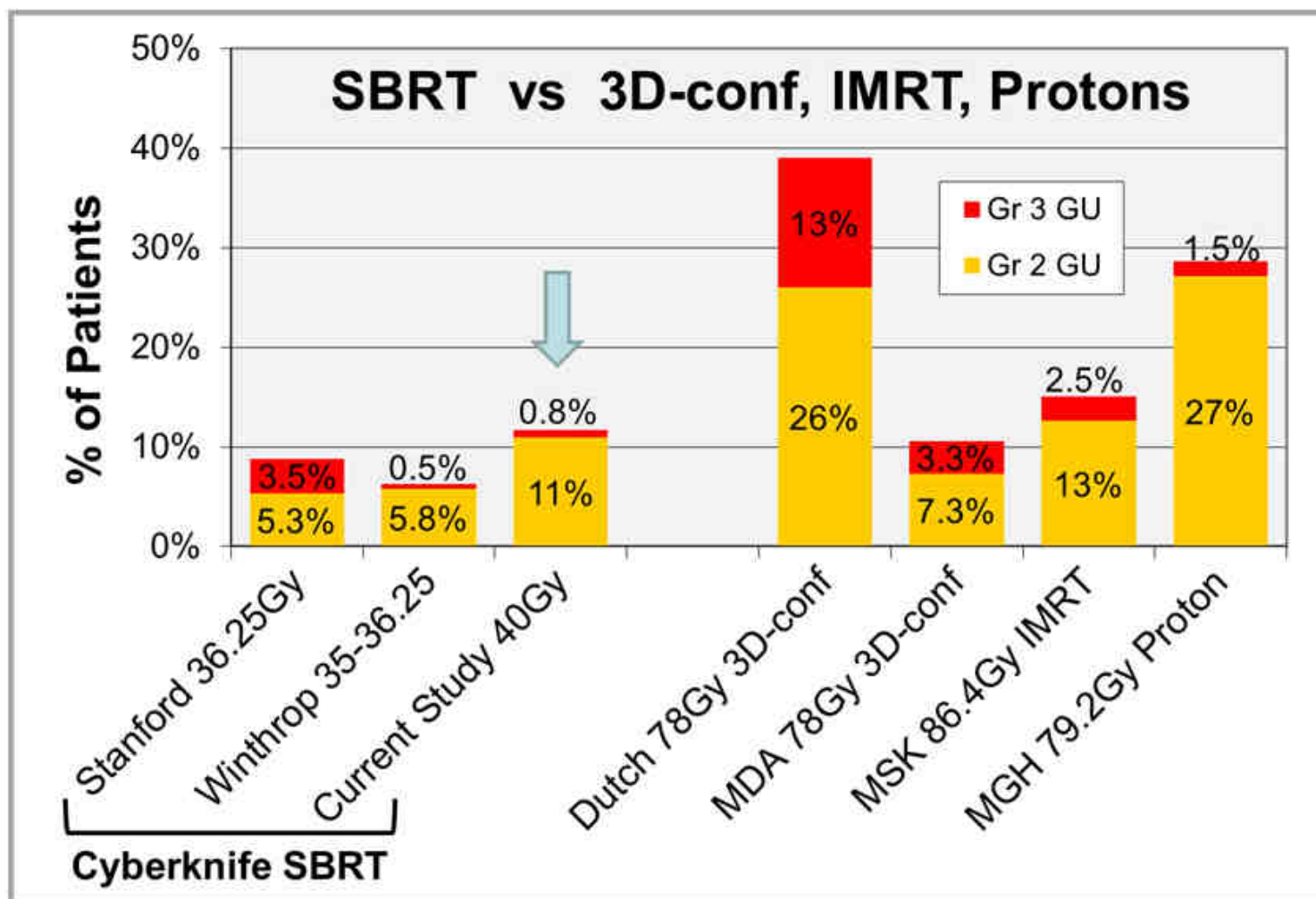


Treatment Planning

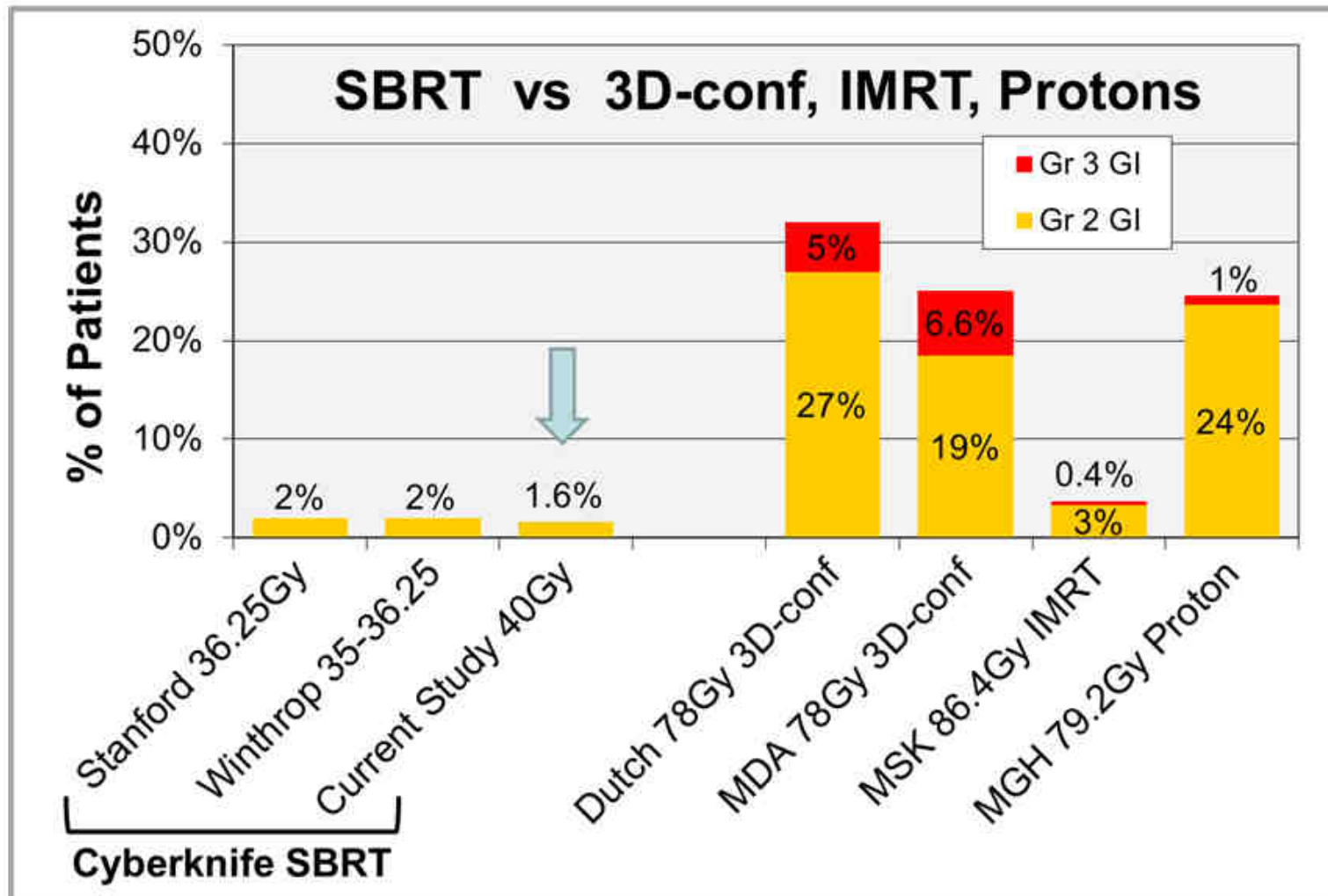
- Prostate prescribed **8 Gy x 5 = 40 Gy**: $\text{EQD}_{2,\alpha/\beta=1.5} = \mathbf{109 \text{ Gy}}$
- Prostate + *proximal 2 cm seminal vesicles* + 3-5mm:
7.25 Gy x 5 = 36.25 Gy
- MRI fusion to assist target localization



Late Urinary Toxicity: Gr 2+



Late Bowel Toxicity: Gr 2+



Radiother Oncol. 2013 Sep 20. pii: S0167-8140(13)00430-1. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.030. [Epub ahead of print]

Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials.

King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, Meier R, Wang J, Kupelian P, Steinberg M, Katz A.

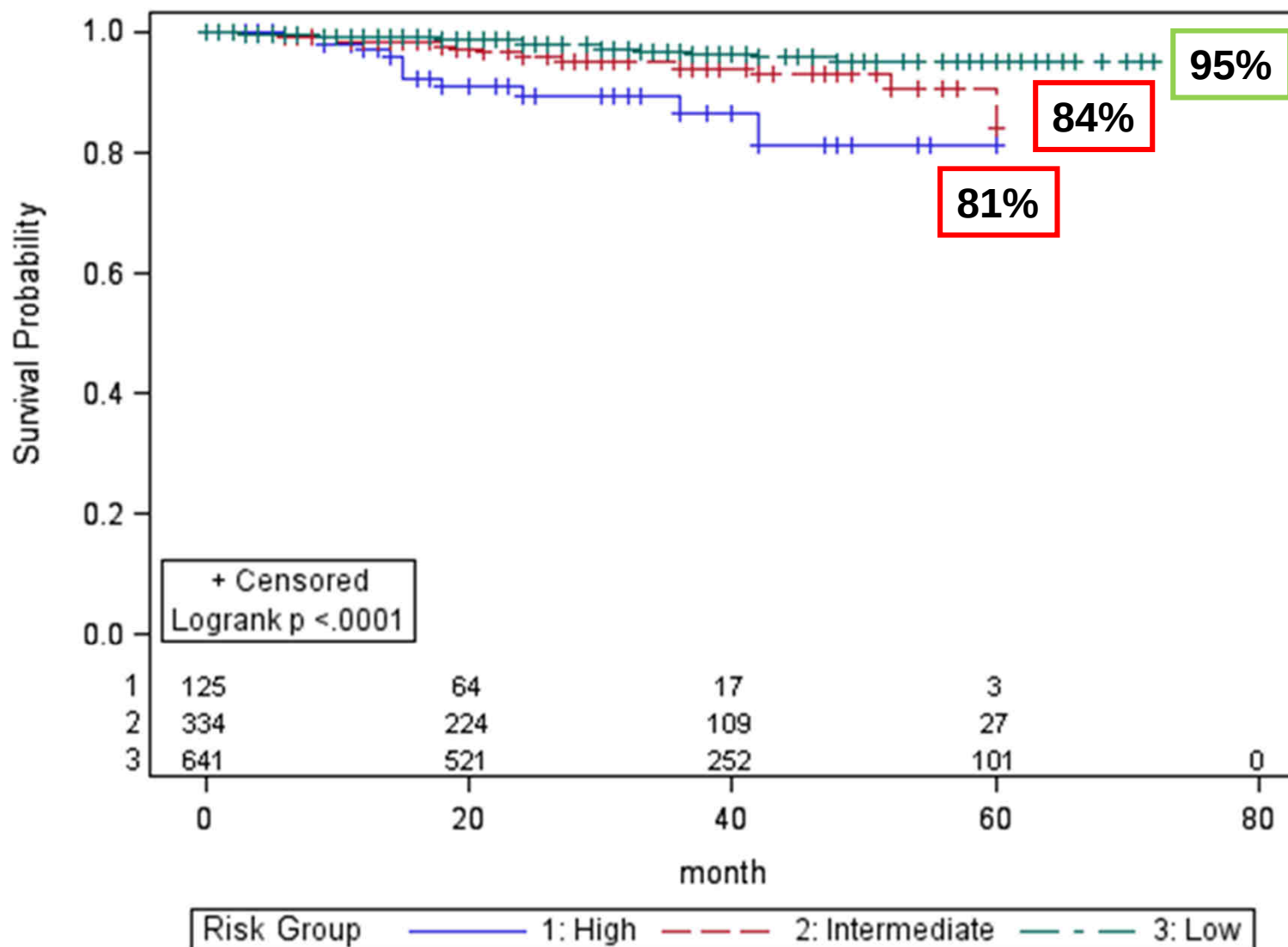
Department of Radiation Oncology, UCLA, Los Angeles, CA. Electronic address: crking@mednet.ucla.edu.

- 1100 pacientes evaluados (2003-11)
- Estudio prospectivo multi-institucional - Fase II
- Grupos Riesgo Bajo (58%)
 Inter¹/₂ (30%)
 Alto (11%)
- Seguim.¹/₂ 36 m (136 pac. FU 5a)
- Definición de recaída PSA (ASTRO Phoenix)





SV según Grupo de Riesgo



Programa SBRT

Dosis Fracción = 8 Gy

Dosis Total = 40 Gy

Días alternos (Lu-Mie-Vie-Lu-Mie)

Implante de 4-6 fiduciales en próstata

TAC con sonda vesical

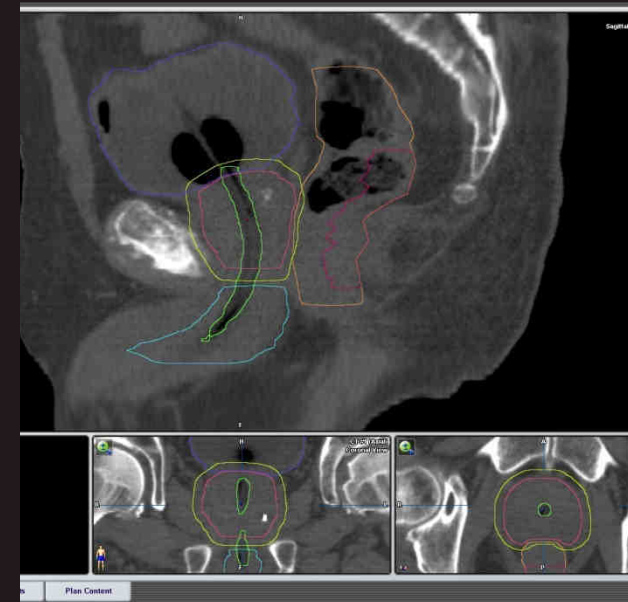
Sonda rectal en c/fraccion

IMRT

IGRT inter + intra-fracción (≥ 2 imágenes)

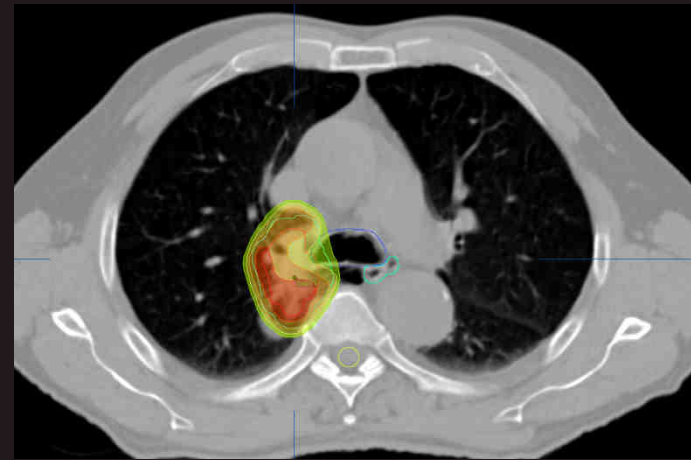
9 incidencias coplanares

Tiempo total de irradiación $\leq 6'30''$



SBRT

Pulmón - NSCLC



SBRT - NSCLC

- Estadíos temprano inoperables
- Control superior al 90 % en RTOG 0236
- Revisión de 20 publicaciones con 563 tumores centrales verificó que la sobrevida no está afectada
- SBRT logra alto control local con limitada toxicidad con fraccionamientos apropiados

Outcomes of SBRT for central tumors: a systematic review. S
Senti. Radiotherapy and Oncology 106(2013)276-282



TABLE 51.7 OUTCOME FOR PATIENTS WITH EARLY-STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER RECEIVING STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY

<i>Authors (Reference)</i>	<i>Patient</i>	<i>Dose (Gy)</i>	<i>Stage</i>	<i>Local Control 3 Years (%)</i>	<i>Overall Survival 3 Years (%)</i>
<i>Prospective SBRT Trials</i>					
Baumann et al. (447)	57	15 Gy × 3 to 67%	IA/B	92	60
Fakiris et al. (448)	70	T1: 20 Gy × 3 T2: 22 Gy × 3	T1-T2N0M0	88	43
Koto et al. (449)	31	15 Gy × 3 7.5 Gy × 8	IA/B	T1: 78 T2: 40	72
Ricardi et al. (450)		15 Gy × 3	IA/B	88	73
Timmerman et al. (RTOG 0236) (192)	55	18 Gy × 3	T1-T2N0M0	98	56
Nagata et al. (451)	45	12 Gy × 4	IA/B	98 (30 m)	83
<i>Retrospective SBRT Studies</i>					
Nyman et al. (181)	45	15 Gy × 3	IA/B	80 (43 m)	55
Onishi et al. (452)	257	4.4–35 Gy × 1–14	IA/B	84.2	56.8
Timmerman et al. (174)	70	20–22 Gy × 3	IA/B	95 (2 y)	55 (2 y)

- RTOG 0813 definir dosis máxima tolerada
- RTOG 0618 comparativo en pacientes operables



Dosis biológicamente efectiva (BED) muy alta
excede la tolerancia de tejidos sanos

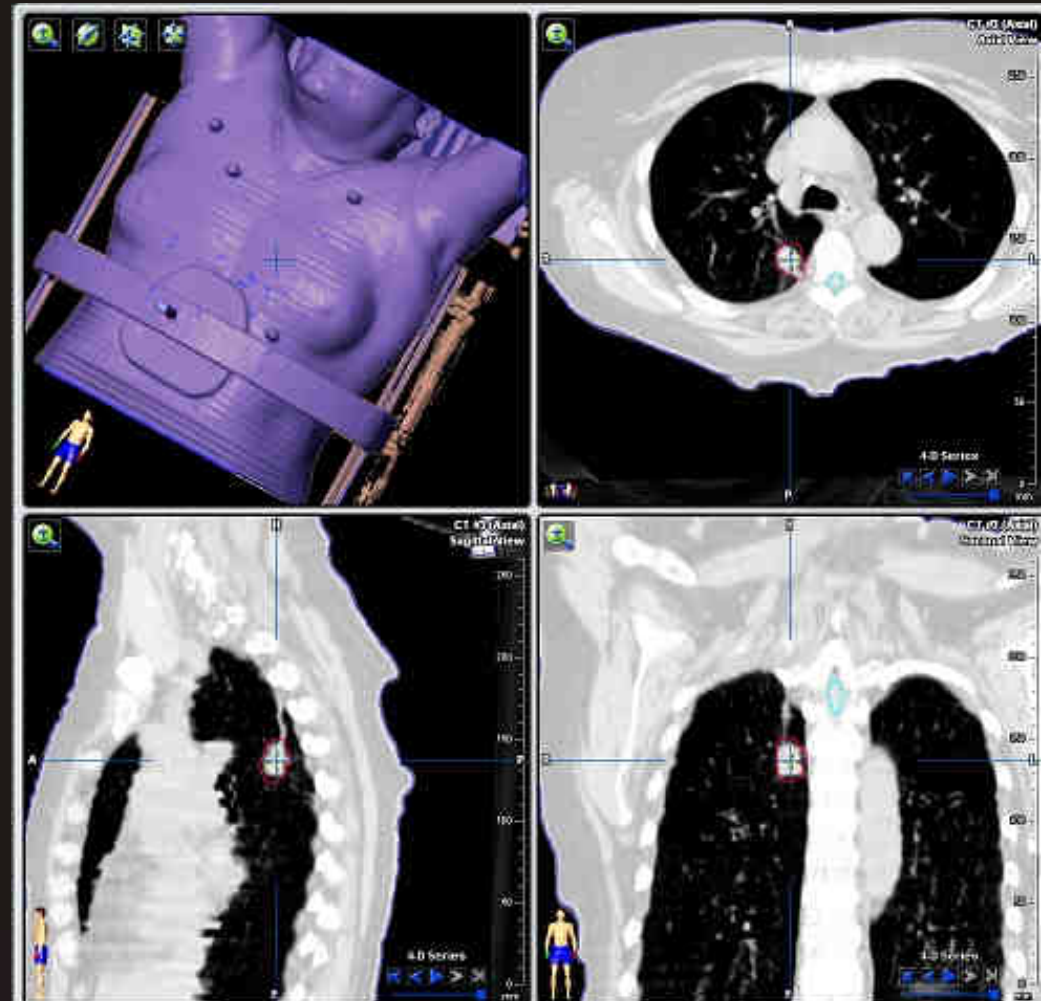
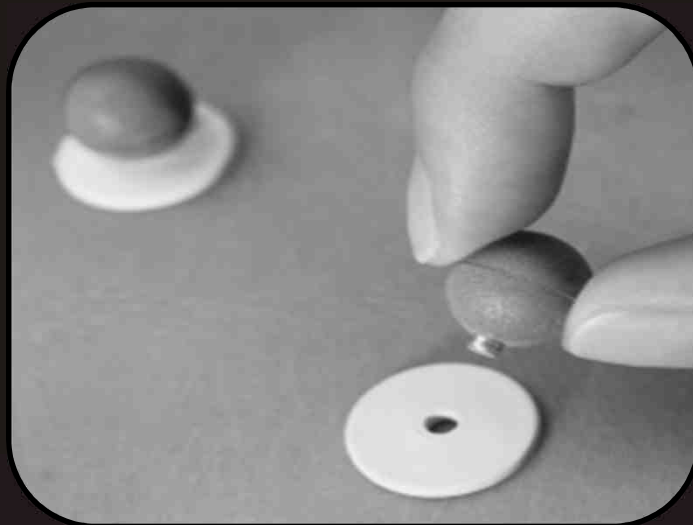
48 Gy en 4 Fr BED $\cong$ 105 Gy

60 Gy en 5 Fr BED $\cong$ 132 Gy

60 Gy en 3 Fr BED $\cong$ 180 Gy

Journal of Thoracic Oncology 3(11), 2008

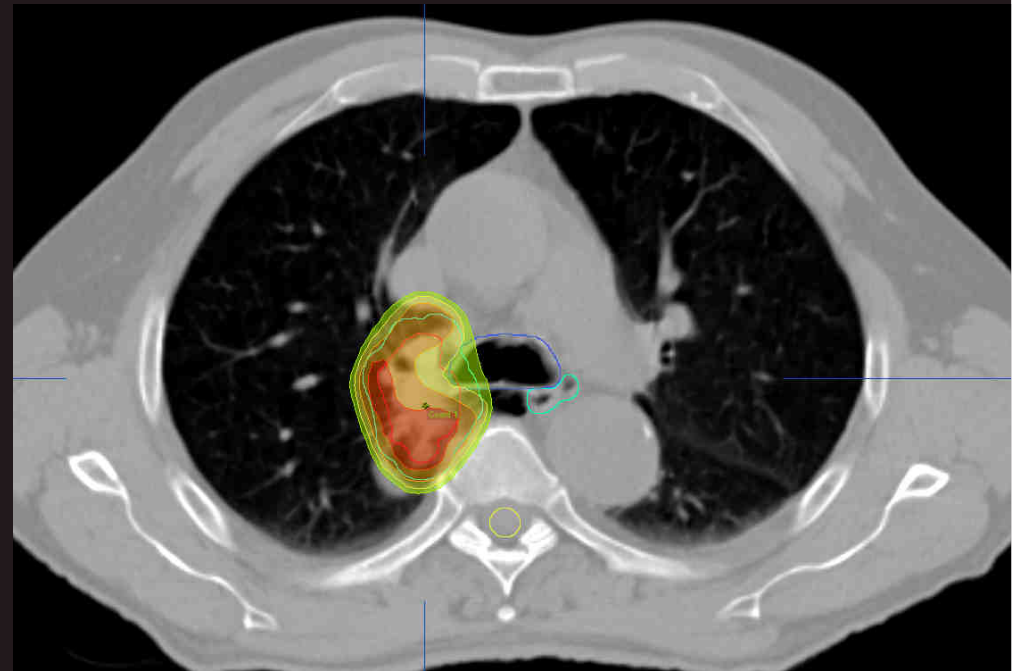




- $PTV = ITV \text{ (TAC inspiración-espiración y estándar)} + EM \text{ (5 mm)}$
- algoritmo de Monte Carlo
- campos no coplanares IMRT o conformados



- DT = 48Gy (D95% PTV) en 4 fracciones
- DT = 50Gy (D95% PTV) en 5 fracciones
- BED = 105,6 Gy, $\alpha/\beta = 10$ Gy



PARADIGMA SOCIAL

“más nuevo (y más caro) es mejor”

- ✓ revisión bibliográfica y estudios comparativos
- ✓ asesoramiento y control costo-beneficio
- ✓ estudio de resultados práctica diaria





INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

GRACIAS