

MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Extrakraniální stereotaktická radioterapie

HABILITAČNÍ PRÁCE

obor onkologie

komentovaný soubor prací

Brno 2025

MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.

Rád bych velmi poděkoval své manželce Daniele a svým dětem, Michalovi, Zuzce a Radkovi, za jejich podporu, trpělivost a pochopení, které mi po celou dobu poskytují. Děkuji také svým rodičům, kteří mě vždy povzbuzovali a stáli při mě. Velké díky patří také mým kolegům za dlouhodobou spolupráci a odborné rady, bez kterých by tato práce nebyla možná. Jmenovitě bych rád poděkoval panu profesorovi Pavlu Šlampovi, CSc., za mé celoživotní vedení a panu docentovi Tomáši Kazdovi, Ph.D., MUDr. Marku Slávikovi, Ph.D. a Ing. Kateřině Procházkové, za jejich pomoc a cenné rady při této práci.

Děkuji vám všem.

Obsah

Obsah.....	3
Komentář	5
Commentary	7
1. Stereotaktická radioterapie.....	14
1.1. Konvenční radioterapie.....	14
1.2. Stereotaktická radioterapie	15
1.3. Principy.....	17
1.4. Radiobiologie.....	18
1.5. Indikace	19
Publikace číslo 1	21
2. Příprava a provedení	22
2.1. Fixace a imobilizace pacienta.....	22
2.2. Plánovací CT vyšetření.....	22
2.3. Management pohybů nádoru při ozáření	23
2.4. Konturování a určení cílového objemu.....	24
2.5. Frakcionace a dávka záření.....	25
2.6. Technika ozáření, předpis dávky	25
2.7. Aplikace záření, IGRT	26
Publikace číslo 2	28
3. Primární nádory plic	29
3.1. Toxicita SBRT plicních nádorů.....	33
3.2. Sledování pacientů.....	34
4. Primární nádory gastrointestinálního traktu.....	35
4.1. Primární nádory jater	35
4.2. Primární nádory slinivky břišní	37
Publikace číslo 3	39
4.3. Toxicita SBRT gastrointestinálních nádorů.....	40
4.4. Sledování pacientů.....	41
5. Primární nádory pánve a retroperitonea.....	42
5.1. Primární nádory prostaty	42
5.2. Primární nádory ledvin	45

6.	Oligometastatické onemocnění	48
6.1.	Oligometastázy plic a jater	51
	Publikace číslo 4	53
6.2.	Oligometastázy lymfatických uzlin a nadledvin.....	54
	Publikace číslo 5	55
6.3.	Oligometastázy kostí	56
7.	Adjuvantní léčba časného karcinomu prsu	58
	Publikace číslo 6	62
	Publikace číslo 7	63
8.	Závěr	64
9.	Seznam zkratk	66
10.	Seznam tabulek	69
11.	Citace.....	70

Komentář

Radioterapie je po chirurgii nejúčinnější metodou léčby rakoviny a samostatně přispívá k vyléčení přibližně 40 % nádorových onemocnění. Její účinnost byla rozpoznána téměř okamžitě po objevu rentgenového záření v roce 1895, přičemž první využití k léčbě ženy s karcinomem prsu bylo zaznamenáno jen několik dní po jeho objevení. Od té doby se vývoj radioterapie soustředil především na zvyšování přesnosti aplikace dávky, zlepšování biologické účinnosti a zkracování celkové doby léčby. Tyto pokroky se nejvýrazněji projevíly ve stereotaktické radioterapii, někdy označované jako radiochirurgie.

Stereotaktická radioterapie představuje moderní přístup k léčbě nádorových onemocnění. Její hlavní výhodou je možnost aplikace extrémně přesně cílených, vysokých dávek záření přímo do nádorových ložisek, přičemž okolní zdravé tkáně jsou maximálně šetřeny. Tato technika využívá moderní lineární urychlovače s pokročilým obrazovým naváděním, monitoringem pohybů nádoru a jeho okolí, rychlou aplikací dávky a sofistikovanými kontrolními systémy. Díky těmto technologickým inovacím umožňuje stereotaktická radioterapie bezpečnou aplikaci vyšších dávek, což zlepšuje lokální kontrolu onemocnění a zvyšuje šance pacientů na dlouhodobé přežití.

Původně byla tato metoda určena výhradně k léčbě lézí v nehybném mozku, avšak technologický pokrok v devadesátých letech umožnil její rozšíření i na extrakraniální ložiska, jejichž poloha se mění v závislosti na dýchání nebo pohybu gastrointestinálního traktu. Od té doby prošla stereotaktická radioterapie výrazným vývojem – pokročilé zobrazovací metody, preciznější plánovací systémy a efektivnější řízení pohybu nádoru spolu s moderními kontrolními mechanismy přispívají ke zvýšení bezpečnosti a účinnosti léčby.

Klinické studie jednoznačně prokázaly vysokou účinnost extrakraniální stereotaktické radioterapie (SBRT, stereotactic body radiotherapy) při léčbě primárních nádorů i metastáz. Vynikající lokální kontrola, prodloužené přežití a minimální toxicita zařadily SBRT mezi standardní léčebné metody pro lokalizované nemalobuněčné karcinomy plic, nádory jater, ledvin, slinivky břišní a prostaty. Úspěšně se využívá také při léčbě primárních maligních i benigních nádorů páteře a míchy. Významnou skupinu pacientů tvoří jedinci s oligometastatickým onemocněním, u nichž je postižení limitováno množstvím lézí i počtem postižených orgánů. Právě tato skupina pacientů z cílené léčby významně profituje.

Stereotaktická radioterapie navíc postupně nachází uplatnění i v nových indikacích, například v léčbě nádorů prsu, hlavy a krku, gynekologických malignit či dokonce u pokročilého polymetastatického onemocnění. Další výzvou do budoucna je využití

synergického potenciálu SBRT ve spojení s moderními imunomodulačními preparáty, což by mohlo rozšířit její využití i do oblastí, kde byla dosud považována za experimentální.

Kurativní – ablativní – potenciál stereotaktické radioterapie v řadě indikací lépe vystihuje její druhý, novější název. SABR (stereotactic ablative radiotherapy) staví tuto metodu na úroveň ostatních ablativních postupů, jako je chirurgie, radiofrekvenční či termální ablace. V současnosti se SABR stala běžnou klinickou realitou a představuje významný milník v léčbě rakoviny. Možnost zkrátit radioterapii na pouhé 1–3 frakce a dosáhnout vyléčení nádoru během jediného týdne přináší nejen medicínské, ale i sociální a ekonomické benefity pro pacienty i celý zdravotnický systém. Zajištění dostupnosti účinné péče pro všechny pacienty je jedním z klíčových cílů moderní onkologie. SABR k jeho naplnění významně přispívá.

Tato práce se věnuje extrakraniální stereotaktické radioterapii a jejímu využití v klinické praxi. Popisuje základní principy a indikace této metody, technologie využívané při plánování a aplikaci léčby a poskytuje přehled možných nežádoucích účinků a jejich řešení. Text je systematicky členěn podle jednotlivých lokalit postižení a zahrnuje jak primární nádory, tak oligometastatické onemocnění. Kromě teoretických poznatků obsahuje i osobní zkušenosti, dokumentované odbornými publikacemi zaměřenými na léčbu primárních nádorů plic a slinivky břišní, stejně jako oligometastatického postižení plic, jater a lymfatických uzlin. Celá práce je tak koncipována jako komentovaný soubor publikovaných prací. Jednotlivé práce se prolínají celým textem s uvedením v tématicky relevantních částech.

Dynamický rozvoj stereotaktických technik umožňuje jejich stále širší využití, a to i v oblastech, které dříve nebyly považovány za typické indikace. Naše pracoviště implementovalo SBRT technologii do adjuvantní léčby nízkorizikového karcinomu prsu, kde byla použita k cílenému ozáření lůžka tumoru po prs zachovné operaci. V rámci grantového projektu zaměřeného na akcelerované parciální ozáření prsu (APBI – accelerated partial breast irradiation; hlavní řešitel MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.) bylo provedeno klinické hodnocení proveditelnosti a bezpečnosti této metody. Výsledky studie prokázaly nejen její snadnou realizovatelnost v klinické praxi, ale také její onkologickou účinnost a nízkou toxicitu. Tyto poznatky otevírají možnosti širšího využití SBRT v individualizované léčbě pacientek s časným karcinomem prsu. Výsledky tohoto projektu byly publikovány v odborných časopisech a jsou součástí této práce.

Commentary

Radiotherapy is the most effective cancer treatment after surgery, contributing to the cure of approximately 40% of malignant diseases as a standalone modality. Its therapeutic potential was recognized almost immediately after the discovery of X-rays in 1895, with the first attempts at using radiation for the treatment of breast cancer patient documented just days after its discovery. Since then, radiotherapy has focused on increasing dose precision, improving biological effectiveness, and shortening the overall treatment duration. These advancements are most evident in stereotactic radiotherapy, sometimes referred to as radiosurgery.

Stereotactic radiotherapy represents a modern approach to cancer treatment, offering the ability to deliver highly precise and intense radiation doses directly to tumor sites while minimizing exposure to surrounding healthy tissues. This technique utilizes advanced linear accelerators with sophisticated imaging guidance, tumor motion monitoring, rapid dose delivery, and stringent quality control systems. These technological innovations allow for the safe administration of higher radiation doses, leading to improved local tumor control and increased patient survival rates.

Initially, this method was exclusively used for treating lesions in the immobile brain. However, technological advancements in the 1990s enabled its expansion to extracranial lesions, whose positioning is influenced by respiratory movements or gastrointestinal tract activity. Since then, stereotactic radiotherapy has undergone continuous refinement—new imaging techniques, more precise treatment planning systems, enhanced tumor motion management, and modern quality control mechanisms have significantly improved the safety and effectiveness of the treatment.

Clinical studies have clearly demonstrated the high efficacy of extracranial stereotactic radiotherapy (SBRT) in treating both primary tumors and metastatic lesions. Its excellent local tumor control, prolonged overall survival, and minimal side effects have established SBRT as a standard treatment option for localized non-small cell lung cancer, liver, kidney, pancreatic, and prostate tumors, as well as for primary malignant and benign tumors of the spine and spinal cord. A significant subset of patients benefiting from this approach includes those with oligometastatic disease, characterized by a limited number of metastatic lesions and affected organs. These patients particularly benefit from targeted treatment strategies.

Moreover, stereotactic radiotherapy is increasingly being explored for new indications, including breast cancer, head and neck tumors, gynecologic malignancies, and advanced

polymetastatic disease. A key challenge for the future is harnessing the synergistic potential of SBRT in combination with modern immunotherapeutic agents, which could extend its application to previously experimental areas.

The curative — ablative — potential of stereotactic radiotherapy is better reflected in its more recent designation: SABR (stereotactic ablative radiotherapy). This term aligns the technique with other ablative modalities, such as surgery, radiofrequency ablation, and thermal ablation. Today, SABR has become a standard clinical reality and represents a significant milestone in cancer treatment. The ability to condense radiotherapy into just 1–3 fractions and achieve tumor eradication within a week provides substantial medical, social, and economic benefits for patients and healthcare systems alike. Ensuring access to effective care for all patients is one of the key objectives of modern oncology, and SABR plays a significant role in achieving this goal.

This study focuses on extracranial stereotactic radiotherapy (SBRT) and its application in oncology. It describes the fundamental principles and indications of the method, the technologies used in treatment planning and delivery, and provides an overview of potential side effects and their management. The text is systematically structured according to tumor localization and covers both primary tumors and oligometastatic disease. In addition to theoretical insights, it includes personal clinical experience documented in peer-reviewed publications on the treatment of primary lung and pancreatic tumors, as well as oligometastatic disease affecting the lungs, liver, and lymph nodes. The entire work is conceived as a commented collection of published papers. The individual studies are interwoven throughout the text and referenced in thematically relevant sections.

The rapid advancement of stereotactic techniques has facilitated their increasing use in modern oncology, even in areas previously considered outside their standard indications. Our institution has implemented SBRT technology in the adjuvant treatment of low-risk breast cancer, specifically for targeted irradiation of the tumor bed following breast-conserving surgery. As part of a grant-funded project on accelerated partial breast irradiation (APBI; PI dr. Burkoň), clinical evaluations were conducted to assess the feasibility and safety of this method. The study results confirmed not only its practical applicability in clinical practice but also its oncological efficacy and low toxicity. These findings open new possibilities for the broader use of SBRT in individualized treatment strategies for patients with low-risk early-stage breast cancer. The results of this project have been published in peer-reviewed journals and are included in this study.

1. Burkoň P, Slávik M, Kazda T, Pospíšil P, Procházka T, Vrzal M, Šlampa P. Extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled současných indikací. / Stereotactic body radiotherapy - Current indications. Klin Onkol. 2019; 32(1):10–24. doi: 10.14735/amko201910. Document type: Review; Category: ONCOLOGY; SJR: Q4.

The review article published in Klinická onkologie provides a fundamental overview of the indications for stereotactic body radiotherapy (SBRT), the radiation doses used, and potential side effects. Thanks to advances in imaging guidance, treatment planning, and dose delivery, SBRT has become a standard part of treatment for primary tumors and oligometastases, particularly in cases where resection is not an option. It has curative potential in lung and prostate cancers and can extend survival in oligometastatic disease while delaying the need for systemic therapy, thereby improving patients' quality of life. It also discusses other indications, such as pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma. The article was awarded the Best Publication Prize in Klinická onkologie in 2019.

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
80	25	80	25

2. Burkoň P. Extrakraniální stereotaktická radioterapie. / Stereotactic body radiotherapy. In: Šlampa P a kol. Radiační onkologie, pro postgraduální přípravu i každodenní praxi. Maxdorf. Praha 2021, s. 597-615 (celkem 772 stran). ISBN 978-80-7345-674-0

The book Radiation Oncology, led by Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., provides an overview of current knowledge and recommended procedures in the field of radiation oncology. It focuses on the therapeutic use of ionizing radiation in the treatment of malignant diseases, which has undergone significant technological and clinical advancements in recent years, fundamentally influencing oncological treatment strategies. The book serves as a practical guide for daily clinical practice as well as a study resource for specialization exams. Dr. Burkoň is the lead author of the chapter on stereotactic ablative radiotherapy (SABR), which offers a detailed insight into the practical aspects of this method. It provides a clear overview of its key indications, references relevant literature, and discusses the technical aspects of treatment planning, radiation delivery, potential side effects, and patient follow-up. This chapter serves as a key guide for the proper implementation of stereotactic therapy in oncological practice.

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
100	100	100	100

3. Burkon P, Trna J, Slavik M, Nemecek R, Kazda T, Pospisil P, Dastyh M, Eid M, Novotny I, Prochazka T, Vrzal M. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Pancreatic Cancer-A Critical Review and Practical Consideration. Biomedicines. 2022 Oct 4;10(10):2480. doi: 10.3390/biomedicines10102480.

Document type: Article review; IF = 4,7; Quartile by IF: MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL Q2; Quartile by AIS: MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL Q3.

The review article published in Biomedicines in 2022 explores stereotactic body radiotherapy (SBRT) as a promising treatment approach for unresectable locally advanced pancreatic cancer. Pancreatic cancer is the third most common cause of cancer-related death in developed countries, with an incidence that continues to rise. Surgical resection remains the only curative option, but for most patients, it is not feasible. Neoadjuvant therapy, combining systemic treatment with radiotherapy, may increase patients' chances of successful treatment.

Compared to conventional radiotherapy, SBRT offers several advantages — it allows for higher radiation doses to the tumor while minimizing exposure to surrounding tissues, shortens treatment duration, and can be better integrated with chemotherapy. The article provides an overview of current evidence on SBRT indications for pancreatic tumors, describes practical aspects of treatment planning and delivery, and discusses the future potential of MR- linac systems. The combination of SBRT with modern cytostatics may help extend patient survival from months to years.

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	40	70	40

4. Burkon P, Kazda T, Pospisil P, Slavik M, Kominek L, Selingerova I, Blakaj DM, Prochazka T, Vrzal M, Rehak Z, Slampa P. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study. Neoplasma. 2019; 66(2): 315–325. doi: 10.4149/neo_2018_180731N558.

Document type: Article; IF = 1.721; Quartile by IF: ONCOLOGY Q4; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q4.

This paper summarises the results and conclusions of a prospective single-institution study focused on the use of high-dose radiotherapy in the treatment of oligometastatic involvement of the lungs and liver with metastases from various primary tumors. Stereotactic radiotherapy/radiosurgery is a highly effective, non-invasive ablative treatment method with curative potential for managing oligometastatic disease. More than one-fifth of patients treated in this way achieve long-term survival (over 8 years) without any signs of disease. Dr. Burkoň's team was the first to implement a stereotactic program in clinical practice in the Czech Republic.

The aim of this study was to analyse long-term survival, tumor control outcomes, and safety of stereotactic radiotherapy in an unselected cohort of patients from real-world clinical practice in oligometastatic settings. Consistent with other publications, findings confirmed that the effectiveness of this treatment increases with the applied dose and decreases with the number of irradiated lesions. In addition to standard toxicity and survival parameters, we report unique outcomes, such as the time to polymetastatic conversion of the disease and the time until the need for subsequent oncologic treatment. Finally, we demonstrated that this treatment represents a safe and effective option for managing oligometastatic disease, with approximately 30% of patients not requiring subsequent oncologic treatment two years after SBRT.

Within Czech radiation oncology, this was the first significant publication addressing the outcomes of stereotactic radiotherapy for oligometastatic disease in the Czech Republic. In 2023, the paper was cited in *Lancet Oncology* as one of the sources for the meta-analysis used to develop recommendations for combining SBRT with systemic targeted therapies. In 2024, it was cited in *Lung Cancer* as one of the key sources used in developing SBRT treatment recommendations for oligometastatic lung disease.

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
65	70	60	70

5. Burkon P, Selingerova I, Slavik M, Pospisil P, Bobek L, Kominek L, Osmera P, Prochazka T, Vrzal M, Kazda T, Slampa P. Stereotactic Body Radiotherapy for Lymph Node Oligometastases: Real-World Evidence From 90 Consecutive Patients. *Front Oncol.* 2021 Feb 5;10:616494. doi: 10.3389/fonc.2020.616494.

Document type: Article; IF = 5.738; Quartile by IF: ONCOLOGY Q2, Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2.

The aim of this publication was to evaluate the efficacy and toxicity of extracranial stereotactic body radiotherapy (SBRT) in treating oligometastatic lymph node involvement in the mediastinum, retroperitoneum, and pelvis in a consecutive group of patients from real-world clinical practice outside clinical trials.

Stereotactic radiotherapy/radiosurgery is a highly effective, non-invasive ablative treatment method with significant therapeutic potential in managing oligometastatic disease from various primary tumors. Due to respiratory and peristaltic movements, as well as the radiosensitivity of surrounding tissues and organs, targeted high-dose irradiation of oligometastases in lymph nodes was technically unfeasible for a long time. Following successful treatment of lesions in the lungs and liver, leading institutions began applying this approach to lymph node metastases.

Our study confirmed that targeted radiotherapy is a highly effective and low-toxicity treatment for oligometastatic lymph node involvement. It has curative potential, with 27% of patients in our study achieving long-term survival without any progression (local, regional,

or distant), effectively showing no signs of oncological disease. Additionally, it can delay the start of cytotoxic chemotherapy, thereby improving and preserving patients' quality of life.

Within Czech radiation oncology, this is a unique publication — no similar paper from other Czech radiation oncology departments has been published to date.

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	65	70	70

6. Burkon P, Selingerova I, Slavik M, Holanek M, Vrzal M, Coufal O, Polachova K, Muller P, Slampa P, Kazda T. Toxicity of external beam accelerated partial-breast irradiation (APBI) in adjuvant therapy of early-stage breast cancer: prospective randomized study. Radiat Oncol. 2024 Feb 3;19(1):17. doi: 10.1186/s13014-024-02412-x Document type: Article; IF= 3.3; Quartile by IF: ONCOLOGY Q2, RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2, RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING Q1.

This publication presents the results of a grant project (AZV: NV19-03-00354, Trial registration: NCT06007118) evaluating an innovative approach to adjuvant partial breast irradiation as part of breast-conserving therapy for patients with low-risk breast cancer. Dr. Burkoň was the principal investigator of this prospective randomized trial.

Compared to the commonly used whole breast irradiation regimen, the studied technique, APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation), offers an approach where radiation is delivered to a smaller target volume in less time, resulting in improved patient convenience, reduced toxicity, and cost savings. Our technique of external APBI, using the technique of stereotactic body radiotherapy (SBRT), was found to be very well tolerated, easy to perform, and safe. This schedule represents an attractive treatment option that is both safe and effective. In the long term, a short-course, once-daily external beam regimen is likely to become the preferred method, balancing effectiveness, convenience, and side effects for patients undergoing adjuvant partial breast radiation.

This publication confirmed the level of evidence necessary for implementing this technique of external APBI into daily clinical practice. Recent advancements in radiation oncology demonstrate a rapid transition toward precision medicine strategies. In this context, our study technique represents a paradigm shift toward effective treatment de-escalation for selected hormone-sensitive early breast cancer cases. Within Czech radiation oncology, this is the first publication addressing this issue.

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
65	60	70	70

7. Burkon P, Selingerova I, Vrzal M, Holanek M, Coufal O, Polachova K, Andraskova V, Jhavar SR, Slampa P, Kazda T, Slavik M. Quality of life in early breast cancer patients after adjuvant accelerated partial-breast irradiation (APBI) in randomized trial. Sci Rep. 2025 Jan 9;15(1):1387. doi: 10.1038/s41598-025-85342-2. Document type: Article; IF = 3.8; Quartile by IF: MULTIDISCIPLINARY SCIENCE Q1; Quartile by AIS: MULTIDISCIPLINARY SCIENCE Q1.

This prospective randomized study compared the quality of life in patients with low-risk breast cancer after partial mastectomy, who were treated with highly targeted stereotactic radiotherapy of the tumor bed (external APBI) or moderately hypofractionated whole-breast irradiation (hypo-WBI). It followed up on a 2023 publication, which evaluated the feasibility, safety, and toxicity of this new method. In this study, both patient groups were assessed using quality of life questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-BR45), completed before treatment and at multiple time points up to 24 months after radiotherapy.

The analysis showed that APBI did not result in worse short- or long-term outcomes compared to hypo-WBI. Patients treated with APBI reported lower levels of pain, systemic discomfort, and breast-related symptoms, with the most pronounced differences observed shortly after radiotherapy, when hypo-WBI was associated with higher toxicity and reduced physical performance.

The results suggest that APBI is a well-tolerated and safe treatment, which could be a preferred alternative to hypo-WBI for low-risk early-stage breast cancer, primarily due to its positive impact on patients' quality of life. In the context of modern individualized oncologic care, this study highlights the importance of quality of life as a key factor in decision-making regarding optimal post-lumpectomy treatment.

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
65	60	70	75

1. Stereotaktická radioterapie

1.1. Konvenční radioterapie

Nádorová onemocnění patří mezi hlavní příčiny úmrtí na celém světě. Radioterapie (RT) je jednou z nejčastěji využívaných metod léčby těchto onemocnění již několik desetiletí. Během své léčby s ní přijde do kontaktu přibližně 50 % onkologických pacientů. Hlavním cílem ozáření je dosáhnout dostatečného poškození nádorové tkáně při současné minimalizaci nežádoucích účinků v okolí zdravé tkáni (1,2). Kvůli komorbiditám stárnoucí populace je méně invazivní radioterapie preferována před invazivní operací. V řadě případů tak může být radioterapie nejúčinnější a nejšetrnější volbou.

Konvenční režimy RT využívají vysoké dávky (>40 Gy) ionizujícího záření k destrukci nádorových buněk a tím zmenšení nádorů. Léčba se obvykle podává frakcionovaně po dobu několika týdnů v dávkách 1,8–2,0 Gy (Gray) denně pětikrát za týden. Na molekulární a buněčné úrovni může ionizující záření způsobit přímé poškození DNA ve formě zlomů DNA vláken nebo nepřímé poškození prostřednictvím tvorby volných radikálů. Bylo prokázáno, že účinky záření se liší mezi in vitro a in vivo modely odvozenými z lidských buněk, pravděpodobně v důsledku biologických rozdílů, jako je míra okysličení či distribuce buněk v různých fázích buněčného cyklu (3–6).

Ačkoli se konvenční radioterapie již po několik desetiletí považuje za standardní metodu léčby různých nádorů, radiorezistence a metastatický potenciál nádorových buněk zůstávají překážkami, které je nutné překonat. Proto se do léčby stále častěji zavádějí hypofrakcionované režimy, kdy se aplikují vyšší dávky na frakci, zatímco celková doba léčby a počet frakcí se snižují. Při extrémní hypofrakcionaci, kdy dávky přesahují 5 Gy na frakci, dochází nejen k výraznější destrukci nádorových buněk, ale také k modulaci imunitní odpovědi organismu, což může posílit jeho vlastní schopnost nádor eliminovat.

Jedním z nejpokročilejších přístupů v rámci této strategie je stereotaktická radioterapie. Ta umožňuje aplikaci vysokých dávek záření (obvykle nad 25 Gy) na přesně definované cílové objemy během 1 až 5 frakcí, přičemž okolní zdravá tkáň je maximálně šetřena (7–10). Díky technologickému pokroku dochází v radioterapii k výraznému posunu od konvenčního frakcionovaného ozáření směrem k těmto přesně cíleným technikám (11). Moderní zobrazovací a plánovací systémy umožňují precizní modulaci a tvarování paprsků tak, aby zasáhly celý objem nádoru s minimálním dopadem na okolní tkáň.

Stereotaktická radiochirurgie (SRS – stereotactic radiosurgery) a stereotaktická radioterapie (SRT – stereotactic radiotherapy) se využívají zejména při léčbě nitrolebečních lézí, zatímco extrakraniální stereotaktická radioterapie (SBRT – stereotactic body radiotherapy, SABR – stereotactic ablative radiation therapy) je určena pro nádory mimo oblast lebky (12). Obě metody umožňují s maximální přesností cílené ozáření relativně malých objemů vysokými dávkami na frakci, což přispívá k vyšší účinnosti léčby a potenciálně i k lepší ochraně zdravých tkání.

1.2. Stereotaktická radioterapie

Koncept mozkové SRS byl poprvé navržen v 50. letech 20. století švédským neurochirurgem L. Leksellem (13). Původně nebylo cílem SRS léčit mozkové nádory, ale různé jiné nitrolebeční patologie. Jedním z prvních klinických úspěchů této metody byla v 60. letech obliterace arteriovenózní malformace (AVM). Bylo prokázáno, že jediná aplikace 15–25 Gy dokáže kompletně uzavřít 80–90 % malých AVM, což naznačuje, že nezralé a abnormálně vytvořené cévní struktury jsou radiosenzitivní. Úspěšná léčba AVM pomocí SRS vedla k využití této revoluční technologie i pro léčbu mozkových nádorů a metastáz (14,15).

Oblast intrakraniální radiochirurgie se významně rozvíjela v 50. až 70. letech minulého století. Termín radiochirurgie zavedl Leksell jako alternativu k neurochirurgickým zákrokům (16,17). Jedním z klíčových systémů v této oblasti byl Gamma nůž (Gamma knife), který využívá kovovou helmu s více otvory, skrze něž se záření z 201 zdrojů kobaltu-60 zacílí do léčené oblasti mozku (18,19). Systém prošel vývojem od původního modelu až po moderní verze s automatickým tvarováním svazku pomocí vícelamelového kolimátoru.

Stereotaktická radiochirurgie se však neomezila pouze na Gamma nůž. Bylo možné ji realizovat i pomocí konvenčního lineárního urychlovače vybaveného trojrozměrným stereotaktickým souřadnicovým systémem (20,21). Tento systém využíval kovový fixační rám upevněný k lebce pacienta a fixační mechanismus připojený k ozařovacímu stolu. Přesnost léčby byla závislá na souřadnicovém systému vztaženém k ozařovacímu lůžku. S příchodem CT na ozařovací přístroj (cone-beam CT – integrované CT zobrazování na ozařovači) byla fixace kovovým rámem postupně nahrazena neinvazivní plastovou maskou a zevní souřadnice vnitřním cílením na základě obrazové informace (22,23).

Pokroky v obrazovém navádění, plánování léčby a systémech pro aplikaci záření umožnily přenést koncept SRS i na léčbu mimolebečních nádorů, což vedlo k vývoji techniky označované jako SBRT. Tato metoda byla poprvé použita v roce 1991 ve švédské Karolinské

univerzitní nemocnici, kde ji Blomgren a Lax aplikovali na nádory jater a plic (24–26). Paralelně se tato technika vyvíjela v Japonsku, kde byla v roce 1994 zavedena do klinické praxe při léčbě plicních nádorů. Během druhé poloviny 90. let se SBRT rozšířila do Evropy, Japonska a USA (27–29). Své klinické výsledky léčby plicních nádorů publikovali v roce 2001 Wulf a Herfarth v Německu, následně v roce 2003 Timmerman v USA (30–33).

První výsledky naznačovaly velmi slibnou lokální kontrolu a nízkou toxicitu u režimů, kdy bylo aplikováno 10–15 Gy denně po dobu 3–5 dní. Kvůli novým aspektům, které SBRT přinesla, však klinické zkušenosti zpočátku přibývaly pomalu. Teprve v posledním desetiletí jsou dostupná data z více center, která původní výsledky potvrzují.

Přechod technologie intrakraniální radiochirurgie na léčbu extrakraniálních nádorů vyžadoval překonání dvou hlavních překážek. Na rozdíl od mozku se většina orgánů a tkání v těle v důsledku dýchání nebo jiných fyziologických procesů pohybuje. Tento pohyb vyžaduje při ozáření širší bezpečnostní lemy, což komplikuje aplikaci vysokých dávek na samotný nádor. Další potíží byla neznalost tolerance zdravých tkání k vysokým dávkám záření. Zatímco konvenční radikální radioterapie aplikuje denní dávky 1.8–2 Gy až do celkových 60–70 Gy, podání 48–60 Gy ve 3–5 frakcích bylo neprobádanou oblastí.

Zpočátku byla přesnost SBRT založena na stereotaktickém rámu, v němž byl pacient fixován v plastovém lůžku s přesně definovanými 3D souřadnicemi (30,34). Přesná geometrická kontrola polohy cílového objemu při každé frakci je pro SBRT klíčová, neboť chyba v nastavení (zacílení) může vést k selhání léčby nebo vážným vedlejším účinkům. Zatímco dříve se využívalo předozadní a boční filmové snímkování, dnes je standardem 3D zobrazení pomocí CT přístroje zabudovaného do platformy ozařovače (cone-beam CT) (35). S příchodem CT bylo možné opustit původní zevní zaměřovací systém a cílit svazky záření na základě vnitřní 3D obrazové informace (36,37). Dnes tedy používáme tzv. bezrámovou fixaci pacientů, která je zaměřena především na udržení stejné polohy pacienta při každé frakci a zabránění pohybů v průběhu samotného ozáření (důraz na reprodukovatelnost ozařovací polohy a fixace k minimalizaci interfrakčních a intrafrakčních pohybů).

Pohyby nádoru a okolních struktur při dýchání lze eliminovat několika metodami. Jednou z možností je břišní komprese, při níž se omezuje pohyb bránice stlačením epigastria. Další metodou je zadržení dechu, kdy se ozáření provádí pouze ve specifických fázích dechového cyklu, čímž se minimalizuje pohyb cílové oblasti. Při tzv. gatingu se dech pacienta průběžně monitoruje a v případě, že se pohyb vychýlí mimo stanovené rozmezí, ozáření se automaticky přeruší. Naproti tomu tracking umožňuje přístroji sledovat pohybující se cíl v reálném čase a dynamicky přizpůsobovat směr svazku záření (38–40).

Díky těmto možnostem se SBRT technologie rozšířila po celém světě jako bezpečná a účinná terapie. Klinické studie jasně prokázaly vysokou účinnost této metody v léčbě primárních nádorů i metastáz. Vynikající lokální kontrola, celkové přežití a minimální vedlejší účinky zařadily SBRT mezi standardní metody léčby lokalizovaných nemalobuněčných karcinomů plic, nádorů prostaty, oligometastatického postižení různých lokalizací a dalších primárních nádorů (41–48). SBRT nabízí neinvazivní alternativu k chirurgické resekci či radiofrekvenční ablaci (RFA).

1.3. Principy

Ačkoli se dnes již nevyužívá zacílení pomocí stereotaktických souřadnic na zevním rámu, termín „stereotaktická“ je pro tuto terapii stále běžně používán (49). Vnější souřadnice byly nahrazeny vnitřními, získanými prostřednictvím obrazového navádění. Obrazová informace buď zobrazí nádor přímo, nebo ukáže náhradní struktury či speciální markery zavedené přímo do tumoru či jeho okolí. Přestože tato léčba již v užším slova smyslu není stereotaktická, tradice nám nedovoluje používat jiné označení.

Pojmy SRS a SBRT tedy označují inovativní, vysoce přesné a neinvazivní techniky aplikace velmi vysokých dávek záření pomocí obrazového navádění v extrémně hypofrakcionovaných režimech léčby (obvykle do pěti frakcí). Díky aplikaci vysoce konformních dávek záření s prudkým dávkovým gradientem dochází k minimalizaci ozáření okolních rizikových orgánů. Tím lze aplikovanou dávku bezpečně navýšit, což vede k lepší kontrole onemocnění a delšímu přežití pacientů.

Podle renomovaných publikací by měla stereotaktické radioterapie splňovat tyto základní charakteristiky (50–53):

- SBRT lze provádět na tradičních lineárních urychlovačích vybavených odpovídající technologií pro obrazové navádění i na speciálně upravených zařízeních. Principy SBRT se uplatňují u fotonové i částicové terapie.

- Dávky záření jsou minimálně ekvivalentní radikálním dávkám v konvenční radioterapii, ve většině případů je jejich biologický ekvivalent výrazně vyšší.

- Záření je aplikováno ve velmi malém počtu frakcí (nejvýše v deseti), dávka na frakci a celková dávka se přizpůsobuje objemu a lokalizaci cíle.

- Cílová struktura je přesně lokalizována pomocí specifických zobrazovacích metod pro danou lokalitu. Zároveň musí být prostorově oddělena od kritických struktur v okolí a nesmí

do nich difuzně infiltrativně zasahovat. Ozařují se pouze makroskopické cíle a přilehlé oblasti potenciální mikroskopické infiltrace.

- Klíčová je systematická optimalizace celého pracovního postupu SBRT a přísná kontrola kvality léčby.

- Z klinického hlediska zahrnuje „přesnost“ SBRT správný staging onemocnění, multidisciplinární diskuzi o indikaci, obrazové vyšetření přizpůsobené lokalitě nádoru s odpovídajícím prostorovým a časovým rozlišením nádorového ložiska a rizikových tkání v jeho okolí, konformní plánování léčby, obrazově řízené nastavení pacienta na ozařovacím stole, rychlou aplikaci dávky, aktivní nebo pasivní řízení všech pohybů během vlastního ozáření a zajištění následné péče a sledování pacienta.

- Z fyzikálního hlediska vyžaduje SBRT oproti konvenční radioterapii pokročilejší a propracovanější postupy kontroly kvality, včetně systematických testů monitorování dávky, přesnosti ozařovače a zobrazovacího systému každý pracovní den.

1.4. Radiobiologie

Řada klinických studií jednoznačně prokázala, že SRS a SBRT jsou vysoce účinné při kontrole různých typů nádorů. Radiobiologické mechanismy jejich účinku však dosud nebyly zcela objasněny. Konvenční frakcionovaná radioterapie s dávkami 1,8–2,0 Gy na frakci využívá ke svému účinku vyšší radiosenzitivitu aktivně se dělících nádorových buněk ve srovnání se zdravými tkáněmi (54).

Je známo, že hlavním mechanismem, kterým tato metoda ničí nádorové buňky, je vznik dvouvláknových zlomů DNA následovaný zlomy chromozomů. Někteří autoři se domnívají, že zlomy DNA jsou rovněž klíčovým mechanismem buněčné smrti při SBRT a že pro vysvětlení její vysoké účinnosti není nutné předpokládat nový radiobiologický mechanismus (16,17,55). Tento názor však naráží na rostoucí množství důkazů, že reakce nádorů na SBRT zahrnuje více než jen přímé usmrcení buněk v důsledku poškození DNA (12,56–62).

Klony nádorových buněk se nacházejí v komplexním mikroprostředí tvořeném různými buněčnými typy, jako jsou endoteliální buňky cév, pericyty, fibroblasty a lymfocyty, spolu se složkami extracelulární matrix. Vzhledem k úzké interakci nádorových buněk s okolním prostředím a skutečnosti, že jejich přežití a proliferace jsou tímto prostředím zásadně ovlivněny, je pravděpodobné, že destrukce mikroprostředí vysokodávkovaným ozářením výrazně ovlivňuje osud ozářených nádorových buněk (12).

Nezralé nádorové krevní cévy, podobně jako špatně vytvořené cévy AVM, jsou náchylné k destrukci ionizujícím zářením. V posledních desetiletích bylo zjištěno, že vysoké dávky záření na frakci způsobují závažné poškození nádorových cév, což vede k omezení přísunu živin, včetně kyslíku, a tím ke zhoršení podmínek v nádorovém mikroprostředí (56,63–71). Takové změny jsou pro přežití nádorových buněk nepříznivé a vedou k sekundární, nepřímé buněčné smrti (59,61,62). Účinnost SBRT tedy nespočívá pouze v přímém poškození DNA nádorových buněk, ale také v nepřímé buněčné smrti vyvolané vážným a dlouhodobým poškozením cév.

Dalším významným aspektem SBRT je schopnost vysokodávkového ozáření nádorů posílit protinádorovou imunitu, což může vést k nepřímé buněčné smrti a inhibici recidivy či růstu metastáz (12,72,73). Bylo navrženo několik mechanismů, které tento efekt vysvětlují, včetně masivního uvolňování nádorových antigenů z odumírajících buněk a zvýšené exprese různých imunostimulačních molekul a cytokinů. V klinické praxi se setkáváme s abskopálním efektem, kdy ozáření jedné metastázy vyvolá regresi dalších ložisek, a to i ve značné vzdálenosti od místa ozáření (74).

1.5. Indikace

Stereotaktická radioterapie je indikována pro léčbu primárních maligních nádorů plic, jater, ledvin, nadledvin, slinivky břišní, kostí a prostaty, stejně jako primárních maligních a benigních nádorů páteře a míchy (75,76). Základní podmínkou léčby je dobrý celkový zdravotní stav pacienta (zejména výkonnostní status), který umožňuje provést agresivní, kurativní léčbu primárního nemetastatického nádoru.

Stereotaxe je indikována také k léčbě sekundárních (metastatických) nádorů, recidivujících nádorů nebo jakéhokoli nádoru vzniklého v ozářeném terénu či jeho blízkosti, pokud je splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

- Celkový zdravotní stav pacienta (výkonnostní status) umožňuje agresivní lokální terapii jednoho či více ložisek metastatického onemocnění s cílem buď dosáhnout úplné eradikace onemocnění v rámci oligometastatického stavu, nebo snížit celkovou nádorovou zátěž pacienta s jasně definovaným klinickým přínosem.
- Recidivující onemocnění vyžadující paliativní léčbu nebo jakýkoli nádor nelze efektivně či bezpečně léčit jinými metodami radioterapie kvůli blízkosti dříve ozářených oblastí, přičemž je zapotřebí vysoká úroveň přesnosti a preciznosti, aby se minimalizovalo riziko poškození okolních zdravých tkání.

Pro pacienty je důležité, že se jedná o velmi dobře tolerovanou, neinvazivní, krátkodobou léčbu, která nevyžaduje hospitalizaci ani žádnou složitou speciální přípravu.

Tabulka č. 1: Přehled základních SBRT indikací a jejich kódy dle ICD-10 (podle ASTRO Policies):

PRIMÁRNÍ NÁDORY		
•	Rakovina plic:	C34.0 – C34.92
•	Rakovina prostaty:	C61
•	Rakovina slinivky břišní:	C25.0 – C25.9
•	Rakovina ledvin:	C64.1 – C65.9
•	Rakovina jater nebo žlučových cest:	C22.0 – C22.9
•	Rakovina nadledvin:	C74.0 – C74.92
•	Benigní nádor míchy:	D33.4
•	Primární rakovina páteře:	C41.2
•	Benigní nádor páteře:	D16.6
•	Nádory kostí:	C40.0 – C41.9
METASTATICKÉ NÁDORY		
•	Metastázy v plicích:	C78.0 – C78.02
•	Metastázy v játrech:	C78.7
•	Metastázy v ledvinách:	C79.0 – C79.02
•	Metastázy v nadledvinách:	C79.7 – C79.72
•	Metastázy v kostech:	C79.51, C79.52
•	Metastázy v hrudních lymfatických uzlinách:	C77.1
•	Metastázy v břišních lymfatických uzlinách:	C77.2
•	Metastázy v pánevních lymfatických uzlinách:	C77.5
•	Metastázy v míše:	C72.0, C72.1
•	Metastázy v míšních plenách:	C70.1
RECIDIVUJÍCÍ NÁDORY PO PŘEDCHOZÍ RADIOTERAPII		
•	Rakovina dutiny břišní a pánve:	C76.2, C76.3
•	Gynekologické nádory:	C51.0 – C57.9
•	Rakovina konečníku a anu:	C19 – C21.8
•	Nádory hlavy a krku:	C00.0 – C10.8, C11.0 – C14.8, C30.0 – C32.9, C76.0
•	Metastázy v lymfatických uzlinách:	C77.0 – C77.9
•	Předchozí radioterapie (jakákoli lokalizace):	Z92.3

Publikace číslo 1

Burkoň P, Slávik M, Kazda T, Pospíšil P, Procházka T, Vrzal M, Šlampa P.

Extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled současných indikací. / Stereotactic body radiotherapy - Current indications.

Klin Onkol. 2019; 32(1):10–24. doi: 10.14735/amko201910.

Document type: Review; Category: ONCOLOGY; SJR: Q4.

Přehledový článek v oficiálním časopise České a Slovenské onkologické společnosti – v časopise Klinická onkologie – poskytuje základní přehled indikací stereotaktické radioterapie (SBRT), používaných dávek a možných nežádoucích účinků. Díky pokrokům v obrazové navigaci, plánování a aplikaci dávky se SBRT stala standardní součástí léčby primárních nádorů i oligometastáz, zejména tam, kde není možná resekce. U plicních a prostatických nádorů má kurativní potenciál, zatímco v léčbě oligometastáz může prodloužit přežití a oddálit nutnost systémové terapie, čímž zvyšuje kvalitu života pacientů. Zabývá se také dalšími indikacemi, jako jsou karcinomy slinivky břišní a hepatocelulární karcinom. Publikace získala cenu za nejlepší článek uveřejněný v Klinické onkologii v roce 2019.

Extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled současných indikací

Stereotactic Body Radiotherapy – Current Indications

Burkoň P.^{1,2}, Slávik M.^{1,2}, Kazda T.¹⁻³, Pospíšil P.^{1,2}, Procházka T.^{1,2}, Vrzal M.¹, Šlampa P.^{1,2}

¹ Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika radiační onkologie, LF MU, Brno

³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Souhrn

Východiska: Extrakraniální stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiotherapy – SBRT) je způsob léčby lokalizovaných nádorových lézí aplikací vysokých dávek ionizujícího záření v malém počtu frakcí pomocí speciálně vybavených lineárních urychlovačů a s využitím moderních imobilizačních pomůcek a zobrazovacích metod. Jde o speciální techniky moderní radioterapie. SBRT je velmi dobře tolerovaná, neinvazivní, krátkodobá léčba, která nevyžaduje hospitalizaci ani žádnou složitou speciální přípravu. Oproti standardním radioterapeutickým technikám umožňuje díky své přesnosti aplikovat výrazně vyšší dávky záření. Dodržením dávkových limitů klesá riziko poškození zdravých tkání a orgánů v okolí ozářeného objemu na minimum. Principem SBRT je aplikace ablativní dávky záření, která způsobí nekrózu ozářeného ložiska. Jako ablativní metoda nabízí neinvazivní alternativu k chirurgické resekci či radiofrekvenční ablacii. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je přinést čtenáři základní přehled indikací SBRT, používaných dávek záření a možných nežádoucích účinků, nikoli detailní popis přípravy ozařovacích plánů či samotného provedení léčby (jako je např. diskuze o možnostech fixace pacientů, o managementu dýchacích pohybů nebo o strategii řízení léčby obrazem). Součástí přehledového článku je také diskuze o vzácnějších indikacích SBRT, jako jsou karcinomy slinivky břišní nebo hepatocelulární karcinom. **Závěr:** Pokroky v obrazové navigaci, plánování a aplikaci dávky záření vedly k úspěšnému zavedení SBRT do léčebných schémat řady primárních nádorů i oligometastatického onemocnění. Tam, kde není resekce možná, popř. ji pacient odmítne, je vždy vhodné o SBRT uvažovat. V léčbě primárních nádorů plic či prostaty má SBRT kurativní potenciál. Vysokodávkované ozáření oligometastáz různých primárních nádorů může vést k dlouhodobému přežití bez příznaků nemoci (disease free survival – DFS), popř. může pomoci oddálit nasazení toxické systémové léčby, a tím podstatně zlepšit kvalitu života onkologických pacientů.

Klíčová slova

radioterapie – extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled – ablativní radioterapie – nádory plic – nádory prostaty – oligometastatické onemocnění

Tato práce byla částečně podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR – Konceptní rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805). Výsledky tohoto výzkumu byly získány v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) s finančním příspěvkem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci zvláštní podpory z prostředků Národního programu pro udržitelnost II.

This work was supported in part by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (MMCI 00209805). The results of this research have been acquired within CEITEC 2020 (LQ1601) project with the financial contribution made by the Ministry of Education, Youths and Sports of the Czech Republic within special support paid from the National Programme for Sustainability II funds.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.
Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: burkon@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 10. 2018

Přijato/Accepted: 4. 11. 2018

doi: 10.14735/amko201910

Summary

Background: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is used to treat localized tumor lesions and consists of applying high doses of radiation to a small number of fractions using specially equipped linear accelerators, modern immobilization devices, and imaging methods, which are considered special, advanced techniques in modern day radiotherapy. SBRT is a very well tolerated, non-invasive, short-term treatment that does not require hospitalization or any complicated preparation. Compared to standard radiotherapy techniques, SBRT allows, due to its precision, significantly higher doses to be applied to the target with less damage to surrounding healthy tissues. If dose constraints are not exceeded, the risk of damage to tissues and organs around the irradiated volume is reduced to minimum. The principle of SBRT is the application of ablative doses of radiation that cause necrosis of the irradiated tissue. **Purpose:** The aim of this review is to provide a basic overview of SBRT indications, radiation doses used, and potential side effects. It is not intended to be a detailed description of treatment itself (such as discussion of patient fixation systems, management of respiratory movements, or image guided strategies of treatment). This review also discusses rarer indications for SBRT, such as pancreatic carcinoma or hepatocellular carcinoma. **Conclusion:** Advances in image navigation, radiation planning, and dose application have enabled successful introduction of SBRT as a treatment regimen for many primary tumors and oligometastatic disease. If surgery is not possible or the patient refuses surgery, it is always reasonable to consider SBRT. SBRT has curative potential for the treatment of primary lung or prostate tumors. High-dose irradiation of oligometastases of various primary tumors can lead to long-term survival without disease symptoms, delay administration of toxic systemic therapies, and improve the quality of life of oncological patients.

Key words

radiotherapy – stereotactic body radiotherapy – review – ablative radiotherapy – lung cancer – prostate cancer – oligometastatic disease

Úvod

Extrakraniální stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiotherapy – SBRT / stereotaktická ablativní radioterapie – SABR) je způsob léčby lokalizovaných nádorových lézí aplikací vysokých dávek ionizujícího záření v malém počtu frakcí pomocí speciálně vybavených lineárních urychlovačů a s využitím moderních imobilizačních pomůcek a zobrazovacích metod. Jde o speciální techniku moderní radioterapie (RT).

Pro pacienty je důležité, že se jedná o velmi dobře tolerovanou, neinvazivní, krátkodobou léčbu, která nevyžaduje hospitalizaci ani žádnou složitou speciální přípravu. Oproti standardním RT technikám umožňuje SBRT díky své přesnosti aplikovat výrazně vyšší dávky za menšího poškození okolních zdravých tkání. Principem SBRT je aplikace ablativní dávky záření, která způsobí nekrozu ozářeného ložiska. Stereotaktické systémy mohou mít různou podobu, ale tento princip je vždy stejný.

Vynikající lokální kontrola (local control – LC), zlepšení parametru celkového přežití (overall survival – OS) a minimální vedlejší účinky zařadily SBRT mezi standardní metody léčby lokalizovaných nemalobuněčných karcinomů plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) a oligometastatického postižení různých lokalizací a různých primárních nádorů [1–4]. SBRT jako ablativní metoda nabízí neinvazivní alternativu k chirur-

gické resekci či radiofrekvenční ablaci (RFA).

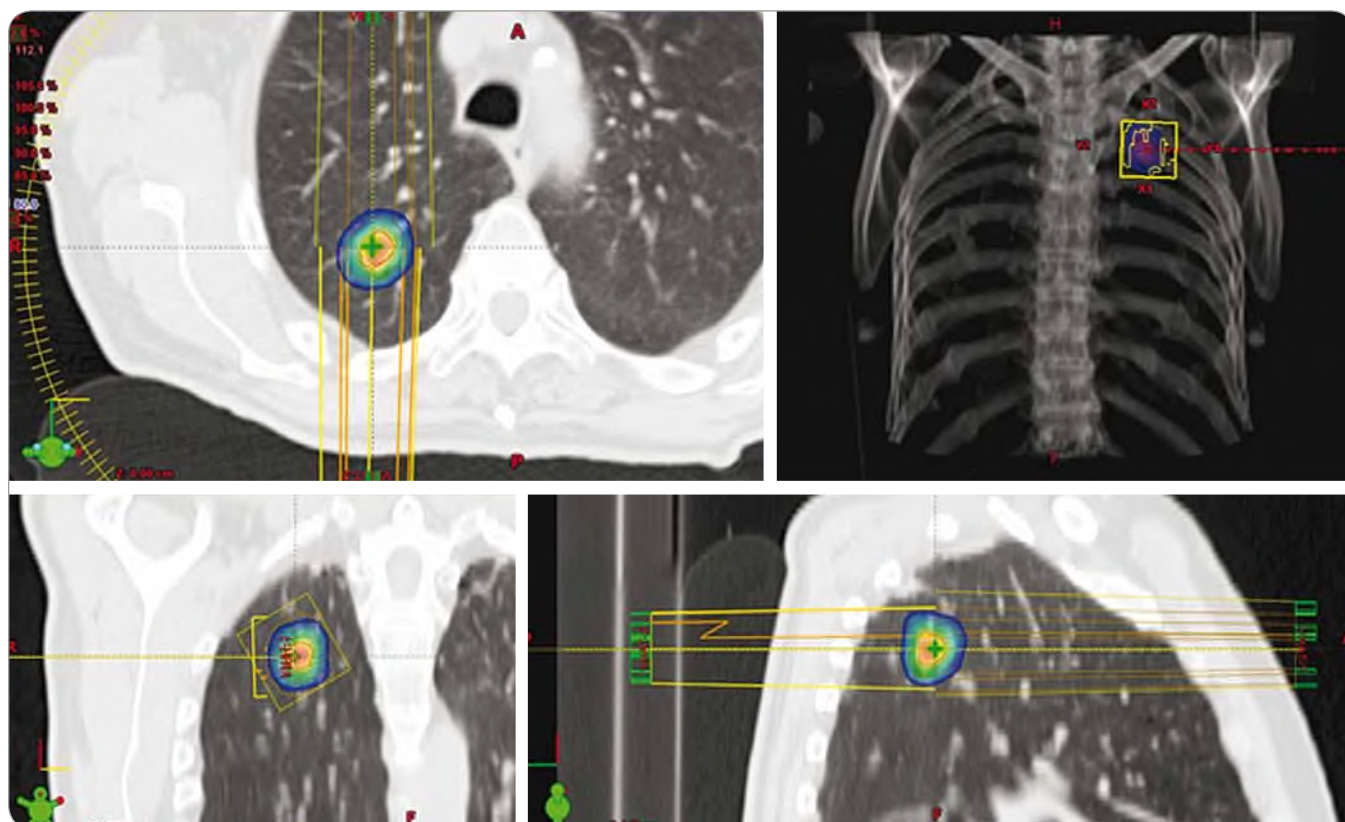
Cílem tohoto přehledového článku je přinést čtenáři základní přehled indikací, používaných dávek záření a možných nežádoucích účinků, nikoli detailní popis praktických aspektů přípravy ozařovacích plánů či popis samotného provedení této léčby (jako je např. diskuze o možnostech fixace pacientů, o managementu dýchacích pohybů nebo o strategii řízení léčby obrazem).

SBRT u nemalobuněčného karcinomu plic

Plicní karcinom je nejčastějším solidním nádorem s největší mírou úmrtnosti na celém světě [5]. V případě I. klinického stadia, není-li léčeno, je medián OS pouhých 9 měsíců a jen 7 % pacientů se dožije 5 let. Za standardní metodu léčby časných stadií NSCLC je považována lobektomie s 5letým OS mezi 60–70 % [6]. Efektivita konvenční RT je v této indikaci poměrně nízká. Tři roky od léčby je LC jen mezi 40–60 % a OS pacientů mezi 20–35 % [7]. Ve studiích využívajících SBRT jsou výsledky výrazně lepší, zejména pokud biologický ekvivalent aplikované dávky přesáhne $BED_{10} \geq 100$ Gy. V těchto případech je popisována 3 roky po léčbě LC mezi 85–95 % a OS mezi 60–80 % [8–12]. Biologicky efektivní dávka je hypotetická dávka, která vede ke stejnému efektu, jako by se posuzované schéma záření podalo kontinuál-

ním ozařováním s nízkým dávkovým příkonem. BED umožňuje srovnávat účinnost různých frakcionačních schémat pro daný typ tkáně.

Podle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (verze 6/2018) je SBRT doporučena pacientům I. klinického stadia NSCLC, kteří jsou medicínsky inoperabilní nebo kteří operaci odmítají [13–15]. Nerandomizované a populační studie u neoperabilních a starších pacientů prokázaly srovnatelnou lokální kontrolu i celkové přežití SBRT ve srovnání s lobektomií. SBRT je také vhodnou metodou pro pacienty s vysokým operačním rizikem, schopné tolerovat pouze parciální, klívnitou resekci, nikoli však lobektomii (věk ≥ 75 let, špatné funkce plic). Kombinovaná analýza dvou randomizovaných studií srovnávajících SBRT oproti lobektomii u operabilních pacientů poukázala na obdobné výsledky a lepší profil toxicity ve prospěch stereotaktického ozáření [16]. Z důvodu nedostatečného náboru pacientů v obou studiích však tato analýza nemá dostatečnou váhu ke změně standardní péče o pacienty schopné operačního výkonu, nicméně výrazně posiluje indikaci SBRT u pacientů s relativními kontraindikacemi operace nebo u těch, kteří operaci odmítají. Chirurgii jako metodu první volby potvrzují rovněž práce, které prokázaly vyšší výskyt lokoregionálních (uzlinových) recidiv po SBRT než po chi-



Obr. 1. Izodózní plán SBRT spinocelulárního karcinomu pravé plíce u 70letého pacienta, T1a, medicínsky inoperabilní pro četné vážné komorbidity, dávka 3×18 Gy, předpis dávky na 80% izodózu. PTV 20 ccm, D min. 50,1 Gy, D max. 75,7 Gy. SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, PTV – plánovací cílový objem, D – dávka záření, Gy – Gray

rurgické léčbě [17]. V současné době probíhají randomizované studie, které by měly rozdíl mezi chirurgií a SBRT definitivně zhodnotit [18–20].

Základními indikačními kritérii SBRT u plicních karcinomů jsou N0 pacienti s dobře lokalizovanými periferními tumory o velikosti < 5 cm (obr. 1). Rozšířená kritéria zahrnují velikost < 7 cm, centrální lokalizaci, více synchronních lézí, popř. invazi hrudní stěny. V těchto případech se s výhodou uplatňuje frakcionovaná SBRT, popř. je nutná redukce dávky (tab. 1) [21–30].

SBRT se rovněž začíná uplatňovat v indikaci boost ozáření po ukončení kurativní RT či kombinované chemoradioterapie pokročilých NSCLC, popř. při léčbě recidiv plicních karcinomů. V takových případech je indikace i samotné provedení SBRT přísně individuální.

Principem SBRT je aplikace „ablativní“ dávky záření, která způsobí nekrózu ozářeného ložiska. Podle provedených studií je dávka odpovídající

$BED_{10} = 100$ Gy a vyšší signifikantně účinnější než dávky nižší [9]. Jednoznačně byla výhoda intenzifikovaných režimů ($BED_{10} \geq 100$ Gy) prokázána u periferně lokalizovaných NSCLC. V případě těchto nádorů se běžně používá dávkování 1×25 – 34 Gy, 3×18 Gy, 4×12 Gy a 5×11 Gy (obr. 2). V posledních letech se autoři zaměřují na hodnocení efektivity a toxicity SBRT v léčbě centrálně uložených nádorů (do 2 cm od bronchiálního stromu), popř. nádorů větších rozměrů (> 5 cm, > 100 ccm). V takových případech je doporučeno frakcionovat (rozdělit celkovou dávku do více menších frakcí) – nejčastěji je indikováno 5×10 Gy, popř. $8 \times 7,5$ Gy s event. redukcí s ohledem na rizikové struktury v okolí [31–35].

Jednotlivé rizikové struktury musí být při plánování RT konturovány tak, aby bylo možné vyhodnotit dávku pomocí dávkově-objemových histogramů. Dávkové limity jsou uvedeny v příslušných tabulkách vycházejících ze zkušeností

řady center či údajů renomovaných časopisů [36].

Spád dávky záření do okolí cílového objemu lze posoudit např. podle poměru objemu izodózy, na kterou je předepisována dávka, a objemu PTV (planning target volume), poměru objemu 50% izodózy a objemu PTV a maximální dávky ve vzdálenosti 2 cm od PTV ve všech směrech [37].

Při dodržení všech dávkových tolerančních limitů je výskyt nežádoucích účinků velmi nízký. Přesto se lze setkat jak s akutní, tak pozdní toxicitou. Mezi časné (< 6 týdnů) vedlejší projevy SBRT plicních nádorů patří únava, suchý kašel rozvíjející se na podkladě postradiačního zánětu, bolesti na hrudi spojené s lokalizovanou pleuritidou, ezofagitida u centrálně uložených lézí a pneumonitida, která souvisí s velikostí ozářeného objemu plic, kouřením, užíváním kortikoidů a komorbiditami. Postradiační dermatitida je při moderních technikách RT vzácností.

Tab. 1. Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic [21–30].

Studie, rok	Počet pacientů	Dávka záření	Efekt	Toxicita
Grills et al, 2012 [21]	482 T1–3 NSCLC, (87 % neoper.)	20–64 Gy v 1–5 fr., medián 54 Gy ve 3 fr.	2letá LC/OS ... 94 % / 60 % LC 96 % při BED ≥ 105 Gy vs. 85 % při BED < 105 Gy	7 % ≥ st. 2 pneumonitis, 3 % fraktur žeber
Palma et al, 2012 [22]	176 NSCLC stadia I (těžká CHOPN)	60 Gy v 3–5 fr.	3letá LC/OS ... 89 % / 47 %	3 % st. 3
Chang et al, 2012 [23]	130 NSCLC stadia I	50 Gy ve 4 fr.	2letá LC/OS ... 98 % / 78 %	12 % st. 2–3 pneumonitis
Taremi et al, 2012 [24]	108 NSCLC stadia I, neoper., (24 % bez histologie)	periferní: 48 Gy ve 4 fr. nebo 54–60 Gy ve 3 fr. centrální: 50–60 Gy v 8–10 fr.	4letá LC/OS ... 92 % / 30 % 4letá doba do vzdálené diseminace (distant DFS) ... 83 %	11 % st. 3
Onishi et al, 2013 [25]	2 226 NSCLC stadia I	32–70 Gy v 3–12 fr., medián BED 107 Gy	3letá LC/OS ... 85 % / 72 % 3leté OS 75 % při BED ≥ 100 Gy vs. 63 % při BED < 100 Gy	2,9 % ≥ st. 3
Shibamoto et al, 2013 [26]	180 NSCLC stadia I (120 neoper., 60 oper.)	44 Gy ve 4 fr. < 1,5 cm 48 Gy v 4 fr. 1,5–3 cm 52 Gy ve 4 fr. > 3 cm	3letá LC/OS ... 83 % / 69 %, OS 74 % oper. vs. 59 % neoper. LC 86 % ≤ 3 cm vs. 73 % > 3 cm 5letá LC/OS ... 82 % / 68 %	13 % ≥ st. 2 pneumonitis
Modh et al, 2013 [27]	107 (83 primum, 10 recidiva, 14 meta)	45–50 Gy v 4–5 fr.	2letá LC/OS ... 72 % / 56 %	12 % ≥ st. 3
Griffieon et al, 2013 [28]	62 vícečetný NSCLC	54–60 Gy v 3–8 fr.	2letá LC/OS ... 84 % / 56 %	4,8 % st. 3
Brooks et al, 2017 [29]	772 T1–3 NSCLC	50 Gy ve 4 fr. 70 Gy v 10 fr.	3letá OS 58 % (> 75 let) / 68 % (< 75 let) 5letá OS 40 % (> 75 let) / 52 % (< 75 let)	0 st. 4
Singh et al, 2017 [30]	94 NSCLC stadia I	34 Gy v 1 frakci 48 Gy ve 4 fr.	1letá LC 97 % (1 fr.) / 93 % (4 fr.) 2letá OS 61 % (1 fr.) / 78 % (4 fr.)	7,9 % / 15,8 % st. 3

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, st. – stupeň, Gy – Gray, fr. – frakce, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, BED – biologický ekvivalent dávky, LC – lokální kontrola, OS – celkové přežití, neoper. – neoperabilní, oper. – operabilní, meta – metastáza, DFS – přežití bez nemoci

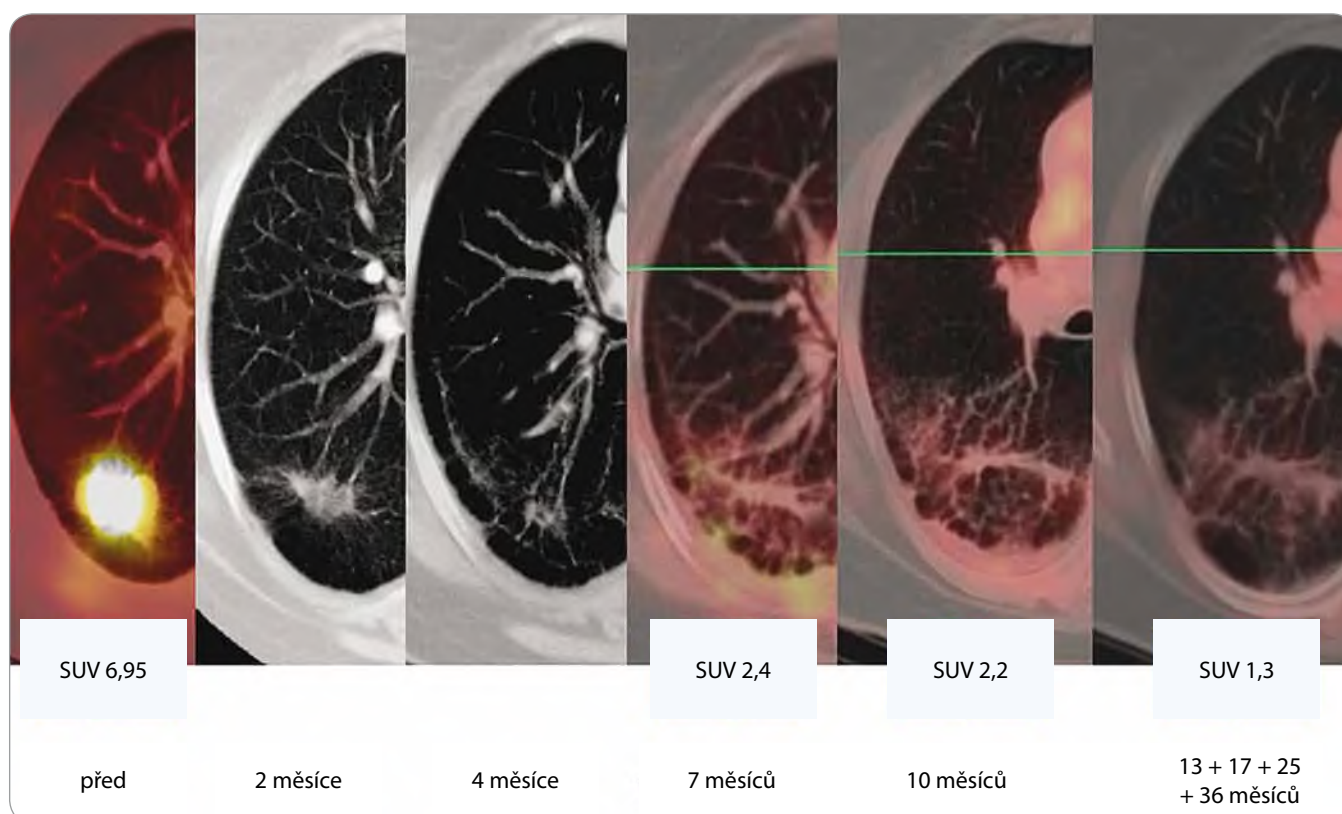
Pozdní toxicita je velmi často ovlivněna komorbiditami, chronickou obstrukční plicní nemocí či intersticiálními záněty. Obecně platí, že pacienti indikovaní k SBRT jsou rizikováni, mají četné vedlejší choroby a většinou snížené plicní funkce. To zvyšuje i riziko pozdních změn. Po > 6 týdnech od ozáření se může objevit radiační pneumonitida, která je kombinována s kašlem, dušností a horečkou. Brachiální plexopatie

vzniká při ozařování plicního hrotu, projevuje se neuropatickou bolestí, Lhermitovým příznakem (bolest při předklonu hlavy, která je pociťována jako „šlehnutí“ elektrickým proudem propagující se až do dolních končetin) či motoricko-senzorickými změnami na horních končetinách. U pacientů po léčbě periferních ložisek se lze setkat s bolestmi hrudní stěny na podkladě iritace mezižeberních nervů či zlome-

nin žeber. Striktura jícnu a tracheoefageální píštěl je vzácná komplikace při léčbě centrálních lézí. Při dodržení dávkových limitů nevzniká, riziko vzrůstá při reiradiaci.

SBRT u karcinomu slinivky břišní

Smyslem RT u pokročilého, inoperabilního a nemetastatického karcinomu pankreatu je prevence či zpomalení lo-



Obr. 2. Efekt SBRT u adenokarcinomu dolního laloku levé plicе u 64leté pacientky, T2, medicínsky inoperabilního, ozářeného dávkou 5×11 Gy (PTV 61,5 ccm, D min. 45 Gy, D max. 59,9 Gy). Patrná je postupná regrese tumoru, rozvoj a konsolidace postradiační fibrózy (asymptomatické, bez nutnosti podání kortikoidů). Poslední obrázek v řadě ilustruje stacionární nález v 13., 17., 25. a 36. měsíci sledování.

SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, PTV – plánovací cílový objem, D – dávka záření, Gy – Gray

kální progresi, která může mít za následek bolest a/nebo obstrukční symptomy. Oproti konvenční RT má SBRT lepší LC, trvá kratší a je velmi dobře tolerována. V recentních studiích bylo prokázáno i signifikantní prodloužení přežití v její prospěch. Zhong et al popsali rozdíl v mediánu přežití 13,9 vs. 11,6 měsíce a OS ve 2 letech od léčby 21,7 vs. 16,5 % ve prospěch SBRT [38–41].

Aktuální doporučení NCCN (verze 2/2018) u pokročilého, inoperabilního a nemetastatického karcinomu pankreatu uvádí SBRT jako jednu z možností léčby po indukční chemoterapii (doporučení kategorie 2A) a jako rovnocennou metodu k chemoradioterapii. Pokud nejsou pacienti schopni absolvovat chemoterapii, lze SBRT použít i jako samostatnou modalitu [42]. Indikace SBRT musí být založena na posouzení lokálního nálezu radiačním onkologem s ohledem na celkovou velikost a vztah k okolním radiosenzitivním

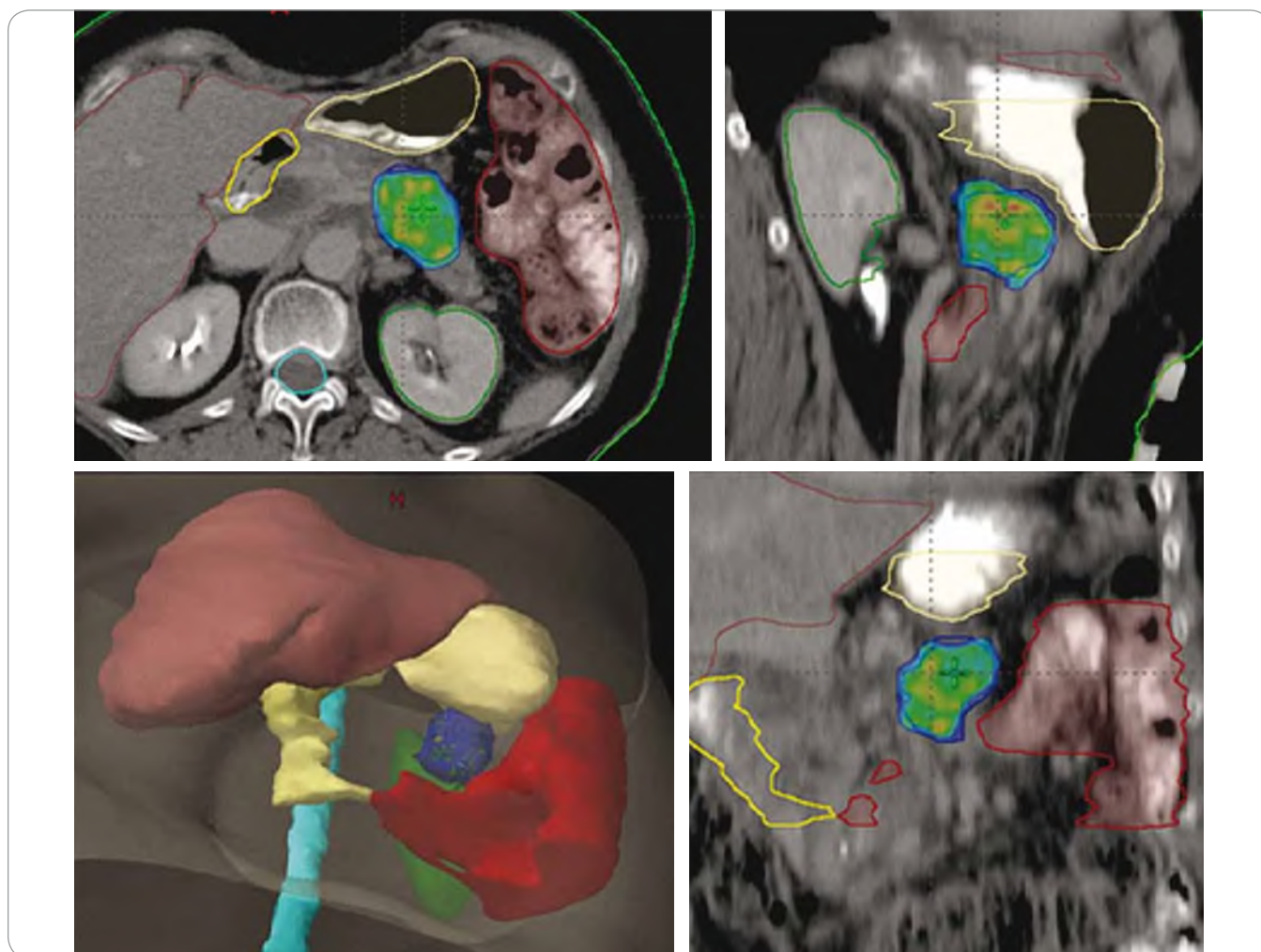
strukturám (obr. 3). SBRT by neměla být indikována v případech přímé invaze tumoru do střeva či žaludku prokázané na počítačové tomografii / magnetické rezonanci (CT/MRI) nebo endoskopicky. Nádorové léze pankreatu se ozařují nejčastěji dávkou 30–33 Gy v 5 frakcích. Jsou očekávány výsledky studie fáze III kombinující u lokálně pokročilých karcinomů pankreatu chemoterapii FOLFIRINOX +/- SBRT [43].

SBRT u hepatocelulárního karcinomu

U hepatocelulárního karcinomu se lokální metody léčby (ablace či embolizace) uplatňují u inoperabilních nálezů nebo v případech, kdy není operace možná (komorbidita, odmítnutí operace ze strany pacienta). Radíme sem RFA, kryoablaci, perkutánní alkoholizaci, mikrovlnnou terapii, transarteriální embolizaci, chemoembolizaci či radioembolizaci.

Podle doporučení NCCN (verze 3/2018) je jednou z možností lokální léčby také SBRT. Tato je indikována jako alternativa ke všem výše uvedeným ablačním metodám v případě jejich nedostatečného efektu či kontraindikací [44]. Význam SBRT v léčbě hepatocelulárního karcinomu je potvrzen řadou recentních studií [45,46]. Nejčastěji je SBRT indikována u pacientů s dobrými jaterními funkcemi (Child-Pugh A a B), s dostatečným objemem zdravého jaterního parenchymu a při dodržení všech dávkových limitů v rizikových orgánech [47]. Prozatím nejsou dostatečná data k použití RT u pacientů s horšími jaterními funkcemi (Child-Pugh C) [48,49].

Dávkování SBRT u jaterních ložisek se řídí jejich umístěním, velikostí a funkční kapacitou jater. Periferní léze jsou ozařovány 23–30 Gy jednorázově nebo 27,5–60 Gy v 3–6 frakcích. Centrální léze pak dávkou 40 Gy v 5 frakcích (obr. 4).



Obr. 3. SBRT adenokarcinomu na pomezí těla a kaudy pankreatu u 67leté pacientky po neoadjuvantní chemoterapii. Technika SIB – dávková eskalace v části ozářeného objemu, 25/33/36 Gy v 5 frakcích. Nález v hlavě pankreatu je dlouhodobě sledovaná cysta. SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, SIB – simultánní integrovaný boost, Gy – Gray

Mezi akutní nežádoucí účinky SBRT v této oblasti patří únava, nevolnost a zvracení, které velmi dobře reagují na podání setronů. Poškození sliznic GIT traktu, jejich atrofie či fibrotizace mohou vést k poruchám výživy a malabsorbci a v delším časovém horizontu ke krvácení, píštělím a perforacím. Při ozáření slinivky může dojít ke snížení tvorby enzymů a poruchám výživy. U periferních jaterních lézí se můžeme setkat s bolestmi na hrudi či zlomeninami žeber. Tyto fraktury jsou často asymptomatické.

Radiačně indukované poškození jater je při dodržení všech limitů vzácné. Vzniká během 3 měsíců od ozáření a může vést k jaternímu selhání. Klasická forma je spojena s anikterickou hepatomegalií, ascitem a zvýšením alkalické

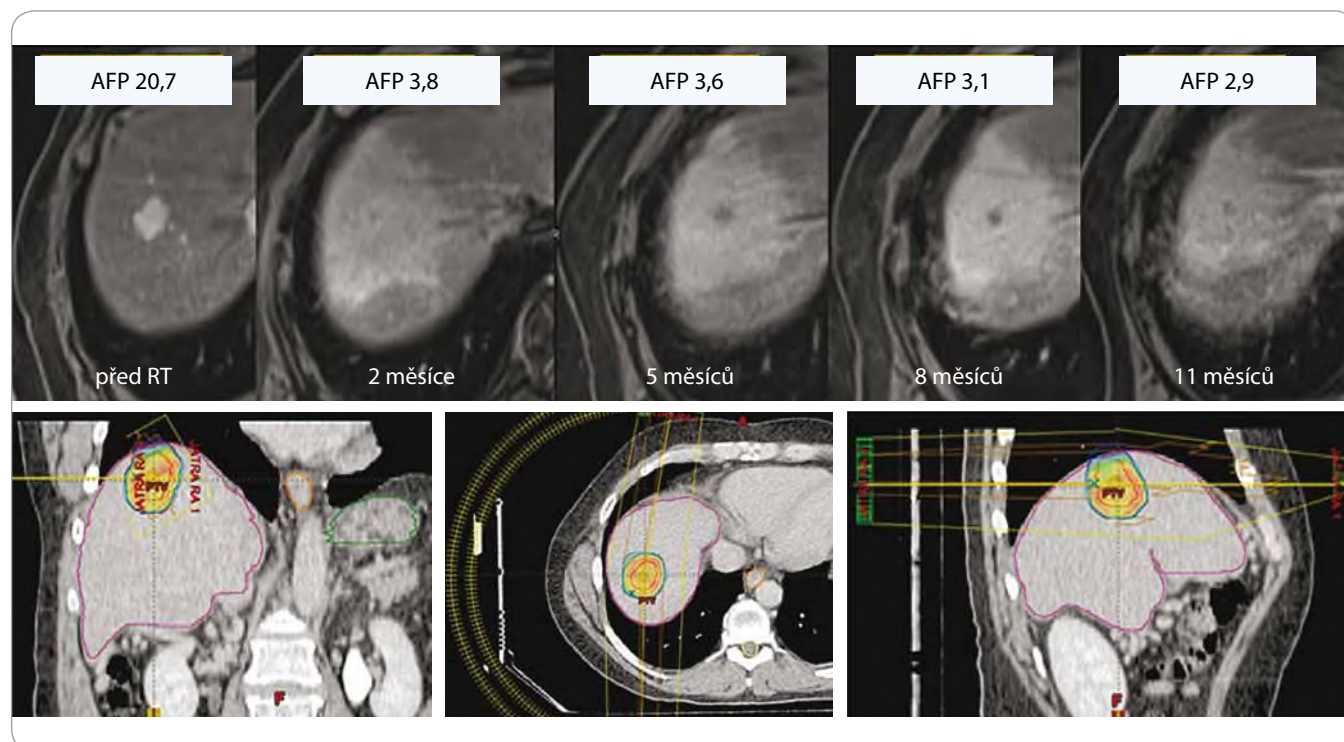
fosfatázy v důsledku okluze a zničení centrálních žil se sekundární nekrotizací jaterních buněk. Atypická forma nemá klasické příznaky, je spojena s elevací transamináz nad pětinašobek horní hranice nebo se zhoršením skóre Child-Pugh o ≥ 2 .

SBRT u karcinomu prostaty

Vysoce akcelerované režimy RT ($\geq 6,5$ Gy na frakci) jsou moderní kurativní léčebnou metodou časných stádií karcinomu prostaty. Relativně nízká míra proliferace buněk karcinomu prostaty se odráží v nízkém poměru α/β , který je u nádorů prostaty nejčastěji udáván v rozmezí hodnot 1 a 4 [50]. Poměr α/β je jedním z nejdůležitějších radiobiologických parametrů, popisujících vlastní senzitivitu

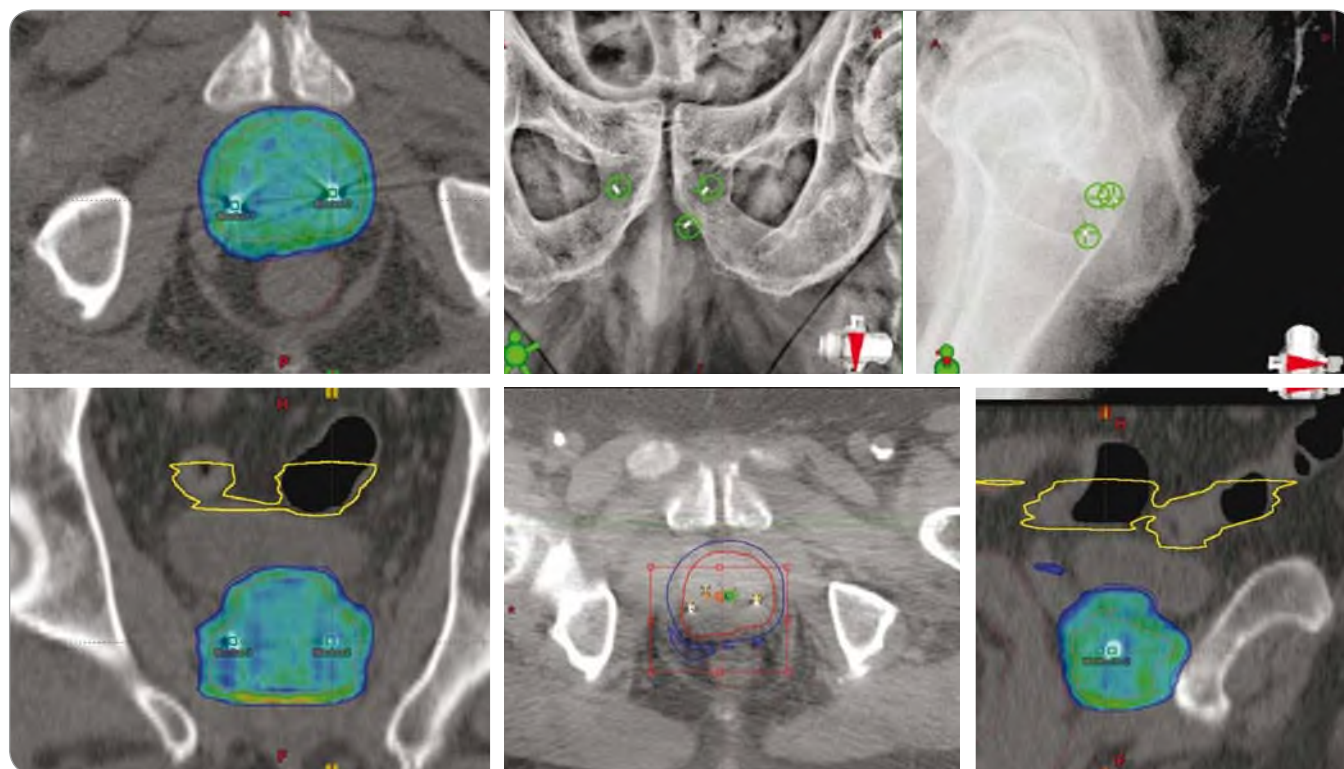
buněk k ionizujícímu záření. Vzhledem k tomu, že poměr α/β buněk karcinomu prostaty je podobný nebo nižší než poměr v okolních rizikových tkáních (rektum, močový měchýř), nemělo by při použití akcelerovaných režimů docházet při srovnatelné účinnosti ke zvýšení rizika pozdní toxicity [51].

V současnosti jsou k dispozici výsledky řady klinických studií srovnávajících stereotaktickou a konvenčně frakcionovanou RT (ozařování s denní dávkou 2 Gy). Provedené studie s mediánem sledování až 6 let poukazují na výbornou biochemickou kontrolu onemocnění a podobnou toxicitu (močový měchýř, rektum a kvalita života) SBRT ve srovnání se standardními technikami záření [52–57]. V analýze dvou studií fáze II



Obr. 4. Hepatocelulární karcinom u 61letého pacienta po SBRT, dávka 3×18 Gy, předpis na 80% izodózu, efekt léčby (regrese, pokles AFP, asymptomatická postradiační reakce v okolním jaterním parenchymu).

SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, AFP – alpha-fetoprotein, Gy – Gray



Obr. 5. SBRT adenokarcinomu prostaty nízkého rizika rekurence u 73letého pacienta, dávka $5 \times 7,25$ Gy obden. Izodózní plán a lokalizace pomocí zlatých zrn. Vstupní PSA 5,1 (listopad 2016), v průběhu sledování PSA postupně klesá: 3,9 (listopad 2016); 1,1 (únor 2017); 0,8 (červen 2017); 0,7 (leden 2018); 0,4 (září 2018).

SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, PSA – prostatický specifický antigen, Gy – Gray

Tab. 2. Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě oligometastáz plic a jater [70–81].

Studie, rok	Počet pacientů	Ozářená oblast	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Chang et al, 2011 [70]	65	játra	medián 41,7 Gy / 6 fr.	67 % (1 rok) 55 % (2 roky)	72 % (1 rok) 38 % (2 roky)	3 % akutní st. 3 6 % pozdní st. 3
Rule et al, 2011 [71]	27	játra	30 Gy / 3 fr. 50–60 Gy / 5 fr.	56/89/100 % při 30/50/60 Gy	56/67/50 % při 30/50/60 Gy (2 roky)	4 % st. 3
Ricardi et al, 2012 [72]	61	plíce	26 Gy / 1 fr. 45 Gy / 3 fr. 36 Gy / 4 fr.	89 % (2 roky) 83 % (3 roky)	66 % (2 roky) 52 % (3 roky)	2 % st. 3 pneumonitis
Baschnagel et al, 2013 [73]	32	plíce	48–60 Gy / 4–5 fr.	92 % (2 roky)	76 % (2 roky)	16 % st. 3, 0 % st. 4
Sole et al, 2013 [74]	42	plíce játra	medián 39 Gy / 3 fr.	92 % (1 rok) 86 % (2 roky)	84 % (1 rok) 63 % (2 roky)	14 % st. 2 a vyšší
Scorsetti et al, 2013 [75]	61	játra	52,5–75 Gy / 3 fr.	94 % (1 rok)	84 % (1 rok) 65 % (1,5 let)	0 % ≥ st. 3
Navarria et al, 2014 [76]	76	plíce	48 Gy / 4 fr. 60 Gy / 3–8 fr.	89 % (2 a 3 roky)	73 % (2 a 3 roky)	0 % st. 3
Singh et al, 2014 [77]	34	plíce	40–60 Gy / 5 fr.	88 % (2 roky)	44 % (2 roky)	0 % ≥ st. 2
Johnson et al, 2014 [78]	90	plíce	50 Gy / 5 fr.	82 % (2 roky)	32 % (2 roky)	4 % ≥ st. 3
Ricco et al, 2017 [79]	304	plíce	48–54 Gy / 3–5 fr.	80 % (1 rok) 59 % (3 roky)	74 % (1 rok) 33 % (3 roky)	–
Burkoň et al, 2018 [80]	66 44	plíce játra	48–60 Gy / 3–8 fr.	92 % (2 roky) 68 % (2 roky)	88 % (2 roky) 69 % (2 roky)	0 % st. 3
Mahadevan et al, 2018 [81]	427	játra	12–60 Gy / 1–5 fr.	84 % (1 rok) 72 % (2 roky)	74 % (1 rok) 49 % (2 roky)	–

Gy – Gray, fr. – frakce, st. – stupeň

bylo 5leté přežití bez biochemického relapsu u pacientů s nízkým, středním a vysokým rizikem návratu choroby 95, 84, resp. 81 % [58].

Při cíleném ozáření pánevních lézí se lze setkat s gastrointestinální a urogenitální toxicitou. Proktitida či průjem se objevuje u cca 30 % pacientů, častější močení či urgencye až u 50 % případů. Erektální dysfunkce je popisována u 20–25 % pacientů. Velmi vzácné jsou popisovány uretrální striktury či rektální vředy. Transuretrální resekce prostaty v anamnéze je kontraindikací SBRT, protože zvyšuje riziko striktury močové trubice.

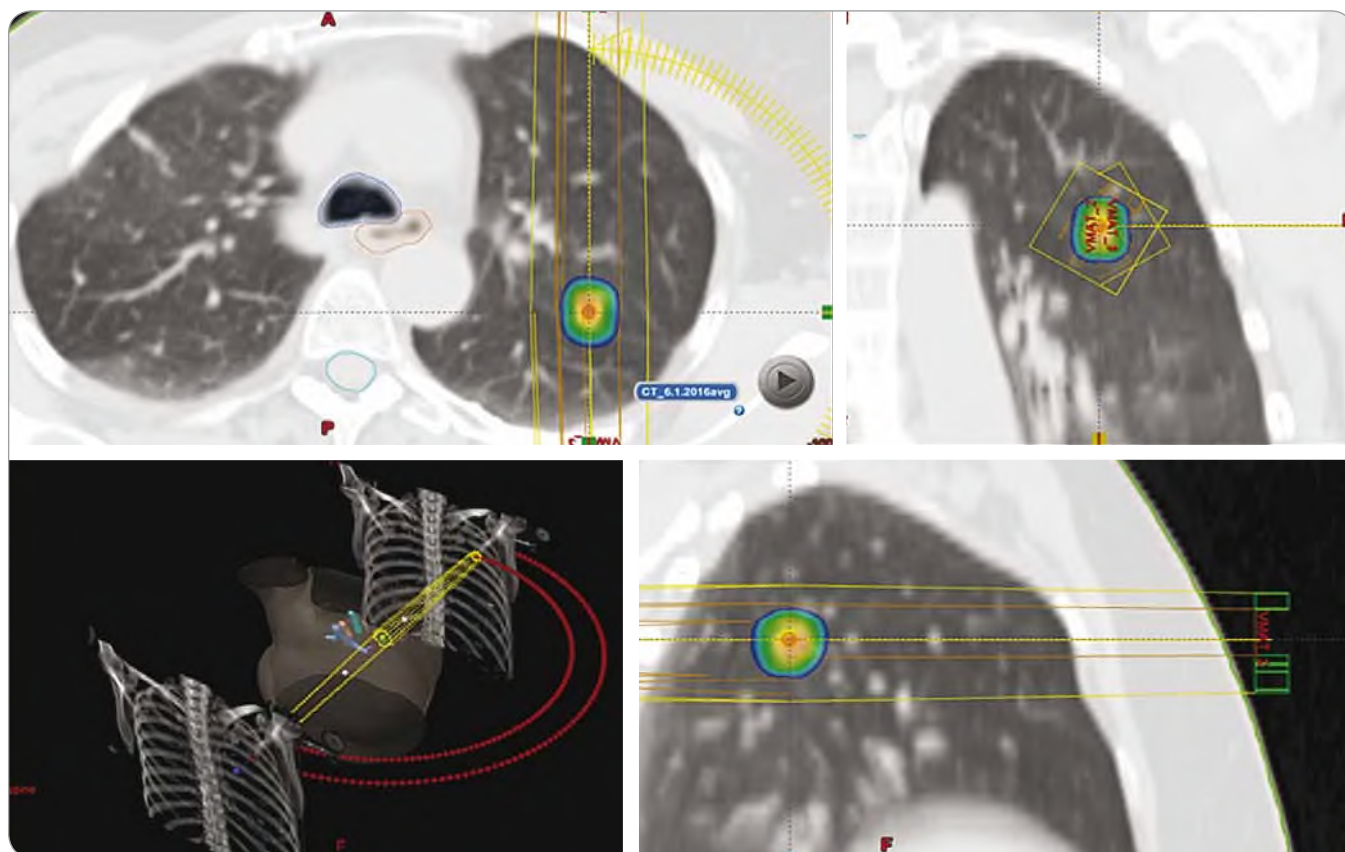
Riziko pozdní toxicity může být při SBRT vyšší. Jedna retrospektivní studie poukázala na vyšší genitourinární toxi-

citu po 24 měsících po SBRT než po klasické RT (44 vs. 36 %). Další upozornila na vyšší toxicitu při aplikaci dávek > 47,5 Gy v 5 frakcích [59,60].

Ozáření je prováděno za obrazové kontroly správného nastavení pacienta, resp. správné polohy prostaty v průběhu samotného ozáření. Robotický systém CyberKnife využívá RTG zobrazení zavedených zrn v reálném čase pomocí kV rentgenové skiaskopie, která je schopna zachytit odchylky v lokalizaci zrn v průběhu frakce záření. Lineární urychlovače disponují CT s konickým svazkem, které umožňuje zhodnocení prostaty a okolních struktur trojdimenzionálně. Moderní urychlovače mohou kombinovat obě metody dohromady – 3D obraz s kV snímky zobrazujícími zavedená lo-

kalizační zrna, popř. s detekcí speciálních transpondérů, které vysílají vlastní signál (bez přídavné radiační zátěže) – příkladem je Calypso systém. Pokud se během léčby dostane jejich poloha mimo nastavené limity, je svazek záření automaticky zastaven. Ke snížení rizika rektální toxicity je také možné s výhodou použít transperineálně aplikovaný gel, který dočasně oddálí stěnu konečníku od prostaty [61].

Nejběžnější dávkové schéma při kurativní stereotaktické radioterapii prostaty je tzv. stanfordská frakcionace, tedy 36,25 Gy v 5 frakcích (tj. 5 × 7,25 Gy), další možností je 38 Gy ve 4 frakcích (tj. 4 × 9,5 Gy). Ozáření je vhodné provádět obden [62]. V případě viditelné léze na MRI je možné technikou simultán-



Obr. 6. Dávková distribuce při SBRT solitární metastázy pravé plicí invazivního ductálního karcinomu pravého prsu, dávka 3×18 Gy, předpis dávky na 80% izodózu. PTV 5,9 ccm, D min. 51 Gy, D max. 70,7 Gy.

SBRT – extrakraniální stereotaktická radioterapie, PTV – plánovací cílový objem, D – dávka záření, Gy – Gray

ního integrovaného boostu ložiskově dávku navýšit (v průběhu frakce je navyšována dávka záření do přesně lokalizovaného podobjemu tkáně).

Podle doporučení NCCN (verze 4/2018) může být SBRT považována za alternativu ke konvenčním režimům na pracovištích s vhodným technologickým zázemím a dostatečnými klinickými zkušenostmi [63]. Bez přesné obrazové navigace – stejně jako v jiných lokalitách – není možné léčbu vysokými jednotlivými dávkami bezpečně použít (obr. 5). K jednoznačnému vyhodnocení pozdních nežádoucích účinků léčby bude nicméně nutné vyčkat dlouhodobých výsledků randomizovaných multicentrických studií.

SBRT u oligometastatického onemocnění

Při terapii diseminovaného nádorového onemocnění, u kterého jsou metastázy omezeny početně i rozsahem postižených orgánů, mohou být úspěšné lo-

kální léčebné metody – resekce, RFA, kryoablace nebo RT. Ablace metastáz může v řadě případů vést k dlouhodobému DFS, popř. k vyléčení. Rovněž možnost oddálení podání potenciálně toxické systémové terapie výrazně ovlivní kvalitu života onkologických pacientů.

Oligometastázy lze definovat jako 5 nebo méně ložisek lokalizovaných v omezeném počtu orgánů [64,65]. Incidence oligometastatického postižení není známa, ale zvýšené využití pozitronové emisní tomografie (PET)/CT a dalších pokročilých diagnostických metod umožňuje častěji diagnostikovat a včas zahájit léčbu asymptomatických ložisek.

V posledních letech byla publikována řada studií, které potvrzují výborný efekt a minimální vedlejší účinky SBRT při léčbě oligometastáz. Tento efekt byl potvrzen také u těch typů nádorů, které jsou obecně považovány za radiorezistentní. V provedených studiích byla 2letá LC přibližně 80 %, 2–3leté DFS nemoci přibližně 20 % a 2–3leté OS mezi

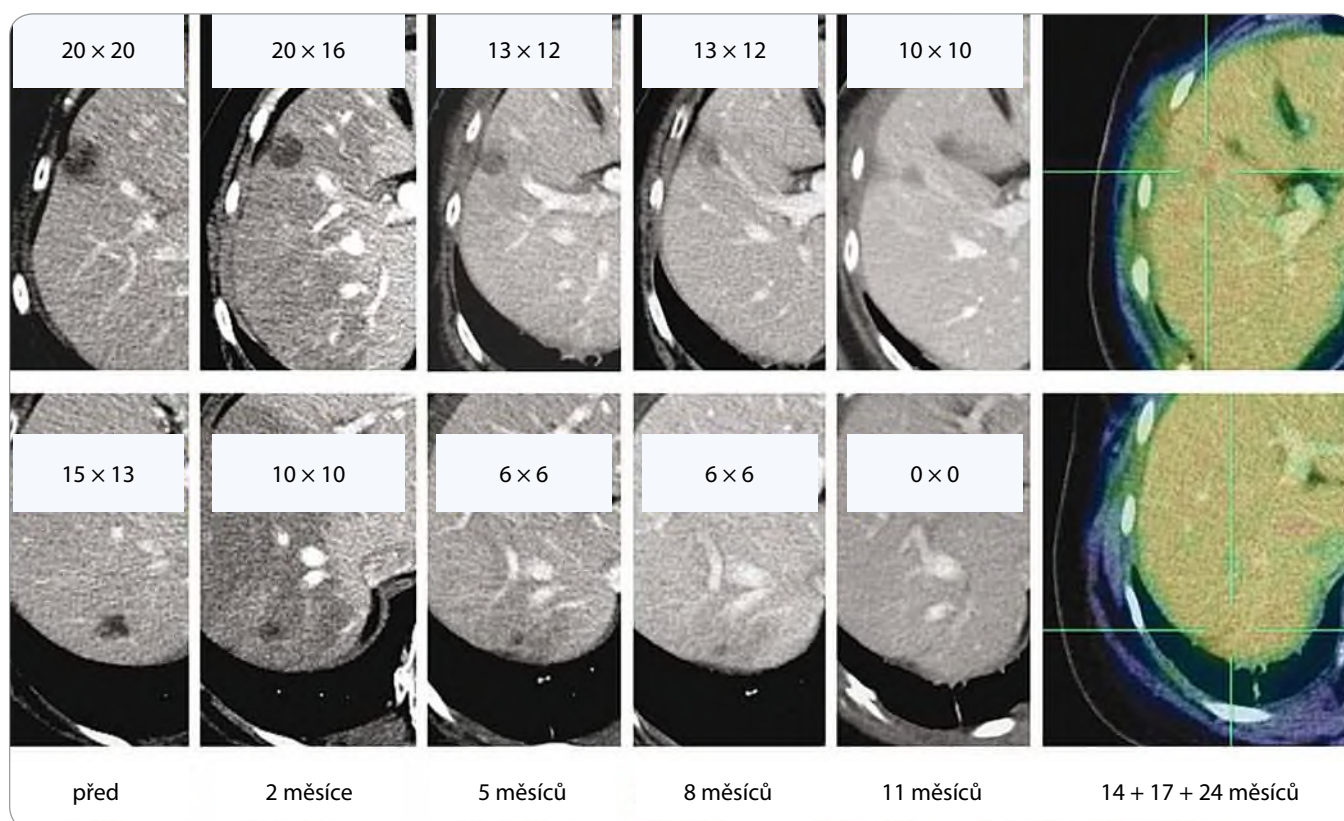
25–40 %. Přestože u řady pacientů dojde po ablaci oligometastáz k progresi základního onemocnění, SBRT může tuto progresi oddálit, popř. odložit nasazení náročné systémové terapie [66–68].

Výsledky SBRT oligometastatického onemocnění mohou být ovlivněny [69]:

- počtem ložisek – pacienti s 1–3 ložisky mají lepší dobu do progresu onemocnění než pacienti s 4–5 metastázami;
- velikostí ložisek – lepší LC u lézí < 3 cm;
- dávkou záření – v případě, že biologický ekvivalent dávky BED je > 100 Gy (při poměru $\alpha/\beta = 10$), je léčba spojena s lepší LC;
- dobou bez příznaků nemoci – lepší OS bylo pozorováno v případech, kdy je DFS > 12 měsíců.

Oligometastázy plic a jater

Metastazektomie zůstává zlatým standardem resekabilního onemocnění. Jak ukázaly chirurgické studie, přibližně čtvrtina pacientů po resekci plicních či



Obr. 7. Efekt ozáření dvou jaterních metastáz lobulárního karcinomu levého prsu, dávka 3×18 Gy, předpis do mediánu dávky v PTV (PTV 51,7 ccm, D min. 48,7 Gy, D max. 56,6 Gy). Patrná postupná regrese obou ložisek, vznik a ústup postradiační reakce v jaterním parenchymu. Poslední obrázek v řadě ilustruje stacionární nález ve 14., 17. a 24. měsíci sledování.

PTV – plánovací cílový objem, D – dávka záření, Gy – Gray

jaterních oligometastáz přežívá dlouhodobě. Řada pacientů však operaci podstoupit nemůže nebo nechce. Proto se v posledních letech objevuje stále více prací týkajících se účinku SBRT při léčbě metastatického postižení plic a jater (tab. 2) [70–81]. Sice není k dispozici přímé srovnání RT s chirurgií, ale vynikající výsledky, neinvazivní přístup a minimální toxicita řadí už nyní SBRT k základním léčebným metodám takového onemocnění. Principy plánování a dávkování jsou obdobné jako při SBRT léčbě primárních nádorů těchto lokalizací (obr. 6, 7).

Oligometastázy obratlů

Velmi příkrý spád dávky při SBRT obratlových metastáz umožňuje aplikovat výrazně vyšší dávky záření než při konvenční RT. Ozáření v jedné či několika málo frakcích také zvyšuje kvalitu pacientova života, neboť jej nenutí trávit spoustu času v nemocnici či dojížděním za léčbou. Vyšší dávky jsou spo-

jeny s nižším rizikem recidivy i lepším analgetickým efektem [82,83]. Nejčastěji je indikováno 3×9 Gy či 5×6 – 7 Gy podle lokalizace a velikosti ložisek. Řada pracovišť používá jednorázové ozáření 18–24 Gy. Limitující je samozřejmě dávka v oblasti míchy či kaudy equiny. Z dlouhodobého hlediska může též dojít ke zvýšení rizika kompresivních fraktur obratlových těl či k ezofageální toxicitě [84–86]. Při dodržení dávkových limitů je toxicita minimální (obr. 8).

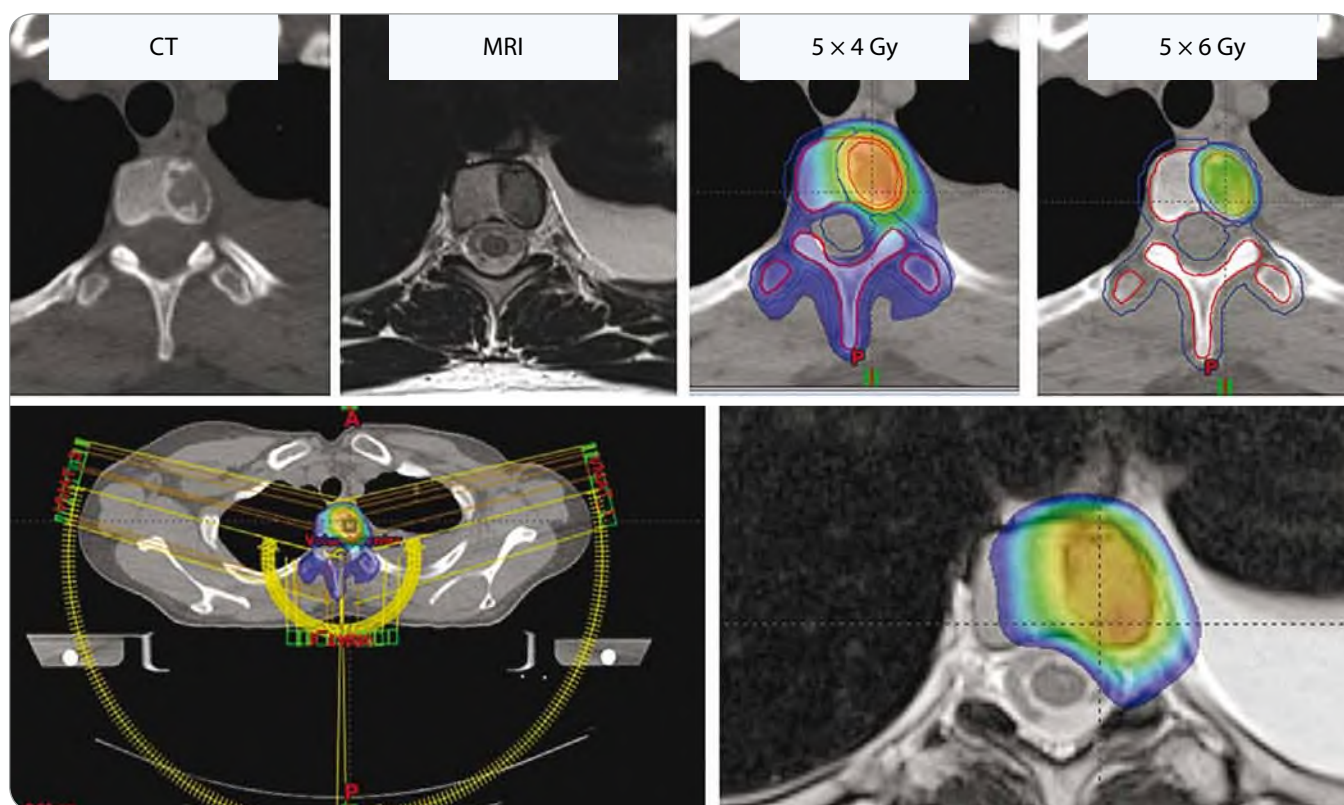
Oligometastázy nadledvin

S metastatickým postižením nadledvin, nečastěji oligometastatickým, je možné se setkat při diseminaci plicních karcinomů. Není-li indikována operace, je SBRT smysluplnou alternativou [87–89]. Aplikujeme 30 Gy ve 3 frakcích nebo 30–40 Gy v 5 frakcích. Při těchto dávkách a při dodržení limitů na tenké střevo, žaludek, duodenum či ledviny jsou vedlejší účinky minimální.

Oligometastatické postižení lymfatických uzlin

V průběhu různých nádorových onemocnění hrudníku, břicha i pánve lze diagnostikovat solitární postižení lymfatických uzlin. Takové oligometastatické onemocnění má lepší prognózu než systémová diseminace. V těchto případech může být indikována SBRT [90–92]. Dávkování a frakcionace bude významně ovlivněno lokalizací patologické uzliny (obr. 9). Dávky budou v důsledku lokalizace nutně nižší než při SBRT v játrech či plicích, nicméně i pouhý odklad podání systémové léčby díky ve prospěch netoxické RT může pozitivně ovlivnit kvalitu života pacientů. Navíc je možné při SBRT technice dosáhnout mnohem větší LC v porovnání s běžně frakcionovanou radioterapií (např. v klasickém režimu 10×3 Gy) (tab. 3).

Hodnocení efektivity SBRT ložisek v jednotlivých orgánech je důležité pro studium speciálních technik RT. Pro hodnocení efektivity SBRT oligometastáz vy-



Obr. 8. Solitární metastáza v obratli Th6 u 44leté pacientky s lobulárním karcinomem levého prsu. Dávka 5 × 4 Gy na celý obratel, technikou SIB navýšena dávka do oblasti metastázy na 5 × 6 Gy.

SIB – simultánní integrovaný boost, Gy – Gray, CT – počítačová tomografie, MRI – magnetická rezonance

Tab. 3. Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě oligometastáz nadledvin a lymfatických uzlin [87–92].

Studie, rok	Počet pacientů	Ozářená oblast	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Casamassima et al, 2012 [87]	48	nadledviny	36 Gy / 3 fr.	90 % (2 roky)	40 % (1 rok) 15 % (2 roky)	0 % st. 3
Scorsetti et al, 2012 [88]	34	nadledviny	medián 32 Gy / 4 fr.	66 % (1 rok) 32 % (2 roky)	65 % (1 rok) 53 % (2 roky)	0 % st. 3
Franzese et al, 2017 [89]	46	nadledviny	40 Gy / 3–5 fr.	66 % (1 rok) 41 % (2 roky)	88 % (1 rok) 88 % (2 roky)	0 % st. 3
Jereczek-Fossa et al, 2014 [90,91]	69	lymfatické uzliny	medián 24 Gy / 3 fr.	81 % (1 rok) 64 % (3 roky)	50 % (3 roky)	3 % akutní st. 3 1 % pozdní st. 4
Yeung et al, 2017 [92]	18	lymfatické uzliny	31–60 Gy / 4–10 fr.	94 % (1 rok) 47 % (2 roky)	89 % (1 rok) 74 % (3 roky)	0 % st. 3

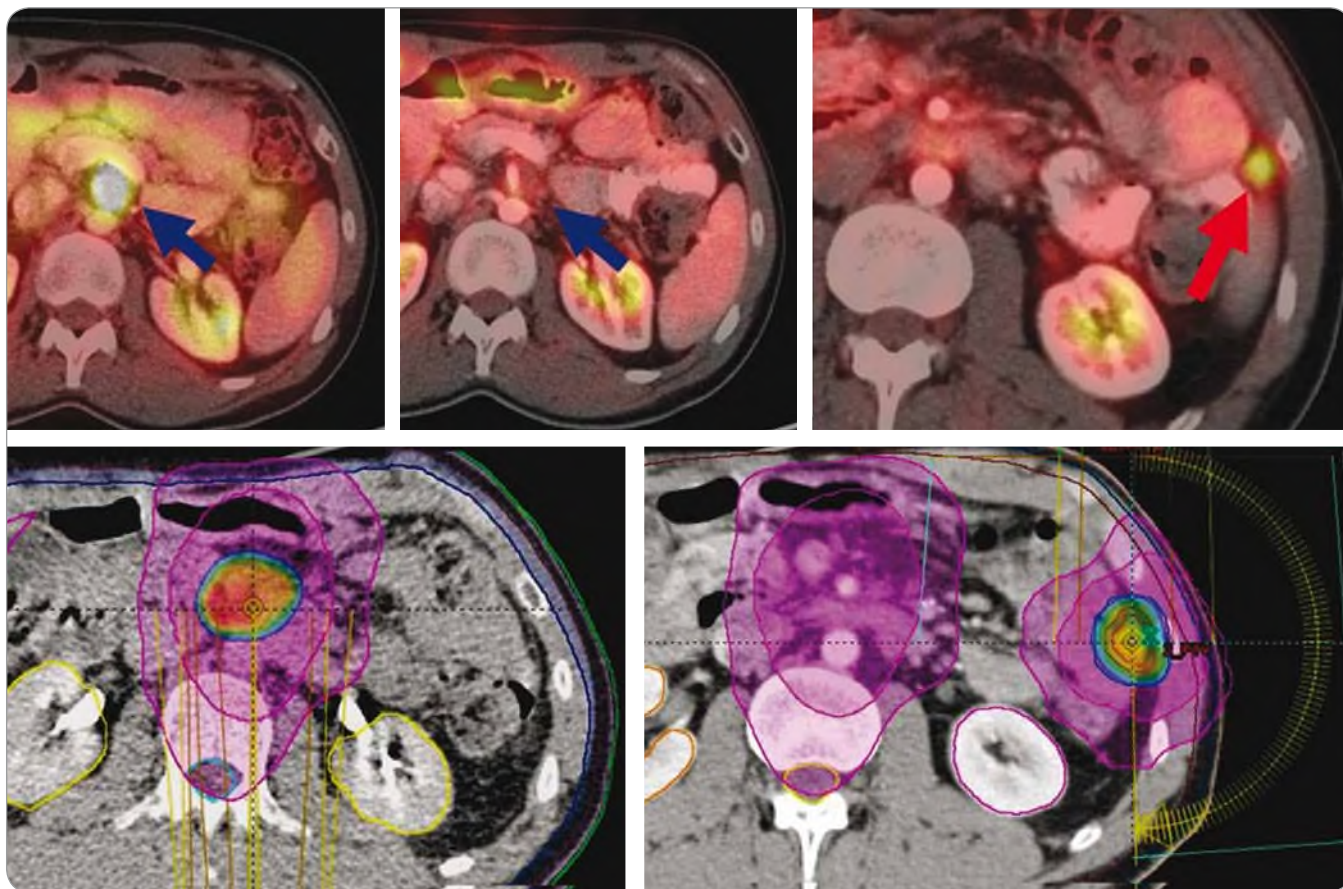
Gy – Gray, fr. – frakce, st. – stupeň

cházejících z různých primárních nádorů jsou však takové skupiny pacientů příliš heterogenní. Při rozdělení pacientů podle histopatologie jejich onemocnění budou výsledky léčby klinicky mnohem lépe použitelné. Dnes jsou již

k dispozici výsledky SBRT oligometastáz NSCLC, kolorektálního karcinomu, rakoviny prsu, ledvin, melanomu a sarkomů (tab. 4) [79,81,93–97].

Lokální léčba oligometastatického onemocnění je v současnosti jednou

z oblastí, ve které je pozorováno prodloužení přežití a zlepšení kvality života onkologických pacientů. V kombinaci se systémovou léčbou může hrát velmi významnou roli také u vícečetně disseminovaných pacientů. Studie by měly



Obr. 9. Uzlíkové metastázy v břišní dutině u 35letého pacienta s adenokarcinomem duodena. Dávka 5×7 Gy, předpis do mediánu dávky v PTV.

PTV – plánovací cílový objem, Gy – Gray

být koncipovány tak, aby mohly prokázat nejen význam systémově podávaných preparátů, ale také přínos lokální léčby. Právě vysokodávková cílená RT je velmi účinným a bezpečným lokálním přístupem při léčbě oligometastatického onemocnění.

Méně časté indikace SBRT

Nádory hlavy & krku

Cílenou vysokodávkovou SBRT je možné indikovat u drobných, dobře lokalizovaných a inoperabilních recidiv spinocelulárních karcinomů hlavy/krku po primární kombinované léčbě [98]. Protože riziko toxicity je zde vysoké, je nutné co nejvíce omezit ozáření okolních struktur. Obecně se nedoporučuje překročit v rizikových strukturách (organ at risk – OAR) jednotlivou dávku 2,5 Gy; jednotlivá dávka nad 4 Gy by v OAR měla být určité minimalizována. Vzhledem k významnému riziku krvácení se nedoporu-

čuje používat SBRT v případech, kdy recidiva prorůstá do kůže či obrůstá některou z velkých cév [99]. SBRT je možné rovněž použít jako boost ozáření lokálně pokročilých nazofaryngeálních karcinomů po ukončení standardní léčby [100].

Karcinom ledviny

Cílené ozáření nádorů ledvin je možné indikovat u medicínsky inoperabilních pacientů, u recidiv v lůžku po nefrektomii či při kontralaterální lézi v neresekované ledvině. V těchto případech je používáno dávkování podle tolerance ledvin, tj. 30–40 Gy v 3–5 frakcích. Studie fáze I/II prokázaly proveditelnost a bezpečnost SBRT při léčbě primárních nádorů ledviny [101]. V současné době jsou očekávány výsledky studií fáze II.

Gynekologické nádory

SBRT lze použít v případech, kdy není možné u lokálně pokročilých karci-

nomů děložního čípku k zevní RT přidat brachyterapii, např. z důvodu kontraindikace anestezie či neprůchodnosti cervixu pro brachyterapeutické aplikátory [102]. SBRT se rovněž uplatňuje v léčbě inoperabilních recidiv.

Recidivy nádorů kolorekta

Podobně jako u recidiv gynekologických nádorů je možné SBRT použít u rekurencí tumorů kolorektálních. V takových případech lze bezpečně dosáhnout velmi dobré LC aplikací 25 Gy v 5 frakcích; důležitý je také časový odstup od první RT.

Závěr

Pokroky v obrazové navigaci, plánování a aplikaci dávky záření vedly k úspěšnému zavedení SBRT (nebo radiochirurgie) do léčebných schémat řady primárních nádorů i metastatického onemocnění. Tam, kde není resekce

Tab. 4. Výsledky SBRT oligometastáz podle primárního nádoru [79,81,93–97].

Studie, rok	Počet pacientů	Primární nádor	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Bae et al, 2012 [93]	41	CRC	medián 48 Gy / 3 fr.	64 % (3 roky) 57 % (5 let)	60 % (3 roky) 38 % (5 let)	0 % / 7 % akutní/pozdní st. 3
Salama et al, 2012 [94]	61	plicí, prsy, ledviny, H&N, sarkomy, CRC	24–48 Gy / 3 fr.	67 % (2 roky)	81 % (1 rok) 57 % (2 roky)	3 % / 10 % akutní/pozdní st. 3
Milano et al, 2012 [95]	121	prsy vs. ostatní histologie	medián 50 Gy / 10fr.	prs/ostatní 87 % / 74 % (2 roky) 87 % / 65 % (6 let)	prs/ostatní 74 % / 39 % (2 roky) 47 % / 9 % (6 let)	1 % st. 3
Jereczek-Fossa et al, 2013 [96]	95	prsy, plicí, H&N, GIT	medián 24 Gy / 3 fr.	67 % (3 roky)	31 % (3 roky)	–
Comito et al, 2014 [97]	82	CRC	48–75 Gy / 3–4 fr.	80 % (2 roky) 75 % (3 roky)	65 % (2 roky) 43 % (3 roky)	0 % st. 3
Ricco et al, 2017 [79]	304	CRC, plicí, prsy, H&N, ledviny, kůže	48–54 Gy / 3–5 fr.	histologie bez vlivu na LC	H&N 52 % prsy 48 % CRC 36 % plicí 31 % (3 roky)	–
Mahadevan et al, 2018 [81]	427	CRC, plicí, prsy, H&N, gynekologie, ostatní GIT, slinivka	12–60 Gy / 1–5 fr.	histologie bez vlivu na LC	CRC 76 % gynek. 81 % prsy 66 % plicí 50 % pankreas 18 % (1 rok)	–

Gy – Gray, fr. – frakce, CRC – kolorektální karcinom, H&N – hlava a krk, GIT – zažívací trakt, gynek. – gynekologické nádory, LC – lokální kontrola

možná, popř. ji pacient odmítne, je vždy vhodné o SBRT uvažovat. Nespornými výhodami této metody jsou její lokální efektivita, neinvazivita a minimální toxicita. Dodržením dávkových limitů klesá riziko poškození zdravých tkání a orgánů v okolí ozářeného objemu na minimum. V léčbě primárních nádorů plic či prostaty má SBRT kurativní potenciál. Vysokodávkované ozáření oligometastáz různých primárních nádorů může vést k dlouhodobému DFS, popř. může pomoci oddálit nasazení toxické systémové léčby, a tím podstatně zlepšit kvalitu života onkologických pacientů.

Literatura

- Lo SS, Teh BS, Lu JJ et al (eds). Stereotactic body radiation therapy, medical radiology. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin 2012.
- Burkoň P. Extrakraniální stereotaktická radioterapie. In: Šlampa P et al. Radiační onkologie v praxi. 4. vyd. Brno: MOÚ 2016.
- Čoupek P, Burkoň P, Dymáčková R et al. Postavení radioterapie v léčbě bronchogenního karcinomu. Klin Onkol 2016; 29 (Suppl 2): S297–S298.
- Burkoň P, Kazda T, Slávik M. Efekt akcelerované radioterapie u plicního adenokarcinomu. Klin Onkol 2015; 28(1): 64–65.
- Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. Adv Exp Med Biol 2016; 893: 1–19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_1.
- Howington JA, Blum MG, Chang AC et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (Suppl 5): e278S–313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.
- Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010; 303(11): 1070–1076. doi: 10.1001/jama.2010.261.
- Baumann P, Nyman J, Hoyer M et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. J Clin Oncol 2009; 27(20): 3290–3296. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5681.
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(5): 1352–1358. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751.
- Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Radiother Oncol 2010; 95(1): 32–40. doi: 10.1016/j.radonc.2009.08.003.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. J Clin Oncol 2010; 28(35): 5153–5159. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0731.
- Shirvani SM, Jiang J, Chang JY et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84(5): 1060–1070. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL et al. NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16(7): 807–821. doi: 10.6004/jncn.2018.0062.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO

- Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): 1–21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
15. Videtic GM, Donington J, Giuliani M et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(5): 295–301. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.014.
 16. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 630–637. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
 17. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJ et al. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): 826–831. doi: 10.1097/JTO.0000000000000483.
 18. ClinicalTrials.gov. Radical resection vs. ablative stereotactic radiotherapy in patients with operable stage I NSCLC (POSTILV). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01753414>.
 19. ClinicalTrials.gov. A study to determine the feasibility and acceptability of conducting a phase III randomised controlled trial comparing stereotactic ablative radiotherapy with surgery in patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer considered higher risk of complications from surgical resection (SABR-TOOTHv1). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02629458>.
 20. ClinicalTrials.gov. JoLT-Ca sublobar resection (SR) versus stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer (STABLE-MATES). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02468024>.
 21. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily on-line cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7(9): 1382–1393. doi: 10.1097/JTO.0b013e318260e00d.
 22. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G et al. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3): 1149–1156. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.005.
 23. Chang JY, Liu H, Balter P et al. Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2012; 7: 152. doi: 10.1186/1748-717X-7-152.
 24. Taremi M, Hope A, Dahele M et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 967–973. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.039.
 25. Onishi H, Yoshiyuki S, Yasuo M et al. Japanese multi-institutional study of stereotactic body radiation therapy for more than 2000 patients with stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (Suppl 2): S9–S10. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.031.
 26. Shibamoto Y, Baba F, Hashizume C et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small cell lung cancer: 5-year mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (Suppl 2): S34–S35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.092.
 27. Modh A, Rimmer A, Shah M et al. Survival and toxicity after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (Suppl 2): S33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.089.
 28. Griffioen GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ et al. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiation Oncol* 2013; 107(3): 403–408. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.026.
 29. Brooks ED, Sun B, Zhao L et al. Stereotactic ablative radiation therapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(4): 900–907. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.022.
 30. Singh AK, Suescun JA, Stephens KL et al. A Phase 2 randomized study of 2 stereotactic body radiation therapy regimens for medically inoperable patients with node-negative, peripheral non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(1): 221–222. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.040.
 31. Chang JY, Balter PA, Dong L et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 967–971. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.001.
 32. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(12): 2036–2043. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822e71d8.
 33. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 2015; 89(1): 50–56. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.04.014.
 34. Li Q, Swannick CW, Allen PK et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) using 70 Gy in 10 fractions for non-small cell lung cancer: Exploration of clinical indications. *Radiation Oncol* 2014; 112(2): 256–261. doi: 10.1016/j.radonc.2014.07.010.
 35. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M et al. Outcomes of hypofractionated high-dose radiotherapy in poor-risk patients with “ultracentral” non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(7): 1081–1089. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.008.
 36. Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37(8): 4078–4101.
 37. Xiao Y, Papiez L, Paulus R et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4): 1235–1242. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.019.
 38. Tozzi A, Comito T, Alongi F et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol* 2013; 8(1): 148. doi: 10.1186/1748-717X-8-148.
 39. Rwigigima JC, Parikh SD, Heron DE et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 63–69. doi: 10.1097/COC.0b013e3181d270b4.
 40. Gurka MK, Collins SP, Slack R et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol* 2013; 8: 44. doi: 10.1186/1748-717X-8-44.
 41. Zhong J, Patel K, Switchenko J et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer* 2017; 123(18): 3486–3493. doi: 10.1002/cncr.30706.
 42. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018.
 43. ClinicalTrials.gov. Pancreatic Cancer Radiotherapy Study Group (Stanford): Phase III trial of FOLFIRINOX +/- SBRT in locally advanced pancreatic cancer patients. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926197>.
 44. Benson AB, D’Angelica MI, Abbott DE et al. Hepatobiliary cancers. Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018.
 45. Hoffer SE, Finkelstein SE, Russell MS et al. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control* 2010; 17(2): 100–110. doi: 10.1177/107327481001700205.
 46. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(5): 452–459. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4925.
 47. Cardenas HR, Price TR, Perkins SM et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(3): 218–225. doi: 10.1007/s12094-010-0492-x.
 48. Bujold A, Massey CA, Kim JJ et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(13): 1631–1639. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1659.
 49. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e447–e453. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.011.
 50. Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(5): 289–301. doi: 10.1016/j.clon.2007.02.007.
 51. Krupa P, Ticha H, Kazda T et al. Early toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160(3): 435–441. doi: 10.5507/bp.2016.008.
 52. Buyyounouski MK, Price RA Jr, Harris EE et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1297–1304. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.078.
 53. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* 2011; 6: 3. doi: 10.1186/1748-717X-6-3.
 54. Kang JK, Suy S, Choi CW et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori* 2011; 97(1): 43–48.
 55. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(4): 1099–1105. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.050.
 56. Chen LN, Suy S, Uhm S et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol* 2013; 8: 58. doi: 10.1186/1748-717X-8-58.
 57. Katz AJ, Santoro M, D’Alasio F et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013; 8: 118. doi: 10.1186/1748-717X-8-118.
 58. King CR, Freeman D, Kaplan I et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiation Oncol* 2013; 109(2): 217–221. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.030.
 59. Yu JB, Cramer LD, Herrin J et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32(12): 1195–1201. doi: 10.1200/JCO.2013.53.8652.
 60. Hannan R, Tumati V, Xie XJ et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer – results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer* 2016; 59: 142–151. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.014.
 61. Padmanabhan R, Pinkawa M, Song DY et al. Hydrogel spacers in prostate radiotherapy: a promising approach to decrease rectal toxicity. *Future Oncol* 2017; 13(29): 2697–2708. doi: 10.2217/fon-2017-0073.
 62. King CR, Brooks JD, Gill H et al. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 877–882. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.054.

63. Mohler JL, Lee RJ, Antonarakis ES et al. Prostate cancer. Version 4.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018.
64. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol 1995; 13(1): 8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
65. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol 2011; 8(6): 378–382. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
66. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. Lancet Oncol 2013; 14(1): e28–e37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70510-7.
67. Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. J Clin Oncol 2013; 31(11): 1384–1390. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9651.
68. Palma DA, Olson RA, Harrow S et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 102(3): S3–S4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.105.
69. Chang JS, Sethi RA, Barani IJ. Extracranial oligometastases. In: Sethi RA et al (eds). Handbook of evidence-based stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. Springer International Publishing Switzerland 2016.
70. Chang DT, Swaminath A, Kozak M et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. Cancer 2011; 117(17): 4060–4069. doi: 10.1002/cncr.25997.
71. Rule W, Timmerman R, Tong LY et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. Ann Surg Oncol 2011; 18(4): 1081–1087. doi: 10.1245/s10434-010-1405-5.
72. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. Lung Cancer 2012; 75(1): 77–81. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.04.021.
73. Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM et al. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy. Clin Oncol 2013; 25(4): 236–241. doi: 10.1016/j.clon.2012.12.005.
74. Sole CV, Lopez Guerra JL, Matute R et al. Stereotactic ablative radiotherapy delivered by image-guided helical tomotherapy for extracranial oligometastases. Clin Transl Oncol 2013; 15(6): 484–491. doi: 10.1007/s12094-012-0956-2.
75. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 86(2): 336–342. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.021.
76. Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S et al. Stereotactic body radiotherapy (sbtr) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. Radiat Oncol 2014; 9(1): 91. doi: 10.1186/1748-717X-9-91.
77. Singh D, Chen Y, Hare MZ et al. Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to lung. J Thorac Dis 2014; 6(4): 369–374. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.03.
78. Johnson J, Braunstein S, Descovich M et al. SBRT treatment of central chest lesions: experience at the University of California. San Francisco: University of California 2014.
79. Ricco A, Davis J, Rate W et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. Radiat Oncol 2017; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13014-017-0773-4.
80. Burkon P, Kazda T, Pospisil P et al. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study. Neoplasma 2018; pii: 180731N558. doi: 10.4149/neo_2018_180731N558.
81. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver metastasis – clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. Radiat Oncol 2018; 13(1): 26. doi: 10.1186/s13014-018-0969-2.
82. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. Lancet Oncol 2012; 13(4): 395–402. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70384-9.
83. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. Spine 2007; 32(2): 193–199. doi: 10.1097/01.brs.0000251863.76595.a2.
84. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. J Clin Oncol 2013; 31(27): 3426–3431. doi: 10.1200/JCO.2013.50.1411.
85. Sahgal A, Weinberg V, Ma L et al. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85(2): 341–347. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.007.
86. Cox BW, Jackson A, Hunt M et al. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(5): e661–e667. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.080.
87. Casamassima F, Livi L, Masciullo S et al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: university of Florence experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82(2): 919–923. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.060.
88. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. Acta Oncol 2012; 51(5): 618–623. doi: 10.3109/0284186X.2011.652738.
89. Franzese C, Franceschini D, Cozzi L et al. Minimally invasive stereotactic radio-ablation of adrenal metastases as an alternative to surgery. Cancer Res Treat 2017; 49(4): 20–28. doi: 10.4143/crt.2016.057.
90. Jereczek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? Rep Pract Oncol Radiother 2015; 20(6): 472–483. doi: 10.1016/j.rpor.2014.10.004.
91. Jereczek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. Am J Clin Oncol 2014; 37(3): 227–233. doi: 10.1097/JCO.0b013e3182610878.
92. Yeung R, Hamm J, Liu M et al. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal lymph node metastases. Radiat Oncol 2017; 12(1): 105. doi: 10.1186/s13014-017-0820-1.
93. Bae SH, Kim MS, Cho CK et al. High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases. J Surg Oncol 2012; 106(2): 138–143. doi: 10.1002/so.23058.
94. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. Cancer 2012; 118(11): 2962–2970. doi: 10.1002/cncr.26611.
95. Milano MT, Katz AW, Zhang H et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(3): 878–886. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036.
96. Jereczek-Fossa BA, Bossi-Zanetti I, Mauro R et al. CyberKnife robotic image-guided stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prospective evaluation of 95 patients/118 lesions. Strahlenther Onkol 2013; 189(6): 448–455. doi: 10.1007/s00066-013-0345-y.
97. Comito T, Cozzi L, Clerici E et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. BMC Cancer 2014; 14: 619. doi: 10.1186/1471-2407-14-619.
98. Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(5): 1493–1500. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.075.
99. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(1): 104–109. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.027.
100. Hara W, Loo Jr BW, Goffinet DR et al. Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(2): 393–400. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.027.
101. Kaplan ID, Redrosa I, Martin C et al. Results of a phase I dose escalation study of stereotactic radiosurgery for primary renal tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(3): S191. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.464.
102. Kemmerer E, Hernandez E, Ferriss JS et al. Use of image-guided stereotactic body radiation therapy in lieu of intracavitary brachytherapy for the treatment of inoperable endometrial neoplasia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85(1): 129–135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.058.

2. Příprava a provedení

2.1. Fixace a imobilizace pacienta

Stereotaktické ozáření se vyznačuje velmi vysokými dávkami na frakci a strmými dávkovými gradienty v těsné blízkosti cílového objemu. Většina SBRT procedur trvá méně než 30 minut, nicméně již po 15 minutách (a v některých případech i dříve) se pacient může posunout ze své původní polohy (77,78). Tento pohyb může vést k nedostatečnému ozáření nádoru a naopak k nadměrnému zatížení zdravých tkání. Aby se minimalizoval pohyb pacienta během ozáření, je nezbytná jeho pevná fixace.

Pohodlnou, přesnou, stabilní, dozimetricky výhodnou a reprodukovatelnou polohu lze zajistit pomocí pevně tvarovatelných vakuových matrací a řady stacionárních fixačních prvků různých výrobců. Imobilizační pomůcky by měly co nejméně ovlivňovat výpočet dávky a samotnou aplikaci záření. Ideálně by měly být plně kompatibilní se zobrazovacími metodami, aby bylo možné pacienta snímkovat přímo v léčebné poloze. Pro optimální stabilitu polohy pacienta se doporučuje používat imobilizační pomůcky, které lze indexovat k ozařovacímu stolu.

Konkrétní doporučení dle ozařované oblasti:

Horní hrudník (nad T4): fixace hlavy a ramen individuálně tvarovanou termoplastickou maskou, opora zad, indexovatelná podpora kolen, paže podél těla.

Dolní hrudník (od T5 níže): podpora hrudníku a rukou za hlavou „wingboard“, podpora kolen a chodidel, volitelně vakuové lůžko.

Břišní oblast: individuálně přizpůsobené vakuové lůžko, podpora kolen a chodidel, paže mimo ozařovací pole.

2.2. Plánovací CT vyšetření

Plánování ozáření se dnes primárně opírá o CT snímky, případně o jejich fúzi s dalšími 3D vyšetřovacími metodami (MR, PET atd.). Tato fúze zajišťuje nejen přesné určení cílového objemu, ale také optimální naplánování ozařovací techniky. Skenujeme jeden až třímilimetrové řezy, přičemž vyšetřovaná oblast musí zahrnovat minimálně cílové ložisko a celé objemy rizikových tkání a orgánů v okolí (79,80). Při plánování v oblasti mediastina, břicha či pánve se k přesnější lokalizaci nádoru a odlišení cévních struktur, střev a uzlin využívá perorální a intravenózní kontrast. V oblasti pánve je také důležitá správná náplň močového měchýře a případně konečníku.

Pokud nelze cílovou oblast během samotné léčby spolehlivě definovat/ lokalizovat, mělo by se zvážit zavedení RTG kontrastních klipů (fiduciálních markerů) do ložiska. Nevýhodou tohoto postupu je jeho invazivita, nutnost radiologického zavedení, riziko migrace markerů a potenciální prodloužení doby léčby kvůli jejich sledování. Standardně se doporučuje vyčkat 7–10 dnů po jejich zavedení, aby došlo k odeznění případného edému před plánovacím CT vyšetřením.

Plánování léčby, které nezohledňuje pohyb nádoru při dýchání, může vést k vyššímu riziku jeho nedostatečného ozáření. Na druhou stranu nadhodnocení respiračního pohybu vede k většímu cílovému objemu, což zvyšuje dávku záření pro okolní zdravé tkáně a může způsobit nežádoucí účinky. Několik studií prokázalo souvislost mezi objemem ozářené oblasti a mírou toxicity pro normální tkáně (81–83). Proto se pro lokalizaci ovlivněného dýcháním, jako jsou plíce, játra, nadledviny či mediastinální uzliny, důrazně doporučuje použití 4DCT (38). Během tohoto vyšetření jsou CT data snímána pomaleji v průběhu několika dechových cyklů, což umožňuje rekonstruovat obraz pro jednotlivé dechové fáze a přesně určit odchylky v poloze nádoru během dýchání (84–86).

2.3. Management pohybů nádoru při ozáření

Jedním z hlavních problémů při určování cílového objemu pohybujících se nádorů je jejich posun způsobený dýcháním či jinými fyziologickými pohyby v průběhu vlastního ozáření (intrafrakčně). Americká asociace lékařských fyziků (AAPM) uvádí, že rozsah pohybu nádorů v oblasti hrudníku a břicha při dýchání se výrazně liší (87). U nádorů dolního laloku plic je pohyb nejvýraznější v kraniokaudálním směru, zatímco nádory umístěné v přední části hrudníku se pohybují po elipse (88). Průměrný rozsah pohybu nádorů dolních laloků plic je významně větší než u ložisek ve středním nebo horním laloku či v mediastinu (89). Pankreatické nádory se během dýchání posouvají směrem dolů o více než 10 mm a geometrické změny jsou výraznější v oblasti kaudy než v těle nebo hlavě pankreatu (90).

Pohyby nádoru a okolních struktur při dýchání lze omezit několika metodami (39,40). Jednou z možností je břišní komprese, při níž se omezuje pohyb bránice stlačením epigastria nebo použitím kompresního pásu (91,92). Tato metoda snižuje pohyb jater a ponechává pouze malé výkyvy (často <5 mm), které jsou mezi frakcemi dobře reprodukovatelné. Další možností je zadržení dechu během ozáření. Nevýhodou této metody, která vyžaduje opakované zadržení dechu na 20–25 sekund, je pro asi třetinu pacientů její obtížná proveditelnost (93). Nicméně její

kombinace s obrazovým naváděním může zadržení dechu usnadnit a zajistit lepší reprodukovatelnost (94,95).

Pokročilejší přístupy zahrnují gating a tracking. Gating umožňuje pacientovi volně dýchat a synchronizuje aplikaci radioterapie s fází dechového cyklu, kdy se nádor nachází v ozařovacím poli. Nejčastěji se volí fáze kolem konce výdechu, protože se předpokládá, že v této fázi nádor tráví nejvíce času bez pohybu (93). Tracking naopak umožňuje přístroji sledovat pohybující se cíl v reálném čase a dynamicky přizpůsobovat směr a intenzitu záření. Tento vysoce sofistikovaný systém (např. CyberKnife, Accuray Inc.) však vyžaduje zavedení speciálních markerů do nádoru, které přístroj následně sleduje. Další nevýhodou je výrazně delší doba samotného ozáření.

2.4. Konturování a určení cílového objemu

Po přenosu dat do plánovacího systému jsou všechny sady skenů fúzovány, vytvoří se obrys pacienta, vakuové dlahy a všech použitých pomůcek. Definování cílového objemu (PTV) a rizikových struktur v okolí (OAR) je víceúrovňový proces:

Určení objemu nádoru (GTV)

Radiační onkolog nejprve analyzuje jednotlivé snímky z plánovacího CT, jeho fúze s MR nebo PET a na každém řezu vyznačí vlastní nádor pomocí speciálního software pro plánování radioterapie. Souhrn těchto kontur definuje nádorový objem (GTV – Gross Tumor Volume). Pokud je k dispozici více obrazových sad (4DCT), může lékař vymezit samostatné GTV na každé z nich, aby zohlednil pohyb orgánů a změny tvaru nádoru v čase (38). Výhodou metody zadržení dechu (breath-hold) je využití fyziologické fixace k minimalizaci pohybu a zatížení okolních zdravých tkání (96–98). Tato metoda však vyžaduje spolupráci pacienta a úsilí personálu při jednotném zaškolení všech pacientů. V případě ozáření v jedné dechové fázi, nejčastěji nádechu, se GTV zakresluje pouze v této fázi.

Rozšíření cílového objemu (ITV)

V praxi je vždy nutné počítat s určitou mírou pohybu ložiska při dýchání a s rozdílem mezi polohou tumoru při plánování a při samotném ozáření. ICRU definuje ITV (Internal Target Volume) jako strukturu zahrnující fyziologický pohyb a variabilitu objemu v průběhu léčby (99,100). GTV z jednotlivých dechových sad se fúzují a vytváří se příslušné ITV.

Vytvoření plánovacího cílového objemu (PTV)

Aby se zohlednily denní odchylky v nastavení pacienta a přirozené pohyby orgánů, přidává se k ITV ještě další bezpečnostní okraj. Tento finální objem, do kterého je plánováno ozáření, se nazývá plánovací cílový objem (PTV – Planning Target Volume). Díky velmi přesné definici koncových poloh dechového cyklu při použití 4DCT je možné pracovat s menšími bezpečnostními lemy. Standardně se k vytvoření PTV přidává 3 až 5 mm ve všech směrech, třímilimetrový lem se používá jen u velmi dobře lokalizovatelných ložisek.

Ochrana zdravých orgánů (OARs)

Kromě cílového objemu jsou také konturovány okolní zdravé struktury, které by mohly být při ozáření poškozeny. Tyto rizikové orgány (OARs – Organs at Risk) musí být definovány velmi pečlivě, aby bylo možné minimalizovat jejich expozici a snížit riziko nežádoucích účinků. Ke konturaci, zakreslení jednotlivých objemů do CT řezů, je vhodné používat mezinárodně uznávané delineační atlasy (101).

2.5. Frakcionace a dávka záření

Radiační onkolog stanoví dávku záření potřebnou k ozáření připraveného PTV. Přitom musí zohlednit nejen velikost jednotlivé dávky, ale také její časové rozložení a celkovou dobu léčby (frakcionaci). Tyto faktory jsou klíčové z hlediska radiobiologie a musí být předepisovány v souladu s klinicky zavedenými standardy. Hlavním principem SBRT je podání ablativní dávky záření, která vede k nekróze ozářeného ložiska. Studie ukazují, že dávka s biologickým ekvivalentem (BED) 100 Gy a vyšší je výrazně účinnější než nižší dávky (102). Na druhou stranu je nutné chránit rizikové struktury v okolí nádorového ložiska. Hlavním principem jejich ochrany je přesná aplikace dávky, při níž se nebezpečné dávky do zdravých struktur nedostanou. Nicméně, jsou-li radiosenzitivní struktury v těsné blízkosti GTV, je nutné jim předpis dávky přizpůsobit. Dávkové limity pro zdravé tkáně se při SBRT výrazně liší od těch používaných v konvenční radioterapii kvůli extrémním dávkám a specifickému frakcionačnímu režimu. Tolerance kritických orgánů pro SBRT jsou průběžně aktualizovány v recenzované odborné literatuře (103).

2.6. Technika ozáření, předpis dávky

Plánování léčby (příprava ozařovacího plánu pro konkrétního pacienta) vychází při SBRT ze stejných principů a postupů jako při konvenční radioterapii. Zahrnuje tedy určení

velikosti ozařovacího pole, úhlů hlavičky ozařovače (gantry) a dalších charakteristik svazku s cílem dosáhnout požadované distribuce dávky v cílovém objemu. Nicméně při SBRT jsou plány přesnější a více přizpůsobené cílovému objemu než při konvenčním ozařování.

V posledních letech se plánování léčby provádí nejčastěji pomocí objemově modulované radioterapie kyvem (VMAT – Volumetric Arc Therapy). Jejím principem je úplná nebo částečná rotace gantry lineárního urychlovače kolem cílového objemu (pacienta), během níž se nepřetržitě mění tvar svazku záření tak, aby v každé poloze hlavičky odpovídal tvaru cílového objemu z pohledu ozařovače. Změny tvaru svazku záření jsou zajištěny mnoholistovým kolimátorem (MLC – Multi Leaf Collimator) v hlavičce urychlovače – systémem lamel, které svým pohybem stíní nebo naopak uvolní svazek záření a tím dynamicky mění jeho tvar. Typický léčebný plán se skládá ze tří dílčích VMAT kyvů. V jednotlivých částech svazku se může také průběžně měnit jeho intenzita. VMAT si získává oblibu také díky kratší době aplikace a lepší konformitě (104). Touto modulací svazků se optimalizuje dávková distribuce tak, aby předepsaná dávka byla přesně dodána do PTV a zároveň byla splněna omezení dávek pro zdravé tkáně. K vyhodnocení dávky v PTV a jednotlivých OAR slouží dávkově-objemové histogramy (DVH – Dose Volume Histogram).

Při SBRT je okraj MLC zarovnan s polostínem svazku nebo je výrazně menší, což způsobí rychlý spád dávky do okolí. Navíc není distribuce dávky uvnitř cílového objemu homogenní a maximální dávka v nádoru může přesáhnout 125 % předepsané dávky. Konvenční ozařování se snaží dosáhnout rovnoměrného pokrytí cílového objemu, u SBRT není nehomogenita na překážku. Naopak, umožňuje aplikovat výrazně vyšší dávku přímo do nádoru, zatímco prudký spád dávky chrání okolí. Ani 150% předepsané dávky v nádoru není výjimkou. Spád dávky záření do okolí cílového objemu lze posoudit např. podle poměru objemu izodózy, na kterou je předepisována dávka, a objemu PTV, nebo podle poměru objemu 50% izodózy a objemu PTV a podle maximální dávky ve vzdálenosti 2 cm od PTV ve všech směrech (105).

2.7. Aplikace záření, IGRT

Obrazové navádění (IGRT – Image Guided Radiotherapy) umožňuje přesné zacílení záření, čímž zlepšuje účinnost radioterapie a zároveň minimalizuje vedlejší účinky na zdravé tkáně. Obecně se jedná o metodu sledování polohy pacienta během léčby na základě dvourozměrných (2D) snímků ve dvou či více směrech, trojrozměrných (3D) objemových obrazů nebo 3D skenu povrchu těla. Cílem je co nejpresněji obnovit polohu pacienta vůči svazku záření tak, jak byla stanovena v ozařovacím plánu.

Před prvním ozáření provádí radiologický fyzik nezávislý přepoččet ozařovacího plánu, aby ověřil správnost plánovaných monitorovacích jednotek. Společně s radiačním onkologem kontrolují všechny klíčové parametry léčby, včetně obrazového navádění, kompenzace dýchacích pohybů či použití polohovacích pomůcek, které zajišťují maximální přesnost ozařování pacienta. Právě přímá účast lékaře, obrazové navádění a imobilizace při každé frakci jsou zásadní součástí stereotaktické léčby (51). Protože kvalita obrazu CBCT je horší než u CT systémů používaných v diagnostice, může být někdy obtížné přesně určit obrys cílové oblasti. Proto se také využívá zacílení pomocí referenčních značek (fiduciálních markerů).

Na lineárních urychlovačích se denní korekce polohy pacienta před vlastním ozářením provádí přímo na ozařovacím stole pomocí integrovaného obrazového systému (CBCT – Cone Beam Computed Tomography, CT přístroj s konickým svazkem záření) kombinovaného s robotickým ozařovacím stolem pohyblivým v šesti rovinách (např. Perfect Pitch Tablefy Varian, atd.) (106,107). Rychlost aplikace dávky pak zajistí VMAT technika a svazky záření bez homogenizačních filtrů (FFF - Flattening Filter Free beams) s vysokým dávkovým příkonem (108,109).

Kromě korekce polohy pacienta hraje IGRT zásadní roli při identifikaci cílových struktur a sledování jejich změn během léčby. V poslední době se stále více uplatňuje také v adaptivní radioterapii (ART), která umožňuje úpravu ozařovacího plánu na základě aktuálního stavu tkání a orgánů v cílové oblasti (110–113). Díky technologickému pokroku se ART stala dostupnější, což umožňuje nejen offline úpravu ozařovacího plánu „na druhý den“, ale také jeho každodenní online korekci před ozářením podle aktuálních změn ve tvaru a velikosti cílových struktur.

Publikace číslo 2

Burkoň P. Extrakraniální stereotaktická radioterapie. / Stereotactic body radiotherapy.

In: Šlampa P a kol. Radiační onkologie, pro postgraduální přípravu i každodenní praxi.

Maxdorf. Praha 2021, s. 597-615 (celkem 772 stran).

ISBN 978-80-7345-674-0

Document type: Chapter in a scholarly book publication

Kniha Radiační onkologie, editovaná prof. MUDr. Pavlem Šlampou, CSc., poskytuje přehled aktuálních poznatků a doporučených postupů v oboru radiační onkologie. Zaměřuje se na terapeutické využití ionizujícího záření při léčbě maligních onemocnění, které v posledních letech prošlo výrazným technologickým i klinickým pokrokem, jenž zásadně ovlivnil léčebné strategie v onkologii. Kniha slouží jako praktický průvodce pro každodenní klinickou praxi i jako studijní materiál ke specializačním zkouškám. Dr. Burkoň je hlavním autorem kapitoly o stereotaktické radioterapii, která se detailně věnuje praktickým aspektům této metody. Přehledně popisuje její základní indikace, odkazuje na relevantní literární zdroje a rozebírá technické aspekty plánování léčby, aplikace záření, možné nežádoucí účinky i následné sledování pacientů. Kapitola tak slouží jako klíčový návod pro správné provedení stereotaktické léčby v naší onkologické praxi.

7.3 EXTRAKRANIÁLNÍ STEREOTAKTICKÁ RADIOTERAPIE

Petr Burkoň

Speciální cílené metody radioterapie – extrakraniální stereotaktická radioterapie a radiochirurgie (*SBRT – stereotactic body radiation therapy* a *SABR – stereotactic ablative radiotherapy*) jsou způsoby léčby lokalizovaných nádorových lézí aplikací vysokých dávek ionizujícího záření v malém počtu frakcí pomocí speciálně vybavených lineárních urychlovačů a s využitím moderních imobilizačních pomůcek a zobrazovacích metod.

Pro pacienty je důležité, že jde o velmi dobře tolerovanou, neinvazivní, krátkodobou léčbu, která zpravidla nevyžaduje hospitalizaci ani žádnou složitou speciální přípravu. Oproti standardním radioterapeutickým technikám umožňuje SBRT díky své přesnosti aplikovat výrazně vyšší dávky za menšího poškození okolních zdravých tkání. Principem SBRT je aplikace „ablativní“ dávky záření, která způsobí nekrózu ozářeného ložiska. Stereotaktické systémy mohou mít různou podobu, ale tento princip je vždy stejný.

Na rozdíl od konvenční radioterapie je hlavním radiobiologickým mechanismem v oblasti vysokých dávek záření letální poškození buněk bez možnosti jejich následné reparace. Další výhodou je zamezení repopulace nádorových buněk díky krátkému celkovému času léčby. Předpokládá se, že vzhledem k výši dávky rovněž nedochází k reoxygenaci a redistribuci buněk v buněčném cyklu. Rizikové struktury jsou chráněny především tím, že jsou mimo oblasti vysokých dávek záření.

Vynikající lokální kontrola, celkové přežití a minimální nežádoucí účinky zařadily SBRT mezi standardní metody léčby lokalizovaných nemalobuněčných karcinomů plic, nádorů prostaty a oligometastatického postižení různých lokalizací a různých primárních nádorů. SBRT jako ablativní metoda nabízí neinvazivní alternativu k chirurgické resekci či radiofrekvenční ablaci (RFA).

Cílená léčba musí mít z hlediska další prognózy pro pacienta smysl a nesmí jej ohrozit svými možnými nežádoucími účinky. Proto je nutné, aby každý případ individuálně posoudil zkušený radiační onkolog.

Mezi základní indikace SBRT patří:

- primární či recidivující nádory
 - ~ primární nemalobuněčný plicní karcinom stadia I a IIA, recidivující NSCLC
 - ~ primární inoperabilní hepatocelulární karcinom (HCC), recidivující HCC

- ~ primární či recidivující nádory páteře a míchy
- ~ primární lokalizovaný karcinom prostaty
- ~ primární inoperabilní karcinom pankreatu
- ~ recidivy nádorů v oblasti hlavy a krku
- oligometastatické onemocnění různých primárních nádorů
 - ~ metastatické postižení plic
 - ~ metastatické postižení jater
 - ~ lymfatické uzliny mediastina, plicních hilů, jaterního hilu, retroperitonea a pánve
 - ~ metastatické postižení nadledvin
 - ~ metastatické postižení kostí (obratle, pánevní kosti atd.)

7.3.1 Nemalobuněčný karcinom plic

Plicní karcinom je nejčastějším solidním nádorem s největší mírou úmrtnosti na celém světě. V případě I. klinického stadia, není-li léčeno, je medián přežití pouhých 9 měsíců a jen 7 % pacientů se dožije pěti let. Za standardní metodu léčby časných stadií nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) je považována lobektomie s pětiletým přežitím mezi 60 a 70 %. Efektivita konvenční radioterapie je v této indikaci poměrně nízká. Tři roky od léčby je lokální kontrola jen mezi 40 a 60 % a celkové přežití pacientů mezi 20 a 35 %. Ve studiích využívajících SBRT jsou výsledky výrazně lepší, zejména pokud biologický ekvivalent aplikované dávky přesáhne BED₁₀

Tabulka 7.6 Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě NSCLC

Studie, rok	Počet pacientů	Dávka záření (Gy)/počet frakcí	Efekt	Toxicita
Grills, 2012	482 T1-3 NSCLC, (87 % neoper.)	20–64/1–15 medián 54/3	2letá LC/OS: 94/60 % LC: 96 % při BED ≥ 105 Gy vs. 85 % při BED < 105 Gy	7 % ≥ st. 2 pneumonitida 3 % fraktur žebér
Palma, 2012	176 NSCLC stadia I (těžká CHOPN)	60/3–5	3letá LC/OS: 89/47 %	3 % st. 3
Chang, 2012	130 NSCLC stadia I	50/4	2letá LC/OS: 98/78 %	12 % st. 2–3 pneumonitida
Taremi, 2012	108 NSCLC stadia I, neoper., (24 % bez histologie)	periferní: 48/4 nebo 54–60/3 centrální: 50–60/8–10	4letá LC/OS: 92/30 % 4letá doba do vzdálené diseminace (distant DFS): 83 %	11 % st. 3
Onishi, 2013	2226 NSCLC stadia I	32–70/3–12 medián BED 107 Gy	3letá LC/OS: 85/72 % 3letá OS: 75 % při BED ≥ 100 Gy vs. 63 % při BED < 100 Gy	2,9 % ≥ st. 3
Shibamoto, 2013	180 NSCLC stadia I (120 neoper., 60 oper.)	< 1,5 cm: 44/4 1,5–3 cm: 48/4 > 3 cm 52/4	3letá LC/OS: 83/69 % OS: 74 % oper. vs. 59 % neoper. LC: 86 % ≤ 3 cm vs. 73 % > 3 cm 5letá LC/OS: 82/68 %	13 % ≥ st. 2 pneumonitida
Modh, 2013	107 (83 primum, 10 recidiva, 14 metastáza)	45–50/4–5	2letá LC/OS: 72/56 %	12 % ≥ st. 3
Griffieon, 2013	62 vícečetný NSCLC	54–60/3–8	2letá LC/OS: 84/56 %	4,8 % st. 3
Brooks, 2017	772 T1-3 NSCLC	50/4 70/10	3letá OS: 58 % (> 75 let)/68 % (< 75 let) 5letá OS: 40 % (> 75 let)/52 % (< 75 let)	0 st. 4
Singh, 2017	94 NSCLC stadia I	34/1 48/4	1letá LC: 97 % (1 fr.)/93 % (4 fr.) 2letá OS: 61 % (1 fr.)/78 % (4 fr.)	7,9 % 15,8 % st. 3

NSCLC – nemalobuněčný plicní karcinom, st. – stupeň, Gy – Gray, fr. – frakce, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, BED – biologický ekvivalent dávky, LC – lokální kontrola, OS – celkové přežití, vs. – versus, neoper. – neoperabilní, oper. – operabilní, DFS – disease free survival

≥ 100 Gy. V těchto případech je popisována 3 roky po léčbě lokální kontrola mezi 85 a 95 % a celkové přežití mezi 60 a 80 %.

Podle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN, verze 1/2020) je SBRT doporučena pacientům prvního klinického stadia NSCLC, kteří jsou medicínsky inoperabilní nebo kteří operaci odmítají. Nerandomizované a populační studie u neoperabilních a starších pacientů prokázaly srovnatelnou lokální kontrolu i celkové přežití (OS) SBRT ve srovnání s lobektomií. SBRT je také vhodnou metodou pro pacienty s vysokým operačním rizikem (schopné tolerovat pouze parciální, klínovitou resekci, nikoli však lobektomií (věk ≥ 75 let, špatné funkce plic). Kombinovaná analýza dvou randomizovaných studií srovnávajících SBRT oproti lobektomii u operabilních pacientů poukázala na obdobné výsledky a lepší profil toxicity ve prospěch stereotaktického ozáření. Z důvodu nedostatečného náboru pacientů v obou studiích však tato analýza nemá dostatečnou váhu ke změně standardní péče o pacienty schopné operačního výkonu, nicméně výrazně posiluje indikaci SBRT u pacientů s relativními kontraindikacemi operace nebo u těch, kteří operaci odmítají. Chirurgii jako metodu první volby potvrzují rovněž práce, které prokázaly vyšší výskyt regionálních (uzlinových) recidiv po SBRT než po chirurgické léčbě. V současné době probíhají randomizované studie, které by měly rozdíl mezi chirurgií a SBRT definitivně rozhodnout.

Základními indikačními kritérii SBRT u plicních karcinomů jsou N0 pacienti s dobře lokalizovanými periferními tumory o velikosti do 5 cm. Rozšířená kritéria zahrnují velikost do 7 cm, centrální lokalizaci, více synchronních lézí, popřípadě invazi do hrudní stěny. V těchto případech se s výhodou uplatňuje frakcionovaná SBRT, popřípadě je nutná redukce dávky.

SBRT se rovněž začíná uplatňovat v indikaci cíleného ozáření rezidua (boost ozáření) po ukončení kurativní radioterapie či kombinované chemoradioterapie pokročilých NSCLC, popřípadě při léčbě recidiv plicních karcinomů. V takových případech je indikace i samotné provedení SBRT přísně individuální. V tabulce 7.6 jsou shrnuty výsledky významných studií. Problematika oligometastáz je probrána v odd. 7.3.4 Oligometastatická onemocnění.

Poloha ozařovaného

Pohodlnou, přesnou a reprodukovatelnou polohu lze zajistit pomocí pevně tvarovaných vakuových matic, které jsou připojeny ke stereotaktickému rámu či jsou použity volně. Existuje celá řada firem dodávajících „stereotaktické“ fixační sady a komponenty. Je-li to možné,

polohujeme pacienty s pažemi nad hlavou a podloženými koleny.

Plánovací CT vyšetření, gating

Plánování SBRT je založeno na CT vyšetření, popř. jeho fúzi s ostatními 3D vyšetřovacími metodami (MR, PET atd.). Tato fúze zajišťuje jak přesné určení cílového objemu, tak přesné naplánování ozařovací techniky. Skenují se 1–3 třímilimetrové řezy, vyšetřovaná oblast musí zahrnovat minimálně cílové ložisko a celé objemy rizikových tkání a orgánů v okolí. Intravenózní a perorální kontrast se používá k přesnější lokalizaci centrálních ložisek a odlišení cévních struktur a uzlin.

Při plánování je nutné využít některou z technik, které umožňují zhodnotit polohu cílových ložisek v jednotlivých fázích dechového cyklu. Standardně se používá technologie 4D CT, kdy je pacient skenován při jeho normálním dýchání a která následně umožňuje výběr vhodné fáze či kombinace fází dechového cyklu pro plánování. Druhou možností je provedení plánovacího CT se zadrženým dechem v maximálním nádechu. Tato technika je vhodná zejména u lézí lokalizovaných v kauzálních částech plic.

Po přenosu dat do plánovacího systému jsou všechny sady skenů fúzovány, je vytvořen obrys pacienta, vakuové dlahy, popřípadě STx rámu. Podle dechových pohybů cílového objemu indikujeme některou z možností řízení dýchání. Objemy GTV a PRV jsou zakreslovány v jednotlivých dechových fázích, pro výpočet dávky pak slouží průměrná sada skenů ze všech dechových fází.

Objemy a lemy

V praxi je nutné vždy počítat s určitou mírou pohybu ložiska při dýchání a rozdílem mezi uložením tumoru při plánování a při vlastním ozáření. Komise ICRU definuje vnitřní cílový objem (ITV – *internal target volume*) jako strukturu zahrnující fyziologický pohyb a variabilitu objemů v průběhu léčby. Ačkoli jsou používány různé metody fixace a omezení dechových pohybů, jsou rozdíly v definici lemů mezi pracovišti relativně malé.

GTV se zakresluje jako léze viditelná na CT či CT/MR či CT/PET fúzi a to ve všech dechových sadách skenů. Tato jednotlivá GTV se následně fúzují za vytvoření ITV, který zahrnuje všechny polohy ložiska při dýchání. Další možností je konturace do obrazu získaného pomocí maximální intenzity z 4D CT (*MIP – maximum intensity projection*). V případě ozařování v maximálním nádechu zakresluje GTV pouze v této fázi.

Vzhledem k velmi přesné definici koncových poloh dechového cyklu při použití technologie 4D CT je možné použít malé lemy, standardně se k vytvoření PTV přidává

3–5 mm všemi směry; 3 mm lem je možné použít u velmi dobře lokalizovatelných ložisek.

$$PTV = ITV (GTV) + 3\text{--}5\text{ mm lem všemi směry}$$

Frakcionace a dávka záření

Principem SBRT je aplikace „ablativní“ dávky záření, která způsobí nekrózu ozářeného ložiska. Podle provedených studií je dávka odpovídající $BED_{10} = 100$ Gy a vyšší signifikantně účinnější než dávky nižší. Jednoznačně byla výhoda intenzifikovaných režimů ($BED_{10} \geq 100$ Gy) prokázána u periferně lokalizovaných nemalobuněčných karcinomů plic. V případě těchto nádorů se běžně používá dávkování $1 \times 25\text{--}34$ Gy, 3×18 Gy, 4×12 Gy a 5×11 Gy. V posledních letech se autoři zaměřují na hodnocení efektivity a toxicity SBRT v léčbě centrálně uložených nádorů (do 2 cm od bronchiálního stromu), popřípadě nádorů větších rozměrů (> 5 cm, > 100 cm³).

Tabulka 7.7 Doporučené dávkové limity jednotlivých orgánů a tkání

Orgán	Počet frakcí	Limitní objem V (cm ³)	Maximální dávka D _{max} (Gy)
plíce	1	V7	< 1500
	3	V11,6	< 1500
	5	V12,5	< 1500
hlavní bronchy	1	V10,5	< 4
	3	V15	< 4
	5	V16,5	< 4
hrudní stěna	1	V22	< 1
	3	V28,8	< 1
	5	V35	< 1
srdce	1	V16	< 15
	3	V24	< 15
	5	V32	< 15
jícen	1	V11,9	< 5
	3	V17,7	< 5
	5	V19,5	< 5
mícha	1	V10	< 0,35
	3	V18	< 0,35
	5	V23	< 0,35
kůže	1	V23	< 10
	3	V30	< 10
	5	V36,5	< 10

V takových případech je doporučeno frakcionovat – nejčastěji je indikováno 5×10 Gy, popřípadě $8 \times 7,5$ Gy s event. redukcí s ohledem na rizikové struktury v okolí.

Technika aplikace dávky, předpis dávky

Dávka je nejčastěji předepisována na 60–90% izodózu s požadavkem na $\geq 95\%$ pokrytí objemu PTV předepsanou dávkou záření. Celkem 90 % dávky by mělo pokrývat minimálně 99 % cílového objemu. Dávka v GTV je současně eskalována minimálně na 120 % předepsané dávky (rozmezí 120–150 %). V případech nevýhodného umístění kritických struktur (OAR) vůči PTV, kdy nelze zajistit stálost jejich pozice (zejména tenké a tlusté střevo), je možné předepisovat dávku konvenčním způsobem, tedy předepsaná dávka je mediánem dávky v PTV a dávková distribuce homogenní podle ICRU 83.

Existuje řada počítačových systémů pro výpočet dávky. Standardem by mělo být využití algoritmů umožňujících korekce heterogenit (*Anisotropic Analytical Algorithm*, *Collapsed Cone Convolution*, *Monte Carlo* atd.). Algoritmy využívající tužkového svazku (*Pencil Beam Algorithms*), které obecně dávku v heterogenní tkáni nadhodnocují, doporučovány nejsou.

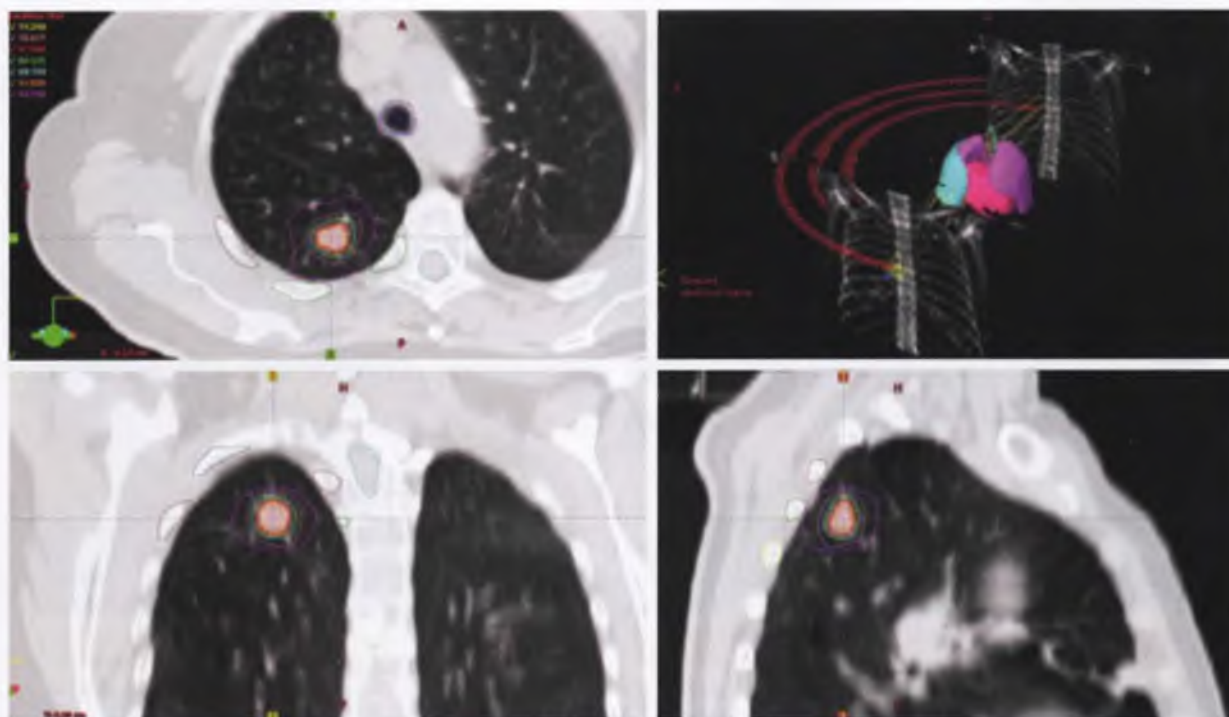
Vzhledem k vysoké aplikované jednotlivé dávce jsou časové nároky SBRT technik vysoké. Moderní lineární urychlovače se svazky záření bez homogenizačních filtrů (FFFB) používají k urychlení aplikace dávky vysoké dávkové příkony (1400 MU/min u 6 MV FFFB a 2400 MU/min u 10 MV FFFB). Časovou úsporu rovněž navyšuje technologie VMAT.

Denní korekce polohy pacienta před vlastním ozářením se provádí přímo na ozařovacím stole pomocí integrovaného obrazového systému CBCT kombinovaného s ozařovacím stolem pohyblivým v šesti rovinách (např. Perfect Pitch Table firmy Varian atd.). Technologie využívající robotických urychlovačů částic (CyberKnife) umožňující opakovanou korekci polohy (*real time tracking*) cílového objemu při ozáření jsou časově náročnější. Bez detailní korekce polohy pacienta na ozařovacím stole by nebylo cílené ozáření vůbec možné.

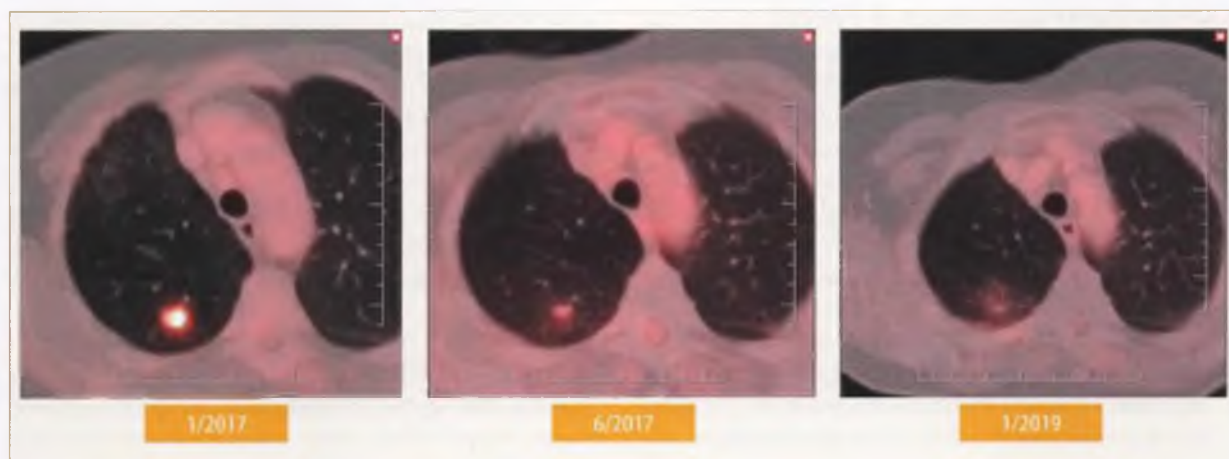
Pro zajištění bezpečnosti ozáření se každý plán ověřuje pomocí gama analýzy podle systému kvality každého pracoviště (QA – Quality Assurance).

Dávkové limity rizikových orgánů

Základní kritické struktury (OAR) při SBRT jsou mícha, plíce, trachea a hlavní bronchy, srdce, játra, ledviny, jícen, žaludek, duodenum, střevo, velké cévy, kůže, hrudní stěna a žebra. Jednotlivé rizikové struktury musí být konturovány tak, aby bylo možné vyhodnotit dávku pomocí dávkově-objemových histogramů (DVH). Dávkové limity jsou uvedeny v příslušných tabulkách, vycházejí-



Obr. 7.9 Adenokarcinom pravé plicí u 72leté pacientky, T1b N0 M0, medicínsky inoperabilní, 54 Gy v 3 frakcích, předpis dávky na 80% izodózu. PTV 7,8 cm³, D_{min} 50,2 Gy, D_{max} 82,2 Gy, D_{mean} 62,7 Gy



Obr. 7.10 Adenokarcinom, efekt léčby, zobrazení PET/CT; a) před RT, b) po 5 měsících c) po 24 měsících (SUV 6,8–2,1–1,9)

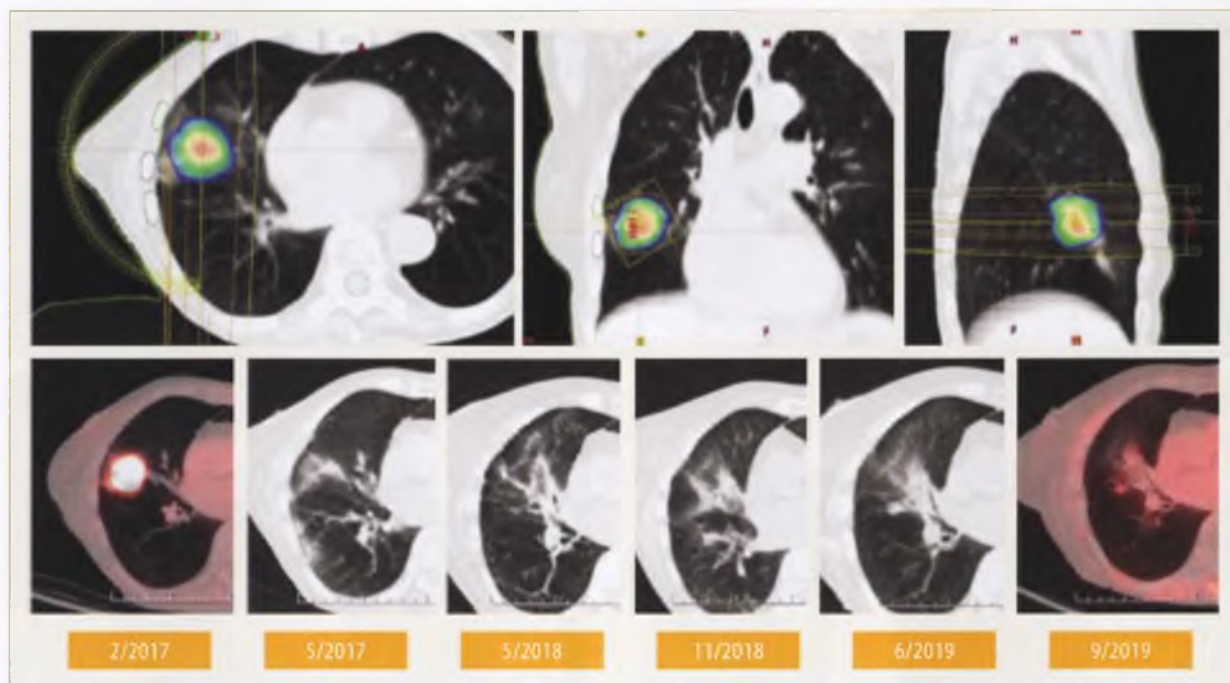
cích ze zkušeností řady center či údajů renomovaných časopisů (tab. 7.7).

Spád dávky záření do okolí cílového objemu lze posoudit např. podle poměru objemu izodózy, na kterou je předepisována dávka, a objemu PTV, poměru objemu 50% izodózy a objemu PTV a maximální dávky ve vzdálenosti 2 cm od PTV ve všech směrech. Jako příklad

uvádíme radioterapii plicního adenokarcinomu (obr. 7.9, 7.10).

Toxicita

Při dodržení všech dávkových tolerančních limitů je výskyt nežádoucích účinků velmi nízký. Přesto se lze setkat jak s akutní, tak pozdní toxicitou.



Obr. 7.11 Spinocelulární karcinom pravé plicí u 85leté pacientky, T2 N0 M0, medicínsky inoperabilní, 54 Gy v 3 frakcích, předpis dávky na 80% izodózu. PTV 34,5 cm³, D_{min} 44,9 Gy, D_{max} 75,4 Gy, D_{mean} 63,3 Gy. Efekt léčby na CT a PET/CT (SUV 19,1–2,6)

Časná akutní toxicita (< 6 týdnů)

- *únava* – obecný nežádoucí efekt, trvalá únava může souviset s komorbiditami pacienta
- *kašel/dyspnoe* – vzniká na podkladě postradiačního zánětu, výraznější dušnost a kašel může souviset s plicními funkcemi a komorbiditami
- *bolest na hrudi* – vzniká ve spojitosti s lokalizovanou pleuritidou
- *ezofagitida* – souvisí s centrální lokalizací tumoru, objevuje se několik týdnů po ozáření a je přechodná
- *pneumonitida* – souvisí s velikostí ozářeného objemu plicí, kouřením, užíváním kortikoidů a komorbiditami; klasická akutní pneumonitida vzniká za > 2 týdny a je kombinována s kašlem, dušností a horečkou

Pozdní toxicita (> 6 týdnů)

Pozdní toxicita je velmi často ovlivněna komorbiditami, CHOPN či intersticiálními záněty. Obecně platí, že pacienti indikovaní k SBRT jsou riziková, mají četné vedlejší choroby a většinou snížené plicní funkce. To zvyšuje i riziko pozdních změn.

- *trvalý kašel/dyspnoe*
- *pneumonitida* – nejčastěji se vyskytuje po více než 6 týdnech, viz výše
- *brachiální plexopatie* – vzniká při ozařování plicního hrotu, projevuje se neuropatickou bolestí, Lhermitte-

ovým příznakem či motoricko-senzorickými změnami na horních končetinách

- *radiační kožní vřed* – vzácná komplikace, při dodržení limitů nevzniká
- *bolesti hrudníku a zlomeniny žeber* – u pacientů s periferními ložisky
- *striktura jícnu a tracheoezofageální píštěl* – vzácná komplikace při léčbě mediastinální lymfadenopatie, objeví se spíše při reiradiaci, při dodržení limitů nevzniká

Sledování pacientů

Následné sledování pacientů během a po ukončení ozáření musí být prováděno podle zavedených standardů péče jednotlivých pracovišť. Kontroly sestávající z CT či PET/CT (obr. 7.11), klinického vyšetření, základních odběrů a doplňkových vyšetření podle ozářené lokality (spirometrie, jaterní funkce, ledvinové funkce atd.) jsou doporučovány v prvních třech letech po 3–4 měsících, v dalších dvou letech po půl roce a dále pak jednou za rok.

Hodnocení by mělo být založeno na RECIST kritériích, nicméně je ztíženo rozvojem nápadných postradiačních změn v okolí ozářeného objemu (fibrotizace a konsolidace plicního parenchymu atd.). Obecně platí, že radiologické změny zahrnují v oblasti ozářené léze a jejího okolí počáteční zánětlivou reakci (≤ 3 měsíce),

následovanou různým stupněm FDG aktivity a neaktivní fibrózy (> 6 měsíců), které se mohou dynamicky měnit a vyvíjet i několik let. Odlišení případné recidivy v tomto terénu je obtížné. Na možnost recidivy onemocnění je nutné myslet, když dochází v časném období (< 12 měsíců) k nárůstu velikosti a aktivity ozářené léze nebo se v delším časovém odstupu (> 12 měsíců) objeví nová aktivní ložiska. Takové situace jsou indikací k časné CT/PET kontrole, biopsii či chirurgickému zákroku.

LITERATURA

- Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078–101.
- Brooks ED, Sun B, Zhao L, et al. Stereotactic ablative radiation therapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(4):900–7.
- Burkoň P, Slavík M, Kazda T, et al. Extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled současných indikací. *Klin Onkol*. 2019;32(1):1–15.
- Burkoň P. Extrakraniální stereotaktická radioterapie. In: Šlampa P, et al. *Radiační onkologie v praxi*. 4th ed. Brno: MOÚ; 2014.
- Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):630–7.
- Chang JY, Liu H, Balter P, et al. Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 2012;7:152.
- Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-small cell lung cancer. Version 1, 2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1464–72.
- Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer*. 2015;89(1):50–6.
- Grifeon GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiation Oncol*. 2013;107(3):403–8.
- Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7(9):1382–93.
- Lo SS, Teh BS, Lu JJ, et al. Stereotactic body radiation therapy. *medical radiology*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2012.
- Modh A, Rimmer A, Shah M, et al. Survival and toxicity after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(Suppl 2):S33.
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-smallcell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1352–8.
- Onishi H, Yoshiyuki S, Yasuo M, et al. Japanese multiinstitutional study of stereotactic body radiation therapy for more than 2000 patients with stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(Suppl 2):S9–S10.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5153–9.
- Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, et al. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1149–56.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1–21.
- Sehti RA, Barani JJ, Larson DA, et al. *Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy*. Geneva: Springer; 2016.
- Shibamoto Y, Baba F, Hashizume C, et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small cell lung cancer: 5-year mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(Suppl 2):S34–5.
- Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1060–70.
- Singh AK, Suescun JA, Stephans KL, et al. A Phase 2 randomized study of 2 stereotactic body radiation therapy regimens for medically inoperable patients with nodenegative, peripheral non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(1):221–2.
- Taremi M, Hope A, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):967–73.
- Tekatl H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of hypofractionated high-dose radiotherapy in poor-risk patients with “ultracentral” non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(7):1081–9.
- Van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJ, et al. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early stage NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):826–31.
- Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO EvidenceBased Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(5):295–301.
- Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-smallcell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1235–42.

7.3.2 Karcinomy jater a pankreatu

Chirurgická resekce je v oblasti břicha a retroperitonea základní léčebnou metodou jak u primárních nádorů (pankreas, hepatocelulární karcinom), tak i u oligometastáz (játra, lymfatické uzliny, nadledviny). Pokud není operační řešení z různých důvodů možné (inoperabilní nález, kontraindikace operace, odmítnutí), lze s výhodou využít cílenou vysokodávkovanou radioterapii. Metoda SBRT je v těchto indikacích snadno proveditelná, má minimum nežádoucích účinků a může díky ablativním dávkám záření dosáhnout výborné lokální kontroly.

Stejně jako u plicních karcinomů platí, že dávky, jejichž biologický ekvivalent je vyšší než 100 Gy, mají

lepší výsledky. V dutině břišní, retroperitoneu a pánvi je však často vzhledem k radiosenzitivním strukturám v těsné blízkosti ozařovaných ložisek nutná dávková redukce. Nicméně i nižší dávkování a vyšší počet frakcí dosahuje velmi dobré lokální kontroly a u vybraných pacientů může vést k velmi dlouhému bezpříznakovému období hraničícímu s vyléčením. Doporučené dávkové limity jednotlivých orgánů a tkání uvádí tabulka 7.8.

Karcinom slinivky břišní

Smyslem radioterapie u pokročilého, inoperabilního a nemetastatického karcinomu pankreatu je prevence či zpomalení lokální progresu, která může mít za následek bolest a/nebo obstrukční symptomy. Oproti konvenční radioterapii má SBRT lepší lokální kontrolu, trvá kratce a je velmi dobře tolerována. V recentních studiích bylo prokázáno i signifikantní prodloužení přežití v její prospěch. Například Zhong et al., 2017 popsali rozdíl v mediánu přežití 13,9 oproti 11,6 měsíců a celkové přežití ve 2 letech od léčby 21,7 oproti 16,5 % ve prospěch SBRT.

Aktuální doporučení NCCN (verze 1/2019) u pokročilého, inoperabilního a nemetastatického karcinomu pankreatu uvádí SBRT jako jednu z možností léčby po indukční chemoterapii (doporučení kategorie 2A) a jako rovnocennou metodu k chemoradioterapii (obr. 7.12). Pokud nejsou pacienti schopni absolvovat chemoterapii, lze SBRT použít i jako samostatnou modalitu. Indikace SBRT musí být založena na posouzení lokálního nálezu radiačním onkologem s ohledem na celkovou velikost a vztah k okolním radiosenzitivním strukturám. SBRT by neměla být indikována v případech na CT/MR nebo endoskopii prokázané přímé invazi tumoru do střeva či žaludku. Jsou očekávány výsledky studie fáze III kombinující u lokálně pokročilých karcinomů pankreatu chemoterapii FOLFIRINOX ± SBRT.

Hepatocelulární karcinom

U hepatocelulárního karcinomu se lokální metody léčby (ablace či embolizace) uplatňují u inoperabilních nálezů nebo v případech, kdy není operace možná (komorbidita, odmítnutí operace). Řadí se sem radiofrekvenční ablace, kryoablace, perkutánní alkoholizace, mikrovlnná terapie, transarteriální embolizace, chemoembolizace či radioembolizace.

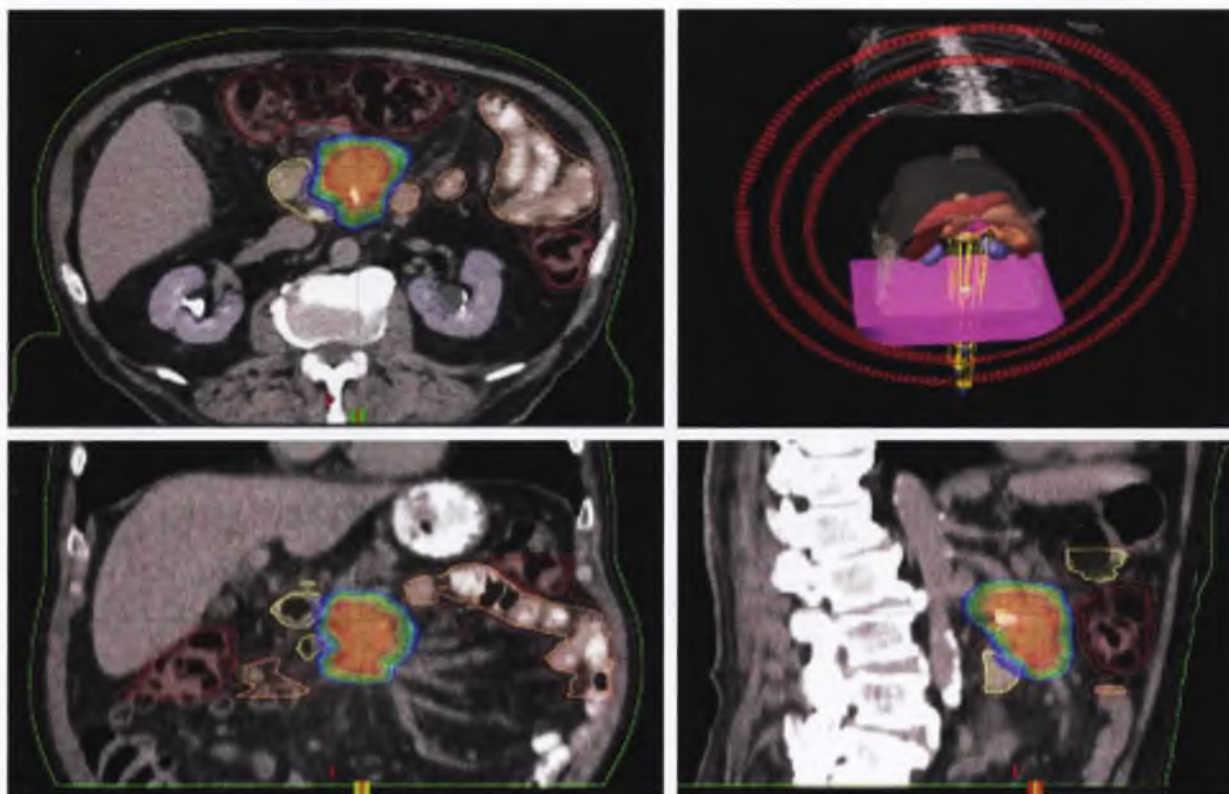
Podle doporučení NCCN (verze 1/2019) je jednou z možností lokální léčby extrakraniální radioterapie (SBRT). Tato je indikována jako alternativa ke všem výše uvedeným ablačním metodám, v případě jejich nedostatečného efektu či kontraindikací (obr. 7.13). Význam SBRT v léčbě hepatocelulárního karcinomu je potvrzen řadou recentních studií. Nejčastěji je SBRT indikována u pacientů s dobrými jaterními funkcemi (skupiny A a B

Tabulka 7.8 Doporučené dávkové limity jednotlivých orgánů a tkání

Orgán	Počet frakcí	Limitní objem V (cm ³)	Maximální dávka D _{max} (Gy)
žaludek	1	V 11,2 < 10	12,4
	3	V 16,5 < 10	22,2
	5	V 18 < 10	32
duodenum	1	V 11,2 < 5	12,4
		V 9 < 10	
	3	V 16,5 < 5	22,2
		V 11,4 < 10	
	5	V 18 < 5	32
tenké střevo		V 12,5 < 10	
	1	V 11,9 < 5	15,4
	3	V 17,7 < 5	25,5
tlusté střevo	5	V 19,5 < 5	35
	1	V 14,3 < 20	18,4
	3	V 24 < 20	28,2
játra	5	V 25 < 20	38
	1	V 9,1 < 700	
	3	V 19,2 < 700	
ledviny	5	V 21 < 700	
	1	V 8,4 < 200	
	3	V 16 < 200	
ledviny hilus	5	V 17,5 < 200	
	1	V 10,6 < 66 %	
	3	V 18,6 < 66 %	
	5	V 23 < 66 %	

Childovy-Pughovy klasifikace), s dostatečným objemem zdravého jaterního parenchymu a při dodržení všech dávkových limitů v rizikových orgánech. Prozatím nejsou dostatečná data k použití radioterapie u pacientů s horšími jaterními funkcemi (skupina C Childovy-Pughovy klasifikace).

Metoda SBRT se rovněž uplatňuje v indikaci boost ozáření po ukončení samostatné radioterapie či chemoradioterapie pokročilých pankreatických tumorů, při léčbě recidiv v dutině břišní a pánvi nebo při oligometastatickém postižení jater, nadledvin či břišních, pánevních nebo retroperitoneálních uzlin. Problematika indikace SBRT při léčbě oligometastáz je probrána v samostatné kapitole.



Obr. 7.12 Adenokarcinom slinivky břišní u 72letého pacienta, G3, původně T3–4 N1 M0, inoperabilní, po 10 sériích FOLFIRINOX regrese na yT3 N0 M0. Ozáření technikou VMAT, SIB, v dávce 25/ 33/ 36 Gy v 5 frakcích

Technika radioterapie

Základní principy simulace, plánování, frakcionace a předpisu dávky jsou popsány v odd. 7.3.1 Nematobu-něčný karcinom plic.

Nemá-li pracoviště k dispozici CT lokalizaci cílového objemu přímo na ozařovacím stole (CBCT), je doporučeno zavádět do nádorového ložiska lokalizační zrna. Aby bylo zajištěno zhojení případné zánětlivé reakce, zavádí se tato zrna minimálně týden před plánováním záření. Při ozařování v oblasti jater a horního břicha se k minimalizaci dýchacích pohybů bránice využívá komprese epigastria. Při plánování se standardně kombinuje perorální (30–60 min před vyšetřením) a intravenózní kontrast k přesnější lokalizaci nádorového ložiska a odlišení cévních struktur, střev a uzlin. Ideální je provést fúzi s MR a/nebo PET vyšetřením.

Konturováno je nádorové ložisko, popřípadě postižené uzliny, elektivní ozáření uzlinových skupin se nedoporučuje. Rovněž se do cílového objemu nezahrnuje otok vznikající v okolí primárního nádoru. Není-li při plánování k dispozici 4D CT, je nutné použít větší lemy. Optimální je zakreslení ITV objemu založeného na 4D CT rozšířeného na PTV všemi směry o 3–5 mm. Jiné

lokalizační metody vyžadují pro adekvátní pokrytí lem 5–7 mm transverzálně a 1–1,5 cm kraniokaudálně.

Nádorové léze pankreatu se ozařují nejčastěji dávkou 30–33 Gy v 5 frakcích. Při výhodné lokalizaci tumoru lze dávku navýšit, např. pomocí simultánního integrovaného boostu, kdy je nejvyšší dávka aplikována do oblastí tumoru dostatečně vzdálené od rizikových struktur. Dávkování u jaterních ložisek se řídí jejich umístěním, velikostí a funkční kapacitou jater. Periferní léze ozařujeme 23–30 Gy jednorázově nebo 27,5–60 Gy v 3–6 frakcích. Centrální léze pak dávkou 40 Gy v 5 frakcích.

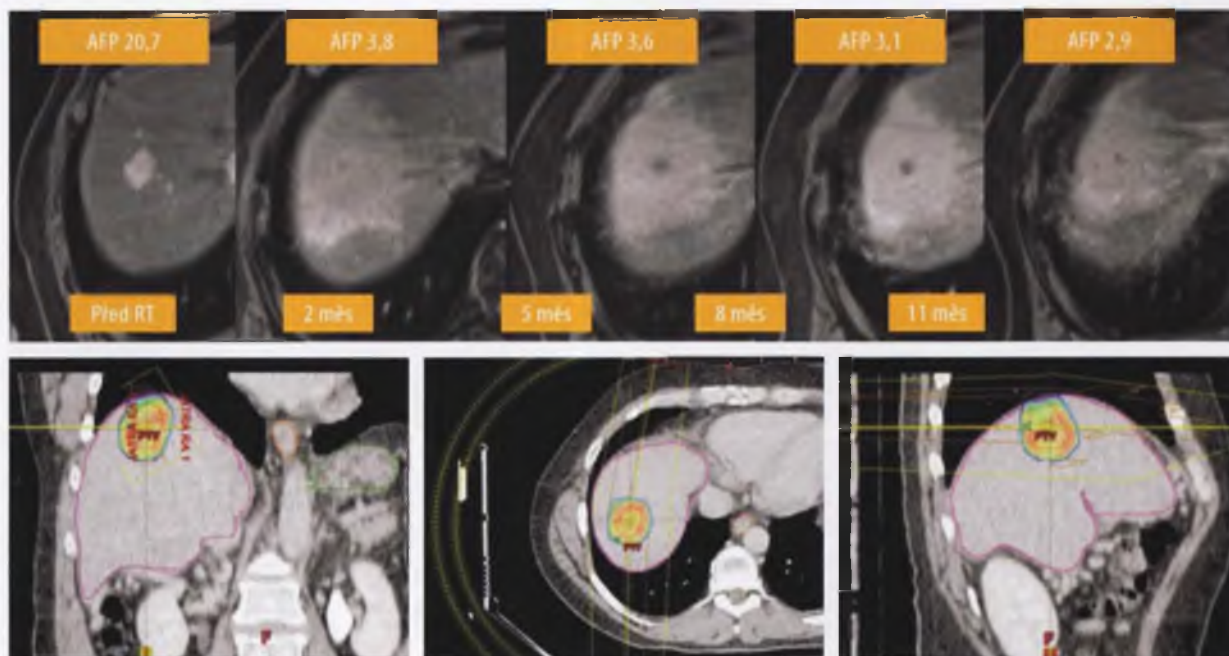
Toxicita

Časná akutní toxicita (< 6 týdnů)

- *únava* – obecný nežádoucí efekt, trvalá únava může souviset s komorbiditami pacienta
- *nevolnost a zvracení* – mohou nastat okamžitě nebo po několika hodinách od ozáření

Pozdní toxicita (> 6 týdnů)

- *dyspepsie, křeče a průjemy* – jsou způsobené poškozením sliznic a mohou vést k poruchám výživy



Obr. 7.13 Hepatocelulární karcinom u 61letého pacienta, 54 Gy v 3 frakcích, předpis do mediánu dávky v PTV, efekt (regrese, pokles AFP, postradiační reakce v okolním jaterním parenchymu). PTV 48 cm³, D_{min} 41,2 Gy, D_{max} 55,9 Gy, D_{mean} 54 Gy

a malabsorpci, v delším časovém horizontu ke krvácení, píštělím a perforacím

- *fibróza střečních stěn* – může vést ke srůstům a obstrukcím
- *bolest na hrudi a zlomeniny žeber* – zejména po ozáření jaterních ložisek u hrudní stěny
- *hypofunkce slinivky a nadledvin* – s nutností doplnění jejich exogenní funkce
- *radiačně indukované onemocnění jater (RILD)*:
 - ~ obvykle vzniká během 3 měsíců od ozáření a může vést k selhání jater
 - ~ klasická forma je spojena s anikterickou hepatomegalií, ascitem a zvýšením alkalické fosfatázy v důsledku okluze a zničení centrálních žil se sekundární nekrózou jaterních buněk
 - ~ atypická forma nemá klasické příznaky, je spojena s elevací transamináz nad pětinašobek horní hranice nebo se zhoršením skóre Childovy-Pughovy klasifikace o 2 nebo více

Sledování pacientů

Kontroly sestávající z klinického vyšetření, laboratorních odběrů a CT či PET/CT vyšetření (fázový vs. pankreatický protokol podle vyšetřované lokality). Je doporučeno sledovat pacienty v prvních třech letech po 3–4 měsících, poté každých 6 měsíců.

LITERATURA

1. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e447–453.
2. Benson AB, D'Angelica ML, Abbott DE et al. Hepatobiliary Cancers. Version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019. www.nccn.org.
3. Bujold A, Massey CA, Kim JJ et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(13):1631–9.
4. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2010;12:218–25.
5. Collins SP, Slack R, et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol.* 2013;8:44.
6. Hoffer SE, Finkelstein SE, Russell MS, et al. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control.* 2010;17:100–10.
7. Lo SS, Teh BS, Lu JJ, et al. Stereotactic body radiation therapy. medical radiology. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2012.
8. Rwigyema JC, Parikh SD, Heron DE, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol.* 2011;34:63–9.
9. Sehti RA, Barani IJ, Larson DA, et al. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy. Geneva: Springer; 2016.
10. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(3):202–10.

11. Tozzi A, Comito T, Alongi F, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Rad Oncol*. 2013;8(1):148.
12. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:452–9.
13. Zhong J, Patel K, Switchenko J, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer*. 2017;123(18):3486–93.

7.3.3 Karcinom prostaty

Vysoce akcelerované režimy radioterapie (6,5 Gy na frakci nebo vyšší) jsou moderní kurativní léčebnou metodou časných stadií karcinomu prostaty. Ne však všichni tuto techniku považují za standardní. Relativně nízká míra proliferace buněk karcinomu prostaty se odráží v nízkém poměru α/β , který je nejčastěji udáván v rozmezí hodnot 1 a 4. Poměr α/β je jedním z nejdůležitějších radiobiologických parametrů, popisujících vlastní senzitivitu buněk k ionizujícímu záření. Vzhledem k tomu, že poměr α/β buněk karcinomu prostaty je podobný nebo nižší než poměr v okolních rizikových tkáních (rektum, močový měchýř), nemělo by při použití akcelerovaných režimů docházet při srovnatelné účinnosti ke zvýšení rizika pozdní toxicity.

V současnosti jsou k dispozici výsledky řady klinických studií srovnávající stereotaktickou a konvenčně frakcionovanou radioterapii. Provedené studie s mediánem sledování až 6 let poukazují na výbornou biochemickou kontrolu onemocnění a podobnou toxicitu (močový měchýř, rektum a kvalita života) SBRT ve srovnání se standardními technikami záření. V analýze dvou studií fáze II bylo pětileté přežití bez biochemického relapsu u pacientů s nízkým, středním a vysokým rizikem návratu choroby 95, 84, respektive 81 %.

Riziko pozdní toxicity může být při SBRT vyšší. Jedna retrospektivní studie poukázala na vyšší genitourinární toxicitu po 24 měsících po SBRT než po klasické RT (44 vs. 36 %). Další upozornila na vyšší toxicitu při aplikaci dávek > 47,5 Gy v pěti frakcích.

Podle doporučení NCCN (verze 4/2018) může být SBRT považována za alternativu ke konvenčním režimům na pracovištích s vhodným technologickým zázemím a dostatečnými klinickými zkušenostmi. Bez přesné obrazové navigace – stejně jako v jiných lokalitách – není možné léčbu vysokými jednotlivými dávkami bezpečně použít. K jednoznačnému vyhodnocení pozdních nežádoucích účinků léčby bude nicméně nutné vyčkat dlouhodobých výsledků randomizovaných multicentrických studií.

Technika radioterapie

Standardem je využití lokalizačních zrn k přesnému zaměření a on-line korekci polohy cílového objemu přímo při ozařování (tracking). Zavádí se minimálně tři zlatá zrna 1–2 týdny před plánováním (2 na bazi, 1 na vrchol prostaty). Při simulaci je nutné vyprázdnit konečník (klyzma), naplnit močový měchýř (definované množství tekutiny) a pacienta fixovat v pohodlné poloze ve vakuové dlaze či stereotaktických pomůckách. Nutností je provedení plánovacího MR vyšetření. Náplň močového měchýře a vyprázdnění rekta je nutné dodržet při každém ozaření (RTOG 0938).

Ozaření je prováděno za obrazové kontroly správného nastavení pacienta, resp. správné polohy prostaty v průběhu samotného ozaření. Robotický systém CyberKnife využívá rtg zobrazení zavedených zrn v reálném čase pomocí kV rentgenové skiaskopie, která je schopna zachytit odchylky v lokalizaci zrn v průběhu frakce záření. Lineární urychlovače disponují CBCT, které umožňuje zhodnocení prostaty a okolních struktur trojdimenzionálně. Moderní urychlovače mohou kombinovat obě metody dohromady – 3D obraz s kV snímky zobrazujícími zavedená lokalizační zrna, popřípadě speciální transpondéry, které vysílají bez přídavné radiační zátěže vlastní signál (příkladem může být systém Calypso). Pokud se během léčby dostane jejich poloha mimo nastavené limity, je svazek záření automaticky zastaven. Ke snížení rizika rektální toxicity je také možné s výhodou použít transperineálně aplikovaný gel, který dočasně oddálí stěnu konečníku od prostaty.

Při plánování se zakresluje:

- GTV – jakákoliv léze viditelná na MR a/nebo na základě informací o biopsii
- CTV – prostata ± proximální část semenných váčků podle CT/MR fúze
- PTV – CTV + 3–5 mm lem, šetřící konečník

Z rizikových struktur konturujeme močový měchýř, močovou trubici, bulbus penis, rektum a femorální hlavičky. Doporučené dávkové limity jednotlivých orgánů a tkání uvádí tabulka 7.9.

Nejběžnější dávkové schéma při kurativní stereotaktické radioterapii prostaty je tzv. stanfordská frakcionace, tj. 36,25 Gy v 5 frakcích (tj. 5 × 7,25 Gy), další možností je 38 Gy ve 4 frakcích (tj. 4 × 9,5 Gy). Ozaření je vhodné provádět obden, každodenní frakcionace zvyšuje toxicitu. V případě viditelné léze na obrazu MR je možné technikou SIB ložiskově dávku navýšit.

Tabulka 7.9 Doporučené dávkové limity jednotlivých orgánů a tkání (Jabbari S, 2012 a Benedict SH, 2010)

Orgán	Počet frakcí	Limitní objem V (cm ³)	Maximální dávka D _{max}	Zdroj
rektum	4	V75 %	< 2	UCSF (Jabbari et al.)
	5	D _{max}	< 105 %	RTOG 0938
močová trubice	4	V120 %	< 10 %	UCSF (Jabbari et al.)
	5	D _{max}	< 107 %	RTOG 0938
močový měchýř	4	V75 %	< 3	UCSF (Jabbari et al.)
	5	D _{max}	< 105 %	RTOG 0938
bulbus penis	5	V54 %	< 3	RTOG 0938
		D _{max}	< 100 %	
hlavice femuru	5	V54 %	< 10	RTOG 0938
		D _{max}	< 30 Gy	
kůra ledviny	5	V17,5	< 200	TG101 (Benedict et al.)
hilus ledviny	5	V23	< 66 %	TG101 (Benedict et al.)

Toxicita

Při cíleném ozáření prostaty se lze setkat s gastrointestinální a urogenitální toxicitou.

Časná akutní toxicita (< 6 týdnů)

- GU (genitourinární)** – objevuje se u cca 50 % pacientů, časté močení, urgence
- GI (gastrointestinální)** – objevuje se u cca 30–40 % pacientů, proktitida, průjem

Pozdní toxicita (> 6 týdnů)

- cystitida, uretrální striktura, rektální vřed** – objevuje se u < 10 % pacientů
 - erektilní dysfunkce** – objevuje se u 20–25 % pacientů
- Transuretrální resekce prostaty v anamnéze je kontraindikací SBRT, zvyšuje riziko striktury močové trubice.

Sledování pacientů

NCCN doporučuje provedení klinického vyšetření, DRE, odběrů PSA každých 6 měsíců po dobu 5 let, poté jednou ročně.

LITERATURA

- Benedict SH, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM task group 101. Medical Physics. 2010;37(8):4078–101.
- Buyyounouski MK, Price RA, Harris EE, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76:1297–304.
- Chen LN, Suy S, Uhm S, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. Radiat Oncol. 2013;8:58.
- Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007;19:289–301.
- Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. Radiat Oncol. 2011;6:3.
- Hannan R, Tumati V, Xie XJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multi-institutional clinical trial. Eur J Cancer. 2016;59:142–51.
- Jabbari S, Weinberg VK, Kaprelian T, et al. Stereotactic body radiotherapy as monotherapy or post-external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Technique, early toxicity, and PSA response. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(1):228–34.
- Kang JK, Cho CK, Choi CW, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. Tumori. 2011;97:43–8.
- Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. Radiat Oncol. 2013;8:118.
- King CR, Brooks JD, Gill H, et al. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:877–82.
- King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. Radiother Oncol. 2013;109:217–21.
- Krupa P, Ticha H, Kazda T, et al. Early toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016;160(3):435–41.
- Lo SS, Teh BS, Lu JJ, et al. Stereotactic body radiation therapy, medical radiology. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2012.
- Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP). 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:1099–105.
- Mohler JL, Lee RJ, Antonarakis ES, et al. Prostate Cancer. Version 4.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018.
- Padmanabhan R, Pinkawa M, Song DY, et al. Hydrogel spacers in prostate radiotherapy: a promising approach to decrease rectal toxicity. Future Oncol. 2017;13(29):2697–708.
- Sehti RA, Barani IJ, Larson DA, et al. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy. Geneva: Springer; 2016.
- Yu JB, Cramer LD, Herrin J, et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. J Clin Oncol. 2014;32:1195–201.

7.3.4 Oligometastatická onemocnění

Při terapii diseminovaného nádorového onemocnění, u kterého jsou metastázy omezeny početně i rozsahem postižených orgánů, mohou být úspěšné lokální léčebné metody – resekce, radiofrekvenční ablace, kryoablace nebo radioterapie. Ablace metastáz může v řadě případů vést k dlouhodobému přežití bez příznaků nemoci, popřípadě vyléčení. Rovněž možnost oddálení podání toxické systémové terapie výrazně ovlivní kvalitu života onkologických pacientů.

Oligometastázy lze definovat jako pět nebo méně ložisek lokalizovaných v omezeném počtu orgánů. Incidence oligometastatického postižení není známa, ale zvýšené využití PET/CT a dalších pokročilých diagnostických metod umožňuje častěji diagnostikovat a včas zahájit léčbu asymptomatických ložisek.

Nejčastějšími primárními nádory, spojenými s výskytem oligometastáz, jsou kolorektální karcinomy, nemalobuněčné karcinomy plic, karcinomy prsu, sarkomy měkkých tkání a karcinomy ledvin. Oligometastázy se nejčastěji vyskytují v plicích, játrech, kostech, nadledvinách a lymfatických uzlinách různých oblastí. Jak potvrzují provedené chirurgické studie, pětileté přežití po resekcích plicních nebo jaterních metastáz se pohybuje v rozmezí 25–50 %. Celkem 15–20 % takových pacientů přežívá dlouhodobě.

V posledních letech byla publikována řada studií, které potvrzují výborný efekt a minimální nežádoucí účinky SBRT při léčbě oligometastáz. Tento efekt byl potvrzen také u těch typů nádorů, které jsou obecně považovány za radiorezistentní. V provedených studiích byla dvouletá lokální kontrola přibližně 80 %, 2–3leté přežití bez příznaků nemoci přibližně 20 % a 2–3leté celkové přežití mezi 25 a 40 %. Přestože u řady pacientů dojde po ablaci oligometastáz k progresi základního onemocnění, SBRT může tuto progresi oddálit, popřípadě odložit nasazení toxické systémové terapie.

SBRT lze při léčbě oligometastatického postižení indikovat, pokud jsou splněna tato základní kritéria:

- stabilizace primárního nádoru
- nejvíce pět metastáz
- dobrý celkový stav pacienta (ECOG $\leq$ 2)
- minimálně tříměsíční předpokládaná doba přežití

Výsledky SBRT oligometastatického onemocnění mohou být ovlivněny těmito faktory:

- počet ložisek: pacienti s 1–3 ložisky mají lepší PFS než pacienti s 4–5 metastázami
- velikost ložisek: lépe lze ovlivnit léze menší než 3 cm

- dávka záření: v případě, že biologický ekvivalent dávky BED je vyšší než 100 Gy (při poměru $\alpha/\beta = 10$), je léčba spojena s lepší lokální kontrolou
- doba bez příznaků nemoci: lepší přežití bylo pozorováno v případech, kdy je doba bez příznaků onemocnění delší než 12 měsíců

Oligometastázy plic a jater

Metastazektomie zůstává zlatým standardem resekabilního onemocnění. Jak ukázaly chirurgické studie, přibližně čtvrtina pacientů po resekcii plicních či jaterních oligometastáz přežívá dlouhodobě. Řada pacientů však operaci podstoupit nemůže nebo nechce. Proto se v posledních letech objevuje stále více prací týkajících se účinku SBRT při léčbě metastatického postižení plic a jater (tab. 7.10). Sice není k dispozici přímé srovnání radioterapie s chirurgií, ale vynikající výsledky, neinvazivní přístup a minimální toxicita řadí už nyní SBRT k základním léčebným metodám takového onemocnění (obr. 7.14, 7.15). Principy plánování a dávkování jsou obdobné jako při SBRT léčbě primárních nádorů těchto lokalizací.

Oligometastázy obratlů

Velmi příkrý spád dávky při SBRT obratlových metastáz umožňuje aplikovat výrazně vyšší dávky záření než při konvenční radioterapii. Ozáření v jedné či několika málo frakcích také zvyšuje kvalitu pacientova života, neboť jej nenutí trávit spoustu času v nemocnici či dojížděním za léčbou. Vyšší dávky jsou spojeny s nižším rizikem recidivy i lepším analgetickým efektem. Nejčastěji je indikováno 3×9 Gy či 5×6 –7 Gy podle lokalizace a velikosti ložisek (obr. 7.16, 7.17). Řada pracovišť používá jednorázové ozáření 18–24 Gy. Limitující je samozřejmě dávka v oblasti míchy či cauda equina. Z dlouhodobého hlediska může též dojít ke zvýšení rizika kompresivních fraktur obratlových těl či k ezofageální toxicitě. Při dodržení dávkových limitů je toxicita minimální.

Oligometastázy nadledvin

S metastatickým postižením nadledvin, neřídka oligometastatickým, je možné se setkat při diseminaci plicních karcinomů. Není-li indikována operace, je SBRT smysluplnou alternativou. Aplikuje se 30 Gy ve 3 frakcích nebo 30–40 Gy v 5 frakcích (obr. 7.18). Při těchto dávkách a při dodržení limitů na tenké střevo, žaludek, duodenum či ledviny jsou nežádoucí účinky minimální.

Oligometastatické postižení lymfatických uzlin

V průběhu různých nádorových onemocnění hrudníku, břicha i pánve lze diagnostikovat solitární postižení lymfatické uzliny (obr. 7.19, 7.20). Takové oligometastatické onemocnění má lepší prognózu než systémová

■ Tabulka 7.10 Vybrané studie SBRT při léčbě oligometastáz plic a jater

Studie, rok	Počet pacientů	Ozářená oblast	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Chang, 2011	65	játra	medián 41,7 Gy/6 fr.	67 % (1 rok) 55 % (2 roky)	72 % (1 rok) 38 % (2 roky)	3 % akutní st. 3 6 % pozdní st. 3
Rule, 2011	27	játra	30 Gy/3 fr. 50–60 Gy/5 fr.	56/89/100 % při 30/50/60 Gy	56/67/50 % při 30/50/60 Gy (2 roky)	4 % st. 3
Ricarci, 2012	61	plíce	26 Gy/1 fr. 45 Gy/3 fr. 36 Gy/4 fr.	89 % (2 roky) 83 % (3 roky)	66 % (2 roky) 52 % (3 roky)	2 % st. 3 pneumonitida
Baschnagel, 2013	32	plíce	48–60 Gy/ 4–5 fr.	92 % (2 roky)	76 % (2 roky)	16 % st. 3, 0 % st. 4
Sole, 2013	42	plíce játra	medián 39 Gy/3 fr.	92 % (1 rok) 86 % (2 roky)	84 % (1 rok) 63 % (2 roky)	14 % st. 2 a vyšší
Scorsetti, 2013	61	játra	52,5–75 Gy/3 fr.	94 % (1 rok)	84 % (1 rok) 65 % (1,5 roku)	0 % ≥ st. 3
Navarria, 2014	76	plíce	48 Gy/4 fr. 60 Gy/3–8 fr.	89 % (2 a 3 roky)	73 % (2 a 3 roky)	0 % st. 3
Singh, 2014	34	plíce	40–60 Gy/5 fr.	88 % (2 roky)	44 % (2 roky)	0 % ≥ st. 2
Johnson, 2014	90	plíce	50 Gy/5 fr.	82 % (2 roky)	32 % (2 roky)	4 % ≥ st. 3
Ricco, 2017	304	plíce	48–54 Gy/3–5 fr.	80 % (1 rok) 59 % (3 roky)	74 % (1 rok) 33 % (3 roky)	—
Burkoň, 2018	66	plíce	48–60 Gy/	92 % (2 roky)	88 % (2 roky)	0 % st. 3
	44	játra	3–8 fr.	68 % (2 roky)	69 % (2 roky)	
Mahadevan, 2018	427	játra	12–60 Gy/ 1–5 fr.	84 % (1 rok) 72 % (2 roky)	74 % (1 rok) 49 % (2 roky)	—

Gy – Gray, fr. – frakce, st. – stupeň

diseminace. V těchto případech může být indikována SBRT. Dávkování a frakcionace bude významně ovlivněno lokalizací patologické uzliny. Dávky budou v důsledku lokalizace nutně nižší než při SBRT v játrech či plicích, nicméně i pouhý odklad podání systémové léčby díky netoxické RT může pozitivně ovlivnit kvalitu života pacientů. Navíc je možné při SBRT technice dosáhnout mnohem větší lokální kontroly v porovnání s běžně frakcionovanou radioterapií (např. v klasickém režimu 10×3 Gy). Přehled výsledků významných studií přináší tabulka 7.11.

Následné sledování

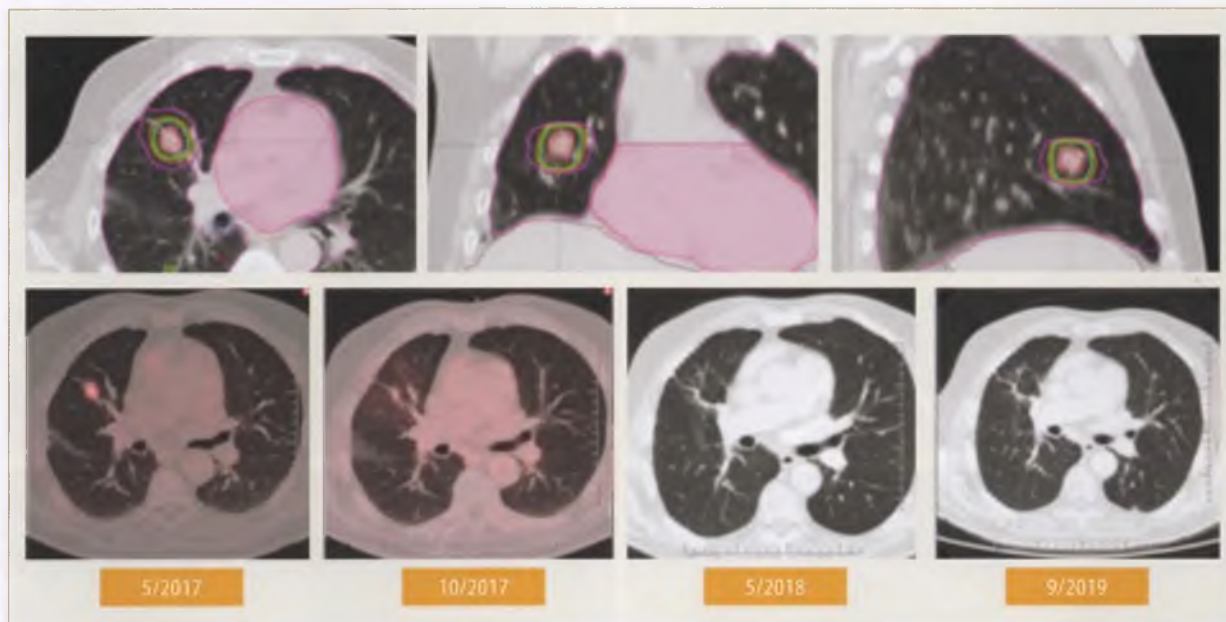
Následné sledování pacientů během a po ukončení ozáření musí být prováděno podle zavedených standardů péče jednotlivých pracovišť. Kontroly sestávající z CT či PET/CT, klinického vyšetření, základních odběrů a doplňkových vyšetření podle ozářené lokality (spirometrie, jaterní funkce, ledvinové funkce atd.) jsou doporučovány

v prvních třech letech po 3–4 měsících, v dalších dvou letech po půl roce a dále pak jednou za rok.

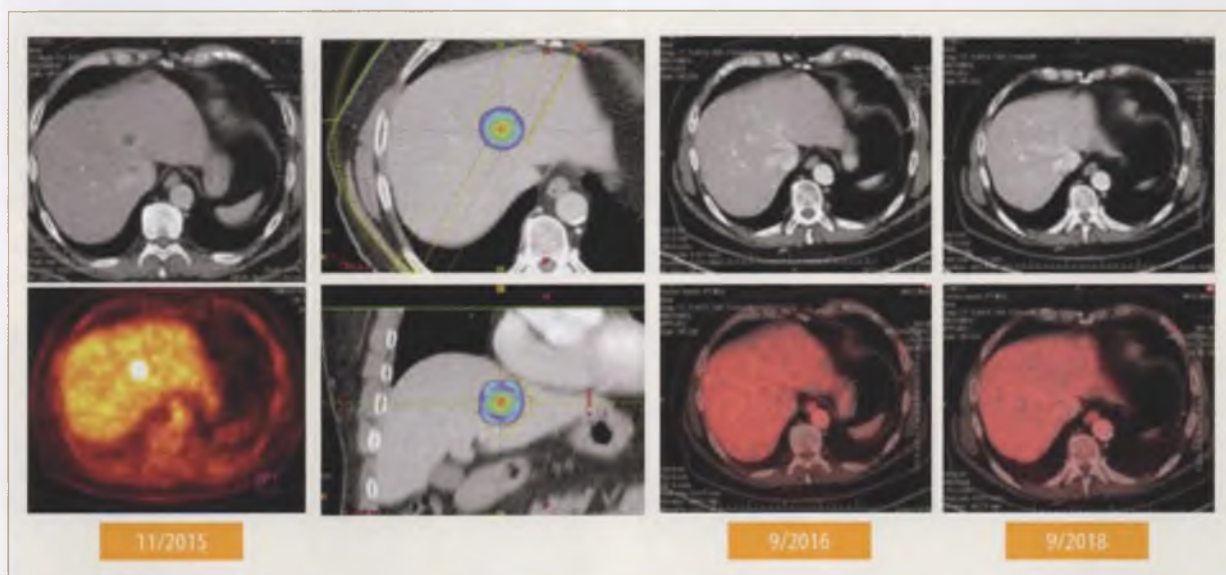
Lokální léčba oligometastatického onemocnění je v současnosti jednou z oblastí, ve které je pozorováno prodloužení přežití a zlepšení kvality života onkologických pacientů. V kombinaci se systémovou léčbou může hrát velmi významnou roli také u vícečetně diseminovaných pacientů. Studie by měly být koncipovány tak, aby mohly prokázat nejen význam systémové podávaných preparátů, ale také přínos lokální léčby. Právě vysokodávkovaná cílená radioterapie je velmi účinným a bezpečným lokálním přístupem při léčbě oligometastatického onemocnění.

ZÁVĚR

Pokroky v obrazové navigaci, plánování a aplikaci dávky záření vedly k úspěšnému zavedení SBRT (nebo



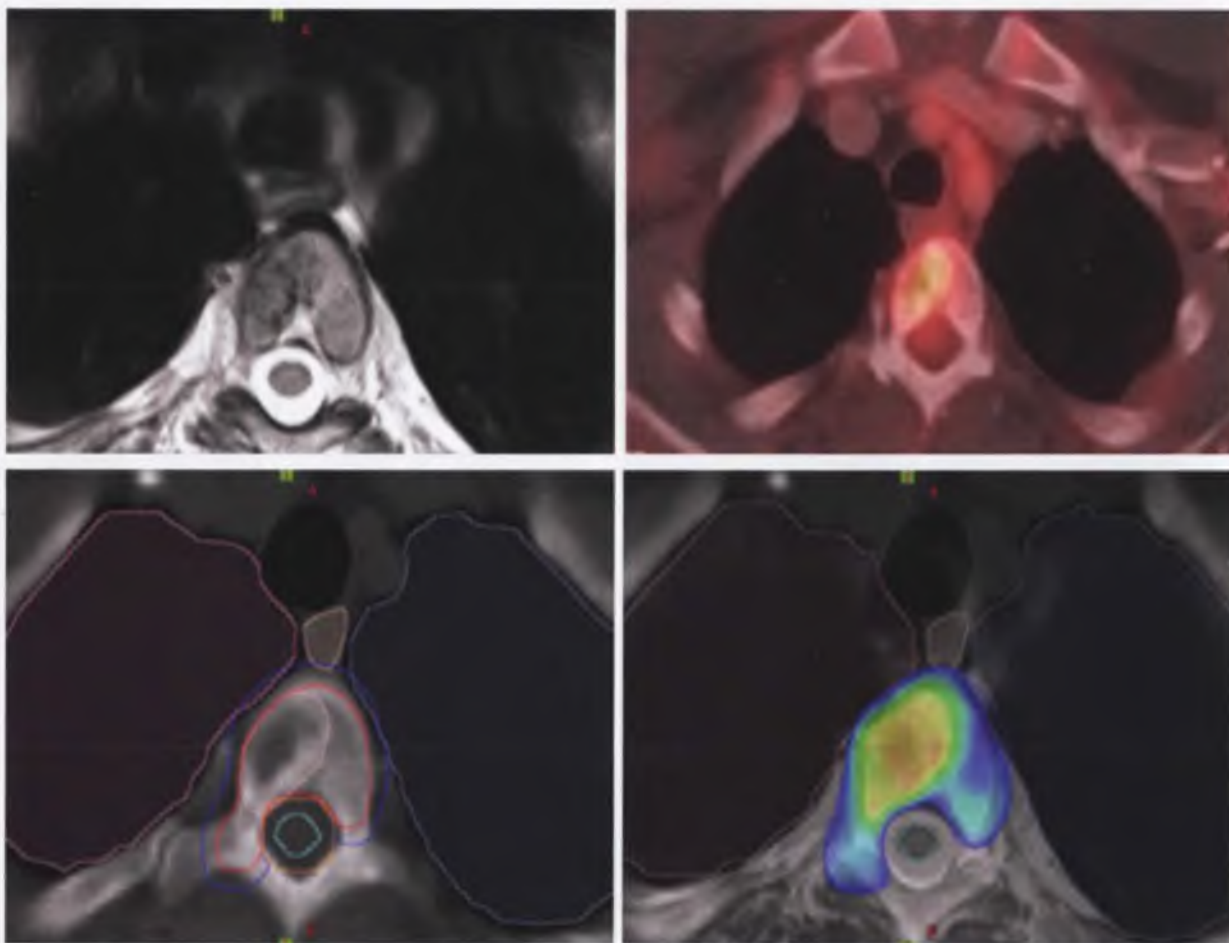
Obr. 7.14 Adenokarcinom rektosigmoidu u 74letého pacienta, G2, solitární metastáza pravé plíce, 54 Gy/3 frakce, předpis dávky na 80% izodózu. PTV 11,6 cm³, D_{min} 47,1 Gy, D_{max} 71,3 Gy, D_{mean} 59,8 Gy. Efekt léčby, CT a PET/CT před RT, po 5, 12 a 28 měsících



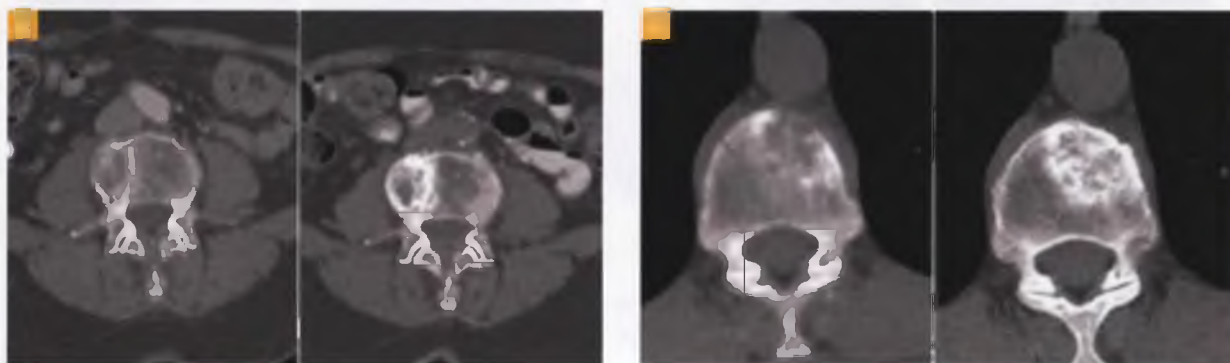
Obr. 7.15 Adenokarcinom rekta u 66letého pacienta, solitární jaterní metastáza, 55 Gy / 5 frakcí, předpis dávky na 80% izodózu. PTV 30,5 cm³, D_{min} 52,2 Gy, D_{max} 75,8 Gy, D_{mean} 60,8 Gy. Efekt léčby, CT a PET/CT před RT, po 10 a po 34 měsících (SUV 21,8-5,3-3,1)

radiochirurgie) do léčebných schémat řady primárních nádorů i metastatického onemocnění. Tam, kde není resekce možná, popř. ji pacient odmítne, je vždy vhodné o SBRT uvažovat. Nespornými výhodami této metody jsou její lokální efektivita, neinvazivita a minimální toxicita. Dodržením dávkových limitů klesá riziko poškození zdravých tkání a orgánů v okolí ozářeného objemu na

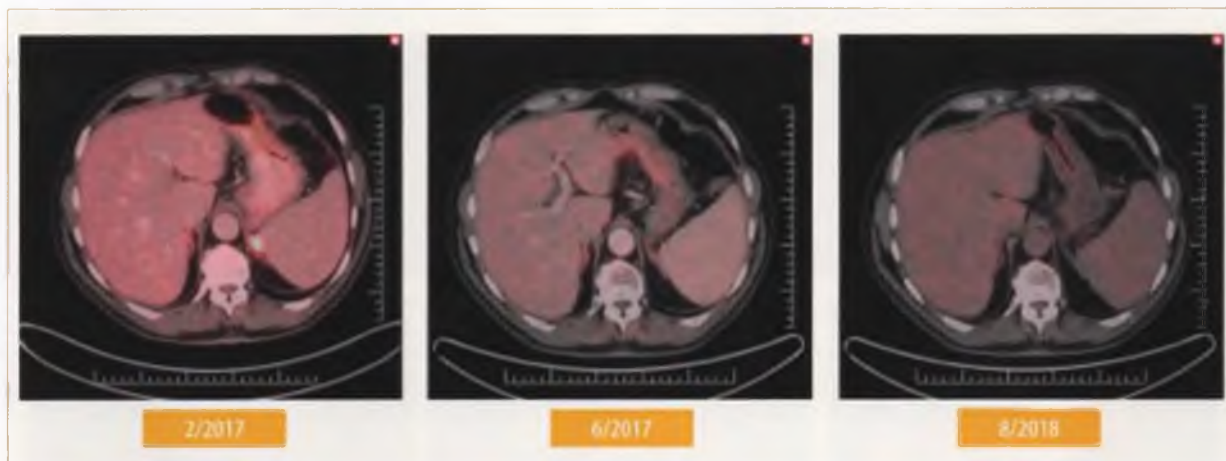
minimum. V léčbě primárních nádorů plic či prostaty má SBRT kurativní potenciál. Vysokodávkované ozáření oligometastáz různých primárních nádorů může vést k dlouhodobému DFS, popř. může pomoci oddálit nasazení toxické systémové léčby, a tím podstatně zlepšit kvalitu života onkologických pacientů.



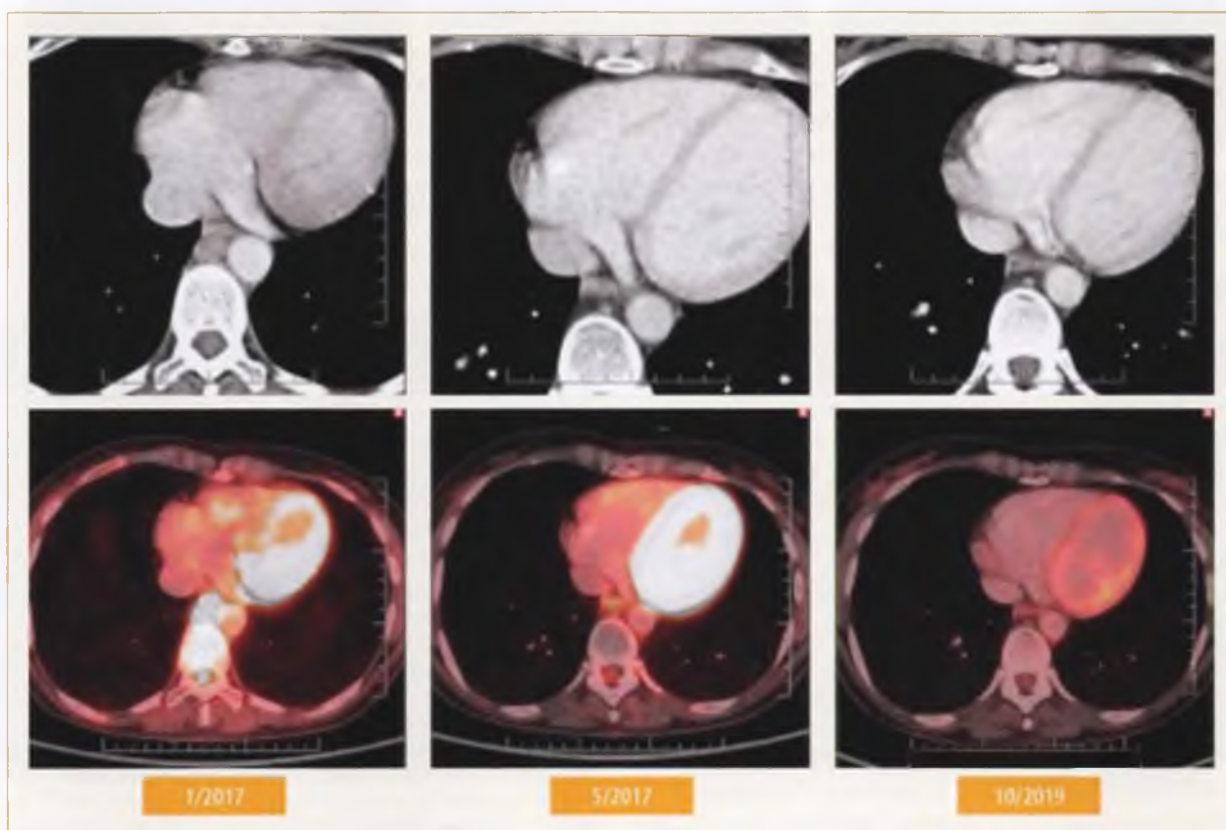
Obr. 7.16 Invazivní NST karcinom levého prsu u 45leté pacientky, HER+, T4d N1 M1, metastáza obratle Th3, ozáření postižených segmentů obratle s cíleným navýšením dávky do ložiska, technika VMAT, SIB, dávka 24/27 Gy ve 3 frakcích



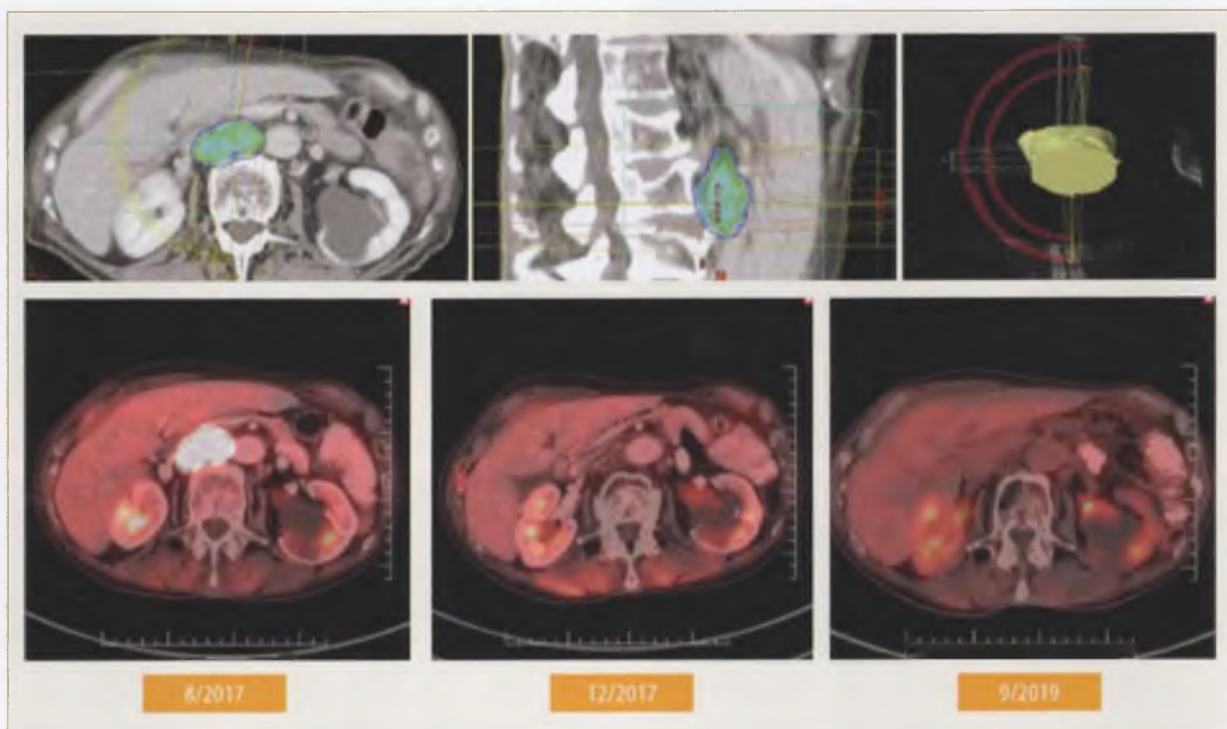
Obr. 7.17 Postupná rekalcinace lytických metastáz obratlů po jejich cíleném stereotaktickém ozáření. CT vyšetření před RT a po 20 měsících; a) solitární metastáza obratle L4 invazivního NST karcinomu prsu, b) solitární verifikovaná metastáza obratle Th12 spinocelulárního karcinomu orofaryngu



Obr. 7.18 Adenokarcinom rekta u 68letého pacienta, solitární postižení levé nadledviny, 35 Gy/5 frakcí, předpis dávky na 80% izodózu. Efekt léčby, PET/CT před RT, po 4 a 18 měsících (SUV 7,1–2,8–1,9)



Obr. 7.19 Adenokarcinom duodena u 40leté pacientky, G3, solitární uzlinová metastáza zadního mediastina, 35 Gy/5 frakcí, předpis do mediánu dávky v PTV. Objem PTV je 13,6 cm³, D_{min} 29,4 Gy, D_{max} 36,9 Gy. Efekt léčby, CT a PET/CT před RT, po 4 a 33 měsících (SUV 5,4–1,1–0,9)



Obr. 7.20 Spinocelulární karcinom distálního jícnu u 63leté pacientky, dvě uzlinové metastázy paraaortální oblasti, 35 Gy/5 frakcí, předpis dávky na 80% izodózu. Efekt léčby, PET/CT před RT, po 4 a 25 měsících (SUV 19,2-1,8-0,9)

■ Tabulka 7.11 Vybrané studie SBRT při léčbě oligometastáz nadledvin a lymfatických uzlin

Studie, rok	Počet pacientů	Ozářená oblast	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Casamassima, 2012	48	nadledviny	36 Gy/3 fr.	90 % (2 roky)	40 % (1 rok) 15 % (2 roky)	0 % st. 3
Scorsetti, 2012	34	nadledviny	medián 32 Gy/4 fr.	66 % (1 rok) 32 % (2 roky)	65 % (1 rok) 53 % (2 roky)	0 % st. 3
Franzese, 2017	46	nadledviny	40 Gy/3–5 fr.	66 % (1 rok) 41 % (2 roky)	88 % (1 rok) 88 % (2 roky)	0 % st. 3
Jereczek-Fossa, 2014	69	lymfatické uzliny	medián 24 Gy/3 fr.	81 % (1 rok) 64 % (3 roky)	50 % (3 roky)	3 % akutní st. 3 1 % pozdní st. 4
Yeung, 2017	18	lymfatické uzliny	31–60 Gy/4–10 fr.	94 % (1 rok) 47 % (2 roky)	89 % (1 rok) 74 % (3 roky)	0 % st. 3

fr. – frakce, Gy – Gray, st. – stupeň

LITERATURA

- Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM, et al. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy. Clin Oncol. 2013;25(4):236–41.
- Burkon P, Slavik M, Kazda T, et al. Ablative Dose Stereotactic Body Radiation Therapy for oligometastatic disease: A prospective single institution study. Neoplasma. 2019;66(2):315–25.
- Casamassima F, Livi L, Masciullo S, et al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: university of Florence experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(2):919–23.
- Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases a pooled analysis. Cancer. 2011;117(17):4060–9.
- Chang JS, Sethi RA, Barani IJ. Extracranial Oligometastases. In: Sethi RA, et al. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy. Geneva: Springer; 2016.

6. Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1384–90. Franzese C, Franceschini D, Cozzi L, et al. Minimally invasive stereotactical radio-ablation of adrenal metastases as an alternative to surgery. *Cancer Res Treat*. 2017;49:20–8.
7. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007;32(2):193–9.
8. Harrison P. Precision RT May Prove Curative in Oligometastatic Cancer. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 2018. *Medscape Oncology*. 2018;19.
9. Jereczek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S, et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(3):227–33.
10. Jereczek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015;20(6):472–83.
11. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis – clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Rad Oncol*. 2018;13:26.
12. Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, et al. Stereotactic body radiotherapy (sbrt) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. *Radiat Oncol*. 2014;9(1):91.
13. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer*. 2012;75(1):77–81.
14. Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol*. 2017;12:35.
15. Rule W, Timmerman R, Tong LY, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1081–7. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol*. 2012;51(5):618–23.
16. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):336–42.
17. Singh D, Chen Y, Hare MZ, et al. Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to lung. *J Thorac Dis*. 2014;6(4):369–74.
18. Sole CV, Lopez Guerra JL, Matute R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy delivered by image-guided helical tomotherapy for extracranial oligometastases. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(6):484–91.
19. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):e28–37.
20. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:395–402.
21. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:378e382.
22. Yeung R, Hamm J, Liu M, et al. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiat Oncol*. 2017;12:105.

3. Primární nádory plic

Rakovina plic je nejčastějším maligním onemocněním na světě, přičemž každoročně je diagnostikováno více než 1 milion případů (114). Nejčastějším histologickým typem je nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) (115). Přibližně 10–20 % pacientů je diagnostikováno v časném stádiu onemocnění (T1-2 N0) (116). U pacientů v dobrém celkovém stavu se časné stádium NSCLC léčí chirurgickou resekcí, která ve většině případů zahrnuje lobektomii a disekci lymfatických uzlin (117). Mnoho z nich je však považováno za neoperabilní kvůli přidruženým kardiovaskulárním, respiračním či jiným komorbiditám, které znemožňují standardní chirurgický zákrok (117). Pouhé sledování těchto pacientů bez léčby vede k nepřijatelným výsledkům (118). K alternativám patří omezená chirurgická resekce, například klínovitá resekce, nebo konvenční frakcionovaná radioterapie podávaná po dobu 6–7 týdnů (119,120). Výsledky těchto metod jsou ale obecně horší než u anatomické resekce (117).

Blomgren et al. jako první v roce 1995 popsali použití SBRT pro extrakraniální nádory, včetně těch plicních (25). Během následujících 25 let se SBRT výrazně rozvinula a stala se standardní léčebnou metodou pro pacienty s časným stádiem rakoviny plic, kteří nejsou vhodní k operaci. Díky své účinnosti se etablovala jako „standard péče“ pro tuto skupinu pacientů. V roce 2019 výsledky studie fáze III TROG 09.02 „CHISEL“, která srovnávala SBRT s konvenční frakcionovanou radioterapií, jednoznačně prokázaly, že SBRT poskytuje lepší celkové přežití i lokální kontrolu onemocnění než konvenční radioterapie (121).

Publikované výsledky plicní SBRT za poslední desetiletí konzistentně potvrzují její vynikající lokální kontrolu (LC) u pacientů s neoperabilním časným stádiem rakoviny plic, přičemž téměř všechny studie uvádějí míru kontroly v rozmezí 85–95 % (122–126). Míra lokální kontroly po plicní SBRT je srovnatelná s výsledky prospektivních chirurgických studií, které uvádějí míru lokoregionálního selhání mezi 5–7 % po lobektomii a 8–17 % po sublobární resekci (127,128). Metaanalýza 40 studií SBRT s 4850 pacienty a 23 chirurgických studií se 7071 pacienty naznačuje podobnou míru lokální kontroly (129). Identifikace lokálního selhání po SBRT je však obtížnější než po lobektomii, protože radiačně indukovaná fibróza může být chybně interpretována jako recidiva, zatímco kratší doba sledování může některé recidivy přehlédnout (130,131). V nejednoznačných případech může pomoci PET vyšetření, i když někdy je nutná biopsie (132). Dalším problémem je rozdílná definice lokální kontroly – chirurgické studie často zahrnují i lokoregionální kontrolu v uzlinách. Při SBRT se lokální kontrola sleduje do 1 cm od původního ložiska, což by při použití chirurgické definice vedlo k mírnému poklesu lokální kontroly ve studiích SBRT.

Tabulka č. 2: Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě NSCLC (121,122,133–143)

Studie, rok	Pacienti	Dávka záření	Efekt	Toxicita
Timmerman 2010 (RTOG 0236)	55	60Gy ve 3 fr.	3 letá kontrola ... 97%	12,7% G3
Grills 2012	482 T1-3 NSCLC, (87 % neoper.)	20–64Gy v 1–15 fr., medián 54Gy ve 3 fr.	2 letá LC/OS ... 94% / 60% LC 96% při BED ≥ 105Gy vs. 85% při BED < 105Gy	7% ≥ G2 pneumonitis 3% fraktur žeber
Palma 2012	176 NSCLC st. I (CHOPN)	60Gy v 3-5 fr.	3 letá LC/OS ... 89% / 47%	3% G3
Chang 2012	130 NSCLC st. I	50Gy ve 4 fr.	2 letá LC/OS ... 98% / 78%	12% G2-3 pneumonitis
Taremi 2012	108 NSCLC st. I, (neoper., 24 % bez histologie)	Periferní: 48Gy ve 4 fr. 54–60Gy ve 3 fr. Centrální: 50–60Gy v 8–10 fr.	4 letá LC/OS ... 92% / 30% 4 letá doba do vzdálené diseminace ... 83%	11% G3
Onishi 2013	2226 NSCLC st. I	32–70Gy v 3–12 fr., medián BED 107Gy	3 letá LC/OS ... 85% / 72% 3 leté OS 75% při BED ≥ 100Gy vs. 63% při BED < 100Gy	2,9% ≥ G3
Shibamoto 2013	180 NSCLC st. I (120 neoper. 60 oper.)	44Gy ve 4fr. < 1.5cm 48Gy ve 4fr. 1.5–3cm 52Gy ve 4fr. > 3cm	3 letá LC/OS ... 83% / 69%, OS 74% oper. vs. 59% neoper. LC 86% ≤ 3cm vs. 73% > 3cm 5 letá LC/OS ... 82% / 68%	13% ≥ G2 pneumonitis
Modh 2013	107 (83 primum, 10 recidiva, 14 meta)	45–50Gy v 4–5 fr.	2 letá LC/OS ... 72% / 56%	12% ≥ G3
Griffieon 2013	62 NSCLC	54–60Gy v 3–8 fr.	2 letá LC/OS ... 84% / 56%	4,8% G3
Brooks 2017	772 T1–3 NSCLC	50Gy ve 4 fr. 70Gy v 10 fr.	3 letá OS 58% (> 75 let) / 68% (< 75 let) 5 letá OS 40% (> 75 let) / 52% (< 75 let)	0% G4
Singh 2017	94 NSCLC st. I	34Gy v 1 fr. 48Gy ve 4 fr.	1 letá LC 97% (1 fr.) / 93% (4 fr.) 2 letá OS 61% (1 fr.) / 78% (4 fr.)	7,9%/15,8% G3
Timmerman 2018	26 NSCLC	54Gy ve 3 fr.	2 letá LC / OS / PFS 81% / 84% / 65%	27,3% G3
Ball 2019	101 SBRT vs. CRT	48–54Gy ve 3–4 fr. 50–66Gy v 25–33 fr.	2-letá LC 86% vs. 69% ve prospěch SBRT (p=0.0077)	7x G3 1x G4

Zkratky: NSCLC = nemalobuněčný plicní karcinom, RTOG = Radiation Therapy Oncology Group, Gy = Gray, st. = stádium, G = grade/stupěň, fr. = frakce, CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc, BED = biologický ekvivalent dávky, LC = lokální kontrola, OS = celkové přežití, vs. = versus, neoper. = neoperabilní, oper. = operabilní, meta = metastáza, PFS = progression free survival, SBRT = stereotaktická radioterapie, CRT = konvenční radioterapie.

Průlomová prospektivní studie RTOG 0236 hodnotila SBRT s dávkou 60 Gy ve 3 frakcích (odpovídající 54 Gy ve 3 frakcích při korekci heterogenity) u periferního stadia I NSCLC a prokázala tříletou lokální kontrolu 97,6 %, lobární kontrolu 90,6 % a lokoregionální kontrolu 87,2 % (122). Vzdálená diseminace byla zaznamenána u 22,1 % pacientů.

Množství regionálních recidiv v uzlinách se po léčbě SBRT pohybuje v rozmezí 6–22 %, což je překvapivě méně, než by se očekávalo u pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou disekci uzlin (144,145). Možným vysvětlením je zlepšující se kvalita zobrazovacích metod před léčbou, imunitní odpověď zprostředkovaná T-lymfocyty při ozáření ablativními dávkami nebo potenciální ozáření mikrometastáz v regionálních uzlinách nižší dávkou na okraji cílového objemu (146,147).

Vzdálená diseminace zůstává hlavní příčinou selhání léčby i u pacientů léčených SBRT, stejně jako u chirurgicky léčených pacientů. Přestože se jedná o časná stadium onemocnění, metastatické šíření se po SBRT vyskytuje u 15–30 % pacientů, což odpovídá míře pozorované u pacientů po resekci (148–150).

Ve srovnání s chirurgickými studiemi je celkové přežití (OS) po SBRT u stadia I NSCLC obvykle nižší, což je pravděpodobně způsobeno výběrem pacientů – SBRT je primárně indikována u nemocných s významnými komorbiditami, kteří mají vyšší riziko úmrtí z jiných příčin. Tento předpoklad podporují multivariační analýzy, podle nichž je celkové přežití po SBRT srovnatelné s chirurgickými kohortami (129,145,151).

Onishi et al. popsali, že léčebné výsledky jsou signifikantně lepší při ozáření dávkami s biologickým ekvivalentem (BED) ≥ 100 Gy než při nižších dávkách (148). BED představuje faktor používaný k porovnávání dávek a frakcionačních schémat na základě matematického modelu odpovědi jednotlivých tkání na ozáření (152). Výhoda intenzifikovaných režimů (BED₁₀ > 100 Gy) byla jednoznačně prokázána při léčbě periferních NSCLC. U těchto nádorů se běžně používají režimy 1 × 25–34 Gy, 3 × 18 Gy, 4 × 12 Gy nebo 5 × 11 Gy. V posledních letech se autoři zaměřují na hodnocení efektivity a toxicity SBRT v léčbě centrálně uložených nádorů (do 2 cm od bronchiálního stromu) a nádorů větších rozměrů (> 5 cm, > 100 cm³). V těchto případech je doporučeno fracionovat, tedy rozdělit celkovou dávku do více menších frakcí – nejčastěji 5 × 10 Gy, popř. 8 × 7,5 Gy, případně s redukcí dávky podle rizikových struktur v okolí (153–157).

Základní kritické struktury (OAR) při SBRT plicních nádorů jsou mícha, plíce, trachea a hlavní bronchy, srdce, jícen, žaludek, duodenum, střeva, velké cévy, kůže, hrudní stěna a žebra.

Tabulka č. 3: Periferní plicní léze – dávkové limity (3 a 5 frakcí) (50,158,159)

PLÍCE PERIFERNÍ		3 frakce	5 frakcí	grade ≥3
Obě plíce	V 20 Gy	10%	10%	pneumonitis lung function
	D 1500 cm ³	11,6 Gy	12,5 Gy	
	D 1000 cm ³	12,4 Gy	13,5 Gy	
Bronchy/ trachea**	D max	30 Gy	40 Gy	stenosis/ fistula
	D 4 cm ³	15 Gy	16,5 Gy	
Velké cévy	D max	45 Gy	53 Gy	aneurysma
	D 10 cm ³	39 Gy	47 Gy	
Srdce	D max	30 Gy	38 Gy	pericarditis
	D 15 cm ³	24 Gy	32 Gy	
Jícen**	D max	25,2 Gy	35 Gy	stenosis/ fistula
	D 5 cm ³	17,7 Gy	19,5 Gy	
Mícha	D max	21,9 Gy	30 Gy	myelitis
	D 0,35 cm ³	18 Gy	23 Gy	
	D 1.2 cm ³	12,3 Gy	14,5 Gy	
Plexus brachialis	D max	24Gy	30,5Gy	neuropathy
	D 3 cm ³	20,4 Gy	27 Gy	
Žebro/ Hrudní stěna	D max	36,9 Gy	43 Gy*	pain/fracture
	D 1 cm ³	28,8 Gy	35 Gy*	
	D 20 cm ³	24 Gy	25 Gy	

Zkratky: D = dávka, V = objem, Gy = Gray, * limit lze překročit, je-li část uvnitř PTV, ** vyhnout se ozáření celého obvodu, D max je dávka v 0,035 cm³.

Tabulka č. 4: Centrální plicní léze – dávkové limity (8 frakcí) (160)

PLÍCE CENTRÁLNÍ		8 frakcí	grade ≥3
Obě plíce	V 26 Gy	10%	pneumonitida, plicní funkce
	D 1500 cm ³	14 Gy	
	D mean	7 Gy	
Proximální bronchiální strom / trachea	D 0,035 cm ³	46,3 Gy	stenóza / fistula
Velké cévy	D 0,035 cm ³	65 Gy	aneurysma
Srdce	D 0,035 cm ³	46 Gy	perikarditida
	D 15 cm ³	39 Gy	
Jícen	D 0,035 cm ³	40 Gy	stenóza / fistula
Mícha	D max	30,6 Gy	myelitida
Plexus brachialis	D 0.035 cm ³	35 Gy	neuropatie
Hrudní stěna	D 0,035 cm ³	68 Gy	bolest
	D 30 cm ³	45 Gy	

Zkratky: D = dávka, V = objem, Gy = Gray.

3.1. Toxicita SBRT plicních nádorů

Při dodržení tolerančních limitů je výskyt nežádoucích účinků velmi nízký.

Časná akutní toxicita (< 6 týdnů):

- *únava* – obecný nežádoucí efekt, trvalá únava může souviset s komorbiditami,
- *kašel / dyspnoe* – vzniká na podkladě postradiačního zánětu, výraznější dušnost a kašel může souviset s plicními funkcemi a komorbiditami,
- *bolest na hrudi* – vzniká ve spojitosti s lokalizovanou pleuritidou,
- *ezofagitida* – souvisí s centrální lokalizací tumoru, objevuje se několik týdnů po ozáření a je přechodná,
- *pneumonitida* – souvisí s velikostí ozářeného objemu plíce, kouřením, užíváním kortikoidů a komorbiditami; klasická akutní pneumonitida vzniká za > 2 týdny a je kombinována s kašlem, dušností a horečkou.

Pozdní toxicita (> 6 týdnů):

Pozdní toxicita je velmi často ovlivněna komorbiditami, CHOPN či intersticiálními záněty. Obecně platí, že pacienti indikovaní k SBRT jsou riziková, mají četné vedlejší choroby a většinou snížené plicní funkce. To zvyšuje i riziko pozdních změn.

- *trvalý kašel / dyspnoe*,
- *pneumonitida* – nejčastěji se vyskytuje po více než 6 týdnech, viz výše,
- *brachiální plexopathie* – vzniká při ozařování plicního hrotu, projevuje se neuropatickou bolestí, Lhermitovým příznakem či motoricko/senzorickými změnami na horních končetinách,
- *radiační kožní vřed* – vzácná komplikace, při dodržení limitů nevzniká,
- *bolesti hrudníku a zlomeniny žeber* – u pacientů s periferními ložisky,
- *striktura jícnu a tracheoezofageální píštěl* – vzácná komplikace při léčbě mediastinální lymfadenopatie, objeví se spíše při reiradiaci, při dodržení limitů nevzniká.

Vzhledem k tomu, že hlavní příčinou selhání léčby časných stádií NSCLC léčených SBRT je vzdálená diseminace, je na místě otázka použití adjuvantní systémové terapie. Toto téma je však kontroverzní – po chirurgických resekcích se chemoterapie u stejných stádií používá jen zřídka a u pacientů s přidruženými komorbiditami bývá často kontraindikována. V této souvislosti je také důležité zmínit moderní léčivé přípravky, ať už jde o léky cílené na specifické genetické mutace/ alterace nebo o imunoterapii modulující imunitní odpověď organismu (161,162). Tyto látky jsou preferovány nejen kvůli své selektivitě, ale také díky příznivějšímu profilu nežádoucích účinků. V současnosti probíhá několik klinických studií hodnotících tuto terapeutickou kombinaci (163–165).

Dalším diskutovaným tématem je použití SBRT u operabilních pacientů. Již Onishi et al. ukázali, že přežití podskupiny operabilních pacientů léčených SBRT bylo srovnatelné s pacienty ve stejném stádiu, kteří podstoupili videoasistovanou torakoskopickou chirurgii (VATS) nebo lobektomii (148). Tato data, v kombinaci s příznivým léčebným profilem SBRT, vedla k zahájení tří randomizovaných studií u operabilních pacientů (166,167). Bohužel, všechny tyto studie byly předčasně ukončeny kvůli nízkému počtu zařazených pacientů. V roce 2018 byla publikována analýza dvou z nich (ROSEL a STARS), která však zahrnovala pouze 58 pacientů. Výsledky naznačily možný benefit SBRT oproti chirurgické léčbě – minimálně z hlediska celkového přežití, nebo dokonce ekvivalenci v lokální kontrole (167).

V roce 2018 publikoval Timmerman et al. výsledky studie RTOG 0618, která hodnotila SBRT u operabilních pacientů s časným NSCLC, přičemž chirurgická resekce byla vyhrazena pouze pro případ selhání lokální kontroly (168). Nejednalo se o přímé srovnání obou modalit, ale studie potvrdila dlouhodobé přínosy SBRT u pacientů ve velmi dobrém celkovém stavu – s čtyřletou lokální kontrolou 96 % a bez toxicity stupně 4/5. Tuto problematiku nadále zkoumají probíhající randomizované studie fáze III, které přímo porovnávají chirurgickou resekci a SBRT (169).

3.2. Sledování pacientů

Následné sledování pacientů během a po ukončení ozáření je prováděno podle zavedených standardů. Kontroly sestávající z CT či PET/CT, klinického vyšetření, základních odběrů a doplňkových vyšetření podle ozářené lokality (spirometrie, jaterní funkce, ledvinné funkce apod.) jsou doporučovány v prvních dvou letech každé 3–4 měsíce, v dalších třech letech každého půl roku a následně jednou ročně.

Hodnocení by mělo být založeno na RECIST kritériích, nicméně je ztíženo rozvojem nápadných postradiačních změn v okolí ozářeného objemu (fibrotizace a konsolidace plicního parenchymu aj.). Obecně platí, že radiologické změny zahrnují v oblasti ozářené léze a jejího okolí počáteční zánětlivou reakci (≤ 3 měsíce), následovanou různým stupněm FDG aktivity a neaktivní fibrózy (> 6 měsíců), které se mohou dynamicky měnit a vyvíjet i několik let. Odlišení případné recidivy v tomto terénu je obtížné. Na možnost recidivy onemocnění je nutné myslet, když dochází v časném období (< 12 měsíců) k nárůstu velikosti a aktivity ozářené léze nebo se v delším časovém odstupu (> 12 měsíců) objeví nová aktivní ložiska. Takové situace jsou indikací k časně CT/ PET kontrole, biopsii či chirurgickému zákroku.

4. Primární nádory gastrointestinálního traktu

4.1. Primární nádory jater

Dvě třetiny pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) nemohou být indikovány k transplantaci nebo chirurgické resekci kvůli špatné funkci jater, celkově horšímu zdravotnímu stavu nebo pokročilosti onemocnění. U těchto pacientů se často volí lokální léčebné metody, jako je radiofrekvenční ablace (RFA) nebo transarteriální chemoembolizace (TACE), které přinášejí dobré výsledky (170). Radioterapie (RT) se při léčbě primárních i sekundárních nádorů jater historicky využívala jen minimálně vzhledem k riziku radiačně indukovaného poškození jater (RILD) (171). Díky pokrokům v zobrazovacích technologiích a ozařovacích metodách umožňuje SBRT aplikovat vysoké dávky záření přímo do nádoru a zároveň šetřit zdravou jaterní tkáň. Z radiobiologického hlediska jsou játra paralelní orgán, což znamená, že pokud je zachován dostatečný objem neozářené jaterní tkáně, lze do jeho jiné části aplikovat i velmi vysokou dávku záření.

Roli SBRT v léčbě HCC potvrdila řada prospektivních studií (172–175). Existují také důkazy, že SBRT má lepší efektivitu a méně komplikací než RFA či TACE (176–180). Metaanalýza Mezinárodní společnosti pro stereotaktickou radiochirurgii (ISRS) hodnotila výsledky a toxicitu SBRT při léčbě HCC na základě 17 studií s 1889 pacienty léčenými v letech 2003–2019 (181). Pětiletá lokální kontrola (LC) dosáhla 82 % a celkové přežití (OS) 40 %. SBRT lze bezpečně použít také jako dočasnou (přemostující) léčbu před transplantací jater, která pacientům s HCC zajišťuje nejlepší přežití (182).

Tabulka č. 5: Vybrané klinické studie SBRT v léčbě HCC (172,174,179,180,183)

Studie, rok	N	Dávka, frakce	FU	Kontrolní rameno	Efekt	Toxicita
Mendez-Romero et al., 2006, faze II	8	25-30 Gy 3-5 frakcí	12,9	-	1-letá LC 75% 1-letý OS 75%	G3+ 12,5%
Bujold et al., 2013, faze I/II	102	24-54 Gy 6 frakcí	31,4	-	1-letá LC 87% 1-letý OS 55%	G3+ 30%
HUMANITAS: Comito et al., 2022, faze III	40	30-75 Gy 3-6 frakcí	20	TAE/TACE	1-letá LC (medián): SBRT nedosažen, TACE 8 měs. 1 letý OS (medián): SBRT 75%, TACE 95%	Ne
RTOG 1112: Dawson et al., 2022, faze III	193	27,5-50 Gy 5 frakcí pak sorafenib	13,2	Sorafenib (S)	1 letý OS (medián): SBRT+S: 15,8 měs., S: 12,3 měs.	SBRT+S: 47% S: 42%
TRENDY: Mendez-Romero et al., 2023, faze II	30	48-54 Gy 6 frakcí	28,1	TACE	1-letá LC (medián): SBRT nedosažen, TACE 12 měs. 1-letý OS (medián): SBRT 44,1 měs., TACE 36,8 měs.	3 události při TACE

Zkratky: HCC = hepatocelulární karcinom, N = počet, FU = follow-up v měsících, Gy = Gray, TAE = transarterial embolization, TACE = transarterial chemoembolization, SBRT = stereotaktická radioterapie, G = grade, LC = local control, OS = overall survival, měs. = měsíce, S = sorafenib.

Americká společnost radiační onkologie (ASTRO) doporučuje radioterapii jako první linii léčby u pacientů s lokalizovaným HCC, kteří nejsou kandidáty chirurgie nebo ablace (184). Dále je RT doporučována jako konsolidační terapie při nedostatečném efektu jiné metody či jako salvage léčba při lokální recidivě. Zároveň ji lze použít u pečlivě vybraných pacientů jako „přemostující“ léčbu před transplantací nebo chirurgickým zákrokem.

Na rozdíl od jaterních metastáz, kde byla prokázána závislost efektu SBRT na výši aplikované dávky, není dávkové doporučení pro léčbu HCC jednoznačné. Ohri et al. ve své analýze sedmi studií nezjistili v dávkovém rozmezí 33–60 Gy ve 3–5 frakcích (BED₁₀ 60–180 Gy) u HCC rozdílnou efektivitu (185). Ani výše zmíněná metaanalýza ISRS neprokázala souvislost mezi BED a lokální kontrolou či celkovým přežitím (181). Toxicita SBRT není u HCC na rozdíl od léčby metastáz vzácná. Riziko RILD je v primárně nemocných játrech u pacientů s četnými komorbiditami vyšší (186–189). Vzestup Child-Pugh skóre byl zaznamenán u 10–30 % pacientů s časným nebo lokálně pokročilým HCC během 3 měsíců po SBRT.

Při „přemostující“ léčbě, kdy není cílem úplná ablace, se doporučuje dávka maximálně 45 Gy v 5 frakcích. U centrálních lézí nebo v oblastech, kde může fibróza zvýšit riziko toxicity, by měla být dávka nižší (182). Při dávkovém předpisu je nutné zohlednit objem neozářeného jaterního parenchymu, centrální lokalizaci či blízkost radiosenzitivních gastrointestinálních struktur k cílovým objemům. Podle studie RTOG 1112 (viz Tabulka č. 6) by dávka měla být co nejvyšší na základě vyhodnocení střední jaterní dávky (MLD, mean liver dose) (183). U pacientů s Child-Pugh skóre B je doporučená hodnota MLD < 6 Gy (190). U této skupiny pacientů je také vhodné zvážit ozáření každý druhý den. Naopak pro pacienty s periferními nádory vzdálenými od GIT struktur lze SBRT provést ve 3 frakcích.

Tabulka č. 6: Redukce dávky podle MLD při plánování SBRT u HCC (dle RTOG 1112) (183)

Dosažená MLD (Gy)	Plánovaná dávka (Gy)	Pokud je MLD překročena při této plánované dávce, pak:
13	50	Snižte dávku na 45 Gy a vyhodnoťte.
15	45	Snižte dávku na 40 Gy a vyhodnoťte.
15	40	Snižte dávku na 35 Gy a vyhodnoťte.
15,5	35	Snižte dávku na 30 Gy a vyhodnoťte.
16	30	Snižte dávku na 27.5 Gy a vyhodnoťte.
17	27,5	Nelze provést.

Zkratky: MLD = mean liver dose, Gy = Gray.

Tumory v horní části břicha, jako jsou nádory pankreatu a jater, jsou vzhledem k jejich blízkosti k citlivým GIT strukturám vhodné pro adaptivní radioterapii (191). Velkou výhodou může do tohoto procesu v budoucnu přinést radioterapie řízená magnetickou rezonancí, která poskytuje vynikající zobrazení měkkých tkání. Očekává se, že zvýší přesnost a preciznost léčby, usnadní proces adaptivní radioterapie a umožní hodnocení odpovědi během léčby. Také kombinace SBRT a systémové terapie, jako je cílená léčba nebo imunoterapie, představuje rovněž potenciální cestu pro zlepšení výsledků léčby (183,192).

4.2. Primární nádory slinivky břišní

Rakovina slinivky břišní má velmi špatnou prognózu a v současnosti je jedinou léčebnou možností kompletní chirurgické odstranění nádoru s negativními okraji (R0) (193). Bohužel jen 10–15 % pacientů je v době diagnózy operabilních. U pacientů s hraničně operabilním nebo lokálně pokročilým karcinomem slinivky (LAPC) až třetina zemře na lokální progresi onemocnění spíše než na vzdálené metastázy, což podporuje hypotézu, že dosažení lokální kontroly (LC) nebo zpomalení růstu nádoru je zásadní pro zabránění jeho dalšímu šíření a zlepšení celkového přežití (194,195).

Protože pohyb slinivky je značně variabilní (vliv dýchání, peristaltiky, pohybu pacienta), je při obrazové navigaci s konvenčním CBCT nezbytné sledovat pohyb nádoru pomocí předem zavedených klipů – buď perkutánně pod CT navigací, nebo lépe pomocí endosonografie (196). Biliární stenty nejsou stabilní, a proto by se k navigaci používat neměly (197). Doporučení pro konturaci GTV a rizikových struktur pomocí CT a MRI obrazu publikovali Heerkens et al (198). K dispozici je v rutinní klinické praxi také MR atlas horní části gastrointestinálního traktu (199).

Při kombinované chemoradioterapii se historicky používala konvenční frakcionace (1,8–2 Gy na frakci), avšak její výsledky byly velmi neuspokojivé – míra LC mezi 40–50 % a medián OS 5–14 měsíců. V posledních letech prokázala řada nerandomizovaných studií zkoumajících stereotaktickou radioterapii (SBRT) v léčbě karcinomu pankreatu její vynikající lokální kontrolu a minimální toxicitu. Vyšší dávka na frakci významně zvyšuje biologickou účinnost léčby (BED), a tím i kontrolu onemocnění (17,195). Navíc zkrácením celkové doby léčby a minimální toxicitou SBRT zlepšuje kvalitu života pacientů.

Mellon et al. prokázali při využití moderní neoadjuvantní chemoterapie a následné SBRT v léčbě lokálně pokročilého a hraničně operabilního karcinomu pankreatu signifikantně lepší přežití ve srovnání se standardními metodami léčby (200). I přes iniciální inoperabilitu

bylo 36 % takto léčených pacientů úspěšně operováno. U pacientů s hraničně operabilním karcinomem slinivky podstoupilo chirurgickou resekci 51 % z nich, přičemž 97 % dosáhlo negativních resekčních okrajů a u 7 % byla zaznamenána kompletní patologická odpověď. De Geus et al. také prokázali signifikantně lepší výsledky SBRT oproti klasické chemoterapii i konvenční radioterapii (201). V metaanalýze 19 studií s lokálně pokročilým karcinomem popsali při použití SBRT Petrelli et al. jednoletou LC přesahující 72 % a OS 51 % (202). Bylo rovněž prokázáno, že SBRT nezvyšuje riziko komplikací při následné operaci (203–205).

Podobně jako u jiných typů nádorů platí, že eskalace dávky u karcinomu slinivky souvisí se zlepšením přežití. V retrospektivní studii zahrnující 200 pacientů léčených indukční chemoterapií a radioterapií byla biologicky ekvivalentní dávka (BED_{10}) vyšší než 70 Gy spojena s delším přežitím (206). Kvůli rizikovým strukturám v okolí nádoru je však obtížné bezpečně navýšit dávku záření do celého objemu PTV, i při použití pokročilého obrazového navádění, například MRI. Protože je při plánování obecně povolena až 30% heterogenita dávky v rámci PTV, je v oblastech překrytí nebo blízkosti OAR často vhodnější dávku pokrývající PTV snížit (např. 30 Gy v 5 frakcích), aby byly dodrženy dávkové limity. Zbylé části PTV pak mohou obdržet dávku vyšší. Také oblast velkých cév, kde je riziko recidivy nejvyšší, by měla být pokryta vysokou dávkou, ideálně eskalovanou (207–209).

Na základě těchto výsledků je SBRT součástí řady mezinárodních léčebných doporučení (206). Aktuální verze NCCN guidelines uvádí SBRT jako jednu z možností léčby u pokročilého, inoperabilního a nemetastatického karcinomu pankreatu po indukční chemoterapii a staví ji na roveň chemoradioterapii. Pokud nejsou pacienti schopni absolvovat chemoterapii, lze SBRT použít i jako samostatnou modalitu. Indikace SBRT by měla být posouzena radiačním onkologem s ohledem na velikost infiltrace a vztah k okolním radiosenzitivním strukturám. SBRT by neměla být indikována v případech s prokázanou přímou invazí tumoru do střeva či žaludku.

Publikace číslo 3

Burkon P, Trna J, Slavik M, Nemecek R, Kazda T, Pospisil P, Dastych M, Eid M, Novotny I, Prochazka T, Vrzal M. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Pancreatic Cancer- A Critical Review and Practical Consideration.

Biomedicines. 2022 Oct 4;10(10):2480. doi: 10.3390/biomedicines10102480.

Document type: Article review; IF = 4,7; Quartile by IF: MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL Q2; Quartile by AIS: MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL Q3.

Přehledový článek v časopise Biomedicines z roku 2022 se věnuje stereotaktické radioterapii (SBRT) jako perspektivní metodě léčby neoperabilního lokálně pokročilého karcinomu slinivky břišní. Rakovina slinivky je třetí nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory v rozvinutých zemích a její incidence stále roste. Chirurgická resekce je jedinou kurativní možností, ale u většiny pacientů je neproveditelná. Neoadjuvantní terapie, zahrnující systémovou léčbu v kombinaci s radioterapií, může zvýšit šanci pacientů na úspěšnou léčbu.

SBRT nabízí oproti konvenční radioterapii několik výhod – umožňuje podání vyšších dávek do nádoru s minimálním ozářením okolních tkání, zkracuje dobu léčby a lépe se kombinuje s chemoterapií. Článek přináší přehled současných důkazů o indikacích SBRT u nádorů slinivky, popisuje praktické aspekty plánování a provedení léčby a diskutuje budoucí využití urychlovačů založených na navigaci magnetickou rezonancí (MR-linac). Kombinace SBRT s moderními cytostatiky může pomoci prodloužit přežití pacientů z měsíců na roky.



Review

Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Pancreatic Cancer—A Critical Review and Practical Consideration

Petr Burkoň ^{1,2}, Jan Trna ^{2,3,4,*}, Marek Slávik ^{1,2,*}, Radim Němeček ^{2,4}, Tomáš Kazda ^{1,2}, Petr Pospíšil ^{1,2}, Milan Dastych ^{2,5}, Michal Eid ^{2,6}, Ivo Novotný ³, Tomáš Procházka ^{1,2} and Miroslav Vrzal ¹

¹ Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty Kopec 7, 656 57 Brno, Czech Republic

² Faculty of Medicine, Masaryk University, Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Czech Republic

³ Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty Kopec 7, 656 53 Brno, Czech Republic

⁴ Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty Kopec 7, 656 53 Brno, Czech Republic

⁵ Department of Gastroenterology, University Hospital Brno, Jihlavska 340/20, 625 00 Brno, Czech Republic

⁶ Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Jihlavska 340/20, 625 00 Brno, Czech Republic

* Correspondence: jan.trna@mou.cz (J.T.); slavik@mou.cz (M.S.)



Citation: Burkoň, P.; Trna, J.; Slávik, M.; Němeček, R.; Kazda, T.; Pospíšil, P.; Dastych, M.; Eid, M.; Novotný, I.; Procházka, T.; et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Pancreatic Cancer—A Critical Review and Practical Consideration. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2480. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102480>

Academic Editors: Francesco Piva and Chiara Brignole

Received: 5 August 2022

Accepted: 30 September 2022

Published: 4 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Pancreatic cancer is the third leading cause of cancer death in the developed world and is predicted to become the second by 2030. A cure may be achieved only with surgical resection of an early diagnosed disease. Surgery for more advanced disease is challenging and can be contraindicated for many reasons. Neoadjuvant therapy may improve the probability of achieving R0 resection. It consists of systemic treatment followed by radiation therapy applied concurrently or sequentially with cytostatics. A novel approach to irradiation, stereotactic body radiotherapy (SBRT), has the potential to improve treatment results. SBRT can deliver higher doses of radiation to the tumor in only a few treatment fractions. It has attracted significant interest for pancreatic cancer patients, as it is completed quickly, requires less time away from full-dose chemotherapy, and is well-tolerated than conventional radiotherapy. In this review, we aim to provide the reader with a basic overview of current evidence for SBRT indications in the treatment of pancreatic tumors. In the second part of the review, we focus on practical information with respect to SBRT treatment plan preparation the performance of such therapy. Finally, we discuss future directions related to the use of magnetic resonance linear accelerators.

Keywords: pancreatic neoplasms; neoadjuvant therapy; stereotactic body radiotherapy; review

1. Introduction

Pancreatic cancer (PC) is one of the most aggressive cancers, with a 5-year overall survival rate [1] of only around 6% and a median overall survival [2] of up to 13.6 months. This disease is the third leading cause of cancer death in the developed world and is predicted to become the second most common cause of cancer mortality by 2030 [3,4].

Currently, a cure can be achieved only with surgical resection of early diagnosed disease [5,6]. However, patients with borderline resectable/potentially resectable (BRPC) or locally advanced (LAPC) pancreatic cancer have tumor involvement in critical abdominal vessels, which may make an operation procedure challenging or even impossible [7,8]. Surgery may also be contraindicated due to aggressive features, such as elevated CA19-9, or due to other medical comorbidities [9]. In some such cases, neoadjuvant therapy may improve the probability of achieving R0 resection. Moreover, a disease that progresses through preoperative therapy can identify patients with tumor biology that would ultimately be unfavorable for resection [10].

Neoadjuvant therapy often consists of systemic treatment followed by radiation therapy applied concurrently or sequentially with cytostatics [11,12]. As initial therapy for borderline resectable or locally advanced disease, traditionally combined chemotherapy regimens, such as FOLFIRINOX (5-fluorouracil + leucovorin + irinotecan + oxaliplatin) or gemcitabine plus or minus nab-paclitaxel, have been preferably used [13–15]. Careful re-evaluation of response with the use of CT and CA 19-9 levels, as well as monitoring of patient performance status and symptoms is required every 2–3 months. Systemic neoadjuvant therapy is recommended for a total period of 3–4 months to downsize the disease and exclude patients with rapidly progressive disease. After confirmation of tumor response or at least disease control, techniques focusing on increasing the local control should be considered. External beam radiotherapy delivered daily for 5–6 weeks by three-dimensional (3D) conformal or intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is still the most common treatment course [8]. The limited ability of these 3D techniques to avoid bowel structures and the need to use large treatment fields to cover the pancreas and surrounding nodal areas result in high toxicity rates. Moreover, conventionally fractionated doses of 40 to 60 Grays (Gy), which are based on the tolerability of large-field radiation to the stomach and duodenum, have been shown to have minimal to no impact on the overall survival of patients [16].

Mixed results were reported in phase III randomized trials [2,16,17] evaluating the role of standard doses of radiation delivered with concurrent chemotherapy to chemotherapy alone for the treatment of LAPC. A recent study comparing the neoadjuvant administration of gemcitabine and erlotinib with and without concomitant radiotherapy (50.4 Gy/28 fractions + capecitabine) showed that conventionally fractionated chemoradiation up to 60 Gy can lead to a modest local control benefit but only minimal or no effect on survival [2]. The reason why the benefit to local control is not translated into a benefit in terms of survival is probably multifactorial and largely influenced by the high frequency of metastases observed in this disease. Another possibility is that local control gains were not significant enough to cause a difference in survival, at least in a subset of patients with predominantly locoregional disease progression. This requires an effort to increase the radiation dose.

The recent success of more aggressive and effective chemotherapeutic regimens, such as FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel, has prompted a review of local therapy, which represents an unmet clinical need [13,14]. With improved systemic control, local progression can become a more serious problem in terms of survival and quality of life. However, the local control rate of standard external radiotherapy was disappointing, with an annual rate of local progression of around 50%, leading most academic centers to change their preference from standard dose chemoradiotherapy to new radiotherapy techniques targeting a primary tumor with a minimal margin, i.e., stereotactic body radiotherapy (SBRT) [18].

This shift goes hand in hand with technological developments that enable the delivery of a highly focused radiation dose to the tumor while sparing the adjacent at-risk organs, especially gastrointestinal (GI) structures. These methods include most of the following: targeting radiation beams to fiducials or markers inserted into the tumor [19], daily use of a computed tomography (CT) device on a linear accelerator platform (cone beam computed tomography, CBCT) [20], management of breathing movements during simulation [21], treatment alone (deep inspiration breath hold, DIBH), rapid and accurate dose administration (volumetric modulated arc therapy, VMAT) [22], the use of high-dose-rate beams without homogenization filters (flattening filter free, FFF) [23], or the possibility of correcting and optimizing the patient's position by employing the irradiation table with six degrees of freedom [24].

2. SBRT

SBRT is still a relatively new radiotherapy technique that can deliver higher doses of radiation to the tumor in only a few treatment fractions. It has been established in

the treatment of various solid tumors, such as non-small cell lung cancer, prostate cancer, hepatic cancer, and oligometastatic disease. Emerging evidence suggests that SBRT may play a role in the treatment of PC. It has attracted significant interest for pancreatic cancer patients, as it is completed quickly over one to five fractions, requires less time away from full doses of chemotherapy, and is generally well-tolerated than conventional radiotherapy due to the use of smaller target volumes. Much of the recent data on the use of SBRT in pancreatic cancer reflect delayed local progression in locally advanced cases and improved rates of R0 resection and local control when used in neoadjuvant settings [25–27].

2.1. Potentially Curative Effect of SBRT

Initial studies [28–30] of the low-dose SBRT approach reported equivalent local control rates to those achieved by chemoradiation. These studies prompted efforts to determine whether dose escalation could affect local control (LC) or overall survival (OS). The first phase I dose-escalating study from Stanford in 2009 increased a single dose of radiation in patients with LAPC [31]. The study was terminated at a dose of 25 Gy because 100% local control was achieved in all six evaluable patients treated with this dose. The median survival was 11 months. Despite smaller margins and lower acute toxicity, patients treated on the same single-fraction protocol suffered from a high degree of late toxicity (25% grade ≥ 2) [32]. The authors reported gastric ulcer, duodenal and biliary stricture, and small bowel perforation as sites of late toxicity. Distant failure occurred as the first site of failure.

Using more fractions (usually five), researchers have reported lower levels of toxicity without a reduction in local control. Herman et al. [33] treated their patients with neoadjuvant gemcitabine and SBRT at a dose of 33 Gy in five fractions. The median OS was 13.9 months, and LC at 1 year was 78%. Four patients (8%) underwent margin-negative and lymph-node-negative surgical resections. Park et al. [34] retrospectively compared the same SBRT dose with the conventional approach (45–56 Gy in 25–28 fractions with concurrent chemotherapy). SBRT achieved similar disease control outcomes as IMRT but with less toxicity. In another study conducted by Ryal et al. [35], the median OS was 13 months from diagnosis, and 6- and 12-month LC rates were 91% and 78%, respectively. Patients receiving induction chemotherapy had superior survival from diagnosis to that of patients who did not (14 vs. 7 months, $p = 0.01$). Higher doses of 40 Gy (range 30–50 Gy) in five fractions were used in a retrospective study by Shen et al. [36] SBRT was combined with gemcitabine plus capecitabine chemotherapy. The median OS and progression-free survival (PFS) from the date of diagnosis were 19 and 12 months, respectively. The 1-year and 2-year survival rates were 82.1% and 35.7%, respectively, whereas the 1-year and 2-year PFS rates were 48.2% and 14.3%, respectively. In general, the median survival in these studies is 14–15 months, the annual local control is about 80%, and the grade 3 toxicity is below 10% [37].

In recent years, some nonmatched studies [34,38] directly compared SBRT and conventionally fractionated radiation therapy (CRT), reporting no significant differences in terms of outcomes. However, de Geus et al. and Zhong et al. [39,40] compared matched cohorts treated with SBRT and CRT, reporting improved median OS in the SBRT patient group. Similar results were reported in a meta-analysis by Tchelebi et al. [41]. They included 9 studies on SBRT and 11 studies on CRT in LAPC (1147 patients). For SBRT, the median dose was 30 Gy, and the most common regimen was 30 Gy in five fractions. For CRT, the majority of studies delivered 50.4 Gy in 28 fractions with concurrent gemcitabine. The SBRT technique achieved significantly superior outcomes in terms of 2-year OS (26.9% for SBRT versus 13.7% for CRT, $p = 0.004$). The authors also showed a significantly higher grade 3–4 acute toxicity in patients treated with standard radiotherapy (5.6% for SBRT versus 37.7% for CRT, $p = 0.013$), whereas no differences between the two treatments were recorded in terms of late toxicity.

Recent studies have also shown that LAPC patients treated with aggressive induction chemotherapy in combination with SBRT are more likely to ultimately undergo resection.

Moningi et al. [42] evaluated 88 patients treated with SBRT using gemcitabine regimens or FOLFIRINOX. SBRT doses ranged from 25 to 33 Gy in five fractions. The one-year local control rate was 61%, and the median overall survival was 18 months. A proportion of 20% of these LAPC patients underwent surgery. Compared to non-resected patients, those who underwent surgery had a significantly higher median OS (20.2 months vs. 12.3 months, respectively). Grade 3 toxicity was less than 6%. A large institutional study conducted by Mellon et al. [43] treated 159 patients (110 BRPC, 49 LAPC). The authors reported a 24% surgical conversion rate in patients with LAPC treated with FOLFIRINOX chemotherapy and SBRT. All these patients achieved resection with microscopic negative margins despite having “unresectable” disease at diagnosis. Grade 3 or higher toxicity was 7%. The median OS was 34.2 months (nearly 3 years) in patients who underwent resection and 11.3 months in those who did not. Recently, the safety and efficacy of multiagent chemotherapy (FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel) in combination with SBRT for the treatment of LAPC was confirmed by Hill et al. in a prospective non-randomized controlled phase II trial [44]. Median OS was 20.2/14.6 months from diagnosis/SBRT, and 1- and 2-year OS from SBRT was 58% and 28%, respectively. A proportion of 39% of patients were surgically explored, and 75% achieved R0 resection. The median OS after resection was 28.6/22.4 months from diagnosis/SBRT, respectively. Only one patient (2.1%) had late-grade ≥ 2 gastrointestinal toxicity attributable to SBRT.

Some studies also suggest the benefit of SBRT for the treatment of patients with a borderline resectable pancreatic tumor. Chuong et al. [45] treated 73 patients (57 BRPC, 16 LAPC) who received an induction combination of gemcitabine, docetaxel, and capecitabine followed by SBRT. The prescribed dose of 30 Gy was increased to 35 Gy in the area of large-vessel infiltration using the simultaneous integrated boost (SIB) technique to ensure maximum probability of tumor regression and R0 resection. After restaging, 56.1% of patients with BRPC underwent surgical resection, with the majority (96.9%) having negative margins. Resected patients had significantly better median OS (19.3 vs. 12.3 months; $p = 0.03$) and median PFS (12.7 vs. 5 months; $p < 0.0001$). No grade 3 acute toxicity was reported. In a subsequent study [43], the same authors treated 159 patients (110 BRPC, 49 LAPC) with neoadjuvant chemotherapy and SBRT. Compared to the study described above, patients received a more aggressive combination of chemotherapy (43% of LAPC patients were administered the FOLFIRINOX regimen); the dose was increased to 30 Gy to the tumor and 40 Gy dose painted to tumor-vessel interfaces. Surgical resection was performed in 51% of patients with BRPC, and R0 resection was achieved in 96% of these patients. Again, the median OS was significantly higher in patients who underwent surgery compared to those who did not (34.2 vs. 14.0 months; $p < 0.001$). Although the prescribed doses were higher than in the previous publication, the incidence of late toxicity was the same (~5%). The feasibility of using SBRT for the treatment of BRPC is supported by the results of other studies [46–48], some with a smaller number of enrolled patients. Based on these results indicating improved LC, a higher rate of R0 resectability, and improved OS, SBRT should be recommended in such cases.

The use of local therapy in operable patients is still controversial. Some studies have reported an impact of positive resection margin on survival, whereas others found no such correlation [49]. Cloyd et al. [50] observed that adding preoperative CRT in comparison with systemic therapy alone was associated with a higher rate of margin-negative resection (91% vs. 79%, $p < 0.01$), a lower rate of positive lymph nodes (53% vs. 23%, $p < 0.01$), greater treatment effect, and reduced incidence of locoregional recurrence (LR; 16% vs. 33%, $p < 0.01$) but similar median OS (33.6 vs. 26.4-months, $p = 0.09$). Finalized studies using SBRT for the treatment of pancreatic cancer are listed in Table 1.

Table 1. Finalized studies using SBRT for treatment of pancreatic cancer.

Study, Year	Median Age (Range)	SBRT Dose (Gy)	Fractions	Induction Chemotherapy	Stage	Patients	Median Follow-up (Range)	Conversion Rate	Local Control (%)	Median OS (Months)	1-Year OS (%)	Median PFS (Months)	1-Year PFS (%)	Toxicity
Jung et al., 2019 [27]	64 (38–84)	28 (24–36)	4	FOLFIRINOX/GE based	LAPC	95	15 (2–49)	7.4%	N/A	16.7	67.4	10.2	42.9	3.2% acute G3+ 3.2% late G3+
Herman et al., 2015 [33]	67 (35–87)	33	5	GE	LAPC	49	13.9 (3.9–45.2)	8.0%	78 1-year	13.9	59.2	7.8	32.7	2% acute G2+ 12% late G2+
Park et al., 2017 [34]	68.3 (45–90)	30–33	5	FOLFIRINOX/GE based / FOLFOX	LAPC	44	12.9 (1.7–107.6)	7%	N/A	15.7	56.2	N/A	N/A	0% G3+
Ryan et al., 2018 [35]	74 (68–79)	28 (25–33)	5	FOLFIRINOX/GE/GE based	LAPC	29	15 (4–18)	N/A	78 1-year	13	51.7	6	17.2	10% acute G3+ 4% late G3+
Shen et al., 2019 [36]	62 (38–84)	40 (30–50)	5	GE+capecitabine	LAPC	56	17 (3–43)	N/A	N/A	19	82.1	12	48.2	3.6% acute G3 5.4% late G3 3.6% late G4
Mellon et al., 2015 [43]	66.5 (45–85)	median 30–40	5	FOLFIRINOX/GTX/GE based	LAPC BRPC	49 110	14 (4–46)	N/A 51.0%	N/A	15 19.2	46.9 63.6	13.2 11.9	34.7 43.6	7% acute & late G3+
Hill et al., 2022 [44]	N/A	N/A	5	FOLFIRINOX/GE + nab-paclitaxel	LAPC	48	60 (14–65)	38.6%	23.9 months (median local PFS)	20.2	58	N/A	N/A	2.1% late G2+
Chuong et al., 2013 [45]	64 (38–87)	35 (25–50)	5	GTX	LAPC BRPC	16 57	11 (2.2–21) 7.8 (3.4–25.9)	N/A 56.1%	81 1-year	15 16.4	68.1 72.2	9.8 9.7	41 42.8	0% acute G3+ 5.3% late G3+
Moningi et al., 2015 [46]	67.2 (35–87)	25–33	5	FOLFIRINOX/GE/GE based	LAPC BRPC	74 14	14.5 10.3	21.6%	61% 1-year	18.4 14.4	N/A	9.8	N/A	3.4% acute G3+ 5.7% late G2+
Mahadevan et al., 2011 [51]	67 (44–88)	24–36	3	GE	LAPC	39	21 (6–36)	N/A	85 crude	20	68.1	15	55.3	9% late G3+
Zhang et al., 2018 [52]	64 (44–80)	30–36	5 or 6	N/A	LAPC	41	12.4 (2.8–24)	N/A	N/A	11.8	46.3	N/A	N/A	N/A
Kim et al., 2019 [53]	74 (56–92)	29 (25–42)	3 or 5	FOLFIRINOX	LAPC	27	9 (3–32.7)	N/A	61 1-year	11.6	40.7	N/A	N/A	22% G3 22% G2 0% G4
Song et al., 2015 [54]	62 (28–86)	45 (35–50)	3–8	N/A	LAPC	59	10.9 (3.2–48.7)	N/A	90.8% 1-year	12.5	53.9	13.9	N/A	1.7% late G3 0% late G4

SBRT = stereotactic body radiotherapy; BRPC = borderline-resectable pancreatic cancer; LAPC = locally advanced pancreatic cancer; Gy = Grays; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; G = grade; N/A = not applicable; GTX = gemcitabine + docetaxel + capecitabine; FOLFIRINOX = oxaliplatin + folinic acid + irinotecan + fluorouracil; GE = gemcitabine alone or gemcitabine + nab-paclitaxel; FOLFOX = oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil.

2.2. Pain Relief

Pancreatic cancer is an aggressive disease caused by its local growth with significant invasion of the surrounding structures [55]. This leads to the activation of sympathetic and parasympathetic nerve fibers and, consequently, to pain [56]. Approximately 30–40% of patients report pain as the dominant symptom at diagnosis, with as many as 90% reporting pain as the dominant symptom before death [57]. Pain relief can be achieved with CRT or SBRT, and studies [33,56,58] suggest that SBRT has a better effect and lower toxicity than standard CRT. SBRT may lead to permanent pain relief in as many as two-thirds of symptomatic patients and can be well-integrated with other therapeutic options, especially chemotherapy.

2.3. Oligometastases

SBRT is also widely used to treat oligometastatic disease. Treatment of liver metastases with SBRT has shown promising results with a high degree of local control in other primary malignancies, such as colorectal cancer [29–61]. Data on the SBRT treatment of liver metastases from PC are limited but provide promising results. Oladeru et al. [62] reported the results of 41 patients with metastatic pancreatic cancer whose liver metastases were treated with SBRT to a mean dose of 50.0 Gy in five to six fractions. After 12 months, the local control rate was 75.8%, and overall survival was 36.3%. There may also be clinical situations in which SBRT of primary pancreatic lesions may be considered in patients with limited metastases, such as a patient with an oligometastatic disease that has been stable for more than six months or has responded well to systemic therapy [63].

3. Practical Considerations

3.1. Patient Selection

Pancreatic SBRT is currently reserved for patients with LAPC and BRPC. The indication of SBRT must be based on the assessment of the extent of the disease by a radiation oncologist concerning the overall size of the infiltration and its relationship to the surrounding radiosensitive structures. SBRT is not intended for patients with metastatic disease (with the exception of special cases of oligometastatic disease) or with large tumors or multiple affected lymphatic nodules in the vicinity. Gastrointestinal mucosal infiltration evident at the time of diagnostic endoscopy or endosonography is also a contraindication due to the direct disruption of wall integrity and the risk of bleeding and peritonitis. The current version of the NCCN guidelines (1.2022) [64] for advanced, inoperable, and non-metastatic pancreatic cancer lists SBRT as a treatment option after induction chemotherapy and as a method equivalent to chemoradiotherapy. If patients are unable to receive chemotherapy, SBRT can also be used as a stand-alone modality.

3.2. Neoadjuvant Systemic Therapy

As previously mentioned, optimal management of patients with LAPC and BRPC includes systemic neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy or SBRT and subsequent resection (if possible). Neoadjuvant chemotherapy is used to downsize the tumor, increase the chance of resectability, test the sensitivity to chemotherapy, and exclude patients with rapidly progressive or hidden metastatic disease who would not benefit from the addition of surgery or radiotherapy. Unfortunately, there is still a lack of randomized data in this setting. In the case of LAPC, it is recommended to start with the most active combined chemotherapy regimen for the treatment of metastatic disease. Preferably modified FOLFIRINOX or gemcitabine plus or minus nab-paclitaxel have been used [65]. Close monitoring of chemotherapy efficacy every 2–3 months is crucial. In the case of regression, resection should be reconsidered. If progression or metastatic spread occurs, there is a need to change the cytostatic regimen and continue with systemic treatment, but the prognosis is usually poor. In the case of minor regression or disease stabilization, radiotherapy should be considered to increase local disease control. In BRPC, there is no consensus regarding the chemotherapy regimen, length of the treatment, role of radiotherapy, and its timing and

treatment schedule. Although some data regarding gemcitabine efficacy in this setting have been published [65,66], more effective chemotherapy regimens similar to the LAPC setting are recommended, usually of at least 4 months. The role of SBRT remains controversial [67]. Selected studies evaluating the treatment of BRPC are summarized in Table 2.

Table 2. Selected studies evaluating the treatment of BRPC.

Study, Year	Stage	Therapy	Patients	R0 (%)	Median OS (Months)	HR
Versteine et al., 2021 [65]	BRPC	Surgery → gemcitabine	54	8.5	13.2	HR 0.67 $p = 0.045$
		CRT (gemcitabine) → Surgery → gemcitabine	59	40.7	17.3	
Katz et al., 2021 [66]	BRPC	FOLFIRINOX → Surgery → FOLFOX	70	42	30	NR
		FOLFIRINOX → SBRT → Surgery → FOLFOX	56	25	17.1	
Jang et al., 2018 [67]	BRPC	Surgery	23	26	12	HR 1.495 $p = 0.028$
		CRT → Surgery	27	52	21	
Motoi et al., 2019 [68]	Resectable + BRPC	Surgery → S1	180	72	26.7	HR 0.75 $p = 0.015$
		gemcitabine + S1 → Surgery → S1	182	77	36.7	

BRPC = borderline-resectable pancreatic cancer; CRT = chemoradiotherapy; SBRT = stereotactic body radiotherapy; R0 = number of R0 resections; HR = hazard ratio; NR = not reported; FOLFIRINOX = oxaliplatin, folinic acid, irinotecan, and fluorouracil; FOLFOX = oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil.

3.3. Fiducial Placement

Most trials [33,69–72] published to date used fiducial markers to localize the target volume during irradiation. In our practice, we insert one to three LumiCoil clips under EUS guidance. The fiducials are placed via a fine needle with a thickness of 19G directly into the tumor, into its periphery, or max. 1 cm from the tumor into the healthy pancreas. To ensure the healing of a possible inflammatory reaction, it is advisable to insert markers at least 2 days before the simulation [73,74]. Biliary stents are not suitable for localization. On the other hand, localization of target volume on daily non-contrast CBCT is more accurate with a biliary stent than with no such surrogate marker of tumor position [75,76]. Figure 1 summarizes a clinical example of endoscopic ultrasound-guided fiducial placement before SBRT.

3.4. Planning CT Simulation

A comfortable, accurate, and reproducible position can be ensured using individually prepared shaped vacuum bags, which are attached to a stereotactic frame or used freely. In our practice, we use CIVCO frameless fixation and positioning systems as a standard for patient fixation. We treat with the most used approach, i.e., patients in a supine position with their arms above their heads and their knees supported.

SBRT planning is based on CT examination or its fusion with other 3D examination methods (MR, positron emission tomography (PET), etc.) This fusion ensures both accurate determination of the target volume and accurate planning of irradiation technology. Scanning of one-millimeter sections may be recommended; the examined area must include at least the target lesion and the entire volumes of risk tissues and organs in the vicinity.

Patients must be fasted for at least 3 h before planning CT examination and before each radiotherapy session. During the acquisition of planning CT scans, oral, and intravenous contrast are standardly combined to more accurately locate the tumor site and differentiate between vascular structures, intestines, and nodes. In terms of timing, the combination of arterial (25–35 s after, i.e., contrast application) and venous (55–70 s) phases is ideal. Most authors recommend scanning in the pancreatic parenchymal phase, i.e., 45–50 s after application of the contrast agent [77].

During SBRT treatment planning, it is necessary to use techniques that will help solve the movement of the target volume and organs at risk (OAR) during respiration. It is generally recommended to use breath holding for simulation and subsequent irradiation in the exhalation phase or maximum breath hold (DIBH). Breath holding minimizes the size of the target volume compared to free breathing. Irradiation in the end-expiratory phase of the respiratory cycle is more reproducible than maximum inspiration, but it is necessary to scan more than once. In addition, it is not suitable for some patients [78–80]. In our practice, we use the real-time position management (RPM) system developed by Varian to obtain deep-inspiration breath hold. If the patient is unable to hold his breath, 4D-CT technology can be used to scan the patient during normal breathing. The target volumes are then contoured in individual breath phases and fused to form ITV (internal target volume). In such circumstances, epigastric compression, gating, tracking, or their mutual combination is used to minimize diaphragm movements and subsequent tumor movements.

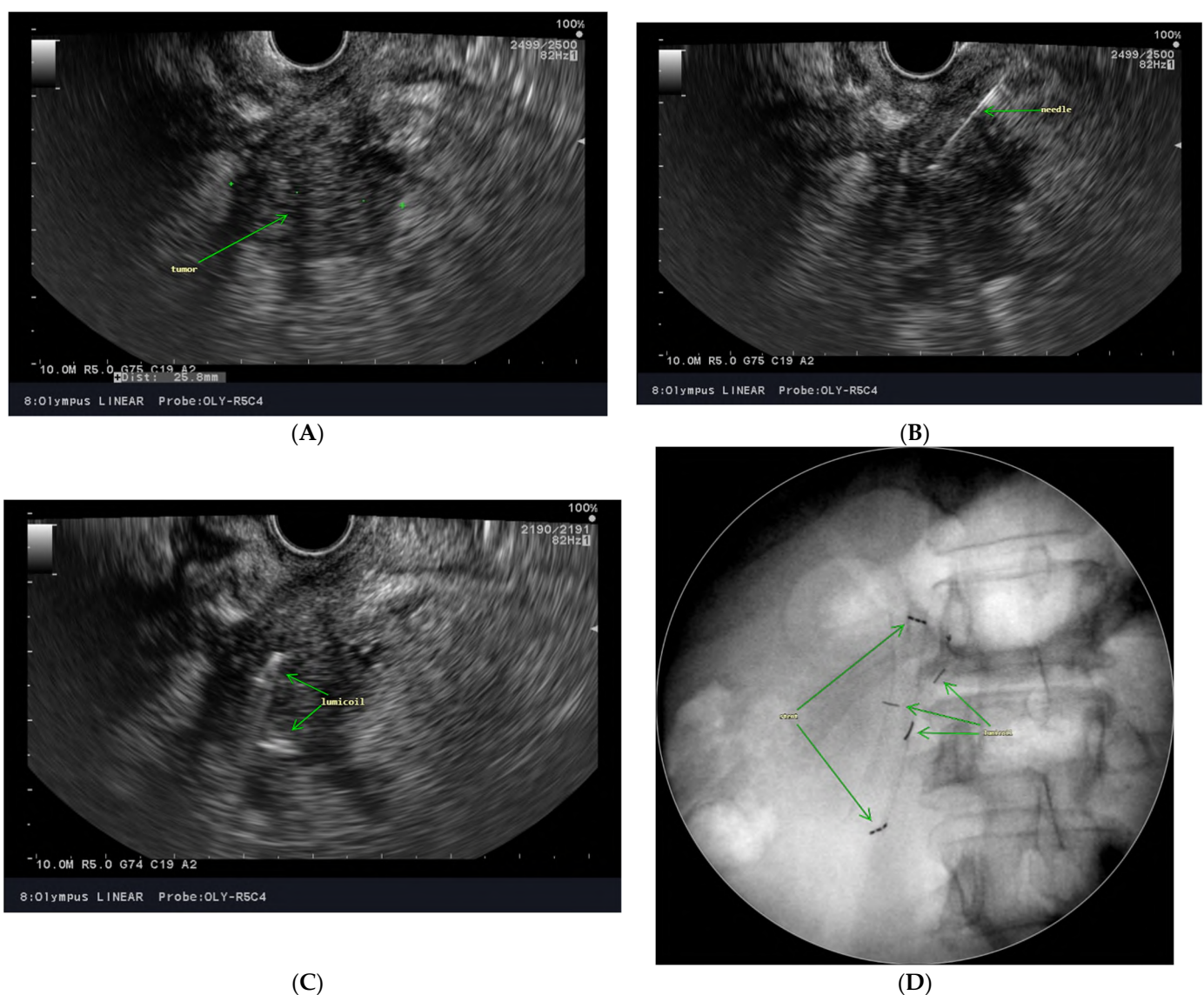


Figure 1. Endoscopic ultrasound-guided fiducial placement. Visualization of the tumor (A), needle trajectory (B), fiducial insertion (C), and control X-ray scan (D).

3.5. Contouring

We delineate gross tumor volume (GTV) with the assistance of a radiologist utilizing all available information, including CT, MR, PET, and endoscopy reports. According to

the recommendation of Oar et al., we use tumor–vessel interface volume (TVI) as a part of the clinical target volume (CTV), together with GTV [26,43,81]. The TVI is the area nearby between major vessels and the GTV; it is important because recurrences or positive surgical margins often remain in this area. Any major vessel within 5 mm of the tumor should be contoured from 5 mm proximal to 5 mm distal of the GTV. The majority of studies have utilized a 5 mm expansion to planning target volume (PTV) [82].

All at-risk organs with an additional safety margin must be excluded from high-dose PTV. To this end, we draw three GI organs, namely the stomach with the duodenum and the small and large intestines. Then, 3–5 mm is added as a safety margin to create the corresponding planning organ at-risk volumes (planning risk volumes, PRV). The sufficient distance between the high dose in PTV and these risk organs is 5–7 mm. The risk is also related to the volume of the PTV and the OAR border; therefore, volume parameters are also included in the constraints [83].

3.6. Dose and Fractionation

Published SBRT studies have used one to six fractions, with five fraction schemes being most commonly used [69,84,85]. Ablative dose regimens with 25 Gy in one fraction or 45 Gy in three fractions have shown higher toxicity. Doses up to 50 Gy in five fractions to the PTV have been used in several studies [58,69,86] with acceptable toxicity. In our daily clinical practice, we often follow the recommendations of Oar et al. [26] and prescribe a dose of 40 Gy in five fractions to as much of the PTV as possible. Owing to the vicinity of GI structures, a compromise in dose coverage is needed. We deliver the dose maximum four times a week with no more than two consecutive fractions.

Some authors use intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with SIB dose painting, typically with two or three planning target volumes (a dose to get the microscopic disease, an SIB, to the GTV and, if possible, a second SIB at a higher dose to the hypoxic center) [87,88]. This technique with a high dose to the tumor and lower doses to a margin surrounding the gross disease increases the rate and durability of local control.

The need for homogeneous coverage of the target volume with the prescribed dose, as required in CRT due to large volumes containing risk structures, has been abandoned in the SBRT concept. Conversely, allowing a hotspot can improve the conformity of high-dose distribution and thus allow for dose escalation. The tumor center is typically more hypoxic than the periphery and therefore more radioresistant. Thus, a hotspot in the more radioresistant part of the tumor is a benefit.

From this point of view, the SIB approach described above represents homogeneous irradiation of multiple target volumes with gradually increasing doses, i.e., a certain transition between conventional homogeneous irradiation and dose escalation using controlled hotspots within one PTV. The SBRT approach requires a prespecified percentage coverage of the target volume with the prescribed dose. It is recommended that the dose of 90% of an evaluable PTV (PTV less the gastrointestinal PRV) be greater than 100% of the prescription dose [26]. On the contrary, if the minimum dose covering 90% of the PTV is less than 90% of the prescription dose, reduced-dose SBRT or another approach should be considered. Maximum doses of 33 Gy in five fractions to the duodenum and small bowel are associated with a low incidence of toxicity [43,89]. Figures 2 and 3 show a clinical example of a 75-year-old man with LAPC (ductal adenocarcinoma, grade 3, classification T4N0M0) treated with surgery (choledocho-duodeno anastomosis), chemotherapy (FOLFIRINOX, 6 cycles), fiducial placement (LumiCoil), and stereotactic radiotherapy (SBRT, 40 Gy/5 fractions).

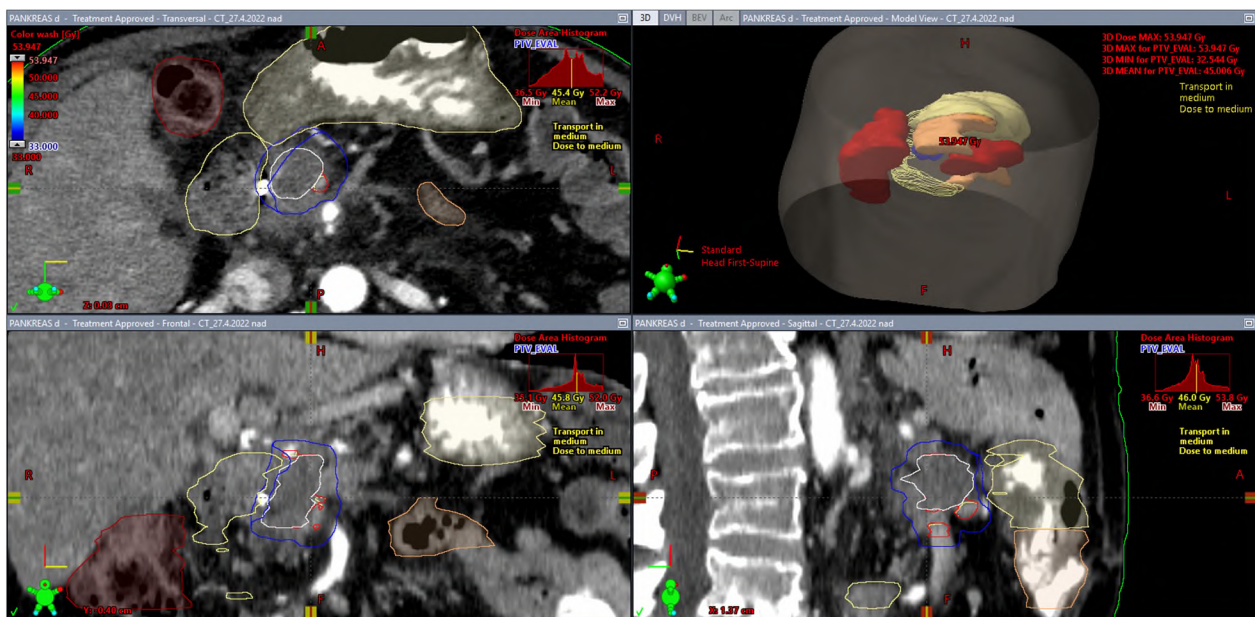


Figure 2. Planning volumes and risk structures. The tumor (GTV, white) and nearby vessels (TVI, red) are contoured. The sum of GTV and TVI forms CTV. A 5 mm expansion of the CTV makes planning target volume (PTV, blue). The main OARs are the duodenum (yellow), stomach (yellow), small bowel (light brown), and large bowel (dark brown). The evaluable PTV (PTV_EVAL, smaller blue volume) is PTV less GI structures with 3–5 mm margins. The fiducial marker is shown at the border of the GTV.

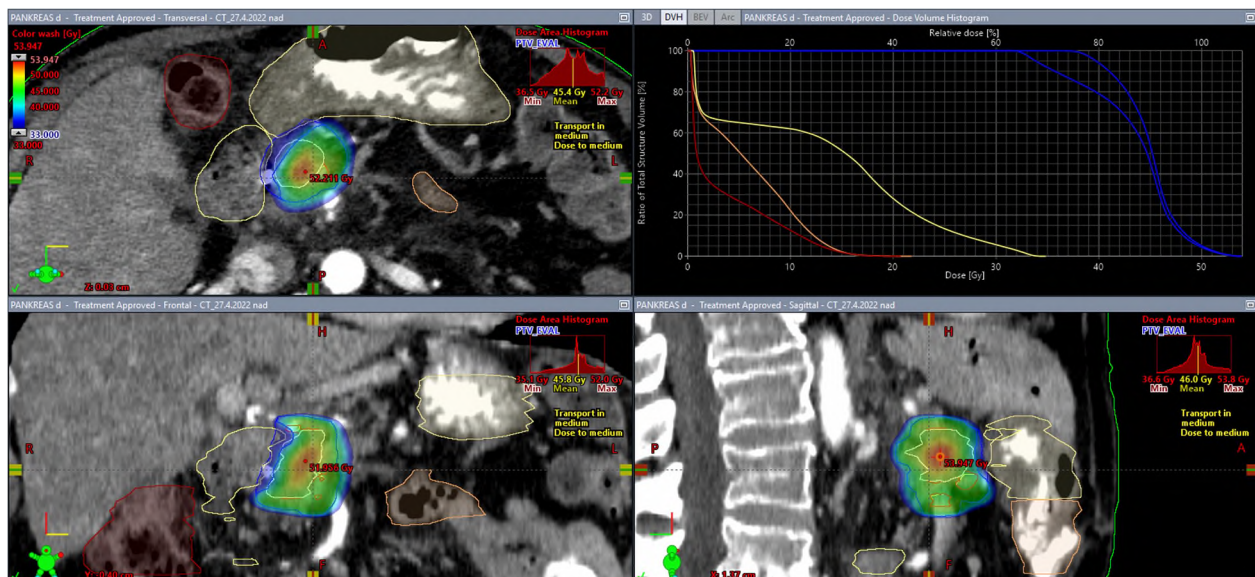


Figure 3. Dose coverage. PTV 38.03 cc (blue; near-maximum dose of 51.26 Gy; mean dose of 43.42 Gy; near-minimum dose of 32.9 Gy), PTV_EVAL 32.01 cc (blue; near-maximum dose of 51.49 Gy; mean dose of 45.01 Gy; near-minimum dose of 38.73 Gy), duodenum (yellow; maximum dose of 32.55 Gy), stomach (yellow; maximum dose of 21.50 Gy), small bowel (orange; maximum dose of 15.11 Gy), and large bowel (brown; maximum dose of 14.88 Gy). The compromise in dose coverage caused by the vicinity of the duodenum and stomach is displayed. The corresponding DVH is plotted in the upper-right corner. Near-maximum and near-minimum doses correspond to ICRU report 83 recommendations.

3.7. Dose Application and Constraints

As mentioned above, when planning and delivering a dose, we use all the technical options that are available for treatment with a linear accelerator in combination with a CT device.

The dose is calculated in the Varian Eclipse planning system with the Acuros XB (AXB) calculation algorithm and correction for heterogeneity. We use a photon beam of two compatible Varian TrueBeam STX ver. 2.7 linear accelerators to apply the dose. To accelerate dose application, these devices use radiation beams without homogenizing filters (FFF, Flattening Filter Free Beams) with high dose rates (1400 MU/minute for a 6 MV FFF beam and 2400 MU/minute for a 10 MV FFF beam) [23]. VMAT (volumetric arc therapy) technology also increases time savings. A typical treatment plan consists of three partial VMAT arcs [22].

Daily correction of the patient's position before the actual irradiation is performed directly on the radiation table using an integrated imaging system (CBCT, CT with a conical beam of radiation) combined with a radiation table with six degrees of freedom (Perfect Pitch 6-DoF Couch by Varian). The CBCT image can be combined with kV images showing the established localization clips. If their position goes outside the set limits during the treatment, the radiation beam is automatically stopped, and the localization process is repeated [20].

To ensure radiation safety, each plan is verified before the treatment by gamma analysis according to a quality assurance (QA) protocol. The transit dose is also measured during the treatment.

When planning, one must distinguish areas where the application of high doses is relatively safe and where it is necessary not to exceed the constraints and reduce the dose. Strictly respected OAR limits ensure maximum safety and tolerance of treatment without the risk of significant side effects. The organs at risk in pancreatic SBRT are the stomach, duodenum, small and large bowel, spinal cord, liver, and kidneys. OARs must be contoured so that the dose can be evaluated using dose–volume histograms (DVH). In our daily clinical practice we use constraints published by Oar et al. in 2020 [26].

3.8. MR Linac-Based Approach

Another way to overcome the limitations caused by GI tract movements is daily online adaptive radiotherapy using new linear accelerators combined with magnetic resonance imaging (MR-linacs). This technology allows for direct visualization of the tumor and critical GI structures during irradiation, as well as allows the possibility of adapting the irradiation plan every day according to the current location of the tumor and the risk structures in the vicinity. Patients can be treated with guided breath hold or with gating on free breathing [90].

Rudra et al. [91] evaluated outcomes of inoperable pancreatic cancer patients treated using adaptive magnetic resonance imaging-guided radiation therapy (MRgRT) with and without dose escalation. There was a significant overall survival benefit of 71% at 2 years in the escalated and daily adapted arm versus 25% in the standard therapy patients. In addition, there was no grade 3 or higher toxicity in the escalated group, whereas three patients in the standard, non-adaptive group had grade 3 or higher toxicity. We are now waiting for the results of a prospective phase II multi-institution study (NCT03621644) evaluating 50 Gy in five fractions using MRgRT technology with daily plan adaptation.

This technology provides a platform for dose escalation in radiotherapy of pancreatic tumors without increasing the number of fractions.

4. Discussion

We do not intend for this article to be a meta-analysis or systematic review but seek to provide the reader with a basic overview of the current evidence on the indications for SBRT, with a focus on practical considerations, to assist in the development of SBRT planning and performing irradiation. Several topics remain to be discussed.

4.1. Dose and Toxicity

Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) with a high dose per fraction offers a more effective treatment with the potential to overcome radioresistance in pancreatic cancer, thereby improving local control. In addition, due to its short duration, SBRT favors sequential combination with chemotherapy. However, randomized evidence on dosing and fractionation is still lacking. Recent data suggest improved outcomes if higher radiation doses can be safely administered, although radiation tolerance of nearby stomach and bowel structures remains limiting.

As noted above, some authors using 25 Gy in a single fraction or 45 Gy in three fractions regimens have demonstrated higher toxicity in institutional studies. In a study by Pollom et al. [69], the 6-month and 12-month cumulative incidence of grade ≥ 3 gastrointestinal toxicity was 8.1% and 12.3% in the single fraction group and 5.6% in the multiple fraction group, respectively. There were also significantly fewer cases of grade ≥ 2 toxicity in the multifraction SBRT group ($p = 0.005$). Described toxicities included duodenal perforation, gastric or duodenal ulcer, sclerosis of the gallbladder, duodenal stricture, and upper gastrointestinal bleeding. Hoyer et al. [84] reported that after SBRT with a dose of 45 Gy in three fractions, 64% of patients had grade > 2 toxicity, including nausea and pain, and 23% developed severe mucositis or ulceration of the stomach or duodenum, including one patient who required surgery for perforation.

In contrast, doses up to 50 Gy in five fractions per PTV have been used in a number of studies with acceptable toxicity. For example, Pollom et al. [69] used a median dose of 33 Gy (range 25–45 Gy) in five fractions in the multifraction arm; Song et al. [54] used 45 Gy (35–50 Gy) in five fractions (3–8 fractions); Lin et al. [58] prescribed doses in the range of 35–45 Gy with a daily fraction of 7–9 Gy; and Su et al. [86] administered a dose of 30–36 Gy in three fractions or 40–48 Gy in four fractions. No severe grade 3 toxicity was observed in these studies.

Arcelli et al. (2020) [92] aimed to compare two cohorts of LAPC patients treated with SBRT + CHT vs. CRT + CHT in terms of LC, PFS, OS, and toxicity. No statistically significant differences in terms of acute and late toxicity, PFS, or OS were noted between the two cohorts. Only one case (2.5%) of gastrointestinal bleeding was reported 9 months after SBRT. This study showed no significant differences between SBRT and CRT in terms of OS. This difference could be due to the relatively low BED (biological equivalent dose) administered in the SBRT cohort.

In addition to 90-day perioperative toxicity, a recent study by Hill et al. [93] describes long-term outcomes in a group of patients who underwent subsequent surgical resection after receiving neoadjuvant chemotherapy alone or neoadjuvant chemotherapy followed by SBRT. Doses of 33 Gy (10–15% heterogeneity allowed) were administered in five fractions on five consecutive working days. Negative margins ($p = 0.001$), negative nodules ($p = 0.001$), and pathological complete response ($p = 0.02$) were more frequently achieved with the SBRT regimen. Perioperative morbidity of grade 3 or higher was not significantly different between the two cohorts ($p = 0.81$).

4.2. Pain Relief

Patients with locally advanced ductal adenocarcinoma of the pancreas often experience severe pain. Pain relief can be achieved with CRT or SBRT, and studies [33,56,57] suggest that SBRT has a better effect and lower toxicity than standard CRT.

A recent systematic review by Buwenge et al. (2020) [94] analyzed 19 papers reporting pain relief after SBRT. The rate of analgesic reduction or discontinuation ranged between 40 and 100% (median 60.3%) in six studies. The pooled rate was 71.5%. The rate of partial plus complete pain response ranged between 44.4 and 100% (median 78.6%) in nine studies. The pooled rate was 78.3%. The analysis also showed a highly significant positive effect of higher EQD2 (equivalent dose at 2 Gy per fraction) on pain relief. In contrast, the only study in which cases of gastric perforation were reported was that in which the highest doses of SBRT were administered. The result of this analysis indicates that for palliative

intent, very high doses of SBRT may have a detrimental effect, whereas intermediate doses appear to be more effective than low doses.

4.3. MR Linac-Based Radiotherapy

The studies described above suggest that SBRT is associated with improved clinical efficacy and toxicity profiles compared to conventional radiotherapy techniques. Further dose escalation to the tumor is limited by poor soft tissue visualization on computed tomography imaging during radiation planning and treatment delivery. Magnetic resonance guided tomography (MRgRT) techniques [95] have been introduced to improve the quality of imaging and allow for treatment plan adaptation and reoptimization prior to administration of each fraction. Stereotactic MR-guided adaptive radiotherapy (SMART) is a technique combining X-ray beam delivery, daily adaptive treatment planning, and gating/tracking capability using continuous cine MR images. It is expected to constitute the gold standard for future treatment of not only pancreatic cancer but also cancer at many other sites [96,97].

In a non-randomized study, Heerkens et al. [98] evaluated the feasibility of MR guidance with SBRT as safe, with no cases of grade ≥ 3 acute or late toxicity. Rudra et al. [99] investigated the use of MRgRT with standard and high-dose SBRT and demonstrated that dose escalation in PDAC treatment is feasible. Patients treated with the high dose (40–52 Gy) had a significantly higher survival rate than those in the standard-dose group (30–35 Gy). There was no incidence of severe toxicity in the higher-dose group, with all cases of grade ≥ 3 gastrointestinal toxicity reported in the standard-dose group. A study by Luterstein et al. [100] yielded similar results. A patient with clinical stage III LAPC was irradiated with a high BED dose of 72 Gy after chemotherapy and achieved LC 16 months after irradiation without significant side effects or toxicity. In addition, a multi-institutional study by the American Society for Radiation Oncology suggested that adaptive regimens that allow for safe delivery of BED > 70 Gy may achieve higher OS rates than BED < 70 Gy without increasing toxicity [91].

A recent prospective study by Michalet et al. [101] demonstrated the dosimetric benefit of MR-guided radiotherapy for pancreatic tumors. Thirty patients were treated with a mean dose of 50 Gy. No patient experienced grade > 2 acute toxicity. The most common grade 1–2 toxicities were asthenia, abdominal pain, and nausea. With a median follow-up of 9.7 months, the median OS, 6-month OS, and 1-year OS were 89%, 75%, and 75%, respectively. SMART treatment for pancreatic cancer is feasible without limiting toxicity. Daily adaptation demonstrated benefit in terms of tumor coverage and OAR savings.

5. Conclusions

New evidence suggests that SBRT plays an important role in the treatment of PC. Unlike conventional radiotherapy, which has no potential to further improve the overall survival of patients with localized pancreatic cancer, SBRT offers several benefits, including higher BED (biological equivalent dose), reduced volume of irradiated healthy tissue, and shortened overall treatment time. Studies published to date show that the combination of SBRT with new chemotherapy regimens has a significant potential to shift patient survival from months to years. The next step will probably be the widespread use of linear accelerators in combination with magnetic resonance—MR-linacs.

Approximately half of all patients with PC will subsequently experience locoregional recurrence. Clinical trials exploring new treatment paradigms for PC including stereotactic body radiation therapy are recommended by international consensus guidelines. Ongoing studies using SBRT in the therapy of pancreatic cancer are listed in Table 3.

Table 3. Ongoing studies using SBRT in the therapy of pancreatic cancer.

ClinicalTrials.gov Identifier	Study Title	Study Phase	Patients	Estimated Study Completion Date	Primary Outcome Measures	Secondary Outcome Measures	Study Arms
NCT03563248	A Randomized Phase 2 Study of Losartan and Nivolumab in Combination With FOLFIRINOX and SBRT in Localized Pancreatic Cancer	2	160	31 December 2025	Proportion of participants with R0 resection	Progression-free survival Overall survival Pathologic complete response Number of participants with treatment related serious adverse events	Experimental: FOLFIRINOX + Losartan:SBRT + Losartan:Surgery FOLFIRINOX + Losartan:SBRT + Nivolumab + Losartan:Surgery FOLFIRINOX × 8:SBRT + Nivolumab:Surgery Comparator: FOLFIRINOX: SBRT: Surgery
NCT02128100	The Effect of FOLFIRINOX and Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced, Non-Resectable Pancreatic Cancer	2	28	May 2025	Number of Participants with Adverse Event(s) as a Measure of Safety and Tolerability	Overall Response Rate for Participants	Experimental: FOLFIRINOX with SBRT
NCT04089150	MASTERPLAN: A Randomised Phase II Study of MFOLFIRINOX And Stereotactic Radiotherapy (SBRT) for Pancreatic Cancer With High Risk and Locally Advanced Disease	2	120	30 August 2023	Locoregional control Rate LRR	Safety (NCI CTCAE v5.0), Surgical morbidity / mortality, Radiological response rates, Progression Free Survival, Pathological response rates, Surgical resection rates, R0 of Life, Deterioration-Free Survival, Overall survival	Experimental: Option 1: mFOLFIRINOX (6 cycles) Option 2: gemcitabine + nab-paclitaxel (3 cycles) Stereotactic Radiotherapy (SBRT) Comparator: Option 1: mFOLFIRINOX (6 cycles) Option 2: gemcitabine + nab-paclitaxel (3 cycles)
NCT03777462	Comparisons of Different Neoadjuvant Chemotherapy Regimens With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Study Protocol of a Prospective, Randomized Phase II Trial	2	150	31 December 2022	Overall time (Time Frame: From date of randomization until the date of death from any cause, whichever came first)	Disease free time (Time Frame: From date of randomization until the date of first documented progression or metastasis)	Experimental: Neoadjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel with SBRT Comparator: Neoadjuvant S-1 plus nab-paclitaxel with SBRT Neoadjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel

Table 3. Cont.

ClinicalTrials.gov Identifier	Study Title	Study Phase	Patients	Estimated Study Completion Date	Primary Outcome Measures	Secondary Outcome Measures	Study Arms
NCT04698915	GRECO-2: A Randomized, Phase 2b Study of GC4711 in Combination With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Unresectable or Borderline Resectable Nonmetastatic Pancreatic Cancer	2	160	October 2027	Median Overall Survival after SBRT completion	Median Progression Free Survival after SBRT Completion per RESIST 1.1	Experimental: Drug GC4711 + SBRT Comparator: Placebo + SBRT
NCT05114213	MR-Guided Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Primary Tumor for Pain Control in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (mPDAC)—a Randomized, Controlled Clinical Study		92	May 2024	Mean cumulative pain index	Number of biliary complications, Malnutrition, Treatment toxicity, Death from any cause	Experimental: Standard of care chemotherapy + SBRT Comparator: Standard of care chemotherapy
NCT03492671	A Phase II Trial of Pre-operative Chemotherapy (With Gemcitabine and Nab-paclitaxel) and Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Surgery and Chemotherapy in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma	2	30	30 September 2024	Curative Intent Resection (R0) rate	Disease Free Survival Rate Overall Survival Rate	Experimental: Chemotherapy (Gemcitabine + nab-paclitaxel) and SBRT
NCT05116917	Nivolumab, Ipilimumab and Radiation in Combination With Influenza Vaccine in Patients With Pancreatic Cancer (INFLUENCE)		30	1 December 2024	Objective response rate (ORR)	Duration of response (DoR), Disease control rate (DCR), Progression free survival (PFS), Overall survival (OS), EORTC QLQ-C30, Treatment-related adverse events as assessed by CTCAE v5.0	Experimental: Nivolumab + Ipilimumab + Influenza vaccine + SBRT

Table 3. Cont.

ClinicalTrials.gov Identifier	Study Title	Study Phase	Patients	Estimated Study Completion Date	Primary Outcome Measures	Secondary Outcome Measures	Study Arms
NCT04331041	Phase II Study of Stereotactic Body Radiotherapy and Focal Adhesion Kinase Inhibitor in Advanced Pancreas Adenocarcinoma	2	42	31 July 2025	Progression-free survival (PFS)	Safety and toxicity profile of the regimen as measured by incidence of acute and late adverse events, Overall survival, Distant metastasis progression-free survival, Objective response rate	Experimental: MR-guided SBRT + Defactinib Comparator: MR-guided SBRT
NCT03991962	Phase II Study to Evaluate Modified Folfirinox and Stereotactic Body Radiation Therapy in Non-metastatic Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma	2	28	1 February 2023	Progression Free Survival	Radiographic Response, Rates of Recurrence, Rates of grade 3 or greater gastrointestinal toxicity, Overall Survival	Experimental: mFOLFIRINOX followed by SBRT
NCT03073785	A Randomized Phase II Study of the Efficacy and Safety of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy and 5FU or Capecitabine With and Without Zometa in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma	2	44	December 2022	Local control at 4, 8 and 12 months	Maximum tolerated dose of zoledronic acid, Local failure-free survival, Overall survival, Surgical complete resection, Pathologic response for patients who undergo resection, The change of tumor size after SBRT, The change of max and average SUV after SBRT, Tumor and organ motion	Experimental: Zoledronic acid, chemotherapy, radiation therapy Comparator: Chemotherapy, radiation therapy
NCT04090463	A Phase II Study of Primary Chemotherapy, Stereotactic Body Radiation Therapy, and Intraoperative Radiation Therapy in Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma	2	100	30 December 2027	Disease-specific survival	Progression-free survival, Number of participants with treatment-related adverse events as assessed by CTCAE v4.0, Rate of margin-free surgery, Rate of surgical complications, Resection rate	Experimental: IORT group

Table 3. Cont.

ClinicalTrials.gov Identifier	Study Title	Study Phase	Patients	Estimated Study Completion Date	Primary Outcome Measures	Secondary Outcome Measures	Study Arms
NCT04789486	Nano-SMART: An Adaptive Phase I-II Trial of AGuIX	1–2	100	10 September 2024	Maximum tolerated dose (MTD) Phase 1, Compare Local Control at 12 months of Maximum tolerated dose MTD—Phase 2	Progression-free survival (PFS), Overall Response Rate (ORR) at Maximum tolerated dose (MTD), Serious Adverse Events at 90 Days and 12 months, Tumor Changes, Compare disease-specific survival, Compare R0 resection rate, Compare overall survival, Quality of Life (QoL)	Experimental: AGUIX + SMART Phase 1 Experimental: AGUIX + SMART Phase 2 Experimental: SMART Phase 2
	Gadolinium-based Nanoparticles With Stereotactic Magnetic Resonance-guided Adaptive Radiation Therapy for Centrally Located Lung Tumors and Locally Advanced Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma						
NCT04986930	Randomized Phase 2 Study of mFOLFIRINOX With or Without Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma	2	92	14 August 2024	1-year progression-free survival rate	Overall survival, Progression-free survival, Overall response rates, Adverse events, Surgical resection rate	Experimental: SBRT+mFOLFIRINOX Comparator: mFOLFIRINOX
	Phase II Study to Assess the Interest of a Sequential Treatment With Gemcitabine/Nab-paclitaxel (GEMBRAX) and Then FOLFIRINOX Followed by Stereotactic Magnetic Resonance-guided Adaptive Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer						
NCT04570943		2	103	October 2026	Rate of non-progression at 4 months, Acute gastrointestinal non-toxicity rate	Assessment of adverse events due to CHT and RT, Progression-free Survival (PFS), Overall Survival (OS), Resection rate, Healthy margin resection rate (R0), Prognostic impact of CA 19-9 changes on survival, Quality of life, Correlation of PTV coverage and dose received by the GTV with PFS and OS, Correlation of the dose received by organs at risk with the appearance of GI toxicities	Experimental: Gabrinox followed by stereotactic radiotherapy

Table 3. Cont.

ClinicalTrials.gov Identifier	Study Title	Study Phase	Patients	Estimated Study Completion Date	Primary Outcome Measures	Secondary Outcome Measures	Study Arms
NCT04390399	Open-label, Randomized, Comparative Phase 2 Study of Combination Immunotherapy Plus Standard-of-care Chemotherapy Versus Standard-of-care Chemotherapy for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer	2	328	30 September 2024	Progression Free Survival (PFS)	Objective response rate (ORR), Complete response (CR) rate, and Disease Control Rate (DCR), Overall Survival (OS), Quality of Life (QoL)	Experimental: SBRT + cyclophosphamide + gemcitabine + nab-paclitaxel + aldoxorubicin HCl + N-803 SBRT + cyclophosphamide + gemcitabine + nab-paclitaxel+ aldoxorubicin HCl + N-803 + PD-L1 t-haNK Comparator: SBRT + gemcitabine + nab-paclitaxel Experimental: SBRT + cyclophosphamide + gemcitabine + nab-paclitaxel+ aldoxorubicin HCl + N-803 + PD-L1 t-haNK SBRT + cyclophosphamide + gemcitabine + nab-paclitaxel + aldoxorubicin + N-803 + PD-L1 t-haNK Comparator: Irinotecan liposome + 5-FU/leucovorin
NCT04247165	LAPTOP: Phase 1/2 Study in Locally Advanced Pancreatic Cancer to Assess Safety and Potential Efficacy of Dual Checkpoint Inhibition in Combination With Gemcitabine and Nab-paclitaxel Followed by Immune-chemoradiation.	1–2	20	February 2024	Incidence of treatment-related AEs, SAEs, AEs leading to discontinuation, death, and laboratory abnormalities	Median PFS, OS, Objective Response Rate (ORR), Rate of downstaging to surgical resection	Experimental: Gemcitabine + Nab-paclitaxel + Ipilimumab + SBRT
NCT03767582	A Phase I/II Trial of Combination Immunotherapy With Nivolumab and a CCR2/CCR5 Dual Antagonist (BMS-813160) With or Without GVAX Following Radiotherapy and Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinomas (PDACs).	1–2	30	March 2023	Number of Participants experiencing study drug-related toxicities, Percentage of participants treated with immunotherapy who achieve an immune response	Overall survival (OS), Metastasis free survival (MFS), Local progression free survival (LPFS), Surgical Resectability Rate, Pathological Response Rate, Change in Quality of life score	Experimental: Phase I GVAX/Nivolumab/CCR2/CCR5 dual antagonist Phase II Arm A: Nivolumab/CCR2/CCR5 dual antagonist Arm B: Nivolumab/GVAX/CCR2/CCR5 dual antagonist

Author Contributions: Conceptualization, P.B., M.S. and J.T.; methodology, P.B., T.K., M.S. and R.N.; resources, P.P., M.D., M.E., I.N. and P.B.; writing—original draft preparation, P.B., J.T., R.N. and T.P.; writing—review and editing, T.K., T.P., M.V. and M.S.; visualization, T.P., M.V., M.D. and M.E.; supervision, T.K. and P.B.; project administration, P.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic—Conceptual development of a research organization (MMCI, 00209805) and grant AZV no. 19-00354, as well as by the LRI projects CZECRIN (no. LM2018128) and BBMRI-CZ (no. LM2018125).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* **2020**, *70*, 7–30. [CrossRef]
2. Hammel, P.; Huguet, F.F.; Van Laethem, J.-L.; Goldstein, D.D.; Glimelius, B.; Artru, P.P.; Borbath, I.; Bouché, O.; Shannon, J.J.; André, T.; et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2016**, *315*, 1844–1853. [CrossRef]
3. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* **2019**, *69*, 7–34. [CrossRef]
4. Rahib, L.; Smith, B.D.; Aizenberg, R.; Rosenzweig, A.B.; Fleshman, J.M.; Matrisian, L.M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* **2014**, *74*, 2913–2921. [CrossRef] [PubMed]
5. Chakraborty, S.; Singh, S. Surgical resection improves survival in pancreatic cancer patients without vascular invasion—A population based study. *Ann. Gastroenterol.* **2013**, *26*, 346–352. [PubMed]
6. Wolrab, D.; Jirásko, R.; Cífková, E.; Höring, M.; Mei, D.; Chocholoušková, M.; Peterka, O.; Idkowiak, J.; Hrnčiarová, T.; Kuchař, L.; et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 124. [CrossRef] [PubMed]
7. Heestand, G.M.; Murphy, J.D.; Lowy, A.M. Approach to Patients With Pancreatic Cancer Without Detectable Metastases. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 1770–1778. [CrossRef] [PubMed]
8. Toesca, D.A.; Koong, A.J.; Poultides, G.A.; Visser, B.C.; Haraldsdottir, S.; Koong, A.C.; Chang, D.T. Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2018**, *100*, 1155–1174. [CrossRef]
9. Katz, M.H.; Pisters, P.W.; Evans, D.B.; Sun, C.C.; Lee, J.E.; Fleming, J.B.; Vauthey, N.J.; Abdalla, E.K.; Crane, C.H.; Wolff, R.A.; et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: The Importance of This Emerging Stage of Disease. *J. Am. Coll. Surg.* **2008**, *206*, 833–846. [CrossRef]
10. Winter, J.M.; Cameron, J.L.; Campbell, K.A.; Arnold, M.A.; Chang, D.C.; Coleman, J.; Hodgins, M.B.; Sauter, P.K.; Hruban, R.H.; Riall, T.S.; et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. *J. Gastrointest. Surg.* **2006**, *10*, 1199–1211. [CrossRef]
11. Kaufmann, B.; Hartmann, D.; D’Haese, J.G.; Stupakov, P.; Radenkovic, D.; Gloor, B.; Friess, H. Neoadjuvant Treatment for Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Dig. Surg.* **2019**, *36*, 455–461. [CrossRef] [PubMed]
12. Janssen, Q.P.; O’Reilly, E.M.; Van Eijck, C.H.J.; Koerkamp, B.G. Neoadjuvant Treatment in Patients With Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 41. [CrossRef]
13. Conroy, T.; Desseigne, F.; Ychou, M.; Bouché, O.; Guimbaud, R.; Bécouarn, Y.; Adenis, A.; Raoul, J.-L.; Gourgou-Bourgade, S.; De La Fouchardière, C.; et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1817–1825. [CrossRef]
14. Von Hoff, D.D.; Ervin, T.; Arena, F.P.; Chiorean, E.G.; Infante, J.; Moore, M.; Seay, T.; Tjulandin, S.A.; Ma, W.W.; Saleh, M.N.; et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 1691–1703. [CrossRef]
15. Seufferlein, T.; Hammel, P.; Delperio, J.R.; Macarulla, T.; Pfeiffer, P.; Prager, G.W.; Reni, M.; Falconi, M.; Philip, P.A.; Van Cutsem, E. Optimizing the management of locally advanced pancreatic cancer with a focus on induction chemotherapy: Expert opinion based on a review of current evidence. *Cancer Treat. Rev.* **2019**, *77*, 1–10. [CrossRef] [PubMed]
16. Chauffert, B.; Mornex, F.; Bonnetain, F.; Rougier, P.; Mariette, C.; Bouché, O.; Bosset, J.F.; Aparicio, T.; Mineur, L.; Azzedine, A.; et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann. Oncol.* **2008**, *19*, 1592–1599. [CrossRef] [PubMed]

17. Loehrer, P.J.; Feng, Y.; Cardenes, H.; Wagner, L.; Brell, J.M.; Cella, D.; Flynn, P.; Ramanathan, R.K.; Crane, C.H.; Alberts, S.R.; et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 4105–4112. [CrossRef]
18. Mukherjee, S.; Hurt, C.N.; Bridgewater, J.; Falk, S.; Cummins, S.; Wasan, H.; Crosby, T.; Jephcott, C.; Roy, R.; Radhakrishna, G.; et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): A multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **2013**, *14*, 317–326. [CrossRef]
19. Moningi, S.; Jaoude, J.A.; Kouzy, R.; Lin, D.; Nguyen, N.D.; Garcia, C.J.G.; Phan, J.L.; Avila, S.; Smani, D.; Cazacu, I.M.; et al. Impact of Fiducial Marker Placement Before Stereotactic Body Radiation Therapy on Clinical Outcomes in Patients With Pancreatic Cancer. *Adv. Radiat. Oncol.* **2020**, *6*, 100621. [CrossRef]
20. Shepherd, J.; Srinivasan, K.; Mohammadi, M. Applications of linac-mounted kilovoltage Cone-beam Computed Tomography in modern radiation therapy: A review. *Pol. J. Radiol.* **2014**, *79*, 181–193. [CrossRef]
21. Zeng, C.; Li, X.; Lu, W.; Reynold, M.; Gewanter, R.M.; Cuaron, J.J.; Yorke, E.; Li, T. Accuracy and efficiency of respiratory gating comparable to deep inspiration breath hold for pancreatic cancer treatment. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **2021**, *22*, 218–225. [CrossRef] [PubMed]
22. Otto, K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med. Phys.* **2008**, *35*, 310–317. [CrossRef] [PubMed]
23. Paliwal, B.R.; Yan, Y.; Yadav, P.; Bassetti, M.; Du, K.; Sáenz, D.; Harari, P. Dosimetric differences in flattened and flattening filter-free beam treatment plans. *J. Med. Phys.* **2016**, *41*, 92–99. [CrossRef] [PubMed]
24. Schmidhalter, D.; Fix, M.K.; Wyss, M.; Schaer, N.; Munro, P.; Scheib, S.; Kunz, P.; Manser, P. Evaluation of a new six degrees of freedom couch for radiation therapy. *Med. Phys.* **2013**, *40*, 111710. [CrossRef] [PubMed]
25. Ghaly, M.; Gogineni, E.; Saif, M.W. The Evolving Field of Stereotactic Body Radiation Therapy in Pancreatic Cancer. *Pancreas—Open J.* **2019**, *3*, 9–14. [CrossRef] [PubMed]
26. Oar, A.; Lee, M.; Le, H.; Hruby, G.; Dalfsen, R.; Pryor, D.; Lee, D.; Chu, J.; Holloway, L.; Briggs, A.; et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) and Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Guidelines for Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Pract. Radiat. Oncol.* **2020**, *10*, e136–e146. [CrossRef] [PubMed]
27. Jung, J.; Yoon, S.M.; Park, J.-H.; Seo, D.-W.; Lee, S.S.; Kim, M.-H.; Lee, S.K.; Park, D.H.; Song, T.J.; Ryoo, B.-Y.; et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0214970. [CrossRef] [PubMed]
28. Mahadevan, A.; Jain, S.; Goldstein, M.; Miksad, R.; Pleskow, D.; Sawhney, M.; Brennan, D.; Callery, M.; Vollmer, C. Stereotactic Body Radiotherapy and Gemcitabine for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2010**, *78*, 735–742. [CrossRef] [PubMed]
29. Polistina, F.; Costantin, G.; Casamassima, F.; Francescon, P.; Guglielmi, R.; Panizzoni, G.; Febbraro, A.; Ambrosino, G. Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Multimodal Treatment Using Neoadjuvant Chemoradiotherapy (Gemcitabine Plus Stereotactic Radiosurgery) and Subsequent Surgical Exploration. *Ann. Surg. Oncol.* **2010**, *17*, 2092–2101. [CrossRef] [PubMed]
30. Gurka, M.K.; Collins, S.P.; Slack, R.; Tse, G.; Charabaty, A.; Ley, L.; Berzcel, L.; Lei, S.; Suy, S.; Haddad, N.; et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: A pilot trial demonstrating safety. *Radiat. Oncol.* **2013**, *8*, 44. [CrossRef] [PubMed]
31. Koong, A.C.; Le, Q.T.; Ho, A.; Fong, B.; Fisher, G.; Cho, C.; Ford, J.; Poen, J.; Gibbs, I.C.; Mehta, V.K.; et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2004**, *58*, 1017–1021. [CrossRef] [PubMed]
32. Chang, D.T.; Schellenberg, D.; Shen, J.; Kim, J.; Goodman, K.A.; Fisher, G.A.; Ford, J.M.; Dessert, T.; Quon, A.; Koong, A.C. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* **2009**, *115*, 665–672. [CrossRef] [PubMed]
33. Herman, J.M.; Chang, D.T.; Goodman, K.A.; Dholakia, A.S.; Raman, S.P.; Hacker-Prietz, A.; Iacobuzio-Donahue, C.A.; Rn, M.E.G.; Pawlik, T.M.; Ba, J.S.P.; et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* **2015**, *121*, 1128–1137. [CrossRef] [PubMed]
34. Park, J.; Hajj, C.; Reynold, M.; Shi, W.; Zhang, Z.; Cuaron, J.J.; Crane, C.H.; O'Reilly, E.M.; Lowery, M.; Yu, K.H.; et al. Stereotactic body radiation vs. intensity-modulated radiation for unresectable pancreatic cancer. *Acta Oncol.* **2017**, *56*, 1746–1753. [CrossRef] [PubMed]
35. Ryan, J.F.; Rosati, L.M.; Groot, V.P.; Le, D.T.; Zheng, L.; Laheru, D.A.; Shin, E.J.; Jackson, J.; Moore, J.; Narang, A.K.; et al. Stereotactic body radiation therapy for palliative management of pancreatic adenocarcinoma in elderly and medically inoperable patients. *Oncotarget* **2018**, *9*, 16427–16436. [CrossRef] [PubMed]
36. Shen, Z.-T.; Zhou, H.; Li, A.-M.; Ji, X.-Q.; Jiang, C.-C.; Yuan, X.; Li, B.; Zhu, X.-X.; Huang, G.-C. Clinical outcomes and prognostic factors of stereotactic body radiation therapy combined with gemcitabine plus capecitabine for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2020**, *146*, 417–428. [CrossRef]
37. Chhabra, A.; Kaiser, A.; Regine, W.F.; Chuong, M.D. The expanding role of stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer: A review of the literature. *Transl. Cancer Res.* **2015**, *4*, 659–670. [CrossRef]
38. Chapman, B.C.; Gleisner, A.; Rigg, D.; Meguid, C.; Goodman, K.; Brauer, B.; Gajdos, C.; Schulick, R.D.; Edil, B.H.; McCarter, M.D. Perioperative outcomes and survival following neoadjuvant stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in pancreatic adenocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* **2018**, *117*, 1073–1083. [CrossRef]
39. de Geus, S.W.L.; Eskander, M.F.; Kasumova, G.G.; Ng, S.C.; Kent, T.S.; Mancias, J.D.; Callery, M.P.; Mahadevan, A.; Tseng, J.F. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer* **2017**, *123*, 4158–4167. [CrossRef]

40. Zhong, J.; Patel, K.; Switchenko, J.; Cassidy, R.; Hall, W.A.; Gillespie, T.; Patel, P.R.; Kooby, D.; Landry, J. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer* **2017**, *123*, 3486–3493. [CrossRef]
41. Tchelebi, L.T.; Lehrer, E.J.; Trifiletti, D.M.; Do, N.K.S.; Gusani, N.J.; Crane, C.H.; Zaorsky, N.G. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer* **2020**, *126*, 2120–2131. [CrossRef]
42. Moningi, S.; Marciscano, A.E.; Rosati, L.M.; Ng, S.K.; Forbang, R.T.; Jackson, J.; Chang, D.T.; Koong, A.C.; Herman, J.M. Stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer: The new frontier. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2014**, *14*, 1461–1475. [CrossRef] [PubMed]
43. Mellon, E.A.; Hoffe, S.E.; Springett, G.M.; Frakes, J.M.; Strom, T.J.; Hodul, P.J.; Malafa, M.P.; Chuong, M.D.; Shridhar, R. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol.* **2015**, *54*, 979–985. [CrossRef] [PubMed]
44. Hill, C.S.; Rosati, L.; Wang, H.; Tsai, H.-L.; He, J.; Hacker-Prietz, A.; Laheru, D.A.; Zheng, L.; Sehgal, S.; Bernard, V.; et al. Multiagent Chemotherapy and Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Prospective Nonrandomized Controlled Trial. *Pract. Radiat. Oncol.* **2022**, *16*. [CrossRef]
45. Chuong, M.D.; Springett, G.M.; Freilich, J.M.; Park, C.K.; Weber, J.M.; Mellon, E.A.; Hodul, P.J.; Malafa, M.P.; Meredith, K.L.; Hoffe, S.E.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer Is Effective and Well Tolerated. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2013**, *86*, 516–522. [CrossRef]
46. Moningi, S.; Dholakia, A.S.; Raman, S.P.; Blackford, A.; Cameron, J.L.; Le, D.T.; De Jesus-Acosta, A.M.C.; Hacker-Prietz, A.; Rosati, L.M.; Assadi, R.K.; et al. The Role of Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. *Ann. Surg. Oncol.* **2015**, *22*, 2352–2358. [CrossRef] [PubMed]
47. Rajagopalan, M.S.; Heron, D.E.; Wegner, R.E.; Zeh, H.J.; Bahary, N.; Krasinskas, A.M.; Lembersky, B.; Brand, R.; Moser, A.J.; Quinn, A.E.; et al. Pathologic response with neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally-advanced pancreatic cancer. *Radiat. Oncol.* **2013**, *8*, 254. [CrossRef] [PubMed]
48. He, J.; Moningi, S.; Blair, A.; Zaki, A.; Laheru, D.A.; Cameron, J.L.; Pawlik, T.M.; Weiss, M.J.; Wolfgang, C.L.; Herman, J.M. Surgical outcomes of patients with pancreatic cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 341. [CrossRef]
49. Verbeke, C.S.; Gladhaug, I.P. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *Br. J. Surg.* **2012**, *99*, 1036–1049. [CrossRef]
50. Cloyd, J.M.; Chen, H.-C.; Wang, X.; Tzeng, C.-W.D.; Kim, M.P.; Aloia, T.A.; Vauthey, J.-N.; Lee, J.E.; Katz, M.H. Chemotherapy Versus Chemoradiation as Preoperative Therapy for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Propensity Score Adjusted Analysis. *Pancreas* **2019**, *48*, 216–222. [CrossRef] [PubMed]
51. Mahadevan, A.; Miksad, R.; Goldstein, M.; Sullivan, R.; Bullock, A.; Buchbinder, E.; Pleskow, D.; Sawhney, M.; Kent, T.; Vollmer, C.; et al. Induction Gemcitabine and Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Nonmetastatic Pancreas Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2011**, *81*, e615–e622. [CrossRef]
52. Zhang, Y.; Zhu, X.; Liu, R.; Wang, X.; Sun, G.; Song, J.; Lu, J.; Zhang, H. Combination of Pre-Treatment DWI-Signal Intensity and S-1 Treatment: A Predictor of Survival in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Stereotactic Body Radiation Therapy and Sequential S-1. *Transl. Oncol.* **2018**, *11*, 399–405. [CrossRef] [PubMed]
53. Kim, L.; Nguyen, N.; Singhal, N.; Phan, V.-A.; Iankov, I.; Le, H. Application of stereotactic body radiotherapy in advanced pancreatic cancers in Australia. *J. Med. Radiat. Sci.* **2019**, *66*, 54–61. [CrossRef] [PubMed]
54. Song, Y.; Yuan, Z.; Li, F.; Dong, Y.; Zhuang, H.; Wang, J.; Wang, P.; Chen, H. Analysis of clinical efficacy of CyberKnife® treatment for locally advanced pancreatic cancer. *OncoTargets Ther.* **2015**, *8*, 1427–1431. [CrossRef]
55. Frelove, R.; Walling, A.D. Pancreatic cancer: Diagnosis and management. *Am. Fam. Phys.* **2006**, *73*, 485–492.
56. Buwenge, M.; Macchia, G.; Arcelli, A.; Frakulli, R.; Fuccio, L.; Guerri, S.; Grassi, E.; Cammelli, S.; Cellini, F.; Morganti, A.G. Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: A systematic review on pain relief. *J. Pain Res.* **2018**, *11*, 2169–2178. [CrossRef]
57. Ebrahimi, G.; Rasch, C.R.N.; Van Tienhoven, G. Pain relief after a short course of palliative radiotherapy in pancreatic cancer, the Academic Medical Center (AMC) experience. *Acta Oncol.* **2018**, *57*, 697–700. [CrossRef]
58. Lin, J.-C.; Jen, Y.-M.; Li, M.-H.; Chao, H.-L.; Tsai, J.-T. Comparing outcomes of stereotactic body radiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *27*, 259–264. [CrossRef] [PubMed]
59. Goodman, B.D.; Mannina, E.M.; Althouse, S.K.; Maluccio, M.A.; Cárdenes, H.R. Long-term safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatic oligometastases. *Pract. Radiat. Oncol.* **2016**, *6*, 86–95. [CrossRef] [PubMed]
60. Kress, M.-A.S.; Collins, B.T.; Collins, S.; Dritschilo, A.; Gagnon, G.; Unger, K. Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases from Colorectal Cancer: Analysis of Safety, Feasibility, and Early Outcomes. *Front. Oncol.* **2012**, *2*, 8. [CrossRef] [PubMed]
61. Nielsen, K.; Van der Sluis, W.B.; Scheffer, H.J.; Meijerink, M.R.; Comans, E.F.I.; Slotman, B.J.; Meijer, S.; Van den Tol, M.P.; Haasbeek, C.J. A Stereotactic Ablative Radiotherapy to Treat Colorectal Liver Metastases: Ready for Prime-Time? *J. Liver* **2016**, *2*, 139. [CrossRef]

62. Oladeru, O.T.; Vaios, E.J.; Eyler, C.; Noe, B.N.; Del-Castillo, C.F.; Weekes, C.D.; Ferrone, C.; Lillemoe, K.D.; Qadan, M.; Parikh, A.; et al. Outcomes following liver SBRT for metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 418. [CrossRef]
63. Herman, J.M.; Hoffman, J.P.; Thayer, S.P.; Wolff, R.A. Management of the Primary Tumor and Limited Metastases in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **2015**, *13*, e29–e36. [CrossRef]
64. Tempero, M.A.; Malafa, M.P.; Al-Hawary, M. Pancreatic Adenocarcinoma. In *NCCN Guidelines*; Version 1; 2022. Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (accessed on 1 July 2022).
65. Versteijne, E.; van Dam, J.L.; Suker, M.; Janssen, Q.P.; Groothuis, K.; Akkermans-Vogelaar, J.M.; Besselink, M.G.; Bonsing, B.A.; Buijsen, J.; Busch, O.R.; et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, 1220–1230. [CrossRef]
66. Katz, M.H.G.; Shi, Q.; Meyers, J.P.; Herman, J.M.; Choung, M.; Wolpin, B.M.; Ahmad, S.; Marsh, R.D.W.; Schwartz, L.H.; Behr, S.; et al. Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 377. [CrossRef]
67. Jang, J.-Y.; Han, Y.; Lee, H.; Kim, S.-W.; Kwon, W.; Lee, K.-H.; Oh, D.-Y.; Chie, E.K.; Lee, J.M.; Heo, J.S.; et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann. Surg.* **2018**, *268*, 215–222. [CrossRef] [PubMed]
68. Motoi, F.; Kosuge, T.; Ueno, H.; Yamaue, H.; Satoi, S.; Sho, M.; Honda, G.; Matsumoto, I.; Wada, K.; Furuse, J.; et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2019**, *49*, 190–194. [CrossRef] [PubMed]
69. Pollom, E.L.; Alagappan, M.; von Eyben, R.; Kunz, P.L.; Fisher, G.A.; Ford, J.A.; Poultides, G.A.; Visser, B.C.; Norton, J.A.; Kamaya, A.; et al. Single- versus Multifraction Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma: Outcomes and Toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2014**, *90*, 918–925. [CrossRef] [PubMed]
70. Boone, B.A.; Steve, J.; Krasinskas, A.M.; Zureikat, A.H.; Lembersky, B.C.; Gibson, M.K.; Stoller, R.G.; Zeh, H.J.; Bahary, N. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* **2013**, *108*, 236–241. [CrossRef]
71. Gurka, M.K.; Kim, C.; He, A.R.; Charabaty, A.; Haddad, N.; Turocy, J.; Johnson, L.; Jackson, P.; Weiner, L.M.; Marshall, J.L.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Chemotherapy for Unresected Pancreatic Adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Oncol.* **2017**, *40*, 152–157. [CrossRef]
72. Goyal, K.; Einstein, D.; Ibarra, R.A.; Yao, M.; Kunos, C.; Ellis, R.; Brindle, J.; Singh, D.; Hardacre, J.; Zhang, Y.; et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Nonresectable Tumors of the Pancreas. *J. Surg. Res.* **2012**, *174*, 319–325. [CrossRef] [PubMed]
73. Sanders, M.K.; Moser, A.J.; Khalid, A.; Fasanella, K.E.; Zeh, H.J.; Burton, S.; McGrath, K. EUS-guided fiducial placement for stereotactic body radiotherapy in locally advanced and recurrent pancreatic cancer. *Gastrointest. Endosc.* **2010**, *71*, 1178–1184. [CrossRef] [PubMed]
74. Choi, J.-H.; Seo, D.-W.; Park, D.H.; Lee, S.K.; Kim, M.-H. Fiducial Placement for Stereotactic Body Radiation Therapy under Only Endoscopic Ultrasonography Guidance in Pancreatic and Hepatic Malignancy: Practical Feasibility and Safety. *Gut Liver* **2014**, *8*, 88–93. [CrossRef] [PubMed]
75. Pepin, E.; Olsen, L.; Badiyan, S.; Murad, F.; Mullady, D.; Wang-Gillam, A.; Linehan, D.; Parikh, P.; Olsen, J. Comparison of implanted fiducial markers and self-expandable metallic stents for pancreatic image guided radiation therapy localization. *Pract. Radiat. Oncol.* **2015**, *5*, e193–e199. [CrossRef] [PubMed]
76. Huguet, F.; Yorke, E.D.; Davidson, M.; Zhang, Z.; Jackson, A.; Mageras, G.S.; Wu, A.J.; Goodman, K.A. Modeling Pancreatic Tumor Motion Using 4-Dimensional Computed Tomography and Surrogate Markers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2015**, *91*, 579–587. [CrossRef]
77. Godfrey, D.J.; Patel, B.N.; Adamson, J.D.; Subashi, E.; Salama, J.K.; Palta, M. Triphasic contrast enhanced CT simulation with bolus tracking for pancreas SBRT target delineation. *Pract. Radiat. Oncol.* **2017**, *7*, e489–e497. [CrossRef]
78. Heerkens, H.D.; van Vulpen, M.; van den Berg, C.A.; Tijssen, R.H.; Crijns, S.P.; Molenaar, I.Q.; van Santvoort, H.C.; Reerink, O.; Meijer, G.J. MRI-based tumor motion characterization and gating schemes for radiation therapy of pancreatic cancer. *Radiother. Oncol.* **2014**, *111*, 252–257. [CrossRef]
79. Bussels, B.; Goethals, L.; Feron, M.; Bielen, D.; Dymarkowski, S.; Suetens, P.; Haustermans, K. Respiration-induced movement of the upper abdominal organs: A pitfall for the three-dimensional conformal radiation treatment of pancreatic cancer. *Radiother. Oncol.* **2003**, *68*, 69–74. [CrossRef]
80. Feng, M.; Balter, J.M.; Normolle, D.; Adusumilli, S.; Cao, Y.; Chenevert, T.L.; Ben-Josef, E. Characterization of Pancreatic Tumor Motion Using Cine MRI: Surrogates for Tumor Position Should Be Used With Caution. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2009**, *74*, 884–891. [CrossRef]
81. Katz, M.H.G.; Ou, F.S.; Herman, J.M.; Ahmad, S.A.; Wolpin, B.; Marsh, R.; Behr, S.; Shi, Q.; Chuong, M.; Schwartz, L.H.; et al. Alliance for clinical trials in oncology (ALLIANCE) trial A021501: Preoperative extended chemotherapy vs. chemotherapy plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *BMC Cancer* **2017**, *17*, 505. [CrossRef]
82. Petrelli, F.; Comito, T.; Ghidini, A.; Torri, V.; Scorsetti, M.; Barni, S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2017**, *97*, 313–322. [CrossRef] [PubMed]

83. Reyngold, M.; Parikh, P.; Crane, C.H. Ablative radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: Techniques and results. *Radiat. Oncol.* **2019**, *14*, 95. [CrossRef] [PubMed]
84. Hoyer, M.; Roed, H.; Sengelov, L.; Traberg, A.; Ohlhuis, L.; Pedersen, J.; Nellemann, H.; Berthelsen, A.K.; Eberholst, F.; Engelholm, S.A.; et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother. Oncol.* **2005**, *76*, 48–53. [CrossRef] [PubMed]
85. Parekh, A.; Rosati, L.M.; Chang, D.T.; Goodman, K.A.; Pawlik, T.; Koong, A.C.; Herman, J.M. Stereotactic body radiation for pancreatic cancer: Results of an international survey of practice patterns. *J. Radiat. Oncol.* **2017**, *6*, 273–278. [CrossRef]
86. Su, T.-S.; Liang, P.; Lu, H.-Z.; Liang, J.-N.; Liu, J.-M.; Zhou, Y.; Gao, Y.-C.; Tang, M.-Y. Stereotactic body radiotherapy using CyberKnife for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* **2015**, *21*, 8156–8162. [CrossRef]
87. Koay, E.J.; Hanania, A.N.; Hall, W.A.; Taniguchi, C.M.; Rebuena, N.; Myrehaug, S.; Aitken, K.L.; Dawson, L.A.; Crane, C.H.; Herman, J.M.; et al. Dose-Escalated Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: A Simultaneous Integrated Boost Approach. *Pract. Radiat. Oncol.* **2020**, *10*, e495–e507. [CrossRef]
88. Passoni, P.; Reni, M.; Cattaneo, G.M.; Slim, N.; Cereda, S.; Balzano, G.; Castoldi, R.; Longobardi, B.; Bettinardi, V.; Gianolli, L.; et al. Hypofractionated Image-Guided IMRT in Advanced Pancreatic Cancer With Simultaneous Integrated Boost to Infiltrated Vessels Concomitant With Capecitabine: A Phase I Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2013**, *87*, 1000–1006. [CrossRef]
89. Lee, M.T.; Kim, J.J.; Dinniwell, R.; Brierley, J.; Lockwood, G.; Wong, R.; Cummings, B.; Ringash, J.; Tse, R.V.; Knox, J.J.; et al. Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Metastases. *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 1585–1591. [CrossRef]
90. Bohoudi, O.; Bruynzeel, A.M.E.; Senan, S.; Cuijpers, J.P.; Slotman, B.J.; Lagerwaard, F.J.; Palacios, M.A. Fast and robust online adaptive planning in stereotactic MR-guided adaptive radiation therapy (SMART) for pancreatic cancer. *Radiother. Oncol.* **2017**, *125*, 439–444. [CrossRef]
91. Rudra, S.; Jiang, N.; Rosenberg, S.A.; Olsen, J.R.; Parikh, P.J.; Bassetti, M.F.; Lee, P. High Dose Adaptive MRI Guided Radiation Therapy Improves Overall Survival of Inoperable Pancreatic Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2017**, *99*, E184. [CrossRef]
92. Arcelli, A.; Buwenge, M.; Macchia, G.; Bertini, F.; Guido, A.; Deodato, F.; Cilla, S.; Scotti, V.; Rosetto, M.E.; Djan, I.; et al. Stereotactic body radiotherapy vs conventionally fractionated chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer: A multicenter case-control study (PAULA-1). *Cancer Med.* **2020**, *9*, 7879–7887. [CrossRef] [PubMed]
93. Hill, C.S.; Rosati, L.M.; Hu, C.; Fu, W.; Sehgal, S.; Hacker-Prietz, A.; Wolfgang, C.L.; Weiss, M.J.; Burkhart, R.A.; Hruban, R.H.; et al. Neoadjuvant Stereotactic Body Radiotherapy After Upfront Chemotherapy Improves Pathologic Outcomes Compared With Chemotherapy Alone for Patients With Borderline Resectable or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma Without Increasing Perioperative Toxicity. *Ann. Surg. Oncol.* **2022**, *29*, 2456–2468. [CrossRef] [PubMed]
94. Buwenge, M.; Arcelli, A.; Cellini, F.; Deodato, F.; Macchia, G.; Cilla, S.; Galletta, E.; Strigari, L.; Malizia, C.; Cammelli, S.; et al. Pain Relief after Stereotactic Radiotherapy of Pancreatic Adenocarcinoma: An Updated Systematic Review. *Curr. Oncol.* **2022**, *29*, 2616–2629. [CrossRef] [PubMed]
95. Ermongkonchai, T.; Khor, R.; Muralidharan, V.; Tebbutt, N.; Lim, K.; Kutaiba, N.; Ng, S.P. Stereotactic radiotherapy and the potential role of magnetic resonance-guided adaptive techniques for pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* **2022**, *28*, 745–754. [CrossRef]
96. Weykamp, F.; Herder-Wagner, C.; Regnery, S.; Hoegen, P.; Renkamp, C.K.; Liermann, J.; Rippke, C.; Koerber, S.A.; König, L.; Buchele, C.; et al. Stereotactic body radiotherapy of lymph node metastases under MR-guidance: First clinical results and patient-reported outcomes. *Strahlenther. Onkol.* **2022**, *198*, 56–65. [CrossRef]
97. Hoegen, P.; Zhang, K.S.; Tonndorf-Martini, E.; Weykamp, F.; Regnery, S.; Naumann, P.; Lang, K.; Ristau, J.; Körber, S.A.; Dreher, C.; et al. MR-guided adaptive versus ITV-based stereotactic body radiotherapy for hepatic metastases (MAESTRO): A randomized controlled phase II trial. *Radiat. Oncol.* **2022**, *17*, 59. [CrossRef]
98. Heerkens, H.D.; Van Vulpen, M.; Erickson, B.; Reerink, O.; Intven, M.P.; Berg, C.A.V.D.; Molenaar, I.Q.; Vleggaar, F.P.; Meijer, G.J. MRI guided stereotactic radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Br. J. Radiol.* **2018**, *91*, 20170563. [CrossRef]
99. Rudra, S.; Jiang, N.; Rosenberg, S.A.; Olsen, J.R.; Roach, M.; Wan, L.; Portelance, L.; Mellon, E.A.; Bruynzeel, A.; Lagerwaard, F.; et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med.* **2019**, *8*, 2123–2132. [CrossRef]
100. Luterstein, E.; Cao, M.; Lamb, J.; Raldow, A.C.; Low, D.A.; Steinberg, M.L.; Lee, P. Stereotactic MRI-guided Adaptive Radiation Therapy (SMART) for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Promising Approach. *Cureus* **2018**, *10*, e2324. [CrossRef]
101. Michalet, M.; Bordeau, K.; Cantaloube, M.; Valdenaire, S.; Debuire, P.; Simeon, S.; Portales, F.; Draghici, R.; Ychou, M.; Assenat, E.; et al. Stereotactic MR-Guided Radiotherapy for Pancreatic Tumors: Dosimetric Benefit of Adaptation and First Clinical Results in a Prospective Registry Study. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 842402. [CrossRef]

4.3. Toxicita SBRT gastrointestinálních nádorů

Po SBRT se může u pacientů s chronickým onemocněním jater, jako je cirhóza nebo hepatitida, rozvinout netypické radiační poškození jater, projevující se přechodným zvýšením jaterních enzymů, ascitem a poklesem funkce. Riziko je vyšší u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC), kde až 30 % pacientů zaznamenává zhoršení Child-Pugh skóre do tří měsíců po léčbě (174,187). Studie ukazují, že kromě průměrné dávky na játra (MLD) hraje roli i objem zdravé tkáně vystavené nízkým dávkám (188). Ozáření v oblasti jaterního hilu může vést k biliární obstrukci a strikturám, přičemž odlišení toxicity od progresu je obtížné (189).

Při SBRT karcinomu slinivky zůstává hlavním problémem gastrointestinální toxicita, zejména duodenální vředy a striktury. Jednorázová SBRT byla spojena s toxicitou stupně ≥ 2 až u 47 % pacientů, zatímco rozdělení dávky do pěti frakcí ji snížilo na 11 % (190). Výsledky MRI adaptivní radioterapie ve studii SMART potvrdily přijatelnou toxicitu stupně ≥ 3 u 8,8 % pacientů (210). Při dodržení limitů pro rizikové orgány je možné SBRT bezpečně aplikovat, i když to někdy vyžaduje kompromis v pokrytí PTV požadovanou dávkou.

Tabulka č. 7: SBRT GIT nádorů – dávkové limity (3 a 5 frakcí) (50,158,159)

		3 frakce	5 frakcí	grade ≥ 3
Játra NE-cirhotická nebo CP A	D 700 cm ³	19,2 Gy	21 Gy	jaterní funkce
	D mean	15 Gy	18 Gy	
Játra CP B	D 700 cm ³	-	15 Gy	jaterní funkce
	D mean	-	10 Gy	
Žlučovod	D max	-	50 Gy	obstrukce, fistula
Žaludek	D max	22,2 Gy	32 Gy	ulcerace / fistula
	D 10 cm ³	16,5 Gy	18 Gy	
Duodenum**	D max	22,2 Gy	32 Gy	ulcerace
	D 5 cm ³	16,5 Gy	18 Gy	
	D 10 cm ³	11,4 Gy	12,5 Gy	
Střevo tenké**	D max	25,2 Gy	35 Gy	enteritida / obstrukce
	D 5 cm ³	17,7 Gy	19,5 Gy	
Střevo tlusté**	D max	28,2 Gy	38 Gy	kolitida / fistula
	D 20 cm ³	24 Gy	25 Gy	
Rektum	D max	28,2 Gy	38 Gy	proktitida / fistula
	D 20 cm ³	24 Gy	25 Gy	
Ledviny	D mean	-	10 Gy	ledvinné funkce
	D 200 cm ³	16 Gy	-	

Zkratky: D = dávka, V = objem, Gy = Gray, CP = Child Pugh skóre, D mean = střední dávka, D max = maximální dávka, ** vyhnout se ozáření celého obvodu, D max je dávka v 0,035 cm³.

Při dodržení všech dávkových tolerančních limitů je výskyt nežádoucích účinků velmi nízký. Přesto se lze setkat jak s akutní, tak pozdní toxicitou.

Časná akutní toxicita (< 6 týdnů):

- únava – obecný nežádoucí efekt, trvalá únava může souviset s komorbiditami pacienta,
- nevolnost a zvracení – mohou nastat okamžitě nebo po několika hodinách od ozáření.

Pozdní toxicita (> 6 týdnů):

- dyspepsie, křeče a průjemy – jsou způsobené poškozením sliznic a mohou vést k poruchám výživy a malabsorpci, v delším časovém horizontu ke krvácení, píštělím a perforacím,
- fibróza střevních stěn – může vést ke srůstům a obstrukcím,
- hypofunkce slinivky a nadledvin – s nutností doplnění jejich exogenní funkce,
- radiačně-indukované poškození jater (RILD):
 - obvykle vzniká během 3 měsíců od ozáření a může vést k selhání jater,
 - klasická forma je spojena s anikterickou hepatomegalií, ascitem a zvýšením alkalické fosfatázy v důsledku okluze a zničení centrálních žil se sekundární nekrózou jaterních buněk,
 - atypická forma nemá klasické příznaky, je spojena s elevací transamináz nad pětinasobek horní hranice nebo se zhoršením skóre Child-Pugh o 2 nebo více.

4.4. Sledování pacientů

Následné sledování pacientů během a po ukončení ozáření musí být prováděno podle zavedených standardů. Kontroly, zahrnující CT či PET/CT, klinické vyšetření, základní odběry a doplňková vyšetření (jaterní funkce, markery atd.), jsou doporučovány v prvních dvou letech každé 3–4 měsíce, v dalších třech letech po půl roce a následně jednou ročně.

Hodnocení se má řídit RECIST kritérii, nicméně je komplikováno rozvojem postradiačních změn v okolí ozářeného objemu (např. CT hypodenzita jaterního parenchymu v ozářeném terénu). Odlišení případné recidivy v této oblasti je obtížné. Na možnost recidivy onemocnění je nutné myslet, pokud dochází v časném období (< 12 měsíců) k nárůstu velikosti a aktivity ozářené léze nebo se v delším časovém odstupu (> 12 měsíců) objeví nová aktivní ložiska. Takové situace jsou indikací k časně CT/PET kontrole, biopsii nebo chirurgickému zákroku.

5. Primární nádory pánve a retroperitonea

5.1. Primární nádory prostaty

Kromě prostatektomie a brachyterapie je zevní radioterapie (EBRT) standardní léčbou lokalizovaného karcinomu prostaty. Konvenční režim zahrnuje celkovou dávku 74–81 Gy ve 37–45 frakcích (1,8–2 Gy na frakci). Díky technologickému pokroku se však stále častěji využívá hypofrakcionace, kdy vyšší jednotlivé dávky umožňují zkrátit celkovou dobu léčby.

Relativně pomalá proliferace buněk karcinomu prostaty se odráží v nízkém poměru α/β , který se obvykle uvádí v rozmezí 1 až 4 (211,212). Tento poměr je klíčovým radiobiologickým parametrem určujícím citlivost buněk na ionizující záření. Protože je poměr α/β u buněk karcinomu prostaty podobný nebo nižší než v okolních rizikových tkáních (rektum, močový měchýř), akcelerované režimy umožňují zkrácení léčby bez zvýšení rizika pozdní toxicity při zachování srovnatelné účinnosti.

Hypofrakcionace je definována jako zevní ozáření dávkami mezi 2,4 a 3,4 Gy na frakci a je podle NCCN preferovaným režimem pro pacienty s nízkým až vysokým rizikem karcinomu prostaty (213). Toto doporučení vychází z multicentrických studií, které porovnávaly konvenční EBRT s hypofrakcionací (11,214–217). Nejčastěji používané režimy zahrnují celkovou dávku 60 Gy ve 20 frakcích, 70 Gy ve 28 frakcích, 70,2 Gy ve 26 frakcích a 64,6 Gy v 19 frakcích.

Stereotaktická radioterapie (SBRT), při léčbě nádorů prostaty také nazývaná ultrahypofrakcionace, je definována jako zevní ozáření prostaty dávkami vyššími než 5 Gy na frakci, aplikovanými ve 4–7 frakcích (218). Vzhledem k možnému riziku poškození okolních tkání doporučuje NCCN její použití pouze na pracovištích s odpovídající technologií a zkušenostmi. Bez přesné obrazové navigace – stejně jako u jiných nádorových lokalit – nelze léčbu vysokými jednotlivými dávkami bezpečně provádět. Indikace SBRT u karcinomu prostaty se řídí několika doporučeními (213,218,219). Směrnice ASTRO/ASCO/AUA doporučují SBRT pro pacienty s nízkým a středním rizikem, zatímco NCCN ji uvádí jako možnost pro všechny rizikové skupiny.

Standardem je využití lokalizačních zrn k přesnému zaměření a on-line korekci polohy cílového objemu přímo při ozařování (tracking). Zavádí se minimálně tři zlatá zrna 1 – 2 týdny před plánováním radioterapie (2 na bázi, 1 na vrchol prostaty). Při simulaci je nezbytné vyprázdnit konečník (klyzma), naplnit močový měchýř (definované množství tekutiny) a pacienta fixovat v pohodlné poloze ve vakuové dlaze či stereotaktických pomůckách.

Nutností je provedení plánovacího MR vyšetření. Náplň močového měchýře a vyprázdnění rekta je nutné dodržet při každém ozáření (220).

Ozáření je prováděno za obrazové kontroly správného nastavení pacienta, resp. správné polohy prostaty v průběhu samotného ozáření. Robotický systém CyberKnife využívá RTG zobrazení zavedených zrn v reálném čase pomocí kV rentgenové skiaskopie, která dokáže zachytit odchylky v jejich lokalizaci během frakce záření. Lineární urychlovače disponují CT s konickým svazkem (CBCT), které umožňuje trojrozměrné zobrazení prostaty a okolních struktur. Moderní urychlovače mohou kombinovat obě metody - 3D obraz s kV snímky zobrazujícími zavedená lokalizační zrna, popřípadě speciální transpodéry, které vysílají vlastní signál bez přídatné radiační zátěže (např. Calypso systém) (221). Pokud se během léčby jejich poloha dostane mimo nastavené limity, je svazek záření automaticky zastaven. Ke snížení rizika rektální toxicity lze také možné použít transperineálně aplikovaný gel, který dočasně oddálí stěnu konečníku od prostaty (222).

V současnosti je k dispozici řada klinických studií porovnávajících stereotaktickou a konvenčně frakcionovanou radioterapii. Výsledky studií s mediánem sledování až šest let ukazují, že SBRT poskytuje vynikající biochemickou kontrolu onemocnění a srovnatelnou toxicitu (močový měchýř, rektum, kvalita života) oproti standardním technikám záření.

Studie fáze III PACE-B porovnávala konvenční radioterapii (78 Gy ve 39 frakcích nebo 62 Gy ve 20 frakcích) se stereotaktickou radioterapií (36,25 Gy v 5 frakcích) u 874 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty nízkého a středního rizika (232–234). Po 74 měsících sledování nebyl mezi oběma rameny prokázán významný rozdíl v biochemické ani klinické kontrole onemocnění. Pětileté přežití bez relapsu dosáhlo 95,7 % ve skupině SBRT oproti 94,6 % v kontrolním rameni. Pozdní toxicita stupně ≥ 2 podle RTOG byla v obou skupinách srovnatelná, přičemž pozdní GU toxicita byla ve skupině SBRT mírně vyšší, avšak celkový počet těchto událostí zůstal nízký. Autoři studie dospěli k závěru, že SBRT v pěti frakcích je stejně účinná jako konvenční radioterapie, přičemž zkracuje dobu léčby a snižuje počet návštěv pacientů. Po šesti letech sledování se SBRT jeví jako bezpečná a efektivní alternativa, která by se mohla stát novým standardem péče u pacientů s nízkým a středním rizikem karcinomu prostaty.

Tabulka č. 8: Prospektivní studie a metaanalýzy se SBRT v léčbě ca prostaty (223–231)

Studie, rok	Pacienti	Dávka, frakce	FU	Efekt	Pozdní GI toxicita	Pozdní GU toxicita
King et al., 2012	45	36,25 Gy 5 frakcí	2,7	94% (low + intermediate risk)	16% G1-2 0% G3	28% G1-2 3% G3
Loblaw et al., 2013, fáze I/II	84	35 Gy 5 frakcí	4,6	98%	1%	1%
D'Agostino et al., 2016, fáze II	90	35 Gy 5 frakcí	2,3	100% (low risk) 94.5% (intermediate)	0%	0%
Hannan et al., 2016, fáze I/II	91	45-50 Gy 5 frakcí	4,5	98.6%	6.8%	6%
Katz et al., 2016, fáze II	515	35-36,25 Gy 5 frakcí	7	93% (low risk) 84% (intermediate) 65% (high risk)	4% G2 0% G3	9% G2 3% G3
Meier et al., 2016, fáze II	309	36,25 Gy 5 frakcí	5,1	97,1% (5 let)	2% G2 0% G3	12% G2 0% G3
Jackson et al., 2019, metaanalýza	6116	36,25 Gy 5 frakcí	3,3	95,3% (5 let) 93,7% (7 let)	1,1%	2%
Kishan et al. 2019, kohortová studie	2142	33,5-40 Gy 4-5 frakcí	6,9	95,5% (low risk) 89.8% (intermediate)	0,4%	2,4%
Widmark et al., 2019, HYPO-RT-PC, fáze III	S: 598 C: 602	S: 42,7 Gy 7 frakcí C: 78 Gy 39 frakcí	5	S: 84% C: 84%	S: 1% (grade ≥2) C: 4% (grade ≥2)	S: 5% (grade ≥2) C: 5% (grade ≥2)
Van As N et al. 2023, PACE-B, fáze III	S: 433 C: 441	S: 36,25 Gy 5 frakcí C: 78 Gy 39 frakcí nebo 62Gy 20 frakcí	6,2	S: 95,7% C: 94,6%	S: 0,3% (grade ≥2) C: 0,3% (grade ≥2)	S: 5,5% (grade ≥2) C: 3,2% (grade ≥2)

Zkratky: Gy = Gray, FU = follow-up v letech, GI = gastrointestinální, GU = genitourinární, N.A.= neuvedeno, L = low risk, I = intermediate risk, S = stereotaktická radioterapie, C = konvenční radioterapie.

Tabulka č. 9: Dávkové limity při SBRT prostaty (235)

	Limit pro 5 frakcí	Optimální	Přípustný
Rektum	D 50%	-	< 18,1Gy
	D 20%	-	< 29Gy
	D 1ccm	-	< 36Gy
Močový měchýř	D 40%	-	< 18,1Gy
	V 37Gy	< 5 ccm	< 10 ccm
Močová trubice (je-li patrná)	D 50%	< 42Gy	-
Nervová svazek (je-li patrný)	D 50%	-	< 38Gy
Kloubní hlavice	D 5%	-	< 14,5Gy
Bulbus penis	D 50%	-	< 29,5Gy
Tenké střevo	D 5 ccm	-	< 18,1Gy
	D 1 ccm	-	< 30Gy

Zkratky: D = dávka, V = objem, Gy = Gray, ccm = kubický centimetr.

Na základě velkého množství předchozích nekomparativních studií byla SBRT formálně uznána jako standardní léčba lokalizovaného karcinomu prostaty, což potvrzují i četná doporučení, například NCCN. V nadcházejících letech by měly další klinické studie, včetně rozsáhlé fáze III studie NRG GU-005 (SBRT s dávkou 36,25 Gy ve 5 frakcích a přesnějšími plánovacími kritérii), tato data dále posílit a přispět k širšímu přijetí této léčebné metody.

5.2. Primární nádory ledvin

Chirurgie zůstává metodou volby v léčbě renálního karcinomu (RCC). Parciální nefrektomie může u vhodně vybraných pacientů s malými nádory dosáhnout srovnatelných výsledků jako radikální nefrektomie a je obzvláště cenná u pacientů s jedinou ledvinou nebo sníženou funkcí ledvin (236–241). Mnoho pacientů však kvůli celkovému zdravotnímu stavu a četným komorbiditám chirurgický zákrok podstoupit nemůže. U těchto pacientů, kteří potřebují kurativní léčbu, ale nejsou schopni absolvovat resekci, se využívají minimálně invazivní ablativní metody, jako je radiofrekvenční ablace, tepelná ablace nebo kryoterapie (242–246).

Renální karcinom (RCC) byl historicky považován za radiorezistentní nádor, a proto se konvenční radioterapie v jeho léčbě využívala jen minimálně (247). Používala se především jako paliativní terapie metastatických lézí, což se však v posledních letech začalo měnit. Nové výsledky (viz tabulka) ukazují, že vysoké dávky aplikované při SBRT mohou radiorezistenci překonat a mít kurativní potenciál. Současně technologický pokrok umožnil nejen přesné zacílení dávky, ale také kompenzaci pohybů samotné ledviny i jejího radiosenzitivního okolí. Obrazová navigace, ať už pomocí CBCT nebo magnetické rezonance (MRI) na MRI-naváděném lineárním urychlovači (MR-LINAC), se stala nedílnou součástí této léčby.

Siva et al. publikovali v roce 2022 analýzu, která se stala základem pro další směřování SBRT v léčbě renálního karcinomu (256). Studie zahrnovala 190 pacientů, kteří mezi lety 2007 a 2018 podstoupili SBRT pro primární RCC na 12 pracovištích po celém světě. Ve studii bylo 75 % pacientů považováno za inoperabilní, 29 % mělo pouze jednu ledvinu a jen 16 % mělo normální ledvinovou funkci. Celkem 42,6 % pacientů podstoupilo jednorázové ozáření (medián dávky 25 Gy, BED₁₀ = 87,5 Gy), zatímco ostatní absolvovali frakcionovanou SBRT ve 2–10 frakcích (medián dávky 42 Gy, BED₁₀ = 96,0 Gy).

Toxicita stupně 1–2 byla zaznamenána u 37 % pacientů, přičemž nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava (27 %) a nauzea (13 %). Nebyl zjištěn žádný rozdíl v míře toxicity stupně ≥ 2 mezi jednorázovou a frakcionovanou SBRT. Závažná gastrointestinální toxicita stupně ≥ 3 byla pozorována pouze u jednoho pacienta. Ledvinné funkce zůstaly po SBRT stabilní u 80 pacientů (48 %), u 78 (47 %) došlo ke zhoršení a u 9 (5 %) ke zlepšení.

Lokální kontrola (LC) po 5 letech sledování dosáhla 94,5 %. Lepšího výsledku bylo dosaženo po jednorázovém ozáření, přestože BED₁₀ byl ve skupině s frakcionovanou radioterapií mírně vyšší. LC nebyla u režimů s nižším BED₁₀ signifikantně horší. Významně lepší přežití bez progresu onemocnění (PFS) bylo rovněž zaznamenáno u jednorázových režimů. Pětileté specifické přežití (CSS) dosáhlo 92 % a nebylo ovlivněno počtem frakcí. Celkem 164 (86 %) pacientů zůstalo bez známek onemocnění, přičemž u 4 (2 %) pacientů byl první relaps lokální, u 14 (7 %) vzdálený a u 8 (4 %) kombinovaný.

Tabulka č. 10: Lokální kontrola a toxicita v klinických studiích se SBRT v léčbě RCC (248–255)

Studie, rok	Pacienti	Dávka, frakce	FU (měsíce)	Lokální kontrola	Toxicita
Beitler et al., 2004	9	40 Gy/ 5frakcí 42 Gy/ 6frakcí	26,7	100%	Grade 1-2 33%
Teh et al., 2007	2	24-48 Gy 3-6 frakcí	9	100%	N.A.
Svedman et al., 2008	7	30 Gy/ 3frakce 40 Gy/ 4frakce	39	86%	Grade 1-2 58%
Siva et al., 2012 (review)	126	16-72 Gy 3-16 frakcí	9-57,5	80-100%	Grade 1-2 20-89% Grade 4 10%
Staehler et al., 2015	40	25 Gy 1 frakce	28	98%	Grade 1 15%
Siva et al., 2018 (pooled analysis)	223	14-70 Gy 1-10 frakcí	20-120	97,8% (2 roky)	eGFR -5.5%
Funayama et al., 2019	10	50-70 Gy 10 frakcí	48	100%	Grade 4-5 20% (solitární ledvina)
Correa et al., 2019 (review)	372	15-70 Gy 1-10 frakcí	6-89	97,2%	Grade 3-4 1.5% eGFR -7,7 ml/min

Zkratky: Gy = Gray, GI = gastrointestinální, GU = genitourinární, N.A.= neuvedeno, L = low risk, I = intermediate risk, S = SBRT, C = konvenční radioterapie.

Stereotaktická radioterapie, jako nejméně invazivní modalita v léčbě primárního RCC, poskytuje vysokou míru lokální kontroly a příznivý toxický profil. K jejímu širšímu zařazení do běžné klinické praxe bude zapotřebí více studií, nicméně díky slibným výsledkům je tato metoda považována za cennou alternativu pro pacienty, u nichž jsou jiné terapeutické přístupy příliš rizikové, nebo pro ty, kteří mají jen jednu ledvinu či chronické onemocnění ledvin a chtějí se vyhnout vysokému riziku dialýzy po nefrektomii.

Pro správné sledování pacientů a hodnocení účinnosti SBRT u primárních nádorů ledvin je nezbytné porozumět velmi pomalé regresi nádoru v čase, která může být mylně interpretována jako nedostatečná odpověď na léčbu (257). Pomalejší ústup nádoru po SBRT je typickým znakem RCC a často vede k chybnému dojmu, že nádor je rezistentní na radioterapii. Otázka biopsie v prvním roce po SBRT je rovněž diskutabilní. Pozitivní výsledek sice potvrzuje přítomnost životaschopných buněk, ale ty nemusí být klonogenní (258). Biopsie po SBRT by proto měla být provedena pouze tehdy, pokud zobrazovací metody prokáží progresi podle RECIST kritérií, přičemž patologická progresse by měla být potvrzena expresí Ki-67 v nádorových buňkách (259).

Do budoucna se jako velmi slibná možnost jeví kombinace SBRT s imunoterapií. Již nyní je při léčbě nádorů ledvin pozorován tzv. abскопální efekt, kdy dochází k regresi nádorových lézí i v neozářených oblastech v důsledku zvýšené exprese nádorových antigenů a aktivace imunitního systému prostřednictvím interakce mezi dendritickými a T-lymfocyty po ozařování (260). Tento efekt může být zesílen jedinou aplikací vysoké dávky záření, jak je tomu u SBRT, právě díky zvýšené produkci nádorových antigenů (261). Další posílení tohoto účinku lze očekávat při současném podání imunomodulačních léčiv, například nivolumabu – monoklonální protilátky proti inhibitoru imunitního kontrolního bodu PD-1 (262).

6. Oligometastatické onemocnění

Oligometastatické onemocnění (OMD) je koncept, který byl poprvé představen v roce 1995 Hellmanem a Weichselbaumem na základě pozorování vzorců šíření karcinomu prsu (263). OMD představuje přechodný stav mezi lokálně pokročilým a polymetastatickým onemocněním, jehož léčba může vést k dlouhodobému přežití bez příznaků nemoci, nebo dokonce k vyléčení. V rámci klinických studií byly kromě standardní péče a systémové chemoterapie testovány různé lokální léčebné přístupy, například resekce, radiofrekvenční ablace, kryoablace nebo radioterapie (264,265).

V rámci sjednocení diagnostických a klasifikačních kritérií vytvořily Evropská společnost pro radioterapii a onkologii (ESTRO) a Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) konsenzuální klasifikaci OMD (266). Tento systém rozděluje OMD do devíti kategorií na základě pěti klíčových otázek, přičemž základním kritériem je rozdíl mezi pravým (genuine) a indukovaným (induced) OMD. Pravé OMD je charakterizováno absencí předchozí anamnézy polymetastatického onemocnění (PMD), zatímco indukované OMD se vyskytuje u pacientů, kteří již s PMD úspěšně v minulosti bojovali.

Pravé OMD lze dále rozdělit na de novo a opakované (repeat). De novo OMD zahrnuje pacienty, kteří dosud oligometastázy neměli, a lze je dále klasifikovat jako synchronní nebo metachronní. Synchronní OMD se objevuje do šesti měsíců od stanovení diagnózy primárního nádoru, zatímco metachronní OMD se objevuje po delší době. Opakované OMD zahrnuje pacienty s předchozí anamnézou oligometastáz.

Metachronní, opakované a indukované OMD lze dále rozdělit na oligorekurenci, oligopersistenci a oligoprogresi, v závislosti na tom, zda pacient podstupuje chemoterapii a zda při ní jeho onemocnění progreduje. Oligorekurence označuje situaci, kdy se onemocnění znovu objevuje po předchozí léčbě, oligopersistence znamená přetrvávající metastázy při probíhající terapii a oligoprogrese nastává v případě, že onemocnění i přes léčbu postupuje.

Prognóza a optimální strategie léčby se mohou lišit podle konkrétní kategorie OMD. Tento mezinárodní konsenzus se postupně stává široce přijímaným a slouží jako základ pro budoucí terapeutické přístupy.

Nejčastějšími primárními nádory, spojenými s výskytem oligometastáz, jsou kolorektální karcinomy, nemalobuněčné karcinomy plic, karcinomy prsu, ledvin a sarkomy měkkých tkání. Přesná incidence oligometastatického postižení není známa, ale rostoucí využití PET/CT a dalších pokročilých diagnostických metod umožňuje častěji detekovat a včas léčit

asymptomatická ložiska. Oligometastázy se nejčastěji vyskytují v plicích, játrech, kostech, nadledvinách a lymfatických uzlinách různých oblastí. Jak potvrzují chirurgické studie, pětileté přežití po resekcích plicních nebo jaterních metastáz se pohybuje v rozmezí 25 až 50 %, přičemž 15 – 20 % takových pacientů přežívá dlouhodobě.

Stereotaxi lze při léčbě oligometastatického postižení indikovat pokud jsou splněna tato základní kritéria: stabilizace primárního nádoru, nejvýše pět metastáz, dobrý celkový stav pacienta (ECOG $\leq$ 2) a minimálně tříměsíční předpokládaná doba přežití.

Výsledky SBRT u oligometastatického onemocnění může ovlivnit (267,268):

- Dávka záření: lepší efektivita byla prokázána u dávek s BED10 $\geq$ 100 Gy,
- Velikost ložisek: lépe lze ovlivnit léze menší než 3 cm,
- Předchozí léčba: více linií chemoterapie či větší počet lokálních ablací snižuje efektivitu,
- Histologie: za radiosenzitivní jsou považovány metastázy z prsu, plic či pankreatu, naproti tomu metastázy melanomu, neuroendokrinních tumorů či kolorektálních adenokarcinomů jsou radiorezistentní.

V posledních letech byla publikována řada studií (viz dále v textu), které potvrzují vynikající efekt SBRT při léčbě oligometastáz a její minimální vedlejší účinky. Tento efekt byl potvrzen také u nádorů, které jsou obecně považovány za radiorezistentní. Ve studiích byla dvouletá lokální kontrola přibližně 80 %, přežití bez příznaků nemoci po 2–3 letech kolem 20 % a celkové přežití po 2–3 letech mezi 25–40 %. Přestože u řady pacientů po ablaci oligometastáz dochází k progresi základního onemocnění, SBRT může tuto progresi oddálit nebo odložit nasazení toxické systémové terapie (264,265,269).

Recentní multicentrická randomizovaná studie fáze II SABR–COMET (Stereotactic Ablative Radiotherapy versus Standard-of-Care Palliative Treatment in Patients with Oligometastatic Cancers) prokázala jednoznačný benefit SBRT oproti standardní paliativní léčbě u oligometastatických pacientů (269,270). Studie se zaměřila na pacienty s OMD pocházejícím z různých primárních nádorů, včetně karcinomu prsu, kolorektálního karcinomu, karcinomu plic, prostaty a dalších. Do studie bylo zařazeno celkem 99 pacientů, z nichž 66 podstoupilo léčbu SBRT a 33 bylo léčeno standardní paliativní terapií. Dlouhodobé výsledky byly publikovány po 7,6 letech sledování. Mezi nejčastěji používané frakcionační režimy v této studii patřily 35 Gy v pěti frakcích (31 %), 60 Gy v osmi frakcích (15 %) a 54 Gy

ve třech frakcích (13 %), což odpovídá dávkovacím schémátům běžně používaným i v jiných studiích.

Osmileté celkové přežití (OS) dosáhlo ve skupině SBRT 27,2 % oproti 13,6 % v kontrolní skupině ($p = 0,008$). Přežití bez progresse onemocnění (PFS) po osmi letech bylo v rameni se SBRT 21,3 %, zatímco v kontrolním rameni došlo k progresi u všech pacientů ($p < 0,001$). Nežádoucí účinky stupně ≥ 2 se vyskytly u 30,3 % pacientů léčených SBRT oproti 9,1 % v kontrolní skupině ($p = 0,019$). Skóre kvality života podle FACT-G klesalo v průběhu času v obou skupinách, avšak nebyl mezi nimi zjištěn statisticky významný rozdíl. Celkové využití systémové terapie bylo srovnatelné, nicméně pacienti ve skupině se SBRT podstupovali cytotoxickou chemoterapii méně často (33,3 % vs. 54,6 %, $p = 0,043$). Léčba OMD zahrnující SBRT přináší dlouhodobé zlepšení OS a PFS, přičemž ani při delším sledování nebyly zaznamenány žádné nové závažné toxické účinky. Významným zjištěním je, že více než pětina pacientů (21,3 %) žije při využití SBRT déle než pět let bez jakýchkoli známek onemocnění.

Hodnocení účinnosti SBRT podle lokalizace metastáz je důležité pro vývoj specializovaných léčebných technik a metod fixace. Kvůli rozdílné povaze primárních nádorů je však obtížné přesně určit účinnost SBRT u různých typů rakoviny. Přehlednější výsledky lokální léčby lze získat, pokud jsou oligometastatické nádory rozděleny podle histologického typu, podobně jako v tzv. basket studiích používaných v klinické onkologii. V současnosti již existují data o účinnosti SBRT u oligometastáz pocházejících z různých primárních nádorů, především plic, prsu a prostaty (271–276).

Randomizovaná studie fáze II SABR-COMET tak prokázala, že zařazení SBRT do léčby oligometastatických pacientů vede k lepšímu celkovému přežití (OS) i přežití bez progresse onemocnění (PFS) (270). I když se SBRT stává součástí běžné klinické praxe, její účinnost dosud nepotvrdila žádná studie fáze III. V současnosti probíhají dvě randomizované, multicentrické studie fáze III, které na tuto problematiku navazují. Studie SABR-COMET-3 má za cíl zhodnotit efektivitu SBRT u pacientů s 1 až 3 metastatickými ložisky (277). Do roku 2028 by mělo být zařazeno celkem 298 pacientů. Další studie se stejným konceptem, SABR-COMET-10, se liší pouze vyšším počtem metastáz (278).

Kontroly ozářených pacientů zahrnují CT, MR nebo PET/CT, klinické vyšetření, základní laboratorní odběry a doplňková vyšetření podle ozářené lokality (spirometrie, jaterní funkce, ledvinové funkce, neurologické vyšetření atd.) a jsou doporučovány v prvních dvou letech každé 3–4 měsíce, v dalších letech pak každých 6–12 měsíců. První zobrazovací vyšetření se zpravidla provádí s odstupem alespoň 2–3 měsíců od ukončení ozáření, aby bylo možné objektivně posoudit léčebnou odpověď. Při dlouhodobém sledování je nutné zvážit

přínos častých vyšetření pro včasnou diagnostiku návratu choroby oproti jejich potenciálnímu stresujícímu vlivu na pacienty. Samozřejmostí je pečlivé informování pacientů o možných pozdních rizicích ozáření a jejich řešení (pneumonitida, zhoršení jaterních funkcí, GIT toxicita, neurotoxicita atd.).

6.1. Oligometastázy plic a jater

Plice a játra patří mezi nejčastější lokality metastatického šíření různých primárních nádorů. Metastazektomie zůstává zlatým standardem léčby resektabilního onemocnění. Jak ukázaly chirurgické studie, přibližně čtvrtina pacientů po resekci plicních či jaterních oligometastáz přežívá dlouhodobě. Řada pacientů však operaci podstoupit nemůže nebo nechce. Proto se stále častěji objevují studie zaměřené na účinnost SBRT při léčbě metastatického postižení plic a jater. Tato metoda se zvažuje zejména u pacientů s příznivými prognostickými faktory, jako je mladší věk, dobrý celkový stav, pomalu progredující nádorová biologie nebo přítomnost specifických mutací umožňujících cílenou léčbu.

Stále rostoucí množství klinických dat potvrzuje bezpečnost SBRT, její dobrou toleranci a vysokou míru lokální kontroly. Úspěšná SBRT plicních metastáz vyžaduje komplexní přístup, který zahrnuje zohlednění pohybu nádoru i pacienta, velikost a lokalizaci metastáz, funkční stav plic a anamnézu předchozí hrudní chirurgie či radioterapie. Precizní plánování terapie s ohledem na tyto faktory je nezbytné pro minimalizaci toxicity a dosažení optimálních léčebných výsledků.

Při indikaci SBRT pro oligometastatické onemocnění je nutné zvážit velikost nádoru, jeho lokalizaci a blízkost kritických orgánů (OAR), aby pacient obdržel jasné informace o očekávaných přínosech, rizicích a délce léčby. Periferní plicní léze menší než 5 cm se nejčastěji ozařují dávkami 54 Gy ve 3 frakcích nebo 40–50 Gy v 5 frakcích. U velmi periferních lézí je důležité dodržet dávkové limity pro hrudní stěnu, a pokud jejich překročení nelze zabránit, musí být pacient o možných rizicích řádně informován. Nádory prorůstající do hrudní stěny se zpravidla metodou SBRT neozařují (291).

U centrálních lézí, kde je nutné pečlivě zohlednit přítomnost rizikových orgánů, včetně jícnu, proximálního bronchiálního stromu, velkých cév, srdce, míchy a brachiálního plexu, se obvykle volí nižší dávky. Nejčastěji se podává 40 Gy v 5 frakcích nebo 60 Gy v 8 frakcích. Podobně se i při léčbě metastáz v játrech snažíme aplikovat co nejvyšší dávky, avšak v případě přítomnosti přilehlých GIT struktur nebo jaterního hilu volíme delší frakcionační režimy s nižší

celkovou dávkou. Dávkové limity odpovídají těm, které se používají při léčbě primárních nádorů v těchto lokalizacích.

Tabulka č. 11: SBRT při léčbě oligometastáz plic a jater různých primárních nádorů (43,279–290)

Studie, rok	N	Oblast	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Baschnagel 2013	32	plíce	48 – 60 Gy 4 – 5 fr.	92% (2 roky)	76% (2 roky)	16% G3, 0% G4
Sole 2013	42	plíce játra	39 Gy / 3 fr.	92% (1 rok) 86% (2 roky)	84% (1 rok) 63% (2 roky)	14% G2 a vyšší
Scorsetti 2013	61	játra	52,5 – 75 Gy 3 fr.	94% (1 rok)	84% (1 rok) 65% (1,5 roku)	0% ≥ G3
Navarria 2014	76	plíce	48 Gy / 4 fr. 60 Gy / 3 – 8 fr.	89% (2 a 3 roky)	73% (2 a 3 roky)	0% G3
Singh 2014	34	plíce	40 – 60 Gy 5 fr.	88% (2 roky)	44% (2 roky)	0% ≥ G2
Ricco 2017	304	plíce	48 – 54 Gy 3 – 5 fr.	80% (1 rok) 59% (3 roky)	74% (1 rok) 33% (3 roky)	-
Burkoň 2018	66 44	plíce játra	48 – 60 Gy 3 – 8 fr.	92% (2 roky) 68% (2 roky)	88% (2 roky) 69% (2 roky)	0% G3
Mahadevan 2018	427	játra	12 – 60 Gy 1 – 5 fr.	84% (1 rok) 72% (2 roky)	74% (1 rok) 49% (2 roky)	-
Lindberg 2021	65	plíce	56 Gy / 8 fr.	83% (2 roky) 83% (3 roky)	58% (2 roky) 50% (3 roky)	
Siva 2021	87	plíce	28 Gy / 1 fr. 48 Gy / 4 fr.	1 frakce 69% (3 roky) 4 frakce 83% (3 roky)	1 frakce 81% (3 roky) 4 frakce 67% (3 roky)	1 frakce 5% (G3, 1 rok) 4 frakce 3% (G3, 1 rok)
Palma 2020	66	plíce játra	54 – 60 Gy 3 – 8 fr.	63%	42% (5 let)	29% ≥ G2
Cheung 2021	38	plíce játra	48 – 60 Gy 3 – 8 fr.	93% (1 rok)	92% (1 rok)	0% G3
Hannan 2022	20	plíce játra	22 – 40 Gy 1 – 5 fr.	100% (1 rok)	74% (1 rok)	

Zkratky: N = počet pacientů, Gy = Gray, fr. = frakce, G = grade.

Publikace číslo 4

Burkon P, Kazda T, Pospisil P, Slavik M, Kominek L, Selingerova I, Blakaj DM, Prochazka T, Vrzal M, Rehak Z, Slampa P. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study.

Neoplasma. 2019; 66(2): 315–325. doi: 10.4149/neo_2018_180731N558.

Document type: Article; IF = 1.721; Quartile by IF: ONCOLOGY Q4; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q4.

Tento článek shrnuje výsledky a závěry prospektivní monoinstitucionální studie, která se zaměřila na využití vysokodávkové radioterapie při léčbě oligometastatického postižení plic a jater s metastázami z různých primárních nádorů. Tým Dr. Burkoně byl prvním pracovištěm v České republice, které zavedlo stereotaktický program do klinické praxe.

Cílem této studie bylo analyzovat dlouhodobé přežití, kontrolu nádoru a bezpečnost stereotaktické radioterapie u neselektovaného souboru pacientů z reálné klinické praxe s oligometastatickým onemocněním. V souladu s jinými publikacemi výsledky potvrdily, že se účinnost této léčby zvyšuje s aplikovanou dávkou a klesá s počtem ozářených ložisek. Kromě standardních parametrů toxicity a přežití přináší studie i unikátní výsledky, například dobu do polymetastatické konverze onemocnění a čas do zahájení následné onkologické léčby. Práce prokázala, že tato metoda představuje bezpečnou a účinnou možnost léčby oligometastatického onemocnění, přičemž přibližně 30 % pacientů po dvou letech od SBRT nevyžaduje další onkologickou léčbu.

V rámci české radiační onkologie se jednalo o první významnou publikaci, která se věnovala výsledkům stereotaktické radioterapie u oligometastatického onemocnění. Článek byl v roce 2023 citován v Lancet Oncology jako jeden ze zdrojů metaanalýzy, která sloužila k vytvoření doporučení pro léčbu oligometastatického postižení, a v roce 2024 v časopise Lung Cancer jako jeden z klíčových zdrojů použitých při tvorbě doporučení pro léčbu oligometastatického postižení plic.

Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study

P. BURKON^{1,2}, T. KAZDA^{1,2,3}, P. POSPISIL^{1,2}, M. SLAVIK^{1,2,*}, L. KOMINEK¹, I. SELINGEROVA^{4,5}, D. M. BLAKAJ⁶, T. PROCHAZKA¹, M. VRZAL¹, Z. REHAK^{4,7}, P. SLAMPA^{1,2,4}

¹Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; ²Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ³Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ⁴Regional Center for Applied Molecular Oncology (RECAMO), Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; ⁵Department of Mathematics and Statistics, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ⁶Radiation Oncology Department, Arthur James Cancer Center, The Ohio State University, Columbus, USA; ⁷Department of Nuclear Medicine and PET Center, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

*Correspondence: slavik@mou.cz

Received July 31, 2018 / Accepted October 17, 2018

Localized, metastasis-directed stereotactic body radiation therapy (SBRT) of oligometastatic disease (OD) is currently rapidly evolving standard of care in many institutions. Further reports of outcomes are required to strengthen the level of evidence in the absence of comparative trials evaluating different practical procedures. The aim of this prospective single institutional study is to analyse, in unselected cohort of patients from real-world clinical practice, the long-term survival, tumor control outcomes and safety of SBRT in OD (radical ablative radiotherapy with biological equivalent dose BED₁₀>100 Gy). In addition to standard toxicity and survival parameters, we report unique outcomes as FFWD – Freedom from widespread dissemination, FFNT – Freedom from the need of subsequent treatment and functional survival with Karnofsky performance status higher than 70%. A total of 110 patients were prospectively evaluated, 60% and 40% were treated for lung and liver oligometastatic disease, respectively. No grade 3 or 4 acute toxicities (CTCAE) were reported. With median follow up of 22.2 months and 2-year overall survival of 88.3%, four patients (6.1%) experienced local progression in the lung SBRT cohort. In the liver SBRT cohort, median follow up was 33 months, 2-year overall survival was 68.5% and 11 patients (25%) experienced local and 36 (81.8%) distal progression. Higher BED₁₀ of 150–170 Gy compared to 100–150 Gy was an independent positive prognostic factor for local progression-free survival for all patients with hazard ratio 0.25. This confirms SBRT ablative radiobiology effects to be independent of OD primary histology and location. The best outcomes in terms of FFNT were observed in the multivariable analysis of patients with 1–2 lung OD compared to both the liver OD cohort and patients with more than 2 lung metastases. Better FFNT in the liver SBRT cohort was observed in patients with 1–2 liver metastases and in patients whose liver OD was irradiated by higher BED₁₀. In conclusion, SBRT is a suitable option for patients who are not surgical candidates; with approximately 30% of patients not requiring subsequent treatment 2 years after SBRT. We believe that this treatment represents a safe and effective option for oligometastatic involvement in patients with various primary tumors.

Key words: oligometastatic disease, stereotactic body radiotherapy, ablative radiotherapy, liver metastases, lung metastases

Localized metastasis-directed therapy of oligometastatic disease (OD) is the rapidly evolving standard of care in many cancer centers. Oligometastases are typically defined as 5 or fewer metastases in a limited number of organ systems and limited organ involvement [1, 2]. Comparing surgical resection, radio-frequency and cryoablation, radiation therapy (RT) is the preferred option in select patients due to its non-invasive nature, especially in patients medically unfit for surgery or technically not surgical candidates. All these methods can result in improvement in the quality of life,

render some patients free of disease for extended periods of time and enhance potential cure [3, 4].

When treating metastatic disease for palliative intent, individual RT approaches must be utilized for best patient results. Definitions of prescribed RT parameters and determination of the ideal target volume for RT is a trade-off between achieving tumor control and minimizing treatment-related toxicity. With currently available devices for patient immobilization, better imaging techniques and advanced treatment delivery systems, the principles of stereotactic body radiation

therapy (SBRT; delivering high dose of RT in a small number of fractions) can be safely applied in the treatment of oligometastases. SBRT is a non-invasive short-term ambulatory treatment which meets the criteria for high-quality palliative care of patients with metastatic disease. Moreover, there is minimal delay in the onset of subsequent chemotherapy compared to the more common fractionated RT schedules because treatment is completed in 1–5 days. SBRT can also delay progression and postpone the need for additional systemic therapy for some treatment-resistant tumors.

Many institutions have published treatment outcomes of patients treated with high-dose RT for limited metastases to the lung, liver, adrenal gland and metastatic lymphatic spread [5–11], including reports of possibly more toxic single-fraction SBRT [12]. Nevertheless, there is a paucity of data comparing different general practical approaches in daily clinical SBRT for oligometastases as is the target definitions or dose normalization for example. With rapidly evolving RT systems and relatively rare indications, such comparative trials will most likely never be conducted.

Further examples of SBRT outcomes are therefore required to strengthen the level of evidence for future standards of care. Existing trials of SBRT for oligometastases report 2-year local control rates of approximately 80%, 2–3 year disease-free survival rates of approximately 20% and 2–3 years overall survival rates of 25–40%; and this is comparable to surgical series [3, 13, 14].

Evaluating effectiveness of SBRT according to anatomical metastases location is important for studying special techniques for treatment and immobilization of oligometastases. However, these heterogeneous patient groups prove difficult for evaluation of SBRT effectiveness in various primary tumors. When oligometastatic patients are classified according to the histopathology of their disease (analogy can be made to the so called basket trials in medical oncology), the results of the local treatment can be clinically much more usable. The results of SBRT of oligometastases from non-small cell lung cancer, colorectal cancer, breast, kidney, melanoma and sarcoma are now available [15–19]. There remains the need for additional studies comparing SBRT effects on oligometastases in various primary tumors.

The aim of the current prospective single institutional study is to analyze in unselected cohort of liver and lung OD patients from real-world clinical practice the long-term survival, tumor control outcomes and safety of SBRT (radical ablative RT with biological equivalent dose $BED_{10} > 100$ Gy) for oligometastases according to histopathology of their primary cancers or according to timing of development of OD [20].

Patients and methods

Patients. Patients with cancer history and 1–3 radiographically obvious metastatic lesions were referred for SBRT in the Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno,

Czech Republic between October 2010 and September 2017. These were then screened for eligibility in this single-institutional prospective study. The eligibility criteria included age ≥ 18 years and Karnofsky performance status $\geq 70\%$. Furthermore, the diagnostic ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET (or PET/CT) was performed before the inclusion of each patient. Newly proven polymetastatic disease of more than 5 metastases led to exclusion, and those patients underwent systemic treatment. Several patients who developed additional metastatic disease after the first course of SBRT had additional SBRT courses, and their status prior to these additional SBRT formed the baseline.

SBRT technique. Lung and liver SBRT was achieved with precise four-dimensional CT (4DCT)-based planning and ensuring reliable and reproducible immobilization of all patients. This included the management of respiratory movements by navigation during each RT fraction using a linear accelerator equipped with integrated imaging systems and by ensuring physical safety quality assurance prior to irradiation [21]. The Elekta stereotactic body frame was used for patient fixation to minimize rotational shift and patient movement on the irradiation table [22]. New frameless fixation products by Orfit Industries and CIVCO Medical Solutions combined with 6D Perfect Pitch Varian Table has been used since January 2016, and epigastrium compression was utilized for minimization of breathing movements of the diaphragm and liver [23].

The 4DCT (2–3 mm thick slices) scanning was employed for tumor movement management during planning CT study acquisition. The data from MR and PET/CT examinations were used to increase accurate identification and delineation of the target volumes. The internal target volume (ITV) concept was used for target volume definition. Gross tumor volume (GTV) was drawn as a tumor visible on CT or CT/MRI fusion without any margins and contoured separately as inspiration GTV, middle expiration GTV, deepest expiration GTV and middle inspiration GTV during the normal breathing cycle. Subsequently, ITV was created encompassing all these GTVs. No expansion from ITV to the clinical target volume (CTV) was used, and planning target volume (PTV) was delineated with 3 to 5-mm extent in all directions from ITV to accommodate set-up and internal margin errors in the lung and liver targets, respectively. The prescribed radiation dose was planned and optimized to this final PTV [24].

Risk adaptive concept was used for dose prescription and calculation – the dose per fraction and total dose were determined using the dose volume histogram of the organs at risk [25]. Ablative dose of radiation was prescribed at $BED_{10} > 100$ Gy, with preferred dose schedule of 5×11 Gy (55 Gy) and 3×18 Gy (54 Gy) fractions. Dose per fraction was reduced when dose constraints were not met.

Treatment plans were created by the Eclipse planning system (Varian, v.11.2) with AAA algorithm, and delivered by linear accelerator equipped with Rapid Arc technology [26]. The pre-treatment correction of patient position was

performed directly on the irradiation table by the cone-beam computed tomography (CBCT) on-board image system which is an integral part of the linear accelerator [27]. To ensure patient safety, each plan was verified using gamma analysis as a part of standard quality assurance process. Adequate target coverage was achieved when 98–100% of the PTV was covered by 95–100% of the prescribed dose, as clinically appropriate. Dose gradient was also evaluated so that treatment plans met the number of organs at risk dose-volume constraints [28]. The treatment was delivered by linear accelerator Varian Clinac iX, and by Varian TrueBeam STX v. 2.5 after 2016.

Patient follow-up, response and toxicity assessment. Patients were followed-up during and at the end of irradiation according to established institutional standards of care. They were examined every 3 months in the first year after SBRT, every 4 months in the second year, in subsequent years every 6 months and once a year after 5 years. PET/CT evaluated treatment response as the difference in metastasis size and tumor cell viability. Local recurrence was defined as a new tumor lesion in the irradiated region or as the increase in tumor size for more than 20% with corresponding avidity on PET scan. National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events scale (CTCAE) then evaluated the side effects. Those which occurred within 90 days of SBRT were defined as acute toxicity; and as chronic toxicity after this period. All toxicity records were based on physician report or laboratory data.

Statistical analysis and endpoints. Frequency tables and descriptive statistics were employed for basic characteristics. Several endpoints were defined in time-to-event analyses. Wide-spread distant metastasizing is defined as distant progression not amenable to resection or local ablation therapy; via SBRT, radio-frequency ablation or embolization. The freedom from widespread distant metastasis (FFWD) [29], overall survival rates (OS), freedom from new treatment (FFNT), functional survival (survival until the drop below Karnofsky performance status of 70%) and local and distant control were all estimated by Kaplan-Meier actuarial survival analysis and log-rank test. OS was calculated from the date of completed SBRT until death or the last follow-up visit, and FFWD was defined from the date of finished SBRT until death, widespread distant progression or the last radiographic study.

Local failure was scored as an event in local progression free survival analysis when any treated lesion increased by 20% (the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors criteria version 1.1), or when local failure was confirmed pathologically. The time to progression was defined as the time from the end of SBRT until the date of a new local/regional lesion in the lung/liver but outside the irradiated region or distant extra pulmonary/hepatic progression. SBRT outcomes were also evaluated with patients grouped according to different OD types: (1) first OD at patient's history of present illness, (2) former locally treated OD and current new onset of OD,

(3) former poly-metastatic disease controlled by chemotherapy and current new onset of OD and 4) current poly-metastatic disease already treated by chemotherapy and by SBRT to some lesions. Multivariable analysis was performed using the Cox proportional hazard model based on results of univariable analysis. All significance testing was performed at the 0.05 level by R software version 3.2.4.

Results

Patients' characteristics. A total of 110 patients met inclusion criteria between October 2010 and September 2017 and these were further analysed. The median age was 65.2 years and 47% were men. Patient characteristics are summarized in Table 1, including the timing of OD, type of OD and relationship of SBRT to systemic treatment. The majority of liver SBRT patients were patients with colorectal cancer (59 patients, 53.6%).

Acute grade 1 and 2 toxicity occurred in 24 patients (21.8%); 13 cases (19.7%) in lung SBRT cohort and 11 cases (25.0%) in liver SBRT cohort – mainly nausea in 8 cases (7.3%), fatigue and weakness in 9 cases (8.2%), dry cough in 5 cases (4.5%) and inter-costal nerve irritation in 2 cases (1.8%). No grade 3 or 4 acute side effects were reported. Late toxicity occurred in 17 patients (15.5%); 11 patients (10.0%) suffered from symptomatic pneumonitis, with 6 patients treated with antibiotics and 5 with antibiotics and corticosteroids with maximum duration of steroids for two months; 2 patients (1.8%) suffered from inter-costal nerve irritation and 4 patients (3.6%) from asymptomatic rib fracture. No radiation induced liver disease was observed.

SBRT treatment characteristics. All patients were treated with radical ablative dose ($BED_{10}>100$ Gy) with the most common prescription of 5×11 Gy ($BED_{10}=150$) in both lung and liver SBRT cohorts. The overall median PVT volume was 28.4 ccm, and detailed SBRT parameters are summarized in Table 2.

Local control and time to event data. With median follow up of 22.2 months and 2-year overall survival of 88.3%, four patients (6.1%) experienced local progression in the lung SBRT cohort and 35 patients (53.0%) experienced distal progression (median time to distal progression 14.2 months after the end of SBRT). Median FFWD survival was 38.9 months with 17 patients (25.8%) having widespread dissemination. Thirty-six patients (54.5%) needed subsequent treatment (median FFNT survival 15.4 months). Eleven patients (16.7%) experienced worse functional status with 70% decrease in Karnofsky performance status (median functional survival not reached).

Corresponding results in the liver SBRT cohort are as follow: median follow up of 33.0 months, 2-year overall survival 68.5%. Eleven patients (25.0%) had local and 36 (81.8%) distant progression (median time to local progression was not reached and median time to distal progression was 6.2 months). Median FFWD survival was 11.6 months

(28 patients (63.6%) had widespread dissemination). 36 patients (81.8%) needed subsequent treatment (median FFNT survival 9.4 months). Median functional survival was 35.5 months (17 patients, 38.6%, had an event). The remaining survival parameters are displayed in Figure 1 and summarized in Table 3.

Univariable analysis of all patients revealed that local control was significantly influenced by OD liver location (HR 4.66), colorectal cancer (HR>10), by histology (adenocarcinoma-gastrointestinal worse than the others, HR 14.1) and timing of OD (OD at the time of initial diagnosis is worse than others, HR 0.20). However, local control was better with higher BED₁₀ (BED₁₀ 150–170 vs. 100–150, HR 0.29, p=0.088).

Neither the number of irradiated metastases nor the relationship of SBRT to systemic treatment or SBRT characteristics (PTV volume) influenced local control (p=0.18). The corresponding values for lung and liver SBRT cohorts are summarized in Figure 2 and Supplementary Table 1.

Regardless of primary diagnosis, multivariable analysis determined that local control was independently influenced by adenocarcinoma-gastrointestinal histology (HR 10.6, p=0.025), gender (men were worse; HR 3.9, p=0.037), timing of OD not present at the time of initial diagnosis (HR 0.27, p=0.023) and higher BED₁₀ (150–170 Gy compared to 100–150 Gy; HR 0.25, p=0.07). The overall survival was independently influenced by adenocarcinoma gastrointes-

Table 1. Basic patients' characteristics.

Patients characteristic	All patients n=110 (100%)	Lung SBRT n=66 (60%)	Liver SBRT n=44 (40%)
Age (years)			
Median, range	65.2; 34.4–83	67.5; 35.3–82.9	59.5; 34.4–77.2
Sex			
Men (%)	52 (47.3%)	30 (45.5%)	22 (50.0%)
Primary diagnosis			
Colorectal cancer	59 (53.6%)	27 (40.9%)	32 (72.7%)
Breast cancer	18 (16.4%)	11 (16.7%)	7 (15.9%)
Lung cancer	14 (12.7%)	14 (21.2%)	0 (0.0%)
Renal cancer	9 (8.2%)	9 (13.6%)	0 (0.0%)
Other	10 (9.1%)	5 (7.6%)	5 (11.4%)
Histology			
Adenocarcinoma gastrointestinal	65 (59.1%)	35 (53.0%)	30 (68.2%)
Ductal breast carcinoma	16 (14.5%)	9 (13.6%)	7 (15.9%)
Squamous cell carcinoma	9 (8.2%)	9 (13.6%)	0 (0.0%)
Renal cell carcinoma	9 (8.2%)	5 (7.6%)	4 (9.1%)
Other	11 (10.0%)	8 (12.2%)	3 (6.8%)
Number of metastases			
1	73 (66.4%)	43 (65.2%)	30 (68.2%)
2	29 (26.4%)	18 (27.3%)	11 (25.0%)
3	8 (7.2%)	5 (7.5%)	3 (6.8%)
Timing of OD			
At the time of initial diagnosis	23 (20.9%)	8 (12.1%)	15 (34.1%)
During primary treatment	7 (6.4%)	4 (6.1%)	3 (6.8%)
Until 12 month after the primary treatment	23 (20.9%)	13 (19.7%)	10 (22.7%)
More than 12 month after primary treatment	57 (51.8%)	41 (62.1%)	16 (36.4%)
Type of OD			
First OD at patient's HPI	41 (37.2%)	24 (36.4%)	17 (38.6%)
Former locally treated OD and current new onset of OD	43 (39.1%)	31 (47.0%)	12 (27.3%)
Former polymetastatic disease controlled by chemotherapy and current new onset of OD	18 (16.4%)	8 (12.1%)	10 (22.7%)
Current polymetastatic disease treated by chemotherapy and by SBRT to some of the lesions	8 (7.3%)	3 (4.5%)	5 (11.4%)
Relation of SBRT to systemic treatment			
No systemic therapy	64 (58.2%)	43 (65.1%)	21 (47.7%)
Regression of MTS on previous systemic therapy	23 (20.9%)	12 (18.2%)	11 (25.0%)
Progression of MTS on previous systemic therapy	23 (20.9%)	11 (16.7%)	12 (27.3%)

Abbreviations: OD, oligometastatic disease; HPI, history of patient illness; MTS, metastasis

Table 2. SBRT treatment prescription characteristics.

SBRT characteristic	All patients (n=110)	Lung SBRT (n=66)	Liver SBRT (n=44)
PTV volume			
median (min–max)	28.4 (4.3–143.2)	21.2 (4.3–125.1)	49.3 (12–134.2)
Dmin_ITV			
median (min–max)	53.0 (34.1–67.6)	53.1 (34.1–64.1)	53 (42.9–67.6)
Dmin_PTV			
median (min–max)	45.5 (20.2–52.4)	44.3 (20.2–52.4)	46.7 (34.8–52.2)
Dmax			
median (min–max)	60 (50.2–81.7)	61.3 (52–81.7)	59.6 (50.2–79.4)
BED₁₀			
median (min–max)	115 (100–170)	115 (100–170)	115 (100–150)
170 (3×20 Gy)	2 (1.8 %)	2 (3.0 %)	0 (0 %)
150 (3×18 Gy)	34 (30.9 %)	22 (33.3 %)	12 (27.3 %)
125 (3×16 Gy)	1 (0.9 %)	1 (1.5 %)	0 (0 %)
115 (5×11 Gy)	57 (51.8 %)	29 (43.9 %)	28 (63.6 %)
105 (8×7.5 Gy)	3 (2.7 %)	3 (4.6 %)	0 (0 %)
100 (5×10 Gy)	13 (11.9 %)	9 (13.7 %)	4 (9.1 %)

Abbreviations: SBRT: stereotactic body radiation therapy, PTV: planning target volume, ITV: internal target volume, min: minimum, max: maximum, Dmin_ITV: minimal dose in ITV, Dmin_PTV: minimal dose in PTV, Dmax: maximal dose, BED10: biological effective dose when α/β equals 10, Gy: Gray.

Table 3. Time to event analyses.

Time to event analysis	All patients (n=110)	Lung SBRT (n=66)	Liver SBRT (n=44)	p-value (liver vs. lung)
Median follow up	29.0	22.2	33.0	–
Overall survival				0.02
number of events	26 (26.3%)	8 (14.3%)	18 (40.9%)	
2-year	78.1%	88.3%	68.5%	
3-year	64.9%	80.2%	51.8%	
Local PFS				<0.01
number of events	15	4	11	
2-year	82.5%	92.2%	68.2%	
3-year	75.8%	85.6%	61.4%	
Distal PFS				<0.01
number of events	71	35	36	
2-year	29.7%	39.8%	16.6%	
3-year	21.4%	29.0%	11.1%	
Widespread dissemination				<0.01
number of events	45	17	28	
2-year FFWD	57.2%	73.9%	38.1%	
3-year FFWD	40.0%	56.0%	21.4%	
Need of new treatment				<0.01
number of events	72	36	36	
2-year FFNT	27.0%	38.6%	12.2%	
3-year FFNT	20.2%	29.2%	9.1%	
Functional survival				0.15
number of events	28	11	17	
2-year functional survival	75.9%	84.0%	67.6%	
3-year functional survival	56.9%	64.6%	49.2%	

Abbreviations: SBRT: stereotactic body radiation therapy, PFS: progression-free survival, FFWD: freedom from widespread distant metastasis, FFNT: freedom from a new treatment, functional survival: drop below Karnofsky performance status of 70 %).

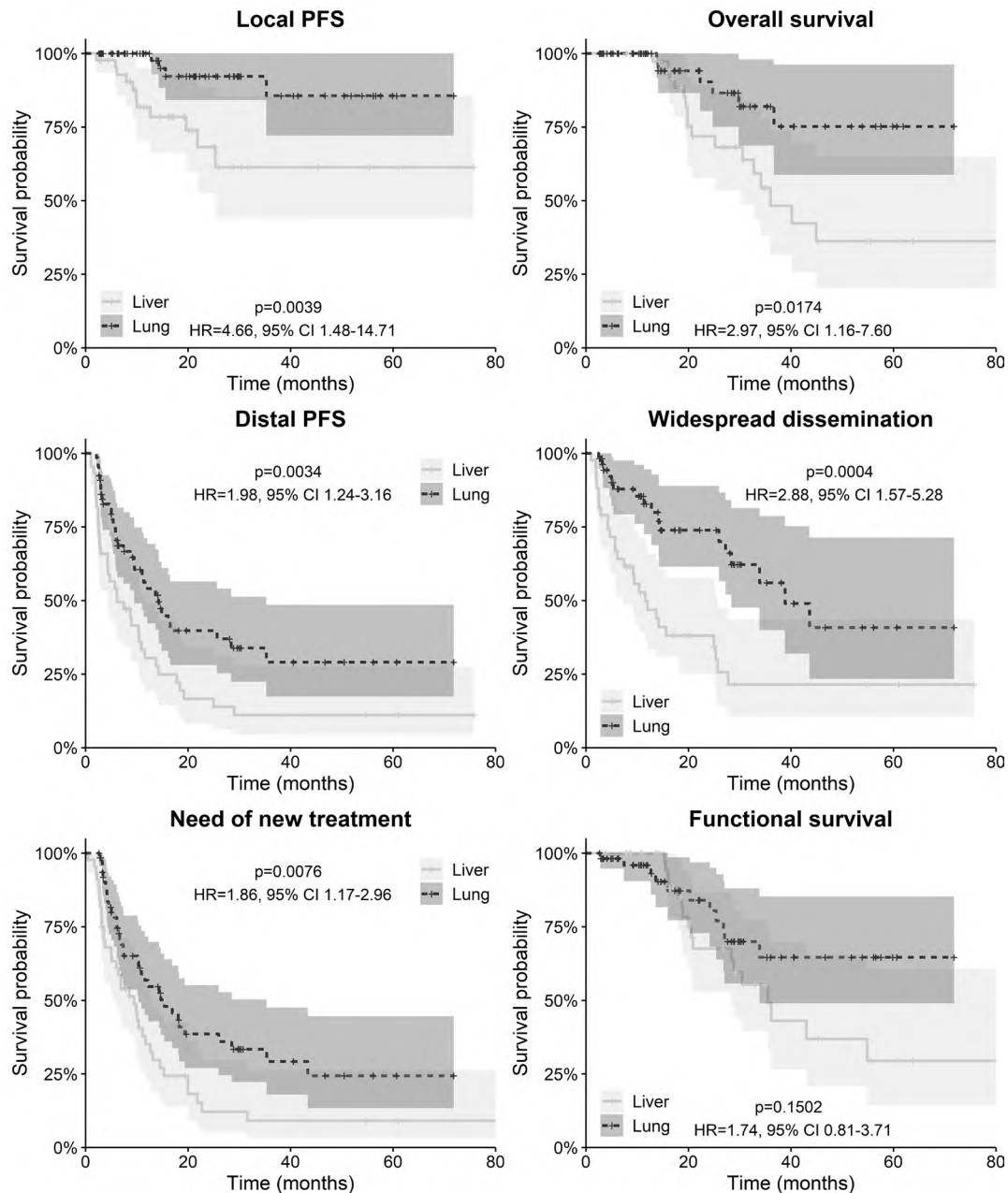


Figure 1. Kaplan-Meier survival estimation of local PFS (progression free survival), overall survival, distant PFS, time to widespread dissemination, time to requiring new therapy and time of functional survival in liver and lung cohorts.

tinal histology (HR 2.5, $p=0.045$), gender (men better; HR 0.3, $p=0.015$) and by the PTV volume (higher values worse; HR 1.02, $p=0.001$). Table 4 lists further significant variables in multivariable analysis, including separate analysis of each SBRT cohort. Finally, Figure 3 highlights colorectal cancer results because this provides the greater percentage of patients in our cohort (59 patients, 53.6%). The median local PFS was not reached, with median overall survival at 45 months.

Discussion

The treatment outcomes of patients irradiated by SBRT for their oligometastatic lung and liver disease were evaluated in this large single institutional study focused on patients treated in routine clinical practice. Real-world evidence research is currently an increasingly important supplement to basic and clinical research, especially in radiotherapy where there are many different approaches to specific treatment delivery. We

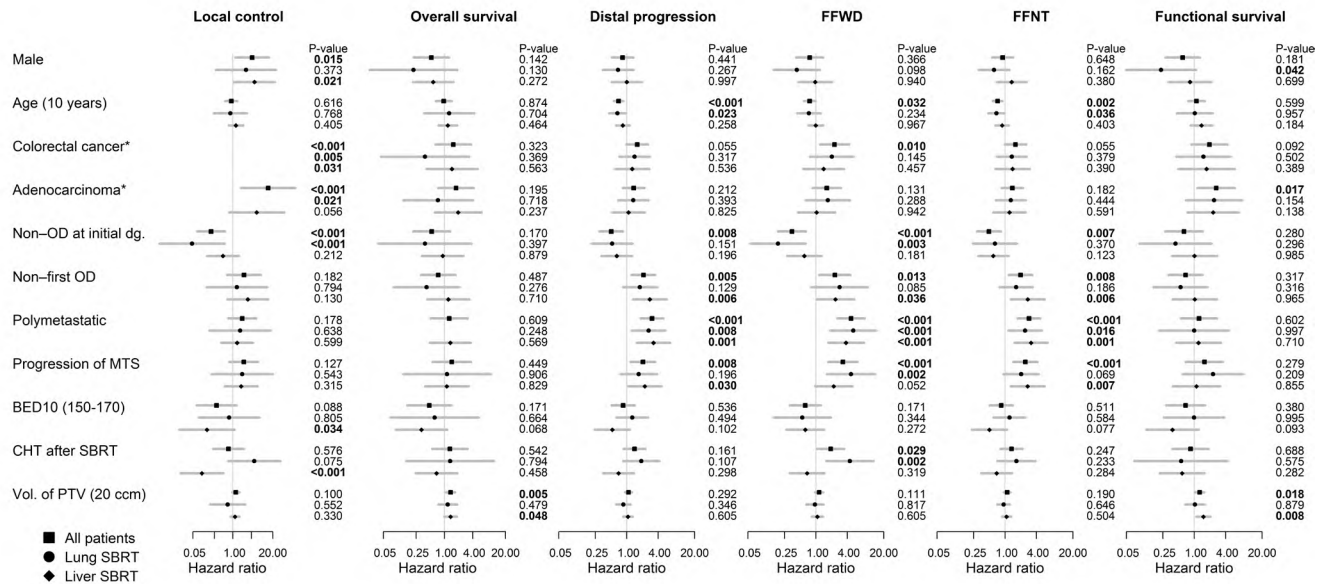


Figure 2. Results of univariable analysis of six predefined times to event analyses. * Hazard ratios are not shown because there are no events in one group. Abbreviations: OD: oligometastases, MTS: metastasis, BED10: biological effective dose when α/β equals 10, CHT: chemotherapy, SBRT: stereotactic body radiation therapy, PTV: planning target volume, FFWD: freedom from widespread distant metastasis, FFNT: freedom from new treatment.

prospectively collected data on toxicity and local and distant control. SBRT itself was performed without any clinical trial specific protocol, what reflects routine clinical practice. Univariable analysis determined that worse local control and overall survival occurred in SBRT liver patients than in the lung SBRT cohort (HR 4.66, $p=0.004$ and HR 2.97, $p=0.017$). This may be explained by the higher proportion of colorectal cancer in the liver SBRT cohort, what can be proved by disappearance of significant difference in multivariable analysis. However, higher BED₁₀ of 150–170 Gy compared to 100–150 Gy was an independent positive prognostic factor for local progression-free survival with HR 0.25; regardless of the location of the SBRT target. This confirmed SBRT radiobiological ablative effects independent of primary histology and OD location.

In addition to classical outcomes such as overall survival and local and distant control, we also focused on outcomes important for the patient's perception of the disease course – functional survival with Karnofsky performance status at least 70% (borderline where patients are able to care for themselves) and also the freedom from widespread distant metastasis (FFWD), mirrored by freedom from new treatment (FFNT) when the patient had adequate performance status for palliative treatment of widespread disease [29]. Since oligometastatic disease is treated by radical SBRT with curative potential [30–32], FFNT may be the most important outcome from patient view-point. To the best of our knowledge, this is the first report of FFNT of a large cohort of patients treated with high BED₁₀ ablative dose. The ideal patient with significantly better FFNT based on multivariable

analysis is one with lung OD or a patient without previous poly-metastatic disease treatment at the time of SBRT indication. While independently better FFNT was a most important index in liver patients with higher BED₁₀ dose, younger age was more important in the lung cohort. In addition, all effort should be made to deliver BED₁₀ dose >150 Gy in patients who benefit from SBRT of their oligometastases, provided risk factors are considered. BED is useful in comparing RT dosage because it accounts for fractionation effects in the observed results, provided that the different behaviour of early and late reacting tissues is considered. Interestingly, higher BED₁₀ was also an independent factor for distant liver recurrence in the liver SBRT cohort with almost twice better distant liver PFS associated with higher SBRT dose. This may be speculatively explained based on the assumption that metastases ablation reduces sources for further metastasis, and also that subsequent liver metastases are related to previous liver OD rather than the original tumor. No studies have focused on this topic, but spatial correlations of liver failure after previous local treatment of liver oligometastases may address this issue [33, 34].

Surgery has been shown to be able to cure a proportion of oligometastatic patients. Surgery limitations (technical issues, advanced age, associated comorbidity or refusal by patient) have led to progressive implementation of SBRT as an alternative local ablative treatment option. SBRT is proven safe and effective and it achieves approximately 80% local control, with varying impact on survival dependent on associated prognostic factors [3]. Despite promising results, SBRT has significant clinical challenges including

Table 4. List of significant ($p < 0.05$) prognostic factors in multivariable analyses expressed by HR and p-value.

Multivariable analysis	All patients (n=110)	Lung SBRT (n=66)	Liver SBRT (n=44)
Local control			
Adenocarcinoma-gastrointestinal	10.6, $p=0.025$	–	–
sex (men)	3.89, $p=0.037$	–	–
non – OD at initial diagnosis	0.27, $p=0.023$	0.04, $p=0.014$	–
progression of MTS on previous systemic therapy	–	–	9.50, $p=0.007$
BED ₁₀ (150-170)	0.25, $p=0.07$	–	–
systemic treatment after SBRT	–	–	0.03, $p < 0.001$
Overall survival			
sex (men)	0.3, $p=0.015$	–	–
non – first OD in patient's HPI	–	0.42, $p=0.300$	–
adenocarcinoma_gastrointestinal	2.5, $p=0.045$	–	–
PTV volume	1.02, $p=0.001$	–	1.01, $p=0.053$
Distal progression			
age (older)	0.97, $p=0.004$	0.96, $p=0.050$	–
polymetastatic disease at patient's HPI	2.76, $p < 0.001$	2.34, $p=0.025$	3.26, $p=0.002$
BED ₁₀ (150-170)	–	–	0.52, $p=0.099$
Freedom from widespread dissemination (FFWD)			
liver location	2.65, $p=0.002$	–	–
sex (men)	–	0.28, $p=0.045$	–
adenocarcinoma_gastrointestinal	–	4.75, $p=0.016$	–
BED ₁₀ (150-170)	–	0.13, $p=0.018$	–
progression of MTS on previous systemic therapy	–	7.15, $p=0.003$	–
systemic treatment after SBRT	–	5.5, $p=0.004$	–
polymetastatic disease at patient's HPI	4.4, $p < 0.001$	–	3.77, $p < 0.001$
Freedom from the need of subsequent treatment (FFNT)			
age (older)	–	0.97, $p=0.074$	–
liver location	1.76, $p=0.018$	–	–
BED ₁₀ (150-170)	–	–	0.49, $p=0.073$
polymetastatic disease at patient's HPI	2.77, $p < 0.001$	2.17, $p=0.043$	3.2, $p=0.002$
Functional survival			
colorectal cancer	–	–	22.56, $p=0.005$
sex (men)	0.35, $p=0.01$	0.08, $p=0.006$	–
adenocarcinoma_gastrointestinal	3.71, $p=0.003$	3.81, $p=0.053$	–
non – first OD in patient's HPI	–	0.23, $p=0.053$	–
non – OD at initial diagnosis	–	0.15, $p=0.055$	–
volume of PTV	1.01, $p=0.003$	–	1.02, $p=0.01$

Abbreviations: SBRT: stereotactic body radiation therapy, HR: hazard ratio, OD: oligometastatic disease, BED10: biological effective dose when α/β equals 10, PTV: planning target volume, ITV: internal target volume, Dmin_ITV: minimal dose in ITV, Dmin_PTV: minimal dose in PTV, HPI: history of patient illness, MTS: metastasis.

identification of optimal patients for treatment with reasonable risk-benefit ratio. Our planned post-hoc analysis with longer follow-up and a greater number of patients in each subgroup is intended to provide clearer indication criteria. One example is future comparison of outcomes for patients with first OD presentation compared to that for OD second or further OD presence. In our current cohort, no significant difference in outcomes between these two groups were observed (Supplementary Figure 1). Nowadays, the selection

of patients for SBRT is based on clinical criteria only. Despite the excellent local control achieved, the main progression pattern in these patients is systemic, and some patients progress to poly-metastatic disease less than 4 months after SBRT. Some clinical factors have been shown to be associated with poorer survival, including brain metastases, “adenocarcinoma_gastrointestinal” histology, and synchronous vs metachronous metastatic disease, some of them were also confirmed by our study. We also observed a significant corre-

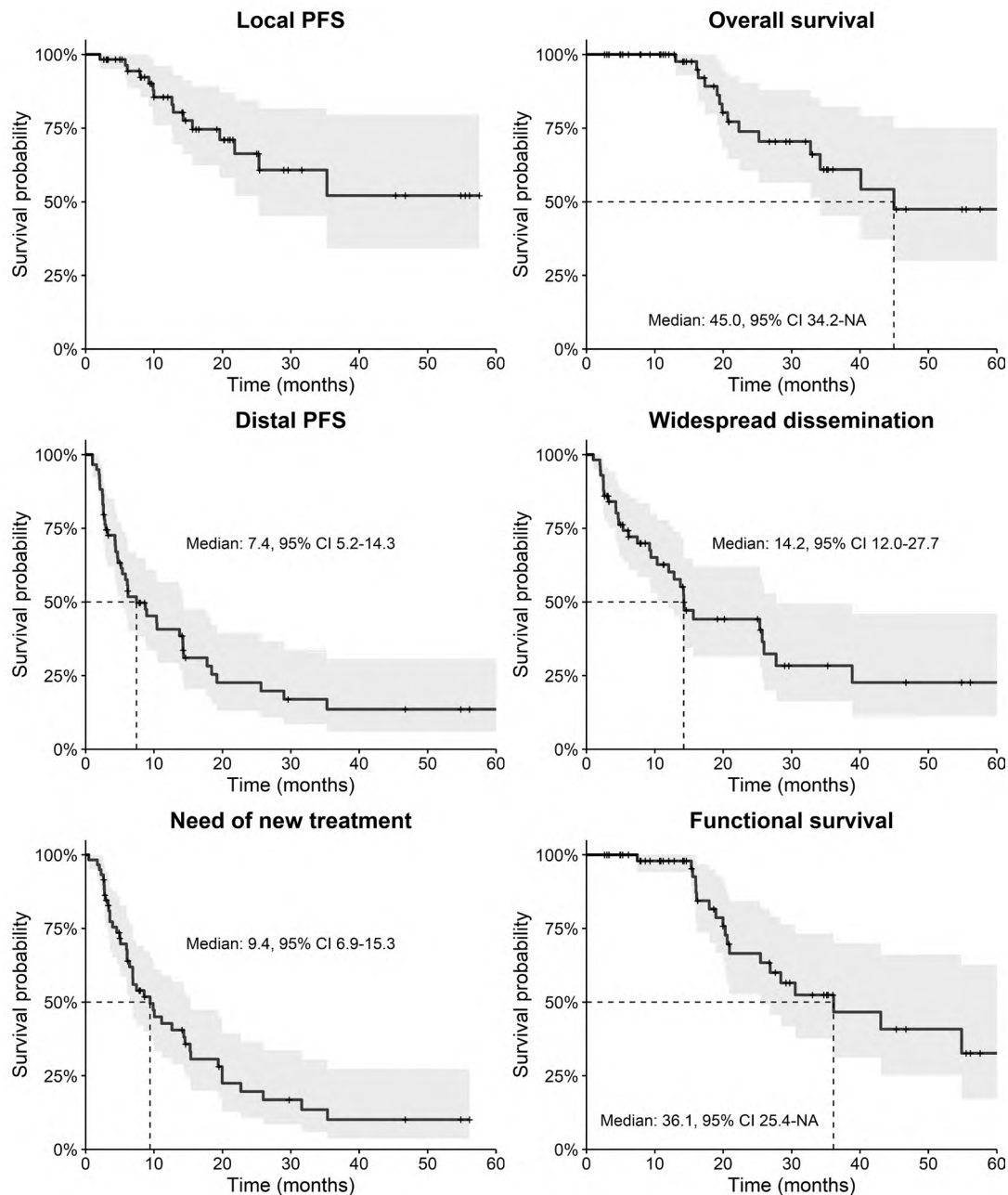


Figure 3. Kaplan-Meier survival estimation of local PFS (progression free survival), overall survival, distant PFS, time to widespread dissemination, time to requiring new therapy and time of functional survival in the colorectal cancer cohort (n=59 patients).

lation with the PTV volume reflecting higher tumor burden as a risk factor for survival. Several limitations are acknowledged in our study. The aim to include all irradiated patients is both a strength and weakness of this analysis. Especially in the evaluation of potential effect of SBRT on overall survival, the results can be biased by inclusion of 8 polymetastatic patients who were irradiated to few metastases that did not responded to systemic treatment. The curative or palliative

intent of SBRT must be defined in all patients prior to treatment. Considering localized oligometastatic disease and very high local dose used in our cohort (BED_{10} higher than 100 Gy), it may be concluded that all patients in our study were treated with curative intent except of previously mentioned 8 patients. Even if this factor was not significant in multivariable analysis, these patients may not fulfil rigorous definitions of OD for curative local treatment [1, 2]. A further limitation

may be the combination of SBRT liver and lung patients. The location of metastasis was not an independent factor for local PFS in our study, and even if this is not important in evaluating local control after SBRT [25] other outcomes could be strongly influenced by the original histology or other details in the patient's history of presented disease which were not evaluated. This, for example, includes molecular subtypes of breast cancer [29].

In conclusion, herein we report the results of oligometastatic disease treated by radical SBRT ablation. This is a very effective and safe palliative treatment modality suitable for patients with oligometastatic liver or lung disease. SBRT is a suitable option for patients who cannot undergo surgery safely, because it is well tolerated and has minimal toxicity. SBRT is a standard curative treatment for oligometastatic involvement in various primary tumors, and almost 30% of our patients required no subsequent treatment 2 years afterwards. Finally, stereotactic body radiation therapy optimal doses, fractionation schemes, indications and detailed technical aspects currently require standardization.

Acknowledgements: This work was supported in part by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (MMCI 00209805), project MEYS-NPS I-LO1413 and Grant No. 19-00354. The results of this research were acquired in the CEITEC 2020 (LQ1601) project with the financial contribution made by the Ministry of Education, Youths and Sports of the Czech Republic within special support paid from the National Programme for Sustainability II funds.

References

- [1] WEICHSELBAUM RR, HELLMAN S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 3783–382. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.44>
- [2] HELLMAN S, WEICHSELBAUM RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>
- [3] TREE AC, KHOO VS, EELES RA, AHMED M, DEARNAL-EY DP et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14: e28–37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70510-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70510-7)
- [4] CORBIN KS, HELLMAN S, WEICHSELBAUM RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1384–1390. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9651>
- [5] NAVARRIA P, ASCOLESE AM, TOMATIS S, COZZI L, DE ROSE F et al. Stereotactic body radiotherapy (sbtrt) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. *Radiat Oncol* 2014; 9: 91. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-91>
- [6] SINGH D, CHEN Y, HARE MZ, USUKI KY, ZHANG H et al. Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to the lung. *J Thorac Dis* 2014; 6: 369–374. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.03>
- [7] BASCHNAGEL AM, MANGONA VS, ROBERTSON JM, WELSH RJ, KESTIN LL et al. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25: 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.12.005>
- [8] RICARDI U, FILIPPI AR, GUARNERI A, RAGONA R, MANTOVANI C et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012; 75: 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.04.021> [9] CHANG DT, SWAMINATH A, KOZAK M, WEINTRAUB J, KOONG AC et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117: 4060–4069. <https://doi.org/10.1002/cncr.25997>
- [10] RULE W, TIMMERMAN R, TONG L, ABDULRAHMAN R, MEYER J et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1081–1087. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1405-5>
- [11] VAN DER POOL AEM, MENDEZ ROMERO A, WUNDERINK W, HEIJMEN BJ, LEVENDAG PC et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 377–382. <https://doi.org/10.1002/bjs.6895>
- [12] GANDHIDASAN S, BALL D, KRON T, BRESSEL M, SHAW M et al. Single Fraction Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Oligometastasis: Outcomes from 132 Consecutive Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; 30: 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.11.010>
- [13] TOMLINSON JS, JARNAGIN WR, DEMATTEO RP, FONG Y, KORNPRAT P et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575–4580. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0833>
- [14] PASTORINO U, BUYSE M, FRIEDEL G, GINSBERG RJ, GIRARD P et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37–49. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70397-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70397-0)
- [15] COMITO T, COZZI L, CLERICI E, CAMPISI MC, LIARDO RL et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer* 2014; 14: 619. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-619>
- [16] JERECZEK-FOSSA BA, BOSSI-ZANETTI I, MAURO R, BELTRAMO G, FARISELLI L et al. CyberKnife robotic image-guided stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: A prospective evaluation of 95 patients/118 lesions. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 448–455. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0345-y>
- [17] SOLE C V, LOPEZ GUERRA JL, MATUTE R, JAEN J, PUEBLA F et al. Stereotactic ablative radiotherapy delivered by image-guided helical tomotherapy for extracranial oligometastases. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 484–491. <https://doi.org/10.1007/s12094-012-0956-2>
- [18] BAE SH, KIM M-S, CHO CK, KANG J-K, KANG HJ et al. High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases. *J Surg Oncol* 2012; 106: 138–143. <https://doi.org/10.1002/jso.23058>

- [19] SALAMA JK, HASSELLE MD, CHMURA SJ, MALIK R, MEHTA N et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012; 118: 2962–2970. <https://doi.org/10.1002/cncr.26611>
- [20] SETHI RA, BARANI IJ, LARSON DA, ROACH III M. (Eds.). *Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy*. Springer International Publishing, Cham 2016, p 245. ISBN 978-3-319-21897-7. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-21897-7>
- [21] BURKON P, SLAMPA P, KAZDA T, SLAVIK M, PROCHAZKA T, VRZAL M. Stereotactic body radiation therapy for colorectal cancer liver metastases; early results. *Klin Onkol* 2012; 25 Suppl 2: 2S93–97.
- [22] NAGATA Y, TAKAYAMA K, MATSUO Y, NORIHISA Y, MIZOWAKI T et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1427–1431. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.034>
- [23] HEINZERLING JH, ANDERSON JF, PAPIEZ L, BOIKE T, CHIEN S et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1571–1578. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.023>
- [24] NAGATA Y, WULF J, LAX I, TIMMERMAN R, ZIMMERMANN F et al. Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets: results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 660–669. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.004>
- [25] ONISHI H, SHIRATO H, NAGATA Y, HIRAOKA M, FUJINO M et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1352–1358. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751>
- [26] ONG CL, VERBAKEL WFAR, CUIJPERS JP, SLOTMAN BJ, LAGERWAARD FJ et al. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: a comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiother Oncol* 2010; 97: 437–442. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.027>
- [27] PURDIE TG, BISSONNETTE J-P, FRANKS K, BEZJAK A, PAYNE D et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.022>
- [28] BENEDICT SH, YENICE KM, FOLLOWILL D, GALVIN JM, HINSON W et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37: 4078–4101. <https://doi.org/10.1118/1.3438081>
- [29] MILANO MT, KATZ AW, ZHANG H, OKUNIEFF P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 878–886. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.036>
- [30] ALONGI F, ARCANGELI S, FILIPPI AR, RICARDI U, SCORSETTI M. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012; 17: 1100–1107. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0092>
- [31] WILD AT, YAMADA Y. Treatment Options in Oligometastatic Disease: Stereotactic Body Radiation Therapy - Focus on Colorectal Cancer. *Visc Med* 2017; 33: 54–61. <https://doi.org/10.1159/000454685>
- [32] AHMED KA, TORRES-ROCA JF. Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease. *Cancer Control* 2016; 23: 21–29. <https://doi.org/10.1177/107327481602300105>
- [33] NAVARRIA P, DE ROSE F, ASCOLESE AM. SBRT for lung oligometastases: Who is the perfect candidate? *Reports Pract Oncol Radiother* 2015; 20: 446–453. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.11.005>
- [34] DE VIN T, ENGELS B, GEVAERT T, STORME G, DE RIDDER M. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival. *Ann Oncol* 2014; 25: 467–471. <https://doi.org/10.1093/annonc/mtt537>

6.2. Oligometastázy lymfatických uzlin a nadledvin

V anamnéze různých nádorových onemocnění hrudníku, břicha i pánve se lze setkat s oligometastatickým postižením lymfatických uzlin. Stejně jako u ložisek v parenchymových orgánech lze i zde k lokální léčbě indikovat cílenou stereotaktickou radioterapii (SBRT). Počet frakcí a dávka na frakci závisí na umístění, velikosti a počtu postižených uzlin. Aplikované dávky záření při SBRT lymfatických uzlin bývají nižší než při léčbě plicních nebo jaterních metastáz, protože citlivost okolních struktur omezuje maximální dávku. Kromě toho se u těchto pacientů SBRT často využívá opakovaně. Nejčastější frakcionační schémata zahrnují 35 Gy v 5 frakcích, 40 Gy v 5 frakcích nebo 27 Gy ve 3 frakcích. Podle provedených studií je možné pomocí SBRT dosáhnout vynikající lokální kontroly (viz Tabulka č. 12). Nicméně i pouhý odklad systémové léčby díky šetrné radioterapii může pozitivně ovlivnit kvalitu života pacientů.

S metastatickým postižením nadledvin, které je často oligometastatické, se lze setkat zejména při diseminaci plicních karcinomů. Není-li indikována operace, SBRT představuje smysluplnou alternativu. Obvykle se aplikuje 30 Gy ve 3 frakcích nebo 30–40 Gy v 5 frakcích. Při těchto dávkách a při dodržení limitů pro tenké střevo, žaludek, duodenum a ledviny jsou vedlejší účinky minimální.

Tabulka č. 12: Vybrané studie SBRT při léčbě oligometastáz nadledvin a lymfatických uzlin. (292–296)

Studie, rok	N	Oblast	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Celkové přežití	Toxicita
Casamassi ma 2012	48	nadledviny	36 Gy / 3 fr.	90% (2 roky)	40% (1 rok) 15% (2 roky)	0% G3
Scorsetti 2012	34	nadledviny	medián 32 Gy / 4 fr.	66% (1 rok) 32% (2 roky)	65% (1 rok) 53% (2 roky)	0% G3
Franzese 2017	46	nadledviny	40 Gy/ 3 – 5 fr.	66% (1 rok) 41% (2 roky)	88% (1 rok) 88% (2 roky)	0% G3
Jereczek- Fossa 2014	69	lymfatické uzliny	medián 24 Gy / 3 fr.	81% (1 rok) 64% (3 roky)	50% (3 roky)	3% akutní G3 1% pozdní G4
Yeung 2017	18	lymfatické uzliny	31 – 60 Gy/ 4 – 10 fr.	94% (1 rok) 47% (2 roky)	89% (1 rok) 74% (3 roky)	0% G3
Burkoň 2021	90	lymfatické uzliny	27 – 45 Gy/ 3 – 8 fr.	68% (3 roky) 56% (5 let)	62% (3 roky) 39% (5 let)	0% G3

Zkratky: N = počet pacientů, Gy = Gray, fr. = frakce, G = grade.

Publikace číslo 5

Burkon P, Selingerova I, Slavik M, Pospisil P, Bobek L, Kominek L, Osmera P, Prochazka T, Vrzal M, Kazda T, Slampa P. Stereotactic Body Radiotherapy for Lymph Node Oligometastases: Real-World Evidence From 90 Consecutive Patients.

Front Oncol. 2021 Feb 5;10:616494. doi: 10.3389/fonc.2020.616494.

Document type: Article; IF = 5.738; Quartile by IF: ONCOLOGY Q2, Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2.

Cílem této publikace bylo zhodnotit účinnost a toxicitu extrakraniální stereotaktické radioterapie při léčbě oligometastatického postižení lymfatických uzlin v mediastinu, retroperitoneu a pánvi na souboru pacientů z klinické praxe mimo rámec klinických studií.

Stereotaktická radioterapie je vysoce účinná, neinvazivní ablativní metoda léčby s významným terapeutickým potenciálem pro léčbu oligometastatického onemocnění pocházejícího z různých primárních nádorů. Vzhledem k dýchacím a peristaltickým pohybům a radiosenzitivitě okolních tkání a orgánů bylo vysokodávkové ozáření lymfatických uzlin po dlouhou dobu technicky neproveditelné. Po úspěšné léčbě ložisek v plicích a játrech však přední světová pracoviště začala tuto metodu aplikovat i na metastázy v lymfatických uzlinách.

Naše studie potvrdila, že cílená radioterapie je vysoce účinnou a netoxickou metodou léčby oligometastatického postižení lymfatických uzlin. Má kurativní potenciál, když 27 % pacientů v naší studii dosáhlo dlouhodobého přežití bez progresu (lokální, regionální nebo vzdálené), tedy bez známek onkologického onemocnění po celou dobu sledování. Kromě toho může tato léčba oddálit zahájení cytotoxické chemoterapie, čímž přispívá k zachování a zlepšení kvality života pacientů.

V rámci české radiační onkologie se jedná o jedinečnou publikaci – dosud nebyl žádný podobný článek z jiných českých radiačně-onkologických pracovišť publikován.



Stereotactic Body Radiotherapy for Lymph Node Oligometastases: Real-World Evidence From 90 Consecutive Patients

Petr Burkon^{1,2}, Iveta Selingerova^{3*}, Marek Slavik^{1,2}, Petr Pospisil^{1,2}, Lukas Bobek¹, Libor Kominek¹, Pavel Osmera⁴, Tomas Prochazka^{1,2}, Miroslav Vrzal¹, Tomas Kazda^{1,2,5} and Pavel Slampa^{1,2}

¹ Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czechia, ² Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ³ Research Center for Applied Molecular Oncology (RECAMO), Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czechia, ⁴ Department of Nuclear Medicine and PET Center, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czechia, ⁵ Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czechia

OPEN ACCESS

Edited by:

Rupesh Kotecha,
Baptist Hospital of Miami,
United States

Reviewed by:

Aditya Juloori,
University of Chicago Medical Center,
United States
Michael David Chuong,
Baptist Health South Florida,
United States

*Correspondence:

Iveta Selingerova
iveta.selingerova@mou.cz

Specialty section:

This article was submitted to
Radiation Oncology,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 12 October 2020

Accepted: 24 December 2020

Published: 05 February 2021

Citation:

Burkon P, Selingerova I, Slavik M, Pospisil P, Bobek L, Kominek L, Osmera P, Prochazka T, Vrzal M, Kazda T and Slampa P (2021) Stereotactic Body Radiotherapy for Lymph Node Oligometastases: Real-World Evidence From 90 Consecutive Patients. *Front. Oncol.* 10:616494. doi: 10.3389/fonc.2020.616494

Aims: To evaluate the efficacy and toxicity of extracranial stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of oligometastatic lymph node involvement in the mediastinum, retroperitoneum, or pelvis, in a consecutive group of patients from real clinical practice outside clinical trials.

Methods: A retrospective analysis of 90 patients with a maximum of four oligometastases and various primary tumors (the most common being colorectal cancers). The endpoints were local control of treated metastases (LC), freedom from widespread dissemination (FFWD), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and freedom from systemic treatment (FFST). Acute and delayed toxicities were also evaluated.

Results: The median follow-up after SBRT was 34.9 months. The LC rate at three and five years was 68.4 and 56.3%, respectively. The observed median FFWD was 14.6 months, with a five-year FFWD rate of 33.7%. The median PFS was 9.4 months; the three-year PFS rate was 19.8%. The median FFST was 14.0 months; the five-year FFST rate was 23.5%. The OS rate at three and five years was 61.8 and 39.3%, respectively. Median OS was 53.1 months. The initial dissemination significantly shortened the time to relapse, death, or activation of systemic treatment—LC (HR 4.8, $p < 0.001$), FFWD (HR 2.8, $p = 0.001$), PFS (HR 2.1, $p = 0.011$), FFST (HR 2.4, $p = 0.005$), OS (HR 2.2, $p = 0.034$). Patients classified as having radioresistant tumors noticed significantly higher risk in terms of LC (HR 13.8, $p = 0.010$), FFWD (HR 3.1, $p = 0.006$), PFS (HR 3.5, $p < 0.001$), FFST (HR 3.2, $p = 0.003$). The multivariable analysis detected statistically significantly worse survival outcomes for initially disseminated patients as well as separately in groups divided according to radiosensitivity. No grade III or IV toxicity was reported.

Conclusion: Our study shows that targeted SBRT is a very effective and low toxic treatment for oligometastatic lymph node involvement. It can delay the indication of cytotoxic chemotherapy and thus improve and maintain patient quality of life. The aim of

further studies should focus on identifying patients who benefit most from SBRT, as well as the correct timing and dosage of SBRT in treatment strategy.

Keywords: stereotactic body radiotherapy, lymph node metastases, oligometastases, local therapy, radiotherapy

INTRODUCTION

Oligometastatic disease (OD), commonly defined as the presence of five or fewer metastatic lesions located in a limited number of organs (1), is now diagnosed more often due to the increased availability of positron emission tomography (PET/CT) scanning, which has become an integral part of the follow-up examination schedule. OD is supposedly an intermediate step between localized and disseminated cancer (2, 3). Local therapies such as surgery, radiofrequency ablation (RFA), cryoablation, or targeted radiotherapy have the potential to achieve local control (LC) with minimal toxicity. In many cases, it can be assumed that if the cancer is in the stage where pathogenic changes leading to dissemination have not yet been promoted, the local treatment of such involvement will lead to a long-term asymptomatic period, or even cure (2–5). Moreover, the possibility of delaying the administration of potentially toxic systemic therapy may significantly affect the quality of life of these patients (6).

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a non-invasive method of treating localized tumor lesions by applying high doses of ionizing radiation in a small number of fractions. This is possible by employing specially equipped linear accelerators, modern immobilization devices, and imaging methods. SBRT is a short-term treatment that is very well tolerated, non-invasive, and does not require hospitalization or any complicated special preparation, all of which is important, especially in palliative treatment. Compared to standard radiotherapy (RT) techniques, SBRT allows for significantly higher doses to be delivered with less damage to surrounding healthy tissues due to its accuracy (7, 8).

Outstanding local control, improved overall survival, and minimal side effects rank SBRT among the standard treatment methods for localized non-small cell lung cancer and oligometastatic involvement of various sites and different primary tumors (9–11). Most evidence of the use of SBRT in the treatment of oligometastases is mainly related to liver and lung metastases with two-year LC of approximately 80%, the 2 to 3-year disease-free survival (DFS) of approximately 20%, and the 2 to 3-year overall survival (OS) of 25–40% (12–14).

Currently, there is limited data on the use of SBRT in the treatment of lymph node metastases. The number of fractions, and the dose per fraction depend on the location, size, and number of affected nodes. The dose is, of course, limited by the sensitivity of the surrounding structures. Because of their localization, the doses administered in stereotactic irradiation of the affected lymph nodes are lower than in the SBRT of lung or liver lesions. In addition, SBRT is often used repeatedly on a patient.

The aim of this retrospective study is to evaluate the efficacy and toxicity of SBRT in the treatment of 90 consecutive patients

with oligometastatic involvement of lymph nodes located in the mediastinum, retroperitoneum, or pelvis. The study was approved by Ethical Board of Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI; approval No. 2020/2802/MOU).

PATIENTS AND METHODS

Patients

The patients screened for eligibility were those who indicated for SBRT in the Masaryk Memorial Cancer Institute between 2011 and 2019. Eligibility criteria included an age of ≥ 18 years, a Karnofsky index of $\geq 70\%$, and oligometastatic involvement of lymph nodes located in the mediastinum, retroperitoneum, or pelvis described on a diagnostic CT scan. Before initiating radiotherapy planning, the extent of involvement was confirmed in all patients by PET/CT examination. If additional lesions were found, the SBRT indication was re-evaluated and the patient not meeting the criteria of OD was referred to an oncologist to start systemic treatment. Patients who experienced new metastasis during follow-up after their primary SBRT oligometastases were not re-included in this analysis, even if this metastasis was indicated for another SBRT. In these cases, the evaluation of local control after initial SBRT, time to indicate systemic treatment, and overall survival continued.

Oligometastatic Disease Classification and Tumor Grouping

OD was classified according to the patient's history of metastatic disease before diagnosing the treated OD and according to relation to systemic therapy following the system currently presented by the European Society for Radiotherapy and Oncology and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (15). The first-time diagnosis of OD is referred to as *de-novo OD*. The term *repeat OD* is used if the patient has a history of oligometastases before the treated OD. Any previous history of polymetastatic disease is referred to as *induced OD*. The development of OD during the systemic treatment-free interval is referred to as *oligorecurrence*. *Oligopersistent OD* is defined as a stable residual disease or partial response occurring during active systemic therapy. The term *oligoprogression* refers to growing or newly developed oligometastases during active systemic therapy. The used system for OD classification is summarized in **Supplementary Table 1**.

Primary tumors were divided into groups considering sensitivity to radiotherapy—*radiosensitive tumors* including breast, head and neck, gynecologic and prostatic (16, 17); *radioresistant tumors* including colorectal, renal, bladder, pancreas, melanoma, sarcoma, and lung tumors (18, 19). In

relation to the primary tumor diagnosis irrespective of future OD status, initial disease staging was considered. Initially localized tumors are referred to as *M0*, and patients with initially disseminated disease as *M1* under TNM classification.

Radiotherapy Technique

A stable, reproducible, and comfortable position of the patient during irradiation was ensured by vacuum-formable mattresses placed freely or in combination with a fixed frame on an linear accelerator couch (20). Until the end of 2015, the combination of vacuum mattresses with the Elekta rigid stereotactic frame (SBF, stereotactic body frame) (21) was used to prevent rotational shifts on the couch. Since January 2016, Frameless fixation of Orfit Industries and CIVCO Medical Solutions has been used in combination with the patient's position correction in six planes using the Varian PerfectPitch 6DoF couch.

Four-dimensional CT (4DCT) and respiratory gating (management of respiratory movements) during each fraction of irradiation using a linear accelerator with integrated imaging systems and a patient's respiratory control system were used during treatment planning and subsequent irradiation (22). Gross Tumor Volume (GTV) was defined in 2–3 mm planning CT scans as a lesion visible on CT or CT/MR or CT/PET fusion in all scan sets. This individual GTV from different breath phases was subsequently fused to create an ITV (Internal Target Volume) that included all of the breathing positions. In the case of significant breathing movements, the deep inspiration breath hold technique (DIBH) (23) was used. In this case, the GTV was drawn only at this stage (breath hold). To create the Planning Target Volume (PTV), the GTV was expanded by 3 to 5 mm in all directions (3 mm margin for very well localizable lesions, or when the movements of the tumor were minimal). The prescribed dose was subsequently optimized for this PTV (24).

The risk-adaptive concept was used to prescribe and calculate the radiotherapy dose, where the dose per fraction and the total dose are adjusted to the dose–volume histogram (DVH) of the risk structures (OAR) around the target PTV volume (25, 26). Because of the very close spatial proximity of radiosensitive gastrointestinal structures and spatial instability during repeated fractions (especially in the case of the small intestine), the dose 35 Gy in five fractions was most frequently prescribed, and the median biological equivalent dose (BED_{10Gy}) was 60 Gy (in the range of 48–112 Gy).

Dose calculation was carried out with the Eclipse planning system (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) with the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA), enabling heterogeneity correction. Adequate coverage of the target volume was achieved when 98–100% of PTV was covered with 95–100% of the prescribed dose. The best possible treatment plan was also identified by evaluation of the gradient of the radiation dose to the surrounding tissue. This is assessed by 1) the ratio of the isodose volume for which the dose is prescribed to the volume of PTV, 2) the ratio of the volume of 50% isodose to the volume of PTV, and 3) the maximum dose at 2 cm from PTV in all directions. The prescribed dose was applied using the Varian Clinac iX and Varian TrueBeam STX ver. 2.5 linear accelerators

equipped with Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) technology (27) and flattening filter free (FFF) beams, *i.e.*, radiation beams without homogenizing filters. Patient pre-treatment correction was performed online on-board using cone-beam computed tomography (CBCT), which is an integral part of these linear accelerators (28). To ensure patient safety, each RT plan was dosimetrically verified by gamma analysis as part of the standard RT quality assurance process. A typical treatment plan is shown in **Figure 1** and dose constraints are listed in **Supplementary Table 2**.

Follow-Up, Toxicity, and Effectivity

Patient follow-up during and after SBRT was based on established standards of care in our institution. Follow-up consists of imaging, clinical examination, blood tests, and supplementary examinations according to the irradiated site. The effectiveness of SBRT treatment was monitored in all patients using PET/CT to ensure an accurate comparison with baseline data. If the PET/CT findings were repeatedly negative, more economical contrast computed tomography for the next examination was allowed. The follow-up schedule is as follows: in the first two years after 3–4 months, in the next three years every six months, and then once a year.

Progressive disease was defined according to EORTC-RECIST criteria (30, 31) as a new lesion in the irradiated area or as an increase of $\geq 20\%$ from the baseline with significant avidity in PET examination compared to threshold activity in the liver. Unclear findings led to the indication of early PET/CT control, biopsy, or surgery. Both acute and late post-radiation changes were evaluated according to the National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events scale (CTCAE). Acute toxicity occurs during treatment or within the following 90 days. Toxicity evaluation was based on clinical examination and laboratory or imaging data.

Statistical Analysis and Endpoint Definition

Time-to-event endpoints were outcomes in terms of local control of treated metastases (LC), freedom from widespread dissemination (FFWD), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and freedom from systemic treatment (FFST). All cited events were observed from the date of SBRT termination. LC was determined as the time to progression or recurrence within the PTV. FFWD was defined as the time to distant progression, not amenable to resection or locally ablative therapy. PFS was determined as the time to progression (including local, regional, or distant progression) or death from any cause. OS was defined as the time to death from any cause. FFST was considered as the time to activation of systemic therapy. Patients without the observed event were censored at the date of the last appropriate visit.

Patient and treatment characteristics were described using standard summary statistics, *i.e.*, median and interquartile range (IQR) for continuous variables and frequencies and proportions for categorical variables. SBRT characteristics in patient groups were compared using Fisher's exact test, the chi-squared test, or the Mann–Whitney test, as appropriate. Survival probabilities were calculated using the Kaplan–Meier method. Survival curves

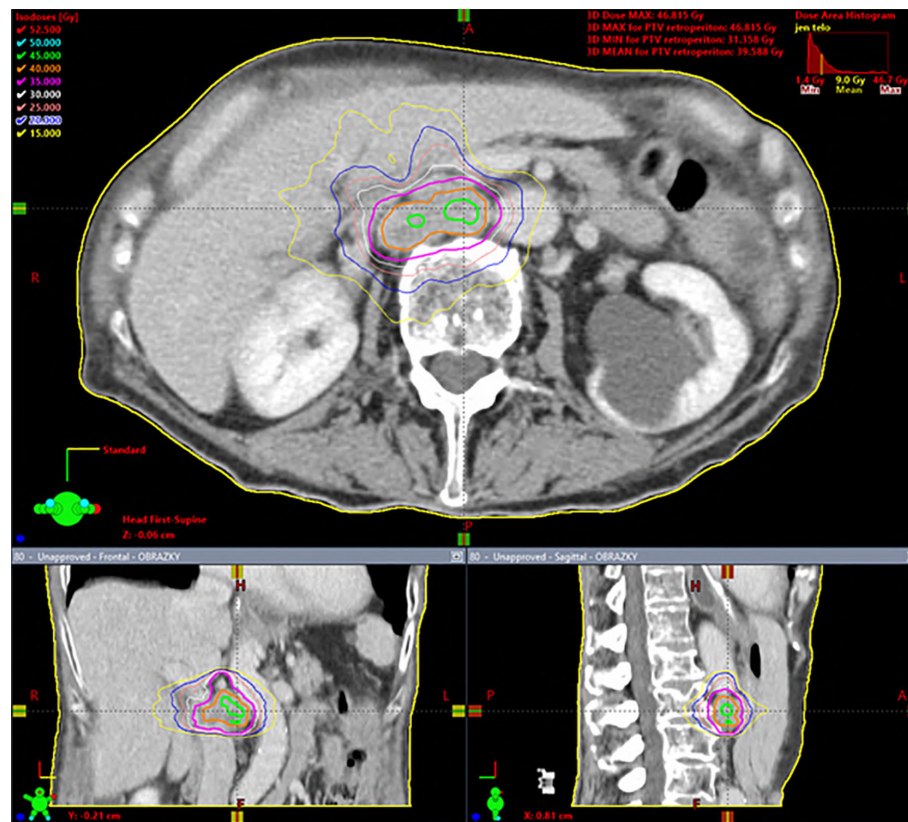


FIGURE 1 | Spinocellular carcinoma of the esophagus in a 63 year-old woman, solitary metastasis in the retroperitoneal lymph node, 35 Gy in five fractions, dose prescription at 80% isodose, PTV = 29.6 cm³, Dmin = 31.4 Gy, Dnear min = 35 Gy, Dmean in PTV = 39.6 Gy, Dnear max = 45.5 Gy, Dmax = 46.8 Gy. Gy, Gray; PTV, planning target volume; Dmin, minimum dose in the PTV; Dnear min, near-minimum dose in the PTV; Dmean in PTV, mean dose in PTV; Dnear max, near-maximum dose in the PTV; Dmax, maximum dose in the PTV. Dnear min and Dnear max according to ICRU report 83 (29).

were compared using the log-rank or Gehan–Wilcoxon test, as appropriate. The Cox proportional hazard model was used to calculate hazard ratios. The proportional hazard assumption was verified based on scaled Schoenfeld residuals. Multivariable analysis was performed using backward stepwise selection based on the Akaike information criterion. All statistical analyses were performed employing R version 4.0.2 (32), and a significance level of 0.05.

RESULTS

Baseline Characteristics

The basic patient and tumor characteristics are summarized in the left part of **Table 1**. A total of 90 patients were analyzed. Men and women were evenly represented, and the median age at diagnosis was 66 years (range 25–80 years). All patients indicated for SBRT were in good general condition, with a Karnofsky index of at least 70%. The most common primary tumors were colorectal cancers (37 patients, 41%). The initial dissemination of the primary tumor was in 19 (21%) patients. Within 12 months of their primary tumor, another 26 (29%) patients

developed metastases. In half of the cohort, the first metastases occurred after 12 months.

The description characteristics of OD currently intended for SBRT are listed in the right column of **Table 1**. Metastatic lymph nodes were most frequently located in the retroperitoneum (40 patients, 44%) and mediastinum (33 patients, 37%). In the majority of cases, one metastatic node was irradiated (60 patients, 67%). Patients with two lesions (21 patients, 23%), three lesions (seven patients, 8%), and four lesions (four patients, 2%) made up the remaining cases.

In 32 (36%) patients, the treated oligometastases were the first sign of dissemination (*de-novo* OD). The other 58 (64%) patients had been successfully treated in the past for metastatic disease and were currently indicated for SBRT for new oligodissemination. Half of these patients had a history of oligodissemination (repeat OD), and the other half had former multiple metastases (induced OD). Most patients (66 patients, 73%) were not under active systemic therapy at OD diagnosis. The median time without systemic treatment was eight months (range 1–96 months). The other patients had ongoing systemic therapy with a median duration of 12 months (range 4–80 months) at the time of OD diagnosis. No patient in our cohort was treated with concurrent

TABLE 1 | Patients' clinicopathological characteristics (left) and characteristics of oligometastatic disease intended for SBRT (right).

Clinicopathological characteristics of patients (N = 90)		Characteristics of oligometastatic disease intended for SBRT (N = 90)	
Gender		Locality of lesions	
Female	45 (50%)	Mediastinum	33 (37%)
Male	45 (50%)	Pelvis	17 (19%)
Age (years)		Retroperitoneum	40 (44%)
Median (IQR)	66 (55–71)	Number of lesions	
Range	25–80	1	60 (67%)
Karnofsky index		2	21 (23%)
70	3 (3%)	3	7 (8%)
80	20 (22%)	4	2 (2%)
90	51 (57%)	History of dissemination	
100	16 (18%)	De-novo	32 (36%)
Primary tumor		Repeat	29 (32%)
Colorectal	37 (41%)	Induced	29 (32%)
Gynecologic/Prostatic	6/3 (10%)	Relation of OD to systemic therapy	
Renal/Bladder/Pancreas	9/4/1 (16%)	Oligorecurrence	66 (73%)
Breast	9 (10%)	Oligopersistence	7 (8%)
Lung	10 (11%)	Oligoprogression	17 (19%)
Melanoma/Sarcoma	5/3 (9%)	Months from last therapy (oligorecurrence)	
Head and neck	3 (3%)	median (IQR)	8 (4–22)
Primary histologic type		range	1–96
Adenocarcinoma	46 (52%)	Months of ongoing systemic therapy (oligopersistence and oligoprogression)	
GIST	9 (10%)	median (IQR)	12 (8–23)
IDC	9 (10%)	range	4–80
SCC	9 (10%)		
Other	16 (18%)		
NS	1		
Initial disease staging			
M0 (initially localized)	71 (79%)		
M1 (initially disseminated)	19 (21%)		
Timing of initial dissemination			
At time of primary tumor	19 (21%)		
Within 12 months of primary tumor	26 (29%)		
More than 12 months after primary tumor	45 (50%)		

SBRT, stereotactic body radiation therapy; N, number; IQR, interquartile range; GIST, gastrointestinal stromal tumor; IDC, invasive ductal carcinoma; SCC, spinocellular carcinoma; NS, non-specified; OD, oligodissemination.

chemotherapy; targeted therapy was also always discontinued at least one week before and one week after SBRT.

The parameters of SBRT treatment and lesion size are given in **Table 2**. The median GTV size was 10.6 cm³ (range 0.4–110.2 cm³). The tumor lesion size corresponded to the size of PTV (median 27.4 cm³; range 3.3–218.4 cm³). Patients were most often irradiated in five fractions; the dose was selected according to dose–volume histograms (DVHs) of risk organs surrounding the target PTV volume. More than one-third of the patients were irradiated utilizing schedule 35 Gy in five fractions (35 patients; 39%). A further 29 (32%) patients were irradiated with 30 Gy in five fractions and 11 (12%) patients with 40 Gy in five fractions. The median biological dose equivalent (at $\alpha/\beta = 10$) was 60 Gy (range 48–112 Gy). Only 19 (21%) patients were indicated for systemic treatment immediately after SBRT. According to ICRU recommendations (33), the minimum and maximum doses in 2 and 98% of GTV and PTV volumes were also evaluated.

Treatment-Related Toxicity

No grade III or IV toxicity was observed. The most common side effect was mild grade I fatigue, often associated with the need to travel for therapy. Other acute adverse events grade I to II occurred in five patients (6%)—nausea and lumbar pain (SBRT of

retroperitoneum), difficulty swallowing, anorexia, and increased mucous production (SBRT of mediastinum) and proctitis (SBRT of the pelvis, pararectally located tumors). Late side effects were observed in only two patients. One patient developed a post-radiation cough associated with post-SBRT infiltrate in the left pulmonary hilus. In the second patient who underwent the SBRT of two nodes in the mediastinum, a traumatic vertebral fracture occurred in the previously irradiated terrain.

Treatment Outcomes (Time to Event Data)

The median follow-up after SBRT was 34.9 months (95% CI 32.6–43.0). At the time of analysis in August 2020, 58 patients (64%) were still living, and 28 (31%) patients had died from a cancer-related cause. A total of 34 (38%) patients were free of disease and were free of chemotherapy or biological treatment (four patients medicate with hormonal pills). Local recurrence at the irradiation site occurred in 19 (21%) cases, 16 of them with another distant dissemination. These patients were referred for systemic treatment or symptomatic therapy if their general condition worsened. Any progression types (local, regional, or distant) were observed in 66 patients (73%).

Median LC was not reached. The probability of absence of local progression at three and five years was 68.4% and 56.3%,

TABLE 2 | SBRT characteristics.

(N = 90)			
GTV (cm³)		BED₁₀ (Gy)	
median (IQR)	10.6 (5.2–18.5)	median (IQR)	60 (48–60)
range	0.4–110.2	range	48–112
PTV (cm³)		Fractionation	
median (IQR)	27.4 (14.9–45.2)	3 × 15Gy	1 (1%)
range	3.3–218.4	3 × 9Gy	1 (1%)
Dmin (Gy)		5 × 6.5Gy	5 (6%)
median (IQR)	33.5 (29.6–36.9)	5 × 6Gy	29 (32%)
range	23.9–51.9	5 × 7.5Gy	3 (3%)
<30	29 (32%)	5 × 7Gy	35 (39%)
30–37	38 (42%)	5 × 8Gy	11 (12%)
≥37	23 (26%)	5 × 9Gy	4 (4%)
Dmax (Gy)		8 × 5Gy	1 (1%)
median (IQR)	36.1 (31.2–41.6)	Chemo after SBRT	19 (21%)
range	30.3–58.6	Acute side effects	5 (6%)
<37	54 (60%)	Late side effects	2 (2%)
≥37	36 (40%)		

SBRT, stereotactic body radiation therapy; GTV, gross tumor volume; IQR, interquartile range; PTV, planning target volume; Dmin, minimum dose; Dmax, maximum dose; BED, biological equivalent dose; Gy, Gray.

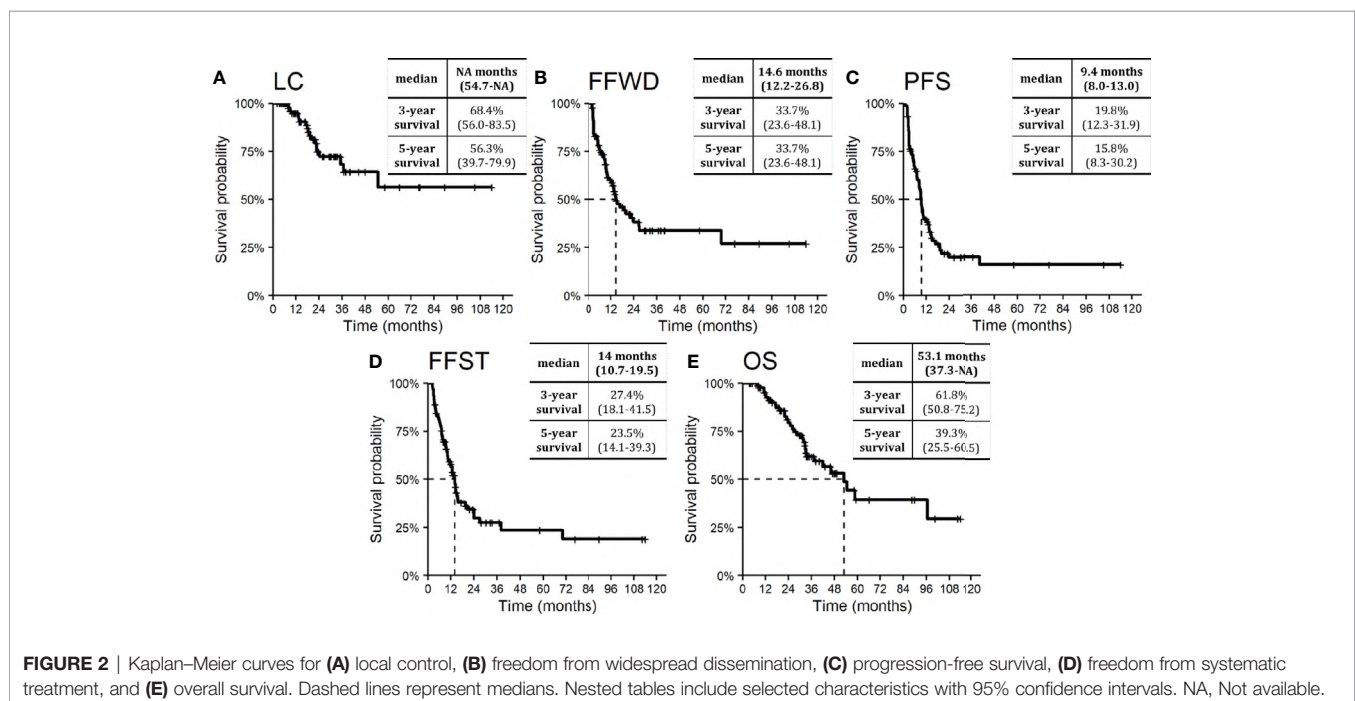
respectively (**Figure 2A**). One-third of patients treated with SBRT for OD of lymph nodes did not develop distant relapse that was not amenable to resection or local ablation therapy (*via* SBRT, radio-frequency ablation, or embolization) within five years. The observed median FFWD was 14.6 months (**Figure 2B**).

The median PFS was 9.4 months. Approximately one-fifth of patients (19.8%) were progression-free within three years from SBRT (**Figure 2C**). The necessity of systemic therapy has a significant effect on patient quality of life. In our cohort of patients, the median time to activate systemic therapy was 14.0 months, with a five-year FFST rate of 23.5% (**Figure 2D**). The overall survival rate at three and five years was 61.8 and 39.3%,

respectively (**Figure 2E**). Median OS was 53.1 months. During follow-up, 32 (35.6%) patients died, four of whom died without direct relation to cancer.

Patient demographic characteristics, such as age and gender, did not significantly influence survival outcomes except OS. Men had a higher risk of death (HR 2.5, $p = 0.012$), apparently concerning the unequal distribution of primary tumors. The nature of the primary tumor, together with the initial occurrence of metastases concurrently with the primary tumor, had a major impact on patient prognosis. Tumor aggressiveness expressed by the time to initial dissemination was a negative prognostic factor. The initial dissemination statistically significantly shortened the time to relapse, death, or activation of systemic treatment—LC (HR 4.8, $p < 0.001$), FFWD (HR 2.8, $p = 0.001$), PFS (HR 2.1, $p = 0.011$), FFST (HR 2.4, $p = 0.005$), OS (HR 2.2, $p = 0.034$). These results point to higher aggressiveness of the initially disseminated tumors requiring higher radiation doses combined with the maximum possible systemic treatment. Besides, patients classified as having radioresistant tumors had significantly higher risk in terms of LC (HR 13.8, $p = 0.010$), FFWD (HR 3.1, $p = 0.006$), PFS (HR 3.5, $p < 0.001$), FFST (HR 3.2, $p = 0.003$). Moreover, multivariable analysis detected significantly worse survival outcomes for initially disseminated patients as well as separately in groups according to radiosensitivity (**Figure 3**).

The patients under systemic therapy at the diagnosis of oligometastatic disease intended for SBRT had longer time to local progression (HR 3.8, $p = 0.056$, **Figure 4A**). The patient's disease history before a diagnosis of OD intended for SBRT has a crucial role in decision making concerning oncological treatment. We analyzed survival outcomes depending on the patients' previous diagnoses of metastatic disease. Patients with a history of polymetastatic or oligometastatic disease had a higher risk of distant dissemination than patients with *de-novo* OD—FFWD



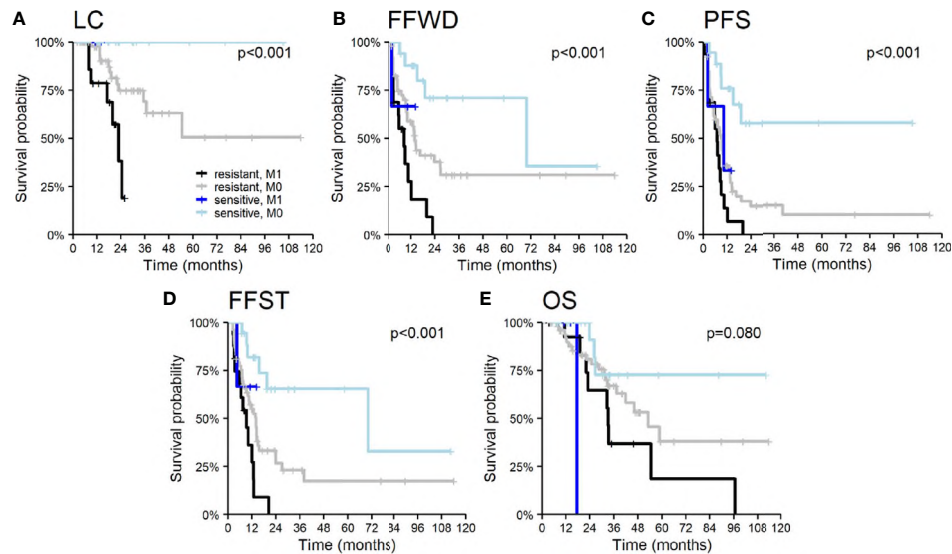


FIGURE 3 | Kaplan–Meier curves according to radiosensitivity of primary tumor and timing of initial dissemination for **(A)** local control, **(B)** freedom from widespread dissemination, **(C)** progression-free survival, **(D)** freedom from systematic treatment, and **(E)** overall survival. The p-values given correspond to the appropriate overall test for the multivariable model.

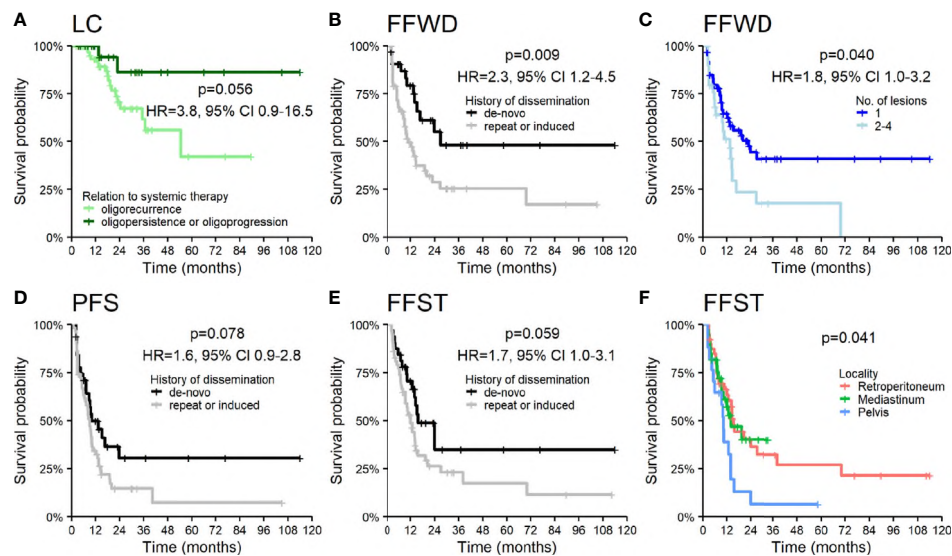


FIGURE 4 | Kaplan–Meier curves for **(A)** local control according to the relation of OD to systemic therapy, **(B)** freedom from widespread dissemination, **(D)** progression-free survival, **(E)** freedom from systematic treatment according to the history of dissemination, **(C)** freedom from widespread dissemination according to the number of lesions, and **(F)** freedom from systematic treatment according to the locality of lesions. Panels include corresponding hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CIs).

(HR 2.3, $p = 0.009$, **Figure 4B**). The difference in PFS (HR 1.6, $p = 0.078$) and FFST (HR 1.7, $p = 0.059$) did not reach statistical significance (**Figures 4D, E**). Neither LC ($p = 0.490$) nor OS ($p = 0.260$) was affected by the patient's disease history.

The higher number of treated lesions (two to four lesions) increased the risk of distant dissemination not amenable to resection or locally ablative therapy—FFWD (HR 1.8, $p =$

0.040, **Figure 4C**). The metastases localized in the pelvic area caused a more frequent disease progression, which was related to an earlier indication for systemic therapy ($p = 0.041$, **Figure 4F**).

SBRT is a local treatment method for cancer diseases. Thus, the essential treatment parameter is the applied dose (D_{min} , D_{max} , and BED) and its distribution over time (fractionation). Dose and fractionation are primarily related to the location and

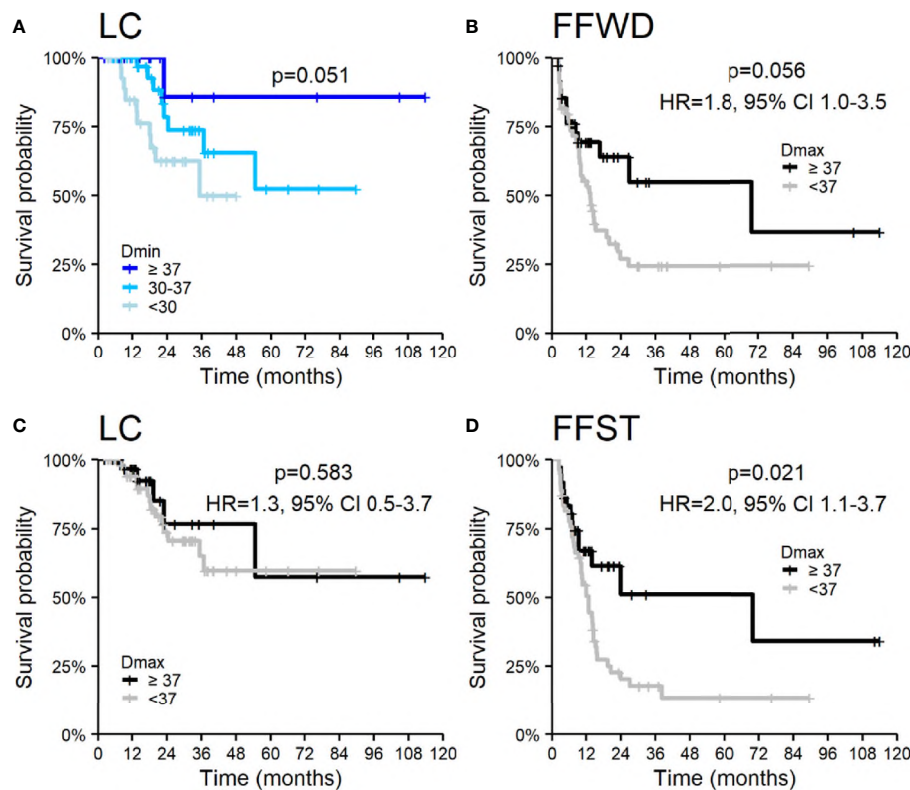


FIGURE 5 | Kaplan-Meier curves according to applied dose expressed by (A) Dmin for local control and Dmax (B–D) for (B) freedom from widespread dissemination, (C) local control, and (D) freedom from systemic treatment. Panels include corresponding hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CIs).

dimension of lesions. We observed an association of LC with the minimal applied dose on the borderline of significance but not with maximal applied dose. On the contrary, maximal applied dose affected any distant metastases' appearance and the associated time to activate systemic treatment. The results of the applied dose in relation to survival outcomes are summarized

in **Figure 5**, where we categorized Dmin and Dmax into groups using empirically chosen cut-off values. The univariable analysis did not show an association of other SBRT characteristics with the observed survival endpoints.

The complex multivariable analyses with backward elimination (**Table 3**) identified the significance of primary

TABLE 3 | Multivariable analyses for time-to-event endpoints.

	LC p-value HR (95% CI)	FFWD p-value HR (95% CI)	PFS p-value HR (95% CI)	FFST p-value HR (95% CI)
Primary tumor type	$p = 0.011$	$p = 0.006$	$p = 0.001$	$p = 0.003$
Radioresistant vs radiosensitive	11.2 (1.5, 1423)	3.5 (1.4, 8.5)	3.4 (1.6, 7.1)	3.4 (1.5, 7.7)
Timing of initial dissemination	$p = 0.007$	$p = 0.003$	$p = 0.030$	$p = 0.007$
Initial vs. later	4.1 (1.5, 10.8)	2.8 (1.4, 5.5)	1.9 (1.1, 3.3)	2.5 (1.3, 4.7)
Relation to systemic therapy	$p = 0.061$			
Oligorecurrence vs. Oligoprogression + Oligopersistence	3.1 (1.0, 15.3)			
Locality of lesions		$p = 0.042$		$p = 0.036$
Mediastinum vs. retroperitoneum		2.7 (1.3, 5.8)		1.6 (0.8, 3.2)
Pelvis vs. retroperitoneum		1.5 (0.7, 3.1)		2.4 (1.2, 4.6)
Number of lesions		$p = 0.011$		$p = 0.054$
2–4 vs. 1		2.2 (1.2, 3.9)		1.7 (1.0, 3.1)
Dmax		$p = 0.074$		
<37 vs. ≥ 37		1.9 (0.9, 4.1)		

LC, local control; FFWD, freedom from widespread dissemination; PFS, progression-free survival; FFST, freedom from systemic treatment; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OD, oligodissemination.

tumor aggressiveness for all treatment endpoints (**Figure 3**), in addition, for LC in combination with relation OD to systemic therapy, and for FFWD and FFST in combination with the lesion locality and number of lesions and (only for FFWD) with Dmax.

DISCUSSION

Oligometastatic involvement of the lymph nodes after treatment of the primary tumor appears in 15–20% of cases and depends on its location and histology (34, 35). Several studies have shown improved patient survival after complete resection of retroperitoneal, intraabdominal, and paraaortic lymphatic relapses (36). However, surgical resection of such involvement is technically challenging, and R0 resection is difficult to achieve (37). Any previous treatment also increases the risk of surgical complications. Such patients are often indicated for systemic treatment—chemotherapy, targeted therapy, or its combination. SBRT, with its potentially ablative doses of radiation, offers an effective alternative to surgery (4). In the present study, local control at 1, 2, 3, 4 and 5 years is approximately 95, 75, 68, 64, and 56%, respectively. Over the same period, PFS is 41, 23, 23, 19, and 19%, and OS is 94, 79, 62, 53, and 39%, respectively.

In Jereczek-Fossa et al. (38), 69 patients underwent the SBRT for oligometastases in lymph nodes (38). The authors report one-year local control of 81.6% and three-year local control of 64.3%. Median PFS was 8.27 months, and three-year PFS was 11.7%. The median OS was 35.4 months. Yeung et al. (39) included 18 patients and reported a one-year local control of 94%, but a two-year local control was only 47%. They also reported a one-year PFS of 39%, a two-year PFS of 17%, a one-year OS of 89%, and a two-year OS of 74%. Despite the high doses (median BED₁₀ =

59.5 Gy), the worse local control result could be explained by a high proportion of gastrointestinal tract tumors, especially colorectal cancers, which are considered less sensitive to radiotherapy (37). Loi et al. (40) retrospectively evaluated 87 patients. Their four-year local control and overall survival were high, 79 and 43%, respectively. Franzese et al. (41) recently reported a group of 278 patients with a median follow-up of 15.1 months LC at 1 and 2 years 87.2 and 76.8%, respectively. Better LC was associated with prostate primary tumor, a small tumor volume, oligorecurrence, and BED₁₀ ≥75 Gy. One-year OS was 88.4%, and a two-year OS was 73.9%. This study is the most extensive, which includes lymph node oligometastases treated with SBRT. Selected recent SBRT studies evaluating the treatment of lymph node oligometastases are summarized in **Table 4** (6, 38–45).

The local control achieved in our patients is comparable or better to previously published studies. Yeung et al. reported a lower 3-year LC (47%), explained by a higher number of colorectal cancers and application of SBRT alone, without concurrent systemic treatment (39). The same procedure was used in Jereczek-Fossa et al. with similar results (42). In our study, LC was very good (95 and 68% at 1 and 3 years, respectively) despite the high number of colorectal cancers (41%) and irradiation without concomitant systemic treatment. Besides, in our cohort, the minimum dose in target volume (represented by Dmin in GTV) influences local control. The lower Dmin is always related to the undertreatment of part of the target volume, which is in close proximity to an organ at risk (e.g., duodenum). In our study, LC was worse for patients with Dmin <30 Gy. These observations indicated that the volume of lymph node oligometastases irradiated by a lower dose than 30 Gy in five fractions should be as minimal as reasonably

TABLE 4 | Selected recent SBRT studies evaluating the treatment of lymph node oligometastases.

Author, year	No. of patients	Primary tumor	Dose	BED ₁₀	Local control	Overall survival	Toxicity
Franzese, 2020 (41)	278	various	24–54 Gy/ 3–8 fr.	78.8 Gy (37.5–105.6)	87.2% (1 year) 76.8% (2 years)	88.4% (1 year) 73.9% (2 years)	1 × gr. 3
Loi, 2018 (40)	91	various	40–48 Gy/ 5–6 fr.	86 Gy (83–113)	79% (4 years)	43% (4 years)	1 × acute gr. 3 no late gr. 3
Yeung, 2017 (39)	18	GIT	31–60 Gy/ 4–10 fr.	59.5 Gy (54.8–105)	47% (2 years)	74% (2 years)	no gr. 3 or 4
Jereczek-Fossa, 2017 (42)	94	prostate	median 24 Gy/3 fr.	43 Gy	84% (2 years)	–	no gr. 3 or 4
Wang, 2016 (43)	22	various	median 39 Gy/5 fr.	70 Gy	91% (1 a 3 years)	79% (1 year) 43% (3 years)	–
Ost, 2016 (44)	72	prostate			94% (3 a 5 years)	–	no gr. 3 or 4
Jereczek-Fossa, 2014 (38)	69	various	median 24 Gy/3 fr.	43 Gy	64% (3 years)	50% (3 years)	3 × acute gr. 3 1 × late gr. 4
Bignardi, 2011 (7)	19	various	24–36 Gy/ 1–5 fr.		78% (2 years)	93% (2 years)	no acute gr. 3 1 × late gr. 3
Choi, 2009 (45)	30	cervix, corpus	33–45 Gy/ 3 fr.		67% (4 years)	50% (4 years)	6 × acute gr. 3 1 × late gr. 3

No., number; Gy, Gray; fr., fraction; gr., grade; GIT, gastrointestinal.

achievable. Nevertheless, the forced undertreatment in the target volume parts near some radiosensitive structure is sometimes inevitable.

Many published studies have also shown better efficacy of ablative doses of radiation (where the biological equivalent of the applied dose exceeds $BED_{10} \geq 100$ Gy) compared to lower doses (46). However, without the most advanced technology, as is MRI guidance, the doses applied to the involved lymph nodes are usually lower. For this reason, the most frequently prescribed fractionation in our population was 35 Gy in five fractions, and the median biological equivalent of BED_{10} was 60 Gy (range 48–112 Gy), corresponding to the gradual development of the learning curve. With appropriate tools and technology, an ablative dose can be given to nodal targets. For example, publications show the feasibility of safely dose-escalating targets such as lymph nodes using MRI guidance (47–49). Even without MRI guidance, Franzese et al. (41) report a higher BED_{10} (median 78.75 Gy). Nevertheless, LC in years 1 and 2 was comparable to our results. A longer follow-up is needed to compare these results further.

In contrast to very good LC, one and three-year PFS was relatively low (41 and 23%), confirming the generally local therapeutic potential of radiotherapy. These values also correspond to the published data; Yeung et al. reported 17% PFS at two years and Jerezek-Fossa 12% PFS at three years. Most of our patients only progressed outside the irradiated area. Whether local progression occurred at the irradiation site, it was almost always associated with multiple dissemination outside the irradiated volume. Reported PFS estimation open discussion about the administration of systemic treatment immediately after solitary lymphatic metastasis is found, or discussion about avoiding indication to SBRT in these cases at all. Conversely, it should be considered that almost a fifth of the patients had been free of signs of disease for five years after the minimal-toxic SBRT and without the need for any other cancer treatment. This number also corresponds to published data after SBRT oligometastasis in the other sites (liver, lung, etc.) (7, 50). Approximately 20–25% of oligometastatic patients are free of disease signs for a long period after local treatment, and there is no need to include systemic therapy.

An important observation was the significant difference in all survival parameters in relation to the initial staging of the disease. Specifically, statistically significant differences were found between the group of patients with initially disseminated primary tumor and the group with metastases onset after the completion of primary treatment. Survival differences were observed from both the general disease control point of view (PFS, $p = 0.011$; FFWD, $p = 0.001$; OS, $p = 0.034$; FFST, $p = 0.005$), and in local control parameters (LC, $p < 0.001$). No difference in the volume of PTV as well as in the prescribed dose (D_{min} , D_{max} , BED) was observed between these two groups. These results indicate higher aggressivity of initially disseminated cancer where it is needed maximum possible systemic treatment and a higher radiotherapy dose. Considering that availability of state-of-the-art RT facility equipped by technology for SBRT (or even

more advanced technology employing MR guided systems) is still limited, there are specialized centers which provide service to a large region. Especially for extramural patients referred from distant workplaces, it is important to obtain all clinical data about the patient's disease course irrespective of the possible limited availability of referring medical oncologists.

Future biomarker studies could also identify a subset of patients who have responded to this treatment over an extended period and can benefit from maximum local therapeutical access. These patients could be distinguished from those who would be overtreated by SBRT or even in which the administration of radiotherapy would mean an unnecessary delay in the required chemotherapy (51).

In total, 15 (16.7%) patients of our group progressed beyond the irradiated volume after SBRT again with only oligometastases, which could be re-indicated for local therapy (SBRT, RFA, etc.). This allowed further delay of cytotoxic chemotherapy or another type of systemic treatment. Our analysis also assessed the time to multiple progression, which no longer allows the use of local treatment methods (FFWD) and the time to indicate systemic treatment (FFST). Postponing chemotherapy and its side effects thereby improve patients' quality of life.

Regional relapses or distant oligometastases during follow-up after SBRT should not be a reason to contraindicate other local treatment methods; on the contrary, local treatment methods should be indicated wherever possible to postpone systemic treatment initiation further. In accordance with the fact that all these patients are treated *de facto* with palliative intent, an attempt is made to indicate systemic therapy as late as possible; unless, of course, there is no other clear evidence for immediate administration of chemotherapy or another type of systemic treatment. Further studies will also be required to suggest the optimal timing of SBRT in the treatment of these patients.

The overall survival of patients in our study (unselected cohort treated outside of clinical trials, *i.e.*, real-world evidence) did not differ from the published data. Despite further dissemination, the overall survival rate of these patients was high. Such evidence can help raise the level of evidence of SBRT and its use in routine clinical practice.

The toxicity in our cohort was minimal, with very good local control. SBRT is generally a short, well-tolerated treatment (mostly outpatient) requiring no special training or significant reduction in patients' quality of life.

We are aware of some limits of our study; first of all, it is necessary to point out the retrospective character of the monitoring, a limited number of patients, and for this reason, it is currently impossible to statistically evaluate efficacy based on tumor type or histology. Also, dose heterogeneity does not allow an optimal treatment strategy to be identified, especially in patients with tumors at higher risk of local failure or early distant spread. The overall survival assessment is biased, of course, on the heterogeneity of further treatment after SBRT. Nevertheless, for practitioners, the OS indicator is an important

descriptive characteristic for their indication of this sophisticated radiotherapy method (48).

CONCLUSION

Our study has shown that targeted stereotactic radiotherapy, SBRT, is a minimally toxic and very effective local treatment for oligometastatic lymph node involvement. It can delay the use of cytotoxic chemotherapy with minimal patient effort and improve patient quality of life. Less than one-fifth of patients treated in this way survive without signs of disease for an extended period. Identifying patients who benefit most from SBRT in the treatment strategy, as well as its timing and the prescribed dose, should be the subject of further studies.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethical Committee, Masaryk Memorial Cancer Institute. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

REFERENCES

- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindt I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* (2020) 148:157–66. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* (1995) 13:8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* (2011) 8:378–82. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44
- Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* (2020) 38:2830–8. doi: 10.1200/JCO.20.00818
- Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy. *Jpn J Clin Oncol* (2010) 40:107–11. doi: 10.1093/jjco/hyp167
- Bignardi M, Navarria P, Mancosu P, Cozzi L, Fogliata A, Tozzi A, et al. Clinical Outcome of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Abdominal Lymph Node Metastases. *Int J Radiat Oncol* (2011) 81:831–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.032
- Burkoň P, Slávik M, Kazda T, Pospišil P, Procházka T, Vrzal M, et al. Stereotactic Body Radiotherapy – Current Indications. *Klin Onkol* (2019) 32:10–24. doi: 10.14735/amko201910
- Chang JS, Sethi RA, Barani JJ. Extracranial Oligometastases. In *Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy*. Cham: Springer International Publishing (2016). pp. 203–20. doi: 10.1007/978-3-319-21897-7_12
- Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Cancer Netw* (2018) 16:807–21. doi: 10.6004/jnccn.2018.0062

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PB, TK, MS, PO, and PS conceptualized the study. IS, PB, TK, PP, PO, TP, and MV conducted the data curation. PB, IS, TK, TP, and MV performed the formal analysis. PB, TK, and PS acquired the funding. PB, TK, MS, PP, PO, LB, and LK conducted the investigation. IS, TK, PB, and PP developed the methodology. TK and PB were in charge of the project administration. PS supervised the study. IS, TK, PB, and PP validated the study. PB, IS, TK, and MS wrote the original draft. PB, TK, and IS wrote, reviewed, and edited the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by grants from the Ministry of Health of the Czech Republic AZV 19-00354 and by the Ministry of Health of the Czech Republic—Conceptual development of a research organization (MMCI 00209805).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.616494/full#supplementary-material>

- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2017) 28:iv1–iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222
- Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* (2017) 7:295–301. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.014
- Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* (2013) 14:e28–37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70510-7
- Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial Oligometastases: A Subset of Metastases Curable With Stereotactic Radiotherapy. *J Clin Oncol* (2013) 31:1384–90. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9651
- Palma DA, Olson RA, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors (SABR-COMET): Results of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol* (2018) 102:S3–4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.105
- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, DeSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* (2020) 21:e18–28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1
- Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors. *Oncologist* (2013) 18:744–51. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0293
- Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, Rhines LD, Gemmete JJ, Chaudhary N, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal

- metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol* (2017) 18:e720–30. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30612-5
18. McPherson CM, Suki D, Feiz-Erfan I, Mahajan A, Chang E, Sawaya R, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro Oncol* (2010) 12:711–9. doi: 10.1093/neuonc/noq005
 19. Paterson R. Classification of Tumours in Relation to Radiosensitivity. *Br J Radiol* (1933) 6:218–33. doi: 10.1259/0007-1285-6-64-218
 20. Burkon P, Slampa P, Kazda T, Slavik M, Prochazka T, Vrzal M. Stereotactic body radiation therapy for colorectal cancer liver metastases; early results. *Klin Onkol* (2012) 25(Suppl 2):S293–7. doi: 10.14735/amko20122S93
 21. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol* (2005) 63:1427–31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.034
 22. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, Boike T, Chien S, Zhang G, et al. Four-Dimensional Computed Tomography Scan Analysis of Tumor and Organ Motion at Varying Levels of Abdominal Compression During Stereotactic Treatment of Lung and Liver. *Int J Radiat Oncol* (2008) 70:1571–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.023
 23. Josipovic M, Persson GF, Bangsgaard JP, Specht L, Aznar MC. Deep inspiration breath-hold radiotherapy for lung cancer: impact on image quality and registration uncertainty in cone beam CT image guidance. *Br J Radiol* (2016) 89(1068):20160544. doi: 10.1259/bjr.20160544
 24. Nagata Y, Wulf J, Lax I, Timmerman R, Zimmermann F, Stojkovski I, et al. Stereotactic Radiotherapy of Primary Lung Cancer and Other Targets: Results of Consultant Meeting of the International Atomic Energy Agency. *Int J Radiat Oncol* (2011) 79:660–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.004
 25. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of Risk-Adapted Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol* (2008) 70:685–92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.053
 26. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* (2010) 37:4078–101. doi: 10.1118/1.3438081
 27. Ong CL, Verbakel WFA, Cuijpers JP, Slotman BJ, Lagerwaard FJ, Senan S. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: A comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiother Oncol* (2010) 97:437–42. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.027
 28. Purdie TG, Bissonnette J-P, Franks K, Bezjak A, Payne D, Sie F, et al. Cone-Beam Computed Tomography for Online Image Guidance of Lung Stereotactic Radiotherapy: Localization, Verification, and Intrafraction Tumor Position. *Int J Radiat Oncol* (2007) 68:243–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.022
 29. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer/Radiothérapie* (2011) 15:555–9. doi: 10.1016/j.canrad.2011.04.003
 30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* (2009) 45:228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
 31. van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* (2010) 20:1456–67. doi: 10.1007/s00330-009-1685-y
 32. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing (2020). Available at: <https://www.R-project.org/>.
 33. Seuntjens J, Lartigau E, Cora S. ICRU Report 91. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *J ICRU* (2014) 14:1–160. doi: 10.1093/jicru/ndx009
 34. van Gestel YRBM, de Hingh IHJT, van Herk-Sukel MPP, van Erning FN, Beerepoort LV, Wijsman JH, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* (2014) 38:448–54. doi: 10.1016/j.canep.2014.04.004
 35. Todo Y, Kato H, Minobe S, Okamoto K, Suzuki Y, Sudo S, et al. Initial failure site according to primary treatment with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* (2011) 121:314–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.019
 36. Shibata D, Paty PB, Guillem JG, Wong DW, Cohen AM. Surgical Management of Isolated Retroperitoneal Recurrences of Colorectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum* (2002) 45:795–801. doi: 10.1007/s10350-004-6300-3
 37. Jerezek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? *Rep Pract Oncol Radiother* (2015) 20:472–83. doi: 10.1016/j.rpor.2014.10.004
 38. Jerezek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S, Catalano G, Fodor C, Cambria R, et al. Linac-based Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Patients With Single Abdominal Lymph Node Recurrent Cancer. *Am J Clin Oncol* (2014) 37:227–33. doi: 10.1097/COC.0b013e3182610878
 39. Yeung R, Hamm J, Liu M, Schellenberg D. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiat Oncol* (2017) 12:105. doi: 10.1186/s13014-017-0820-1
 40. Loi M, Frelinghuysen M, Klass ND, Oomen-De Hoop E, Granton PV, Aerts J, et al. Locoregional control and survival after lymph node SBRT in oligometastatic disease. *Clin Exp Metastasis* (2018) 35:625–33. doi: 10.1007/s10585-018-9922-x
 41. Franzese C, Badalamenti M, Comito T, Franceschini D, Clerici E, Navarra P, et al. Assessing the role of Stereotactic Body Radiation Therapy in a large cohort of patients with lymph node oligometastases: Does it affect systemic treatment's intensification? *Radiother Oncol* (2020) 150:184–90. doi: 10.1016/j.radonc.2020.06.029
 42. Jerezek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, Ciardo D, Santoro L, Francia CM, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Isolated Lymph Node Recurrent Prostate Cancer: Single Institution Series of 94 Consecutive Patients and 124 Lymph Nodes. *Clin Genitourin Cancer* (2017) 15:e623–32. doi: 10.1016/j.clgc.2017.01.004
 43. Wang Z, Wang J, Zhuang H, Wang P, Yuan Z. Stereotactic body radiation therapy induces fast tumor control and symptom relief in patients with iliac lymph node metastasis. *Sci Rep* (2016) 6:37987. doi: 10.1038/srep37987
 44. Ost P, Jerezek-Fossa BA, Van As N, Zilli T, Tree A, Henderson D, et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences. *Clin Oncol* (2016) 28:e115–20. doi: 10.1016/j.clon.2016.04.040
 45. Choi CW, Cho CK, Yoo SY, Kim MS, Yang KM, Yoo HJ, et al. Image-Guided Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Isolated Para-Aortic Lymph Node Metastases From Uterine Cervical and Corpus Cancer. *Int J Radiat Oncol* (2009) 74:147–53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.020
 46. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery? *Int J Radiat Oncol* (2011) 81:1352–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751
 47. Winkler D, Bol GH, Werensteijn-Honingh AM, Intven MPW, Eppinga WSC, Hes J, et al. Target coverage and dose criteria based evaluation of the first clinical 1.5T MR-linac SBRT treatments of lymph node oligometastases compared with conventional CBCT-linac treatment. *Radiother Oncol* (2020) 146:118–25. doi: 10.1016/j.radonc.2020.02.011
 48. Winkler D, Bol GH, Werensteijn-Honingh AM, Kiekebosch IH, van Asselen B, Intven MPW, et al. Evaluation of plan adaptation strategies for stereotactic radiotherapy of lymph node oligometastases using online magnetic resonance image guidance. *Phys Imaging Radiat Oncol* (2019) 9:58–64. doi: 10.1016/j.phro.2019.02.003
 49. Werensteijn-Honingh AM, Kroon PS, Winkler D, Aalbers EM, van Asselen B, Bol GH, et al. Feasibility of stereotactic radiotherapy using a 1.5 T MR-linac: Multi-fraction treatment of pelvic lymph node oligometastases. *Radiother Oncol* (2019) 134:50–4. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.024
 50. Burkon P, Kazda T, Pospisil P, Slavik M, Kominek L, Selingerova I, et al. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: A prospective single institution study. *Neoplasma* (2019) 66(2):315–25. doi: 10.4149/neo_2018_180731N558
 51. Matsushita H, Jingu K, Umezawa R, Yamamoto T, Ishikawa Y, Takahashi N, et al. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases in Lymph Nodes—A Review. *Technol Cancer Res Treat* (2018) 17:153303381880359. doi: 10.1177/1533033818803597. 153303381880359.

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Burkon, Selingerova, Slavik, Pospisil, Bobek, Kominek, Osmera, Prochazka, Vrzal, Kazda and Slampa. This is an open-access article distributed

under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

6.3. Oligometastázy kostí

Metastázy do kostí jsou častým projevem diseminace a při postižení páteře mohou vést k závažným komplikacím, včetně zlomenin, silné bolesti a míšní komprese. Tradičně se metastázy v páteři léčí konvenční paliativní zevní radioterapií, přičemž dávkování a frakcionační režimy se obvykle pohybují od 20 Gy v 5 frakcích po 30 Gy v 10 frakcích. Cílem konvenční RT je především krátkodobé zmírnění bolesti, nikoli její dlouhodobé potlačení, úplná úleva od bolesti nebo lokální kontrola nádoru.

Stereotaktická radioterapie páteře se začala využívat později než SBRT jater a plic, protože vyžaduje strmé dávkové gradienty v rozmezí 10 až 20 % na milimetr a přesnost dodání dávky mezi 1 až 2 mm (297). Jednou z hlavních výhod SBRT páteře – a SBRT obecně oproti konvenční RT – je vyšší míra lokální kontroly, nejen pouhé zmírnění příznaků (298–300). Význam lokální kontroly stále roste, protože pacienti s metastatickým onemocněním žijí déle. V oblasti páteře může progresse vést k neurologickým obtížím, bolesti a omezeným možnostem další léčby, což z ní činí ideální cíl pro SBRT. Nejčastější a nejvhodnější indikací pro SBRT páteře jsou pacienti s oligometastatickým onemocněním, s minimálním nebo žádným epidurálním postižením a se zachovalou stabilitou páteře (300). Důležitou indikací je také reiradiace, protože tolerance míchy k dalšímu konvenčnímu ozáření je omezená, zatímco při SBRT lze nádor bezpečně ozářit vyšší dávkou při dodržení dávkových limitů (301). Další skupinou pacientů, kteří mohou mít ze SBRT prospěch, jsou ti s radiorezistentními nádory, jako je melanom, sarkom nebo renální karcinom (302–304). Pro definování indikací a postupů byla publikována řada doporučení (305,306).

Aplikované dávky při léčbě OMD v kostech se v různých studiích značně liší. Setkáváme se s jednorázovým ozářením (8 až 24 Gy) nebo hypofrakcionačními schémata, jako je 30 Gy v pěti frakcích, 24–27 Gy ve dvou či třech frakcích a 35 Gy v pěti frakcích. Dosud však neexistuje jednoznačný důkaz, který by některý z těchto režimů upřednostňoval.

Retrospektivní data a menší prospektivní studie naznačují, že SBRT může zlepšit lokální kontrolu nádoru (60–95 % v prvních letech po léčbě) a zmírnit bolest (40–90 % pacientů), ale výsledky jsou zatím omezené. Očekává se, že budoucí randomizované studie přinesou jasnější důkazy o účinnosti SBRT a jeho vlivu na lokální kontrolu, kvalitu života a úlevu od symptomů.

Tabulka č. 13: Vybrané studie SBRT při léčbě oligometastáz páteře. (167,307–310)

Studie, rok	N	FU	Dávka, frakcionace	Lokální kontrola	Toxicita
Guckenberger et al., 2014 (retro)	301	11,8	24Gy (10-60Gy) 3 fr. (1-20 fr.)	89,9% (1 rok) 83,9% (2 roky)	2 pac. G3
Thibault et al., 2015, (prosp)	37	12,3	24Gy (18-30Gy) 2 fr. (1-5 fr.)	83% (1 rok)	0 pac. G3
Tao et al., 2016 (prosp review)	66	30	16-24Gy / 1 fr. 27Gy / 3 fr. 30Gy / 5 fr.	85% (1 rok)	0 pac. G3
Bernard et al., 2017 (retro)	127	22,6	16-24Gy / 1 fr. 24-27Gy / 3 fr. 30Gy / 5 fr.	82,6% (1 rok) 75,8% (2 roky)	NA
Chang et al., 2017 (retro)	60	21	20Gy / 1 fr. 24Gy / 2 fr. 24Gy / 3 fr.	92% (1 rok) 86% (2 roky)	4 pac. fraktura

Zkratky: N = počet pacientů, FU = follow up, Gy = Gray, fr. = frakce, G = grade, retro = retrospektivní, prosp. = prospektivní, NA = neuvedeno, pac. = pacient.

7. Adjuvantní léčba časného karcinomu prsu

Jedním z největších úspěchů preventivních onkologických programů v celosvětovém měřítku je výrazný nárůst diagnóz časného stadia karcinomu prsu na úkor lokálně pokročilého nebo diseminovaného onemocnění. Toho bylo dosaženo zejména díky zavedení screeningové mamografie. Se zvyšujícím se výskytem nádorových onemocnění obecně, zejména ve vyspělých zemích, roste i poptávka po léčbě těchto pacientek, což klade stále vyšší nároky na zdravotnický systém, onkologická centra a oddělení radiační onkologie.

Současným standardem léčby většiny pacientek s časným karcinomem je prs zachovávající operace (breast-conserving therapy, BCT), která se skládá z parciální mastektomie a následného ozáření celého prsu (whole breast irradiation, WBI) (311,312). Některé pacientky se však kvůli nutnosti absolvovat dlouhodobou pooperační radioterapii rozhodnou pro totální mastektomii, čímž se vyhnou adjuvantnímu ozáření. Standardní adjuvantní radioterapie sestává z ozáření celého prsu po dobu 3–5 týdnů, s možností doplnění dávky do nádorového lůžka během dalších 1–2 týdnů (boost). Celkově tedy pacientky podstoupí 4–7 týdnů každodenního ozařování.

Adjuvantní radioterapie jako lokální léčba po primárním operačním výkonu má za cíl eliminaci mikroskopické reziduální choroby v operačním lůžku a/nebo v okolních satelitech (313,314). Recidivy karcinomu se nejčastěji vyskytují právě v místě původního postižení (315,316). Níže uvedené randomizované studie prokázaly, že u pacientek s velmi příznivými charakteristikami nádoru lze ozářit pouze chirurgické lůžko s lemem (partial breast irradiation, PBI), přičemž lokální kontrola onemocnění i celkové přežití pacientek jsou srovnatelné s výsledky po ozáření celého prsu (WBI) (317–323). Na základě těchto studií odborné společnosti ASTRO a ESTRO (American and European Society of Radiation Oncology) doporučují částečné ozáření prsu (PBI) namísto WBI u vybraných pacientek s časným karcinomem (324–326). Jednou z hlavních výhod PBI je zkrácení léčby na několik dní díky využití akcelerovaného frakcionačního režimu (accelerated partial breast irradiation, APBI). V současnosti je optimalizace techniky APBI jednou z priorit radiační onkologie.

Existuje řada technických možností, jak PBI (APBI) provést – intersticiální brachyterapie (BRT), zevní radioterapie (zevní APBI), intraoperační radioterapie (intraoperative radiotherapy, IORT) či nové přístupy využívající magnetickou rezonanci řízenou radioterapii (MR-guided radiotherapy, MRgRT) (327,328). Volba techniky závisí nejen na přístrojovém vybavení pracoviště, ale také na erudici personálu. Nejvíce dlouhodobých dat

je v literatuře dostupných pro brachyterapii (BRT), avšak její invazivita a nutnost celkové anestezie mohou být pro některé pacientky limitující (320–323,329–333). Proto se v posledních letech stále více uplatňuje APBI ve formě zevního ozáření.

Klinické studie prokázaly proveditelnost zevního APBI jak v adjuvantní indikaci po parciální mastektomii, tak i v neoadjuvanci před plánovanou operací (317,334–336). Klasická 3D konformní radioterapie (3D-CRT) však byla spojena s vyšším rizikem kožních reakcí a horšími kosmetickými výsledky. Tento fakt byl způsoben zejména nutností zvětšit bezpečnostní lem, aby se kompenzovaly nepřesnosti během ozáření, včetně pohybů prsu při dýchání (337–339). Řešením je využití pokročilých technik běžně používaných při stereotaktické radioterapii, jako jsou: obrazem řízená radioterapie zaměřená na klipy v lůžku tumoru pomocí CT navigace na lineárním urychlovači (IGRT), ozařování v hlubokém nádechu k minimalizaci pohybů prsu při dýchání (DIBH), rychlá a přesná aplikace dávky při tzv. ozáření kyvem (VMAT), využití svazku bez homogenizačního filtru o vysokém dávkovém příkonu (flattening filter free, FFF) či korekci polohy pacientky na ozařovacím stole se 6 stupni volnosti (108,109,340–343).

V prospektivní studii Rodríguez et al. bylo 102 patientek randomizováno do skupiny WBI (48 Gy / 24 frakcí ± 10 Gy boost) nebo APBI (37,5 Gy / 10 frakcí, 2× denně) (319). Po 5 letech nebyly mezi skupinami zjištěny žádné rozdíly v četnosti recidiv ani v celkovém přežití. APBI vedlo k nižší akutní toxicitě, zatímco pozdní toxicita i kosmetický efekt byly srovnatelné v obou skupinách. Významná multicentrická studie IMPORT LOW randomizovala 2016 patientek do tří ramen: WBI (40 Gy / 15 frakcí), WBI se sníženou dávkou (36 Gy na celý prs a 40 Gy kolem lůžka nádoru) a PBI (40 Gy / 15 frakcí) (344). Po 72 měsících nebyly mezi skupinami rozdíly v lokální kontrole (LC) ani celkovém přežití (OS). PBI vykazovalo nižší výskyt nežádoucích účinků ovlivňujících vzhled a pevnost prsu.

Livi et al. neprokázali rozdíly v LC ani OS mezi APBI (30 Gy / 5 frakcí) a WBI (50 Gy / 25 frakcí + 10 Gy / 5 frakcí boost) (317,318). APBI vykazovala výrazně lepší profil toxicity. Autoři rovněž porovnali funkční stav a kvalitu života patientek pomocí dotazníků QLQ-C30 a BR-23 (317). Porovnání výsledků po ukončení léčby a po 2 letech vyznělo lépe pro pacientky ve skupině APBI. Po 10 letech sledování nebyl mezi oběma skupinami žádný významný rozdíl v počtu ipsilaterálních recidiv, regionální kontrole spádových uzlin ani celkovém přežití (345).

Ve studii RAPID (2135 patientek) bylo WBI (50 Gy / 25 frakcí nebo 42,5 Gy / 16 frakcí) porovnáno s APBI (38,5 Gy / 10 frakcí, 2× denně) (339,346). APBI bylo non-inferiorní z hlediska počtu ipsilaterálních recidiv a akutní toxicity, ale vedlo k vyšší pozdní toxicitě a horším kosmetickým výsledkům po 3, 5 a 7 letech. Autoři uvedli, že šestihodinový interval

mezi frakcemi je pro reparaci tkáně nedostatečný. Italská studie IRMA (983 pacientek) porovnávala WBI (50 Gy / 25 frakcí $\pm$ 10 Gy boost) s APBI (38,5 Gy / 10 frakcí, 2 $\times$ denně) (347). Na rozdíl od studie RAPID nebyly po 5 letech mezi skupinami rozdíly v kosmetickém efektu ani toxicitě.

Studie NSABP B-39/RTOG 0413 zahrnula 4216 pacientek, randomizovaných do skupin WBI (50 Gy / 25 frakcí + 10 Gy boost) a APBI (34–38,5 Gy / 10 frakcí, 2 $\times$ denně, buď BRT nebo zevní RT) (348–350). Nebyl zjištěn rozdíl v celkovém přežití (OS), přežití bez příznaků nemoci (DFS) ani v toxicitě. Po 10 letech APBI nesplnilo kritéria non-inferiority pro lokální recidivu (4,8 % vs. 4,1 % pro WBI), i když absolutní rozdíl mezi skupinami byl < 1 %. Všechny základní studie APBI zahrnovaly pacientky s nízkým rizikem (> 40–50 let, invazivní nádory $\leq$ 2,5–3 cm s volnými okraji, hormonálně dependentní karcinomy bez postižení uzlin). Přestože některé studie umožnily zařazení pacientek s uzlinovým postižením (pN1mic nebo pN1), jejich zastoupení bylo s výjimkou studie NSABP B-39 velmi nízké, což mohlo ovlivnit výsledky.

Na základě výše uvedených studií lze předpokládat, že onkologové specializující se na nádory prsu přijmou APBI jako rozumnou alternativu k WBI u vhodně vybraných pacientek. V dlouhodobém horizontu se rovněž zdá pravděpodobné, že pacientky budou preferovat krátkodobý, neinvazivní a minimálně toxický režim aplikovaný zevní radioterapií.

Dávkové schéma 30 Gy v 5 frakcích je pro adjuvantní ozáření vyhovující. Qi et al. popsali poměr α/β (základní radiobiologický parametr) nádorů prsu jako relativně nízký (α/β = 2,88), a proto může být vysokodávkovaná radioterapie velmi přínosná, podobně jako u karcinomu prostaty (351). Při použití lineárního kvadratického modelu (LQ model) a za předpokladu poměru α/β = 3 je frakcionace 30 Gy v 5 frakcích jednou denně ekvivalentní 54 Gy podaným standardní frakcionací po 2 Gy denně. Pokud by byl poměr α/β roven 2,5, pak by ekvivalentní dávka při standardní frakcionaci činila 56,7 Gy. Některé studie použily u externí APBI schéma 10 frakcí během 5 dnů, tedy dvakrát denně (339,346,349). Údaje o preferencích pacientek jsou však omezené, nicméně jak pacientky, tak lékaři považují dvakrát denní ozařování za komplikované a ne zcela optimální (352,353). Kanadská fáze III studie RAPID prokázala, že pozdní toxicita a kosmetické výsledky byly příznivější u WBI (339,346). Ve studiích, které použily dávkové schéma 30 Gy v 5 frakcích jednou denně, byl popsán velmi příznivý profil toxicity (317,318,354). Tento režim se tedy zdá být optimální.

Klíčovým faktorem ovlivňujícím toxicitu je také velikost cílového objemu. Klinické studie využívající techniku 3D-CRT byly spojeny s vyšším výskytem kožních reakcí a horšími kosmetickými výsledky, zejména kvůli nutnosti zahrnout větší bezpečnostní lemy ke kompenzaci nepřesností během ozařování, včetně pohybů prsu při dýchání (337–339,355).

Medián objemu PTV v publikovaných studiích využívajících 3D-CRT činil 269 cm³, 296 cm³ a 185 cm³ (355). Jiné studie naznačují, že objemy PTV do 150–180 cm³ jsou bezpečné pro aplikaci dávky 30 Gy v 5 frakcích. Navíc dvě studie, které použily tento dávkový režim, prokázaly, že samotné zmenšení ozářeného objemu vede ke snížení pozdní toxicity (344,356).

Nakonec je třeba zmínit, že některé pacientky s nízkorizikovým karcinomem prsu, které byly zařazeny do studií APBI, by mohly být vhodnými kandidátkami pro úplné vynechání adjuvantní radioterapie. Publikované metaanalýzy prokázaly, že vynechání celkového ozáření prsu (WBI) u pečlivě vybraných patientek nemá vliv na celkové přežití, ale je spojeno s výrazně vyšším rizikem lokální recidivy (357,358). Tento postup se volí zejména u patientek se zhoršeným klinickým stavem nebo závažnými komorbiditami, u nichž se nepředpokládá výrazný přínos radioterapie v prevenci rekurence onemocnění ve stejné prsní žláze.

Druhým pilířem péče o pacientky s časným karcinomem prsu je hormonální terapie, která však může negativně ovlivnit kvalitu života (QoL) kvůli nežádoucím účinkům na kardiovaskulární systém, kostní hustotu, sexualitu a kognitivní funkce (359). Proto se v onkologické komunitě zkoumá, zda by APBI mohlo u patientek s velmi nízkým rizikem recidivy (např. starší věk, luminal-A typ nádoru) bezpečně nahradit hormonální terapii (360). V takovém případě by kombinace dvou hlavních výhod parciálního ozáření prsu – výrazného zkrácení celkové doby radioterapie a nižší toxicity oproti WBI – spolu s eliminací dlouhodobých nežádoucích účinků hormonální terapie mohla významně přispět ke zlepšení kvality života patientek.

Technika zevního APBI, využívající principy cílené radioterapie, se podle řady studií ukázala být méně toxickou a snadněji proveditelnou alternativou adjuvantního ozáření nízcerezikových karcinomů prsu po prs zachovávající operaci, než dosud běžně používané akcelerované režimy ozáření celého prsu. V současné době dochází k rychlému rozvoji nových léčebných možností pro pacienty s nádorovými onemocněními. Moderní systémová léčba, jako je imunoterapie nebo cílená terapie, je však ve většině případů velmi nákladná (tzv. finanční toxicita) a představuje významnou část nákladů vynakládaných na léčbu onkologických pacientů, a to nejen v ČR. Podobné obavy se týkají také zavádění nejmodernějších radioterapeutických systémů. Využití standardního lineárního urychlovače, schopného pokrýt široké spektrum pacientů, umožňuje v každodenní praxi ozáření většího počtu pacientů v blízkosti jejich domova. Tím dochází k optimalizaci léčby z pohledu pacienta (personalizovaná medicína v jistém slova smyslu) i k efektivnějšímu rozdělení finančních prostředků z pohledu plátců zdravotní péče a zdravotních pojišťoven.

Publikace číslo 6

Burkon P, Selingerova I, Slavik M, Holanek M, Vrzal M, Coufal O, Polachova K, Muller P, Slampa P, Kazda T. Toxicity of external beam accelerated partial-breast irradiation (APBI) in adjuvant therapy of early-stage breast cancer: prospective randomized study. Radiat Oncol. 2024 Feb 3;19(1):17. doi: 10.1186/s13014-024-02412-x

Document type: Article; IF= 3.3; Quartile by IF: ONCOLOGY Q2, RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2, RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING Q1.

Tato publikace představuje finální výsledky grantového projektu (AZV: NV19-03-00354, Trial registration: NCT06007118), který hodnotil inovativní přístup k adjuvantnímu částečnému ozáření prsu jako součásti prs zachovné terapie u pacientek s nízcerizikovými karcinomy. Dr. Burkoň byl hlavním řešitelem projektu.

Ve srovnání s běžně používaným ozářením celého prsu nabízí metoda APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation) cílené ozáření menšího objemu tkáně v kratším čase, což vede k většímu komfortu pacientek, nižší toxicitě a úspoře nákladů. Náš přístup zevního APBI provedeného technikou extrakraniální stereotaktické radioterapie (SBRT) byl velmi dobře tolerovaný, snadno proveditelný a bezpečný. Tento režim představuje atraktivní léčebnou možnost, která je účinná i bezpečná. V dlouhodobém horizontu se krátkodobý režim s jednou denní frakcí pravděpodobně stane preferovanou metodou, která optimálně vyvažuje účinnost, pohodlí a nežádoucí účinky u pacientek podstupujících adjuvantní částečné ozáření prsu.

Tato studie potvrdila úroveň důkazů potřebnou k implementaci této techniky zevního APBI do běžné klinické praxe. Moderní trendy v radiační onkologii ukazují rychlý posun směrem k precizní medicíně (v kontextu radioterapie), přičemž námi zkoumaná metoda představuje paradigmatický posun směrem k efektivní deeskalaci léčby u vybraných hormonsenzitivních časných karcinomů prsu. V rámci české radiační onkologie se jedná o první publikaci, která se této problematice věnuje.

RESEARCH

Open Access



Toxicity of external beam accelerated partial-breast irradiation (APBI) in adjuvant therapy of early-stage breast cancer: prospective randomized study

Petr Burkon^{1,2}, Iveta Selingerova^{3,4*}, Marek Slavik^{1,2}, Milos Holanek^{5,6}, Miroslav Vrzal¹, Oldrich Coufal^{7,8}, Katerina Polachova^{1,2}, Petr Muller³, Pavel Slampa^{1,2} and Tomas Kazda^{1,2,3}

Abstract

Background Accelerated partial breast irradiation (APBI) is an alternative breast-conserving therapy approach where radiation is delivered in less time compared to whole breast irradiation (WBI), resulting in improved patient convenience, less toxicity, and cost savings. This prospective randomized study compares the external beam APBI with commonly used moderate hypofractionated WBI in terms of feasibility, safety, tolerance, and cosmetic effects.

Methods Early breast cancer patients after partial mastectomy were equally randomized into two arms— external APBI and moderate hypofractionated WBI. External beam technique using available technical innovations commonly used in targeted hypofractionated radiotherapy to minimize irradiated volumes was used (cone beam computed tomography navigation to clips in the tumor bed, deep inspiration breath hold technique, volumetric modulated arc therapy dose application, using flattening filter free beams and the six degrees of freedom robotic treatment couch). Cosmetics results and toxicity were evaluated using questionnaires, CTCAE criteria, and photo documentation.

Results The analysis of 84 patients with a median age of 64 years showed significantly fewer acute adverse events in the APBI arm regarding skin reactions, local and general symptoms during a median follow-up of 37 months (range 21–45 months). A significant difference in favor of the APBI arm in grade ≥ 2 late skin toxicity was observed ($p=0.026$). Late toxicity in the breast area (deformation, edema, fibrosis, and pain), affecting the quality of life and cosmetic effect, occurred in 61% and 17% of patients in WBI and APBI arms, respectively. The cosmetic effect was more favorable in the APBI arm, especially 6 to 12 months after the radiotherapy.

Conclusion External APBI demonstrated better feasibility and less toxicity than the standard regimen in the adjuvant setting for treating early breast cancer patients. The presented study confirmed the level of evidence for establishing the external APBI in daily clinical practice.

Trial registration NCT06007118.

Keywords Early breast cancer, Adjuvant radiotherapy, Surgical bed, APBI, External beam radiotherapy

*Correspondence:
Iveta Selingerova
iveta.selingerova@mou.cz

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

The preferred treatment option for most patients with early breast cancer (BC) is breast-conserving therapy (BCT) [1], consisting of partial mastectomy and subsequent breast irradiation. Conventionally fractionated whole-breast irradiation (WBI) with or without an additional tumor bed dose, time burdening patients, usually taking 5–7 weeks, was standard for decades. Large phase III trials have proved that overall irradiation time could be reduced using hypofractionated WBI without compromising local control and warranting a good safety profile [2, 3].

Partial-breast irradiation (PBI) has been introduced as an alternative approach for adjuvant radiotherapy (RT) after partial mastectomy in selected low-risk early BC patients. Compared with WBI, estimated advantages of PBI include shorter overall treatment time when RT is accelerated (APBI, accelerated partial breast irradiation), improved safety profile, and potential cost reduction [4]. Several large phase III trials demonstrated the noninferiority of PBI versus WBI in terms of local recurrence (LR) and similar or reduced toxicity at five years [5–9]. Recommendations for APBI have been published by both the American Society for Radiation Oncology and the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Radiotherapy Oncology [10–12].

There are several technical possibilities for APBI, such as interstitial or intracavitary brachytherapy (BRT) or external beam irradiation. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) has been associated with a higher risk of skin reactions and worse cosmetic results [13–15], particularly because of the need to accommodate extra safety margins to compensate for inaccuracies during irradiation. APBI, based on the principles of hypofractionation, has the advantages of being less invasive and faster due to focusing on the target, using a higher radiation dose per fraction, and reducing the dose to the surrounding normal tissues. Moreover, it improves the accuracy of treatment through the different currently available machine devices, such as image-guided radiotherapy (IGRT) aimed at clips in the tumor bed using CT devices on the platform of linear accelerator (cone beam computed tomography, CBCT); [16] irradiation in deep inspiration breath hold (DIBH technique) [17, 18] to stop breast movements during breathing; fast and accurate dose application using arc therapy (volumetric modulated arc therapy, VMAT) [19]; radiation beams without a homogenizing filter with a high dose rate (flattening filter free beams, FFF) [20] or correction of the patient's position with six degrees of freedom robotic treatment couch (6DoF couch) [21].

The aim of this prospective randomized single-institution study conducted by the Department of Radiation Oncology at Masaryk Memorial Cancer Institute

(MMCI) in Brno, Czechia, was to compare APBI (5 fractions) of the early BC patients with the currently more commonly used moderate hypofractionated WBI regimen (20 fractions) [22]. The main objective was to evaluate the feasibility, safety, tolerance, and cosmetic effects of APBI and, thus, to increase the evidence for establishing this technique in indicated patients into daily clinical practice.

Methods

Patients and study design

Patients with early-stage BC referred for adjuvant RT were randomly assigned to the following two treatment arms: APBI arm (irradiation of tumor bed, 30 Gy in 5 fractions, referred as study arm) or WBI arm (moderate hypofractionated irradiation of the whole breast with a boost to the tumor bed, 40 Gy in 15 fractions followed by 10 Gy in 5 fractions). Written informed consent was received from each patient prior to enrolment. The study was approved by the Ethical Board of Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI; approval No. 2017/1889/MOU) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT06007118).

The inclusion criteria were: age ≥ 50 years; Karnofsky index > 70 ; breast-conserving surgery; DCIS $G1/2 \leq 25$ mm with negative margins (≥ 3 mm) or invasive (non-lobular) luminal-like HER2 negative carcinoma ≤ 20 mm with negative margins (≥ 2 mm) without LVI; performing of axillary dissection (≥ 6 negative lymph nodes) or negative sentinel node biopsy. The exclusion criteria were: prior chest or breast surgery; absence of surgical clips in tumor bed; multifocal or multicentric involvement; factors contraindicating RT; known *BRCA1/2* or other mutation in high penetrating genes; neoadjuvant therapy; prior RT; adjuvant chemotherapy.

Randomization

A stratified permuted block randomization scheme with a block size of four was used to assign patients to arms in a 1:1 ratio. The treatment group assignment was not blinded. Stratification factors were (1) surgery bed size measured by the longest distance of surgery clips placed for radiotherapy navigation (< 30 mm or ≥ 30 mm), and (2) phototype (light (phototype I/II) or dark (phototype III/IV)).

Treatment

Safety and accuracy of treatment were achieved by ensuring reliable and reproducible immobilization (frameless fixation with Orfit Industries and CIVCO Medical Solutions vacuum-formable mattresses) and using all technical machine devices described above (cone beam computed tomography navigation to clips in the tumor bed, deep inspiration breath hold technique, volumetric modulated arc therapy dose application, using flattening

filter free beams and the six degrees of freedom robotic treatment couch). CT scans with 2 mm thick slices, including the curve of respiratory movements, were sent to the radiotherapy planning system. For WBI, the clinical target volume (CTV) was defined by the residual parenchyma of the gland. The planning target volume (PTV) was created by expanding CTV by 10 mm in all directions. For both arms, tumor bed CTV encompasses the excision cavity with a 10 mm margin. Visible cavity and clips placed to the cavity borders during surgery were used to define the CTV. The CTV did not include the chest wall and pectoralis muscles and was limited to 5 mm from the skin surface. In the APBI arm, PTV was delineated with a 3-mm extent in all directions from CTV to accommodate possible set-up errors. The PTV was also limited to 5 mm from the skin surface. The prescribed radiation dose was planned for this final PTV.

The WBI arm patients were irradiated with a moderate hypofractionated mode within 20 working days [3]. The whole breast was irradiated with 40.05 Gy in 15 fractions, followed by a boost to the tumor bed with 10 Gy in 5 fractions. The APBI arm patients received a total dose of 30 Gy administered in 5 fractions over five consecutive days, allowing for a potential break over the weekend, provided that there were at least two consecutive fractions before or after the weekend break. The dose distribution and beam arrangement of APBI are presented in Supplementary Fig. 1. Treatment plans were created using Eclipse planning system version 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto CA) using the AAA algorithm. VMAT technique (2–3 partial arcs) and a high dose rate 6 MV beam without a homogenization filter (FFF) were used [19, 20, 23]. Adequate target coverage was achieved when the prescribed dose covered 95% of the PTV. A dose gradient was also assessed, and the treatment plans should meet the number of organs at risk dose-volume constraints [24–27] based on published studies (Supplementary Table 1). The treatment was delivered by the linear accelerator Varian TrueBeam STX v. 2.5 (Varian Medical Systems, Palo Alto CA).

Follow-up and outcomes

Evaluation and study assessments were scheduled prior to RT (B, baseline), at the end of RT (M0), and in 1 (M1), 3 (M3), 6 (M6), 9 (M9), 12 (M12) months after RT, in the second year every four months and then every six months.

The primary endpoint of the study was toxicity evaluated by CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Acute toxicity was defined as adverse reactions occurring within three months after RT, and late toxicity occurs during the next follow-up. The grades presented are the patient's worst toxicity at any time point. Secondary endpoints were quality of life (QoL)

measured with the official Czech translation of EORTC QoL questionnaires [28–30] (EORTC QLQ-C30), including a special module for patients with BC (Breast QLQ-BR45); cosmetic effect independently evaluated by patient, physician, and nurse scored using Harvard scale (4-point Likert scale) [31]; change in breast appearance (photographic) assessed on a 3-point graded scale (none, mild, marked); and economy burden of patients evaluated at the end of RT by a 4-point graded scale (none, mild, middle, significant). For future evaluation of subsequent endpoints (recurrence-free survival, disease-specific survival, ipsilateral breast-recurrence rate, distant disease-free interval, and overall survival), patients will be followed up according to standards of care. Six months after RT, pulmonary toxicity was assessed based on clinical examination and computed tomography (CT) scan in the treatment position.

Sample size and statistical analysis

The study was designed to assess the noninferiority of APBI to relative WBI in terms of the grade ≥ 2 late skin toxicity involving events between 6 months and two years after RT. Assuming an incidence of late skin toxicity in the WBI arm of 15% and an expected incidence in APBI of 5%, and based on two proportion z-test with a non-inferiority margin of 10%, one-sided significance level of 5%, test power of 90%, and 10% dropout rate, 84 patients (42 in each arm) were required.

Patient and treatment characteristics were described using the standard summary statistics, i.e., median and interquartile range (IQR) for continuous variables and numbers and percentages for categorical variables. Depending on the nature of the data, Fisher's exact or chi-square test for categorical variables and nonparametric Mann-Whitney test for continuous variables were used to compare arms. A significance level of 5% was considered for all statistical tests, and R statistical software version 4.3.1 [32] was used.

Results

From September 2019 to June 2021, 87 patients were enrolled and randomized. Of these, three were excluded from the final evaluation due to insufficient follow-up (Fig. 1). In the analyzed cohort, 42 patients were assigned to the APBI arm and 42 to the WBI arm. Median follow-up was 37 months (range 21–45 months). No recurrence, regional or distant relapse of the disease was detected in all patients during follow-up.

Baseline patients' characteristics are summarized in Table 1. No significant difference was observed between arms. The majority of enrolled patients had NST tumors (79%), up to 10 mm (50%), of nuclear grade G1 (59%), with low Ki67 status (55%). The median negative resection margin was 5 and 5.5 mm in the APBI and WBI

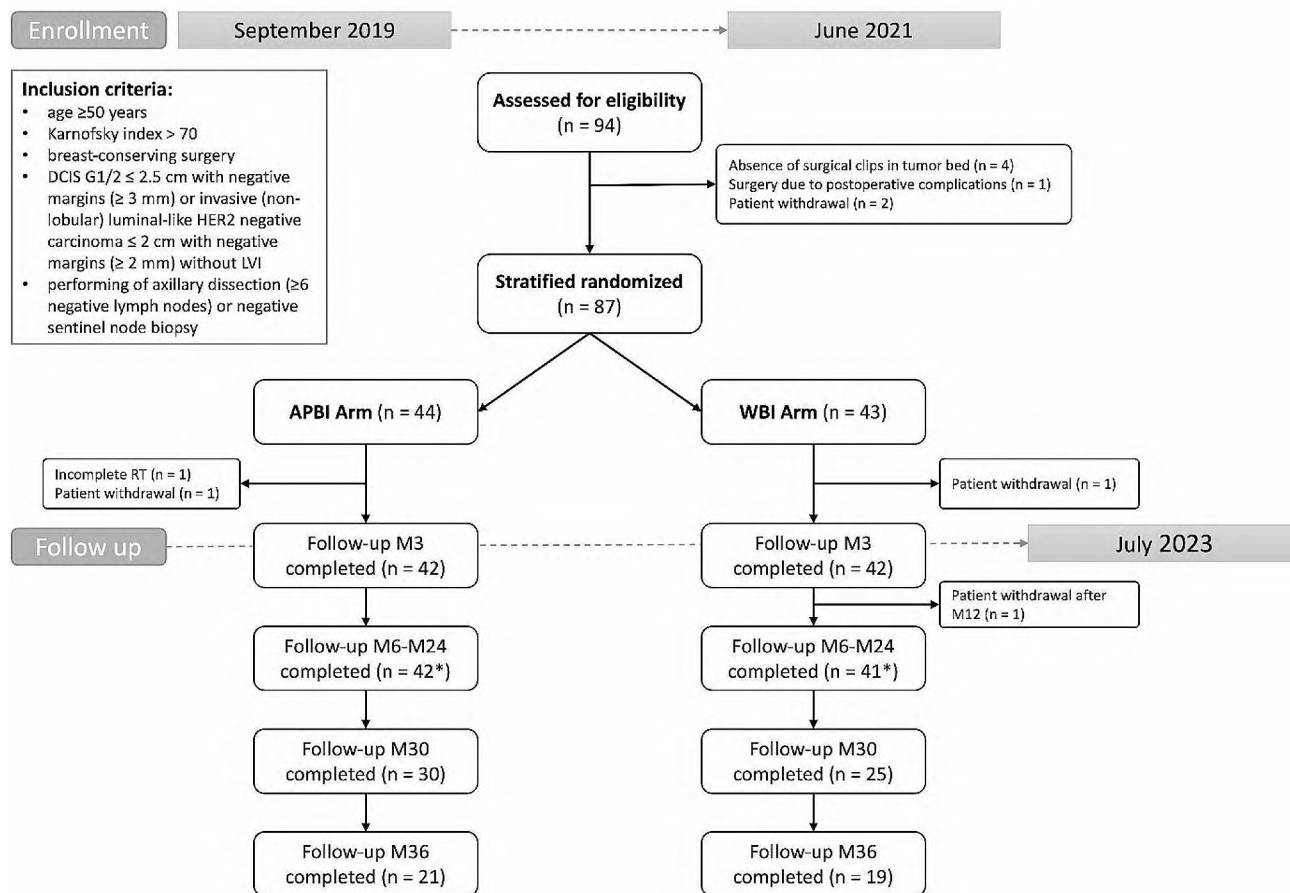


Fig. 1 Consort Diagram. *Some patients skipped one visit (APBI Arm– one patient M9 and one patient M20, WBI Arm– one patient M6 and one patient M12). Abbreviations: APBI = accelerated partial breast irradiation, WBI = whole breast irradiation, DCIS = Ductal Carcinoma In Situ

groups, respectively. 74% of patients had concurrent endocrine therapy.

Baseline dose-volume characteristics are summarized in Table 2. The CTV volume median in the study arm was 58.5 cc (range 25.7–141.0), and the PTV volume median was 86.5 cc (range 40.9–189.9). In the control group, the median size of the CTV boost was 14.5 cc (range 4.2–59.4), and PTV boost was 69.0 cc (range 33.9–167.7).

The radiation toxicities at acute and late periods are presented in Table 3. Significantly fewer acute adverse events were observed in the APBI arm regarding skin reactions and local and general symptoms ($p < 0.001$ for all). Skin side effects of grade ≥ 2 were significantly less often in the APBI arm in terms of erythema ($p < 0.001$), hyperpigmentation ($p = 0.002$), and desquamation ($p = 0.012$).

In the WBI arm, important late toxicity was worse and fading over time. A significant difference in favor of the study arm in skin dryness, edema, hyperpigmentation ($p < 0.001$ for all), and tenderness ($p = 0.002$) was observed. Grade ≥ 2 late skin toxicity developed in 5 (12%) patients in the WBI arm and none in the APBI arm (2-sided equality test: $p = 0.026$, noninferiority test

with margin of 10%: $p < 0.001$). Late toxicity in the breast area (deformation, edema, fibrosis, and pain), affecting QoL and the cosmetic effect of the treatment, occurred in 61% of patients for any grade and 7.3% for grade ≥ 2 in the WBI arm and 17% for any grade in the APBI group ($p < 0.001$). Selected toxicities over time are shown in Fig. 2. More pronounced toxicity in the WBI arm is presented in all toxicity domains. Notably, grade ≥ 2 toxicities are minimal in the study arm. Fibrosis and breast deformation adverse events were common immediately after surgery and gradually disappeared over time, faster in the APBI arm, whereas in the WBI arm, reappeared after RT.

Based on CT scans six months after RT, radiographic signs of pneumonitis/fibrosis were less common in the APBI than in the WBI arm (1 patient, 2.4% vs. 26 patients, 63%, $p < 0.001$). One patient in WBI simultaneously had clinical symptoms of pneumonitis.

Cosmetic effects evaluated at different periods are summarized in Table 4. The cosmetic effect was more favorable in the APBI group, especially 6 to 12 months after the RT. A significant difference in the occurrence of cosmetic changes appeared between arms throughout

Table 1 Baseline characteristics by study arm

		APBI N = 42	WBI N = 42	p-value
Age (years)	Median (Range)	65 (52, 77)	64 (51, 81)	0.070
Phototype	I/II	19 (45%)	20 (48%)	0.827
	III/IV	23 (55%)	22 (52%)	
Laterality	left	18 (43%)	21 (50%)	0.512
	right	24 (57%)	21 (50%)	
Grade	G1	25 (60%)	24 (57%)	0.825
	G2	17 (40%)	18 (43%)	
Histology	DCIS	2 (4.8%)	2 (4.8%)	0.911
	NST	34 (81%)	32 (76%)	
	Other	6 (14%)	8 (19%)	
Tumor size (mm)	0–9	24 (57%)	18 (43%)	0.422
	10–14	13 (31%)	17 (40%)	
	15–20	5 (12%)	7 (17%)	
ER (%)	90	0 (0%)	3 (7.1%)	0.121
	95	2 (4.8%)	4 (9.5%)	
	100	40 (95%)	35 (83%)	
PR (%)	< 10	8 (19%)	9 (21%)	0.267
	10–79	10 (24%)	16 (38%)	
	80–100	24 (57%)	17 (40%)	
Ki67 (%)	< 15	21 (50%)	25 (60%)	0.583
	15–20	13 (31%)	12 (29%)	
	> 20	8 (19%)	5 (12%)	
Number of sentinel lymph nodes removed	1	25 (60%)	22 (55%)	0.462
	2	8 (19%)	12 (30%)	
	> 2	9 (21%)	6 (15%)	
	Omitted	0	2	
Negative resection margin (mm)	Median (Range)	5 (2, 10)	5.5 (2, 15)	0.718
Cavity size (mm)	Median (Range)	30 (16, 69)	31 (13, 65)	0.629
	< 30	22 (52%)	21 (50%)	
	≥ 30	20 (48%)	21 (50%)	
Endocrine therapy during RT	None	9 (21%)	4 (9.5%)	0.345
	AI	4 (9.5%)	5 (12%)	
	Tamoxifen	29 (69%)	33 (79%)	

Abbreviations: APBI=accelerated partial breast irradiation, WBI=whole breast irradiation, NST=non-specified tumor histology, ER=estrogen receptor, PR=progesterone receptor, RT=radiotherapy, AI=aromatase inhibitor, DCIS=Ductal Carcinoma In Situ

Table 2 Dose-volume characteristics

Median (range)	APBI N = 42	WBI N = 42
Breast volume (cc)	858 (418, 1,577)	912 (269, 2,371)
CTV (cc)	58.5 (25.7, 141.0)	912.2 (269.3, 2,370.8)
CTV boost (cc)		14.5 (4.2, 59.4)
CTV D _{min} (Gy)	29.3 (28.0, 30.2)	48.5 (32.5, 50.7)
CTV D _{near-min} (Gy)	30.2 (29.9, 31.0)	49.0 (44.4, 51.1)
PTV (cc)	86.5 (40.9, 189.9)	1,251.8 (496.2, 2,753.1)
PTV boost (cc)		69.0 (33.9, 167.7)
PTV D _{min} (Gy)	26.7 (23.2, 28.3)	45.9 (18.1, 49.2)
PTV D _{near-min} (Gy)	29.6 (29.2, 29.8)	48.2 (42.1, 50.1)
D _{max} (Gy)	32.1 (31.5, 32.7)	52.1 (42.0, 53.9)

Abbreviations: APBI=accelerated partial breast irradiation, WBI=whole breast irradiation, Gy=Gray, CTV=clinical target volume, PTV=planning target volume, D_{min}= minimum dose of the volume, D_{near-min}= near-minimum dose of the volume, D_{max}= maximum dose of the volume. D_{near-min} referred according to ICRU report 83

Table 3 Acute and late toxicities by study arm

	APBI, N = 42			WBI, N = 42			p-value	
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Any grade	Grade ≥ 2
Acute period								
General	9 (21%)	—	—	23 (55%)	3 (7.1%)	—	<0.001	0.241
Anorexia/dyspepsia	1 (2.4%)	—	—	—	—	—	—	—
Fatigue	8 (19%)	—	—	22 (52%)	3 (7.1%)	—	<0.001	0.241
Flu like symptoms	1 (2.4%)	—	—	—	—	—	—	—
Gastrointestinal pain	—	—	—	1 (2.4%)	—	—	—	—
Nausea	—	—	—	1 (2.4%)	—	—	—	—
Weight loss	—	—	—	1 (2.4%)	—	—	—	—
Local (breast area)	16 (38%)	—	—	31 (74%)	4 (9.5%)	—	<0.001	0.116
Deformation	2 (4.8%)	—	—	8 (19%)	1 (2.4%)	—	0.048	—
Edema	3 (7.1%)	—	—	15 (36%)	2 (4.8%)	—	<0.001	0.494
Pain	5 (12%)	—	—	23 (55%)	2 (4.8%)	—	<0.001	0.494
Tumor bed fibrosis	8 (19%)	—	—	12 (29%)	1 (2.4%)	—	0.314	—
Regional	3 (7.1%)	—	—	9 (21%)	—	—	0.116	—
Cough	2 (4.8%)	—	—	4 (9.5%)	—	—	0.676	—
Dyspnea	2 (4.8%)	—	—	2 (4.8%)	—	—	>0.999	—
Chest wall pain	1 (2.4%)	—	—	3 (7.1%)	—	—	0.616	—
Palpitations/cardiac pain	—	—	—	1 (2.4%)	—	—	—	—
Pneumonitis	—	—	—	1 (2.4%)	—	—	—	—
Upper limb lymphedema	—	—	—	1 (2.4%)	—	—	—	—
Skin	29 (69%)	—	—	19 (45%)	22 (52%)	1 (2.4%)	<0.001	<0.001
Desquamation	—	—	—	14 (33%)	7 (17%)	—	<0.001	0.012
Dryness	2 (4.8%)	—	—	30 (71%)	1 (2.4%)	—	<0.001	—
Edema	5 (12%)	—	—	20 (48%)	2 (4.8%)	—	<0.001	0.494
Erythema	21 (50%)	—	—	24 (57%)	17 (40%)	1 (2.4%)	<0.001	<0.001
Hyperpigmentation	11 (26%)	—	—	29 (69%)	9 (21%)	—	<0.001	0.002
Tenderness	6 (14%)	—	—	33 (79%)	1 (2.4%)	—	<0.001	—
Late period								
General	5 (12%)	—	—	3 (7.3%)	—	—	0.713	—
Fatigue	5 (12%)	—	—	3 (7.3%)	—	—	0.713	—
Local (breast area)	7 (17%)	—	—	25 (61%)	3 (7.3%)	—	<0.001	0.116
Deformation	—	—	—	10 (24%)	2 (4.9%)	—	<0.001	0.241
Edema	1 (2.4%)	—	—	7 (17%)	2 (4.9%)	—	0.007	0.241
Pain	3 (7.1%)	—	—	15 (37%)	—	—	0.001	—
Tumor bed fibrosis	4 (9.5%)	—	—	11 (27%)	1 (2.4%)	—	0.028	0.494
Regional	3 (7.1%)	—	—	3 (7.3%)	—	—	>0.999	—
Cough	2 (4.8%)	—	—	1 (2.4%)	—	—	>0.999	—
Dyspnea	2 (4.8%)	—	—	—	—	—	0.494	—
Chest wall pain	—	—	—	1 (2.4%)	—	—	0.494	—
Pneumonitis	—	—	—	1 (2.4%)	—	—	0.494	—
Skin	9 (21%)	—	—	27 (66%)	5 (12%)	—	<0.001	0.026
Atrophy	1 (2.4%)	—	—	3 (7.3%)	—	—	0.360	—
Dryness	1 (2.4%)	—	—	12 (29%)	1 (2.4%)	—	<0.001	0.494
Edema	—	—	—	12 (29%)	3 (7.3%)	—	<0.001	0.116
Erythema	2 (4.8%)	—	—	1 (2.4%)	1 (2.4%)	—	>0.999	0.494
Hyperpigmentation	6 (14%)	—	—	24 (59%)	2 (4.9%)	—	<0.001	0.241
Tenderness	2 (4.8%)	—	—	13 (32%)	—	—	0.002	—

Abbreviations: APBI=accelerated partial breast irradiation, WBI=whole breast irradiation

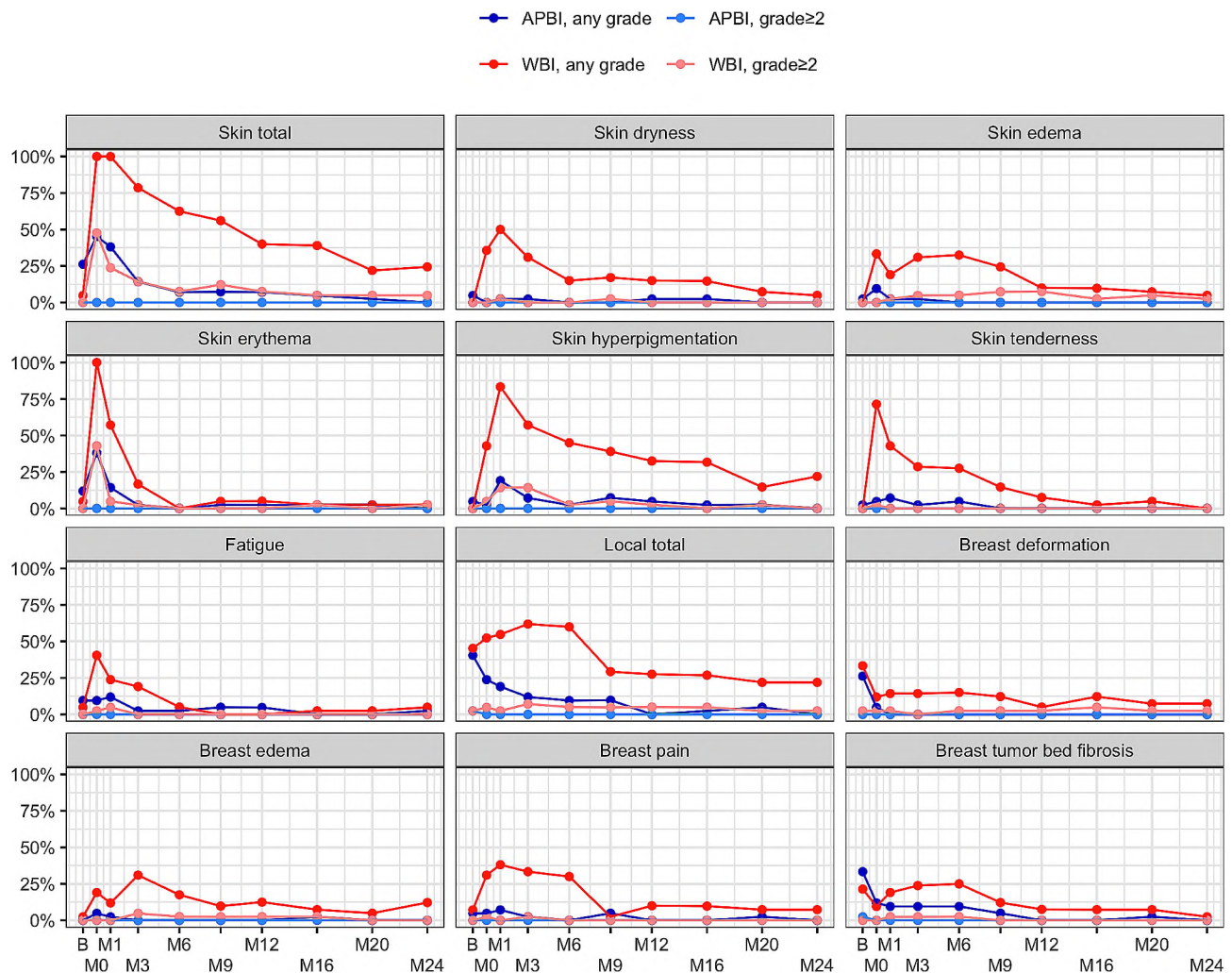


Fig. 2 Time courses of toxicities by study arm and grade. Abbreviations: APBI=accelerated partial breast irradiation, WBI=whole breast irradiation

the first year after irradiation. Major cosmetic changes (clear and severe differences) were noted mainly from the patient's point of view ($p=0.003$ at M0-M3 and $p=0.055$ at M6-M12).

Discussion

This prospective randomized study of early BC patients is, together with the slightly earlier initiated HYPAB trial [33], the first to evaluate the efficacy and side effects of five-fractions APBI (30 Gy in 5 fractions) compared to moderate hypofractionated, currently most used, WBI regimen (40 Gy in 15 fractions). The conclusions of our study and the HYPAB trial are consistent and help to increase the evidence for using this fractionation and technique in routine APBI practice. In contrast to the other trials using the same fractionation [6, 24], a dose of 30 Gy was administered in 5 consecutive daily fractions, VMAT technique and FFF beams were used for dose application.

Thanks to more precise irradiation using all available modern technologies and procedures used in targeted hypofractionated and stereotactic RT (surgical clips, CBCT, DIBH, VMAT, FFF, 6DoF couch), it was possible to reduce the volume of the PTV and thereby avoid the increased toxicity described in the oldest external APBI studies [13–15]. Therefore, the 3-mm PTV margin is supposed to be large enough to accommodate possible set-up errors in this setting. This is in line with the trend of modern radiotherapy, where safety margins can be reduced thanks to new technologies, thereby reducing side effects and improving the quality of life of oncology patients. Based on our findings, APBI is highly tolerable in regards to both toxicity and cosmetic effects, ultimately providing definite benefits to patients. As a result, the technique of external APBI may be used more often in clinical practice in the future. We are aware that confirmation of the oncological effectiveness of this technique and the appropriateness of using a 3-mm PTV margin requires a longer follow-up. However, the indication is

Table 4 Assessment of cosmetic effects by physician, nurse, and patient at different periods by study arm

	APBI				WBI				p-value	
	Nearly identical to untreated	Slightly different	Clearly different	Seriously distorted	Nearly identical to untreated	Slightly different	Clearly different	Seriously distorted	Any difference	Major difference*
Baseline										
Physician	33 (79%)	9 (21%)	—	—	37 (88%)	5 (12%)	—	—	0.380	—
Nurse	30 (71%)	12 (29%)	—	—	34 (81%)	8 (19%)	—	—	0.443	—
Patient	25 (60%)	14 (33%)	3 (7.1%)	—	26 (62%)	13 (31%)	3 (7.1%)	—	>0.999	>0.999
M0-M3										
Physician	21 (50%)	21 (50%)	—	—	9 (21%)	30 (71%)	3 (7.1%)	—	0.012	0.241
Nurse	20 (48%)	22 (52%)	—	—	10 (24%)	29 (69%)	3 (7.1%)	—	0.040	0.241
Patient	9 (21%)	32 (76%)	1 (2.4%)	—	7 (17%)	24 (57%)	10 (24%)	1 (2.4%)	0.782	0.003
M6-M12										
Physician	33 (79%)	9 (21%)	—	—	22 (52%)	18 (43%)	2 (4.8%)	—	0.021	0.494
Nurse	35 (83%)	7 (17%)	—	—	20 (48%)	20 (48%)	2 (4.8%)	—	0.001	0.494
Patient	26 (62%)	16 (38%)	—	—	9 (21%)	28 (67%)	4 (9.5%)	1 (2.4%)	<0.001	0.055
M16-M24										
Physician	26 (62%)	16 (38%)	—	—	24 (59%)	17 (41%)	—	—	>0.999	—
Nurse	26 (62%)	16 (38%)	—	—	23 (56%)	18 (44%)	—	—	0.824	—
Patient	20 (48%)	21 (50%)	1 (2.4%)	—	13 (32%)	26 (63%)	2 (4.9%)	—	0.266	>0.999

*Comparing numbers of patients with clearly different and seriously distorted cosmetic effects

Abbreviations: APBI=accelerated partial breast irradiation, WBI=whole breast irradiation

that at the time of analysis, no local, regional, or distant recurrence of the disease was detected in both arms of patients.

Other randomized trials dealing with external APBI compared this technique with standard fractionated WBI (50 Gy in 25 fractions) [24, 34]. Comparing different fractionation schedules is also crucial. Studies involving twice-daily irradiation of patients reported increased toxicity and more adverse cosmetic effects [7, 8, 15]. Furthermore, our study demonstrated that consecutive irradiation yields favorable cosmetic outcomes with minimal toxicity, so irradiating every other day may not be necessary [35–37].

Adjuvant RT after primary surgery aims to eliminate the potential microscopic residual disease in the surgery bed and/or surrounding satellites [38, 39]. Recurrences occur most often at the site of the primary lesion [40, 41]. The randomized trials [6, 11, 24, 35, 42–47] have shown noninferiority in LC and OS after the tumor bed irradiation as opposed to WBI in patients with early BC after BCT [10–12, 48]. Based on these results, ASTRO and ESTRO recommend APBI as an alternative to WBI for selected patients with early BC [10–12, 49].

Published reputable studies [6, 46, 47] using external beam RT show better toxicity profiles and cosmetic effects in APBI arms. Livi et al. [24, 35, 42] compared the same APBI fractionation scheme (30 Gy in 5 fractions, every other day) with standard WBI (50 Gy in 25 fractions+boost). There was a significant difference in both any grade and grade≥2 acute toxicity in favor of the APBI arm. The most frequently observed event was

skin erythema (19.9% and 66.5% in APBI and WBI arms, respectively). Concerning late side effects, no grade≥2 toxicity was observed in the APBI group. The most represented event was skin fibrosis in both arms (4.5% and 11.2% in APBI and WBI arms, respectively). The trial showed not only a significantly better toxicity profile but also the functional status and QoL after treatment and after 2 years were better in the APBI group, which is consistent with our study findings. We observed disappeared differences in cosmetic effects between WBI and APBI with longer follow-up. This may be due to the subjectivity of the assessment or the fact that patients have grown accustomed to the condition of their breast.

Some studies used 10 fractions in 5 days, i.e., twice daily irradiation [7, 8, 15], for external APBI. Data on patient preferences are limited, but both patients and physicians consider twice-daily radiation to be complicated and not optimal [50, 51]. The Canadian phase III RAPID study demonstrated the noninferiority of APBI in LC and acute toxicity. However, late toxicity and cosmetic results favored WBI. The authors concluded that the six-hour interval between fractions is too short for reparation. The APBI dose regimen used in our study (30 Gy in 5 fractions) is satisfactory for adjuvant irradiation. Qi et al. [52] described the α/β ratio (basic radiobiological parameter) of breast tumors to be relatively low ($\alpha/\beta=2.88$), and therefore high-dose RT can be very beneficial in the same way. Using a linear quadratic model and assuming an α/β ratio of 3 or 2.5, the prescribed dose used in our APBI study is equivalent to 54 or 56.7 Gy when using standard fractionation.

Since ASTRO and ESTRO recommendations were strictly followed [10–12, 48], only low-risk patients were included in APBI studies. Treatment results may be impaired if patients with a higher risk of recurrence (larger tumors, smaller surgical margins, hormone non-dependency, or lymph node involvement) are included. In the NSABP B-39/ROG 0413 [8] study, enrolling patients with the nodal disease (pN1mic or pN1), criteria for noninferiority of the APBI were not reached in the number of ipsilateral recurrences (although the absolute difference was 0.7%).

The crucial factor affecting toxicity is the size of the target volume. Clinical trials using the 3D-CRT technique were associated with higher skin reactions and worse cosmetic results, particularly because of the need to accommodate extra safety margins to compensate for all inaccuracies during irradiation, including breast movements during breathing. The median PTV volumes in the published 3D-CRT studies were 269 cc, 296 cc, and 185 cc, respectively [53]. Livi et al. [24], as also mentioned above, used intensity modulated radiation therapy (IMRT) and showed no significant difference between PBI and WBI in ipsilateral breast tumor recurrence and survival rates at ten years, with significantly improved outcomes in treatment-related toxic effects and cosmetic results in favor of the APBI arm. The mean PTV volume in their trial was 139 cc (range 55–259). In our APBI trial, the VMAT technique was used for its accuracy and fast rate of dose application [19]. The median PTV volume in the APBI arm was 86.5 cc (range 40.9–189.9). The data presented from all the mentioned studies indicates that PTV volumes up to 150–180 cc are safe for applying the dose of 30 Gy in 5 fractions. Moreover, two studies used the same dose fractionation for WBI and PBI and showed that reducing the irradiated volume alone reduced late toxicity [6, 54].

A growing interest in ultra-hypofractionated regimens emerged during the COVID-19 pandemic [55]. A one-week hypofractionated WBI regimen has become standard in the UK. For local disease control, the WBI schedule of 26 Gy in 5 fractions over one week is non-inferior to 40 Gy in 15 fractions over three weeks [55–57]. Although it seems safe in terms of normal tissue effects for up to 5 years, this regimen has not been tested within a PBI phase 3 trial. In this context, the schedule of 30 Gy in 5 fractions represents an appealing treatment option that is both safe and effective [24, 34, 35, 37].

We are aware of the study's limitations. The first is the relatively small number of patients, although sufficient for the statistical power of the considered objective. During the interim follow-up, there was no recurrence, regional or distant dissemination, or death of patients, but a longer follow-up for secondary objectives analysis is necessary. Second, the boost dose applied in our study

is not necessary in light of current knowledge and recommendations and means certain overtreatment [58, 59]. When the study began, such a procedure was part of the treatment protocols at our institution. Also, most of the above-described studies used boost irradiation in the control arms. Recently, a boost may not be indicated in older patients with sufficient resection margins. This may have worsened the observed toxicity parameters in some patients and thus highlighted the differences between the arms. Our study was designed to confirm the non-inferiority of APBI compared to WBI. However, we observed that APBI patients experienced even significantly less toxicity.

Finally, several patients with a low-risk BC treated in the APBI trials may have been suitable candidates for the complete omission of adjuvant RT. Published meta-analyses established that forgoing WBI does not impact overall survival in selected patients but is associated with a significantly higher rate of LR [60–62]. This procedure is chosen mainly for patients with worse clinical conditions or comorbidities when a significant benefit from reducing the risk of ipsilateral disease recurrence using RT is not expected. On the other hand, the second pillar of early BC patient care is ET, which may negatively influence QoL of patients [63] due to its detrimental action on the cardiovascular system, bone density, sexuality, and cognition. Therefore, the oncological community is investigating [64] whether APBI could safely replace ET in very low-risk early BC (i.e., older age, luminal-A disease). In such a case, the double advantage of partial breast irradiation— a significant shortening of the total radiation time and less toxicity compared with WBI and the abolition of long-term toxicity of ET if omitted— would favorably affect QoL.

Conclusion

The technique of external APBI using the principles of targeted hypofractional RT was found to be very well tolerated, easy to perform, and safe. External beam APBI schedule of 30 Gy in 5 fractions represents an attractive treatment option that is both safe and effective. Our study indicated that this technique may be a more feasible and less toxic option in the adjuvant setting for treating early BC patients compared to hypofractionated WBI, thus contributing to increasing its evidence for use in clinical practice. In the long term, short-course, once-daily external beam schedule will emerge as the favored approach to balance efficacy, convenience, and toxicity for those patients who proceed with adjuvant partial breast radiation.

Abbreviations

APBI	Accelerated partial breast irradiation
WBI	Whole breast irradiation
BC	Breast cancer

BCT	Breast-conserving therapy
PBI	Partial-breast irradiation
RT	Radiotherapy
LR	Local recurrence
BRT	Brachytherapy
3D-CRT	Three-dimensional conformal radiotherapy
IGRT	Image-guided radiotherapy
CBCT	Cone beam computed tomography
DIBH	Deep inspiration breath hold
VMAT	Volumetric modulated arc therapy
FFF	Flattening filter free beams
MMCI	Masaryk Memorial Cancer Institute
CTV	Clinical target volume
PTV	Planning target volume
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
QoL	Quality of life
CT	Computed tomography
IQR	Interquartile range
DCIS	Ductal Carcinoma In Situ
NST	Non-specified tumor histology
ER	Estrogen receptor
PR	Progesterone receptor
IA	Aromatase inhibitor

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02412-x>.

Supplement Material 1. Supplementary Table 1: Dose constraints and plan optimization. **Supplementary Figure 1:** Dose distribution and beam arrangement for APBI arm

Author contributions

PB, TK, and MS were responsible for the conception and design of the study. PB, MS, MV, OC, KP, and PM collected the patient data. IS performed a formal analysis. MV and KP provided provide technical support. PB, IS, MS, MH, and TK interpreted the data. PB, IS, MS, MH, and TK were major contributors to the manuscript's draft. TK and PS supervised the study. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This research was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic — conceptual development of research organization (MMCI, 00209805), by the project NV19-03-00354, by the project National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102)— Funded by the European Union — Next Generation EU, by the LRI projects CZECRIN (no. LM2023049) and BBMRI.cz (no. LM2023033) and by European Regional Development Fund (project no. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001674).

Data availability

No datasets were generated or analysed during the current study.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethical Board of Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI; approval No. 2017/1889/MOU). Written informed consent was received from each patient prior to enrolment.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

²Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Research Centre for Applied Molecular Oncology (RECAMO), Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty kopec 7, 656 53 Brno, Czech Republic

⁴Department of Mathematics and Statistics, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁶Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁷Department of Surgical Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁸Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Received: 28 November 2023 / Accepted: 29 January 2024

Published online: 03 February 2024

References

- Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707–16.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14:1086–94.
- Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:513–20.
- Greenup RA, Camp MS, Taghian AG, Buckley J, Coopey SB, Gadd M, et al. Cost comparison of radiation treatment options after lumpectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:3275–81.
- Strnad V, Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, et al. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2023;24:262–72.
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Tittley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390:1048–60.
- Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:2165–72.
- Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019;394:2155–64.
- Haussmann J, Budach W, Corradini S, Krug D, Jazmati D, Tamaskovics B et al. Comparison of adverse events in partial- or whole breast radiotherapy: investigation of cosmesis, toxicities and quality of life in a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2023;18.
- Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7:73–9.
- Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot JL, Gutierrez-Miguel C, et al. ESTRO-ACROP guideline: interstitial multi-catheter breast brachytherapy as accelerated partial breast irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol*. 2018;128:411–20.
- Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, Piroth MD, Budach W, Baumann R, et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlenther Onkol*. 2020;196:749–63.
- Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG, Evans SB, Hiatt JR, Price LL, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:1290–6.

14. Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM, Marsh RB, Griffith KA, Hayman JA, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:71–8.
15. Olivetto IA, Whelan TJ, Papias S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:4038–45.
16. Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, Bezjak A, Payne D, Sie F, et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:243–52.
17. Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A, Strauss JB. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol*. 2018;8 APR.
18. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci*. 2015;62:74–81.
19. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008;35:310–7.
20. Yan Y, Yadav P, Bassetti M, Du K, Saenz D, Harari P, et al. Dosimetric differences in flattened and flattening filter-free beam treatment plans. *J Med Phys*. 2016;41:92–9.
21. Schmidhalter D, Fix MK, Wyss M, Schaer N, Munro P, Scheib S et al. Evaluation of a new six degrees of freedom couch for radiation therapy. *Med Phys*. 2013;40.
22. Haviland JS, Hopwood P, Mills J, Sydenham M, Bliss JM, Yarnold JR. Do patient-reported outcome measures agree with clinical and photographic assessments of normal tissue effects after breast Radiotherapy? The experience of the standardisation of breast radiotherapy (START) trials in early breast Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28:345–53.
23. Ong CL, Verbakel WFAR, Cuijpers JP, Slotman BJ, Lagerwaard FJ, Senan S. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: a comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiother Oncol*. 2010;97:437–42.
24. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2015;51:451–63.
25. Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol*. 2019;195.
26. Lee BM, Chang AS, Kim SY et al. Risk of radiation pneumonitis following individualized modern radiotherapy with IMRT, a breath-holding technique, and prone positioning for breast cancer. Abstract selected for 2018 Best of ASTRO (November 30–December 1, 2018) from ASTRO's 60th Annual Meeting (October 21–24, 2018).
27. Obayomi-Davies O, Kole TP, Oppong B, Rudra S, Makariou EV, Campbell LD et al. Stereotactic Accelerated Partial Breast Irradiation for Early-Stage Breast Cancer: Rationale, Feasibility, and Early Experience Using the CyberKnife Radiosurgery Delivery Platform. *Front Oncol*. 2016;6 MAY:23.
28. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365–76.
29. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2756–68.
30. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol*. 2020;31:283–8.
31. Haloua MH, Marianna N, Krekel A, Johannes G, Jacobs A, Zonderhuis B et al. Cosmetic Outcome Assessment following breast-conserving therapy: a comparison between BCCT.core Software and Panel evaluation. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014.
32. R Core Team. *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2023. <https://www.r-project.org/>. Accessed 15 Feb 2023.
33. Franceschini D, Loi M, Chiola I, Arculeo S, Marzo M, Fernandes B et al. Preliminary results of a Randomized Study on Postmenopausal Women with early stage breast Cancer: adjuvant hypofractionated whole breast irradiation Versus Accelerated partial breast irradiation (HYPAB Trial). *Clin Breast Cancer*. 2021;21.
34. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2017;76:17–26.
35. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast Cancer: long-term results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:4175–83.
36. Colciago RR, La Rocca E, Giandini C, Rejas Mateo A, Bedini N, Capri G, et al. One-week external beam partial breast irradiation: survival and toxicity outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149:10965–74.
37. Marrazzo L, Meattini I, Simontacchi G, Livi L, Pallotta S. Updates on the APBI-IMRT-Florence Trial (NCT02104895) technique: from the Intensity Modulated Radiation Therapy Trial to the Volumetric Modulated Arc Therapy Clinical Practice. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.prr.2022.05.010>.
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707–16.
39. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001;345:1378–87.
40. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233–41.
41. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol*. 2001;12:997–1003.
42. Meattini I, Saieva C, Marrazzo L, Di Brina L, Pallotta S, Mangoni M, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy technique compared to whole breast irradiation for patients aged 70 years or older: subgroup analysis from a randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153:539–47.
43. Schäfer R, Strnad V, Polgár C, Uter W, Hildebrandt G, Ott OJ, et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:834–44.
44. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:259–68.
45. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: early toxicity and patient compliance. *Radiother Oncol*. 2016;120:119–23.
46. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:1051–7.
47. Meduri B, Baldissera A, Galeandro M, Donini E, Tolento G, Giacobazzi P, et al. OC-0568: Accelerated PBI VS standard radiotherapy (IRMA trial): interim cosmetic and toxicity results. *Radiother Oncol*. 2017;123:303.
48. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2022;23:e21–31.
49. Shaitelman SF, Anderson BM, Arthur DW, Bazan JG, Bellon JR, Bradfield L, et al. Partial breast irradiation for patients with early-stage invasive breast Cancer or Ductal Carcinoma in situ: an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2023.11.001>.
50. Bonin K, McGuffin M, Presutti R, Harth T, Mesci A, Feldman-Stewart D, et al. Breast Cancer patients' preferences for Adjuvant Radiotherapy Post

- Lumpectomy: whole breast irradiation vs. partial breast irradiation-single institutional study. *J Cancer Educ.* 2018;33:37–43.
51. Hoopes DJ, Kaziska D, Chapin P, Weed D, Smith BD, Hale ER, et al. Patient preferences and physician practice patterns regarding breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:674–81.
52. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol.* 2011;100:282–8.
53. Bentzen SM, Yarnold JR. Reports of unexpected late side-effects of accelerated partial breast irradiation– radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:969.
54. Thomsen MS, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Møller M, et al. Volume matters: breast induration is associated with irradiated breast volume in the Danish breast Cancer Group phase III randomized partial breast irradiation trial. *Radiother Oncol.* 2022;177:231–5.
55. Coles CE, Aristei C, Bliss J, Boersma L, Brunt AM, Chatterjee S, et al. International guidelines on Radiation Therapy for breast Cancer during the COVID-19 pandemic. *Clin Oncol.* 2020;32:279–81.
56. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1613–26.
57. Vicini F, Broughman J, Halima A, Mayo Z, Obi E, Al-Hilli Z et al. Delivery of Adjuvant Radiation in 5 days or less after lumpectomy for breast Cancer: a systematic review. <https://doi.org/10.1016/j.jrobp.2021.11.026>.
58. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2018.01.012>.
59. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:47–56.
60. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2017;12.
61. Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, et al. Tamoxifen with radiotherapy compared with tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2017;123:1–9.
62. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388:585–94.
63. Crivellari D, Spazzapan S, Puglisi F, Fraterno L, Scalone S, Veronesi A. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73:92–8.
64. Meattini I, Poortmans PMP, Marrazzo L, Desideri I, Brain E, Hamaker M, et al. Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged ≥ 70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598 - EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient reported outcome measures. *J Geriatr Oncol.* 2021;12:182–9.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Publikace číslo 7

Burkon P, Selingerova I, Vrzal M, Holanek M, Coufal O, Polachova K, Andraskova V, Jhawar SR, Slampa P, Kazda T, Slavik M. Quality of life in early breast cancer patients after adjuvant accelerated partial-breast irradiation (APBI) in randomized trial.

Sci Rep. 2025 Jan 9;15(1):1387. doi: 10.1038/s41598-025-85342-2.

Document type: Article; IF = 3.8; Quartile by IF: MULTIDISCIPLINARY SCIENCE Q1; Quartile by AIS: MULTIDISCIPLINARY SCIENCE Q1.

Tato prospektivní randomizovaná studie porovnávala kvalitu života patientek s nízcerezikovým karcinomem prsu po parciální mastektomii, které byly léčeny vysoce cílenou stereotaktickou radioterapií lůžka nádoru (zevní APBI) nebo hypofrakcionovaným ozářením celého prsu (hypo-WBI). Navazovala na publikaci z roku 2023, která hodnotila proveditelnost, bezpečnost a toxicitu této nové metody. Ve studii byly obě skupiny patientek srovnány na základě dotazníků kvality života (QLQ-C30 a QLQ-BR45), které vyplňovaly před léčbou a následně v několika časových bodech až do 24 měsíců po radioterapii.

Analýza ukázala, že APBI nevedlo k horším krátkodobým ani dlouhodobým výsledkům ve srovnání s hypo-WBI. Patientky léčené APBI vykazovaly nižší výskyt bolesti, systémových obtíží a symptomů v oblasti prsu, přičemž nejvýraznější rozdíly byly zaznamenány krátce po radioterapii, kdy hypo-WBI bylo spojeno s vyšší toxicitou a sníženou fyzickou výkonností.

Výsledky naznačují, že APBI je dobře tolerovaná a bezpečná metoda, která by mohla být preferovanou alternativou k hypo-WBI v léčbě nízkorizikového časného karcinomu prsu, a to díky pozitivnímu dopadu na kvalitu života patientek. V kontextu moderní individualizované onkologické péče tato studie zdůrazňuje význam kvality života jako jednoho z klíčových faktorů při rozhodování o optimální léčbě po prs zachovné operaci.

OPEN

Quality of life in early breast cancer patients after adjuvant accelerated partial-breast irradiation (APBI) in randomized trial

Petr Burkon^{1,2}, Iveta Selingerova^{3,4}✉, Miroslav Vrzal¹, Milos Holanek^{5,6}, Oldrich Coufal^{7,8}, Katerina Polachova^{1,2}, Vera Andraskova⁹, Sachin R. Jhavar¹⁰, Pavel Slampa^{1,2}, Tomas Kazda^{1,2,3} & Marek Slavik^{1,2}✉

Accelerated partial breast irradiation (APBI) represents a valid option for adjuvant therapy of selected early breast cancer (BC). This single-institution prospective randomized study compares the health-related quality of life (HRQoL) between women treated with the highly conformal-external beam APBI technique and those with the more commonly used moderately hypofractionated whole breast irradiation (hypo-WBI). Eligible patients were women over 50 years with early BC (G1/2 DCIS $\leq$ 25 mm or G1/2 invasive non-lobular luminal-like HER2 negative carcinoma $\leq$ 20 mm) after breast-conserving surgery with negative margins. APBI arm consisted of 30 Gy in 5 consecutive daily fractions and WBI arm of 40 Gy in 15 fractions plus 10 Gy in 5 fractions boost to the tumor bed. Patients were requested to complete the official Czech translation of the EORTC QoL questionnaires, including QLQ-C30 and QLQ-BR45, before radiation (baseline), at the end of radiation (M0) and 1 (M1), 3 (M3), 6 (M6), 12 (M12), and 24 (M24) months after radiation. Linear regression models were used to analyze differences in HRQoL between the arms. The 85 enrolled patients exhibited no differences in HRQoL scores between the two arms at baseline. Patients in the APBI arm reported more favorable global health status at M6 ($p = 0.055$). Other functional scales showed a decrease in the WBI arm at M0 ($p = 0.027$ for physical functioning). During radiation, symptoms scores increased. Significant between-group differences were observed for the pain ($p = 0.002$), systemic therapy side effects ($p = 0.004$), and breast symptoms ($p < 0.001$) scales at M0, with higher scores in the WBI arm. During follow-up, scores on symptoms scales returned to at least the baseline values. Early BC patients treated with APBI showed non-inferior short-term and late HRQoL outcomes compared to hypo-WBI. In addition to previous findings regarding toxicity, promising pain and breast symptoms results, suggest that APBI should be strongly considered as a treatment option for selected low-risk patients.

Trial registration NCT06007118, August 23, 2023 (retrospectively registered).

Keywords Early breast Cancer, Adjuvant radiotherapy, Accelerated partial breast irradiation, Whole breast irradiation, Health-related quality of life, QoL questionnaires, Clinical trial questionnaires

Abbreviations

APBI	Accelerated partial breast irradiation
BC	Breast cancer
HRQoL	Health related quality of life

¹Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty kopec 7, Brno 656 53, Czech Republic.

²Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ³Research Centre for Applied Molecular Oncology (RECAMO), Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty kopec 7, Brno 656 53, Czech Republic. ⁴Department of Mathematics and Statistics, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ⁵Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic.

⁶Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ⁷Department of Surgical Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic. ⁸Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ⁹Clinical Nutrition Unit, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic. ¹⁰Radiation Oncology Department, Arthur James Cancer Center, The Ohio State University, Columbus, USA. ✉email: iveta.selingerova@mou.cz; marek.slavik@mou.cz

Hypo-WBI	hypofraction whole breast irradiation
WBI	Whole breast irradiation
EORTC	European organisation for research and treatment
QoL	Quality of life
ET	Endocrine therapy
MMCI	Masaryk Memorial Cancer Institute
IGRT	Image-guided radiotherapy
CBCT	Cone-beam computed tomography
DIBH	Deep inspiration breath hold
VMAT	Volumetric modulated arc therapy
FFF	Flattening filter free
6DoF couch	six degrees of freedom robotic treatment couch
QLQ	Quality of life questionnaires
RT	Radiotherapy
GHS	Global health status
CI	Confidence interval
AI	Aromatase inhibitors
PTV	Planning target volume
CTV	Clinical target volume

Background

The standard of care for patients with early-stage breast cancer (BC) following breast-conserving surgery involves breast irradiation and endocrine therapy (ET)¹. Accelerated partial-breast irradiation (APBI) has emerged as a standard treatment option for carefully selected low-recurrence risk patients. Several well-powered randomized phase-III trials have compared APBI to standard whole-breast irradiation (WBI) and have demonstrated both safety and efficacy^{2–6}. The key advantages of APBI include a shorter overall treatment duration, reduced treatment volumes potentially leading to fewer early and late side effects, enhanced quality of life (QoL), and ultimately, cost reduction⁷. Selection recommendations for APBI have been outlined by both the American Society for Radiation Oncology and the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Radiotherapy Oncology.

Despite the available evidence and the proven benefits of APBI, a significant number of radiation oncologists worldwide remain hesitant to incorporate APBI into routine clinical practice. This reluctance may stem from concerns regarding the potential reduction in local control probability, often attributed to a lack of familiarity with the advantages of this technique. Increasing the level of evidence through results from smaller mono-institutional trials could contribute to establishing APBI as a routine component of daily clinical practice.

We recently published the 3-year follow-up results of a single-institution prospective randomized study that compared the efficacy and side effects of the external APBI employing available technical innovations commonly used in targeted hypofractionated/stereotactic radiotherapy with more commonly used accelerated WBI⁸. Our results demonstrated superior feasibility and reduced toxicity compared to the standard regimen in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer patients. Importantly, there was no statistically significant difference in terms of overall survival, local control, or progression-free survival (not yet published). The objective of this sub-analysis is to assess and compare the health-related quality of life (HRQoL) in women with low-risk early BC treated either with APBI or hypo-WBI.

Methods

Study design and treatment

This single-institution randomized study was conducted at the Radiation Oncology Department, Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI) in Brno, Czech Republic. From September 2019 to June 2021, women over 50 years and Karnofsky index over 70 with early BC (G1/2 DCIS $\leq$ 25 mm or G1/2 invasive non-lobular luminal-like HER2 negative carcinoma $\leq$ 20 mm) after breast-conserving surgery with negative margins ($\geq$ 3 mm for DCIS, $\geq$ 2 mm for invasive carcinoma) underwent screening for eligibility. Patients were randomly assigned 1:1 to the APBI arm (study arm) or the hypo-WBI arm (control arm). The study was designed to assess the noninferiority of APBI relative to hypo-WBI in terms of grade $\geq$ 2 late skin toxicity. The details of inclusion/exclusion criteria, randomization, sample size, radiation therapy, and all other trial procedures can be found in the previous publication⁸. Written informed consent was received from each patient prior to enrolment. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethical Board of Masaryk Memorial Cancer Institute (approval No. 2017/1889/MOU). The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT06007118, registration date August 23, 2023).

Patients in the APBI arm received 30 Gy in 5 consecutive daily fractions, utilizing highly conformal hypofractionated/stereotactic radiotherapy and managing patient breathing movements. This was achieved through image-guided radiotherapy (IGRT) directed at clips in the tumor bed, using cone beam computed tomography (CBCT)⁹ deep inspiration breath hold technique (DIBH)^{10,11}, volumetric modulated arc therapy (VMAT)¹², flattening filter free beams (FFF)¹³, and six degrees of freedom robotic treatment couch (6DoF couch)¹⁴. The WBI arm patients underwent irradiation in a hypo-WBI (moderate hypofractionated irradiation of the whole breast with a boost to the tumor bed) over 20 working days. The whole breast received a dose of 40.05 Gy in 15 fractions, followed by a boost irradiating the tumor bed with a dose of 10 Gy in 5 fractions.

For hypo-WBI, the clinical target volume (CTV) included the residual gland parenchyma, while the planning target volume (PTV) was defined by expanding the CTV by 10 mm in all directions. In both arms, the tumor

bed CTV encompassed the excision cavity with a 10-mm margin, guided by the visible cavity and surgical clips, excluding the chest wall, pectoralis muscles, and 5 mm of skin surface. For APBI, the PTV was delineated with a 3-mm extent in all directions from the CTV to account for potential set-up errors, maintaining the 5 mm limit from the skin surface. Treatment plans were created using the Eclipse system (v. 15.6) with the AAA algorithm (Varian Medical Systems, Palo Alto CA). VMAT with 2–3 partial arcs and a high-dose-rate 6 MV FFF beams ensured 95% PTV coverage. Treatment was delivered using the Varian TrueBeam STX v. 2.5 linear accelerator (Varian Medical Systems, Palo Alto CA).

Patient-reported outcomes assessment

The assessment of HRQoL outcomes was a secondary endpoint in this trial. Patients were requested to complete the official Czech translation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL questionnaires (QLQ) at the following time points: before RT (baseline), at the end of RT (M0), and 1 (M1), 3 (M3), 6 (M6), and 12 (M12) months after RT, in the second year every four months, and subsequently every six months. The presented analysis aimed to evaluate HRQoL in the first two years after RT. Patients independently filled out the questionnaires, they were not permitted to provide answers remotely via phone or send them by email dictation.

Two multi-item questionnaires were evaluated: (i) EORTC QLQ-C30¹⁵ version 3.0 and (ii) BC-specific EORTC QLQ-BR45¹⁶. The 30 questions of QLQ-C30 were transformed into a global health status (GHS) scale, five functional scales (physical, role, emotional, cognitive, and social), three symptom scales (fatigue, pain, and nausea–vomiting), and six single-item symptom items (dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties). The QLQ-C30 summary score was calculated as a mean of 13 of 15 QLQ-C30 scales (global health status and financial difficulties were not included)¹⁷. The QLQ-BR45 module, as an extension and an upgrade of the QLQ-BR23¹⁸ module, encompasses a total of 45 questions (23 from the QLQ-BR23 and 22 new items). The questions were transformed into five functional scales (body image, future perspective, sexual functioning, sexual enjoyment, and breast satisfaction) and six symptom scales (systematic therapy side-effects, breast symptoms, arm symptoms, endocrine therapy symptoms, skin mucositis symptoms, and endocrine sexual symptoms) and single symptom item (upset by hair loss). The EORTC scoring manuals were used for both questionnaires¹⁹. Following transformation, all scales and single-item scores are scaled from 0 to 100. Higher numerical scores on functional scales or the GHS scale indicate better HRQoL, while higher scores on symptom scales/items reflect a greater level of symptoms or problems. Consequently, a positive change in score over time is considered an improvement in HRQoL for GHS, summary score, and functional scales and a worsening in HRQoL for symptom scales. If less than half of the items on any scale were answered, the score was considered to be missing.

Statistical analysis

The presented analyses were conducted on the per-protocol population. Patient characteristics were described using the standard summary statistics, i.e., median and range for continuous variables and numbers and percentages for categorical variables. Depending on the nature of the data, Fisher's exact or chi-square test for categorical variables and nonparametric Mann-Whitney test for continuous variables were used to compare arms. To analyze differences in HRQoL between arms, changes from baseline in scores on individual scales were calculated (only for patients with baseline data available). Mean and standard deviation (SD) were evaluated for observed scores and changes from baseline. Linear models were fitted to estimate least squares mean change and the corresponding 95% confidence interval (95% CI). The models were also corrected for ET used (none, tamoxifen, aromatase inhibitors) as a confounder. The reported p-values correspond to the coefficient significance test (t-test in unadjusted case). A p-value of ≤ 0.05 was deemed significant. All analyses were undertaken using R statistical software version 4.4.0²⁰.

Results

A total of 87 patients were included in the study. 44 patients were randomly assigned to the APBI arm, and 43 to the WBI arm. One patient did not complete RT as prescribed, and one patient withdrew before completing RT, both from the APBI arm. These two patients were excluded from the analyses. Patient baseline characteristics were balanced between both arms (Supplementary Table 1).

At baseline, the majority of patients (84%) received concurrent ET, with 61 (72%) on tamoxifen and 10 (12%) on aromatase inhibitors (AI). The proportion of patients receiving ET was comparable in both arms. Some patients switched between tamoxifen and AI during the follow-up. The detailed rate of concurrent ET is shown in Fig. 1. Of note, the patients in the WBI arm were predominantly on AI in the second year of follow-up, in contrast to the APBI arm.

HRQoL questionnaires were available for more than 95% of patients in both arms at all-time points during the first year of follow-up. At the end of the second year, the available data rate was 95.2% for the APBI arm and 90.7% for the WBI arm. The available data rate was mutually similar between scales except for scales focused on the sexual functioning and symptoms (sexual functioning, sexual enjoyment, and endocrine sexual symptoms) and the upset by hair loss scale, and did not differ across time points. The available data rate per each scale at the baseline assessment is shown in Fig. 2.

Global health status and summary score

At baseline, the mean GHS score was 68.2 and 71.1 for the APBI and WBI arms, respectively ($p = 0.502$). During RT, the GHS score in the WBI arm decreased by an average of 3.0 points, and this mean change persisted until M6, after which the GHS score began to improve (Table 1; Fig. 3A). In contrast, GHS slightly improved in the APBI arm, and at M6, with an increase of 8.5 points compared to baseline. The estimated between-

	Scale score* Mean (SD)		Change from baseline** Mean (SD)		Difference in mean change ** (95% CI)	p-value	ET-adjusted difference in mean change** (95% CI)	p-value
	APBI	WBI	APBI	WBI				
Global health status								
Baseline	68.2 (23.6)	71.1 (14.4)	Baseline comparison between the arms: p=0.502					
M0	68.5 (21.9)	68.1 (18.0)	2.6 (22.6)	-3.0 (17.8)	-5.7 (-15,3.4)	0.216	-5.7 (-15,3.6)	0.226
M1	73.2 (19.8)	73.1 (17.4)	6.2 (20.7)	1.8 (15.5)	-4.4 (-12,3.8)	0.288	-4.7 (-13,3.5)	0.258
M6	77.4 (18.1)	66.0 (25.4)	8.5 (27.3)	-3.4 (24.4)	-12 (-24,-0.30)	0.045	-12 (-24,0.25)	0.055
M24	68.6 (24.1)	70.8 (19.5)	2.3 (18.6)	0.0 (19.5)	-2.3 (-11,6.7)	0.608	-1.9 (-11,7.4)	0.680
Summary Score								
Baseline	88.1 (8.3)	89.3 (8.2)	Baseline comparison between the arms: p=0.510					
M0	88.0 (9.4)	85.2 (11.4)	0.0 (6.9)	-3.8 (6.6)	-3.7 (-6.7,-0.75)	0.015	-3.8 (-6.8,-0.73)	0.016
M1	90.9 (8.6)	89.7 (8.8)	2.6 (8.6)	0.7 (7.7)	-1.9 (-5.5,1.6)	0.285	-1.9 (-5.5,1.8)	0.312
M6	91.5 (7.3)	90.7 (10.0)	3.5 (8.4)	1.9 (8.5)	-1.6 (-5.3,2.2)	0.410	-1.4 (-5.2,2.4)	0.469
M24	90.1 (9.8)	89.9 (10.6)	2.5 (7.6)	0.9 (9.6)	-1.6 (-5.6,2.4)	0.420	-2.1 (-6.3,2.0)	0.302
Physical functioning								
Baseline	83.8 (15.4)	85.9 (10.1)	Baseline comparison between the arms: p=0.465					
M0	84.8 (13.4)	81.7 (13.2)	0.9 (10.8)	-4.2 (9.5)	-5.1 (-9.5,-0.70)	0.024	-5.0 (-9.5,-0.60)	0.027
M1	88.3 (13.8)	88.0 (11.0)	4.4 (14.8)	2.1 (11.7)	-2.4 (-8.1,3.4)	0.419	-2.2 (-8.1,3.6)	0.449
M6	88.6 (13.4)	89.3 (10.3)	4.7 (13.4)	3.7 (11.7)	-1.0 (-6.5,4.5)	0.712	-0.35 (-5.9,5.2)	0.901
M24	86.4 (17.5)	89.1 (11.8)	2.6 (16.8)	2.5 (10.6)	-0.09 (-6.4,6.2)	0.979	0.04 (-6.4,6.5)	0.990
Fatigue								
Baseline	23.8 (15.6)	23.5 (14.6)	Baseline comparison between the arms: p=0.929					
M0	26.6 (18.6)	31.4 (20.8)	2.8 (16.4)	7.9 (18.0)	5.1 (-2.3,13)	0.175	5.3 (-2.1,13)	0.158
M1	17.7 (17.5)	22.5 (16.7)	-6.1 (17.4)	-1.0 (17.8)	5.1 (-2.5,13)	0.189	5.1 (-2.6,13)	0.187
M6	19.8 (16.0)	16.8 (17.1)	-4.0 (15.5)	-7.3 (18.4)	-3.3 (-11,4.1)	0.371	-3.3 (-11,4.3)	0.391
M24	18.7 (22.0)	18.8 (16.2)	-5.3 (16.5)	-6.3 (15.7)	-1.0 (-8.2,6.3)	0.785	-0.68 (-8.2,6.9)	0.858
Pain								
Baseline	10.2 (16.6)	9.3 (15.6)	Baseline comparison between the arms: p=0.807					
M0	7.9 (13.9)	19.8 (18.6)	-2.0 (15.5)	10.5 (17.8)	12 (5.2,20)	<0.001	12 (4.5,19)	0.002
M1	7.9 (14.8)	13.2 (18.7)	-2.0 (20.1)	3.9 (19.2)	5.9 (-2.6,14)	0.172	5.4 (-3.1,14)	0.208
M6	6.7 (12.8)	10.6 (16.6)	-3.7 (18.5)	1.2 (16.4)	4.9 (-2.8,13)	0.210	4.4 (-3.4,12)	0.264
M24	10.8 (19.4)	14.1 (21.8)	0.4 (23.7)	4.7 (23.9)	4.3 (-6.5,15)	0.430	5.0 (-6.2,16)	0.377
Systemic Therapy Side Effects								
Baseline	11.8 (8.3)	11.2 (10.0)	Baseline comparison between the arms: p=0.758					
M0	11.6 (9.4)	16.3 (12.7)	-0.3 (7.7)	5.1 (9.9)	5.4 (1.6,9.3)	0.006	5.6 (1.8,9.5)	0.004
M1	10.7 (10.5)	12.9 (11.6)	-1.4 (10.9)	1.7 (9.0)	3.1 (-1.2,7.4)	0.158	3.2 (-1.2,7.6)	0.147
M6	11.4 (10.9)	12.2 (14.2)	-0.8 (12.3)	0.6 (12.2)	1.3 (-4.1,6.7)	0.625	1.3 (-4.2,6.8)	0.647
M24	12.8 (12.2)	12.3 (12.2)	0.7 (11.2)	0.9 (10.5)	0.16 (-4.7,5.1)	0.949	0.93 (-4.1,6.0)	0.715
Breast Symptoms								
Baseline	8.0 (10.0)	11.6 (12.4)	Baseline comparison between the arms: p=0.151					
M0	13.0 (13.7)	30.0 (15.8)	4.9 (12.8)	18.4 (18.1)	14 (6.6,20)	<0.001	14 (6.6,21)	<0.001
M1	12.1 (13.2)	17.4 (13.2)	4.1 (13.5)	5.9 (15.9)	1.8 (-4.7,8.2)	0.585	1.4 (-5.1,8.0)	0.663
M6	5.6 (7.7)	13.4 (13.7)	-2.8 (12.1)	1.5 (14.9)	4.3 (-1.7,10)	0.162	4.2 (-1.9,10)	0.176
M24	7.4 (9.9)	8.3 (10.0)	-0.6 (10.0)	-4.1 (14.2)	-3.5 (-9.1,2.1)	0.219	-3.5 (-9.3,2.3)	0.232

Table 1. Means of selected patient-reported EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR45 scores at selected time points, changes from baseline in HRQoL scores and estimated between-group difference of mean changes (unadjusted and adjusted to ET) by the treatment arm. Abbreviations: APBI=accelerated partial breast irradiation, WBI=whole breast irradiation, SD=standard deviation, CI=confidence interval, ET=endocrine therapy. *Based on all available scores, **Based on available paired scores.

group difference of mean change GHS adjusted to ET used at M6 was -12 (95% CI -24 ; 0.3, $p=0.055$). The summary score was comparable between the treatment arms at baseline (88.1 and 89.3 in APBI and WBI arms, respectively, $p=0.510$). On average, the summary score remained unchanged in the APBI arm and decreased by 3.8 points in the WBI arm during RT (Table 1; Fig. 3B). The estimated between-group difference of mean change summary score adjusted to ET used at M0 was -3.8 (95% CI -6.8 ; -0.7 , $p=0.016$).

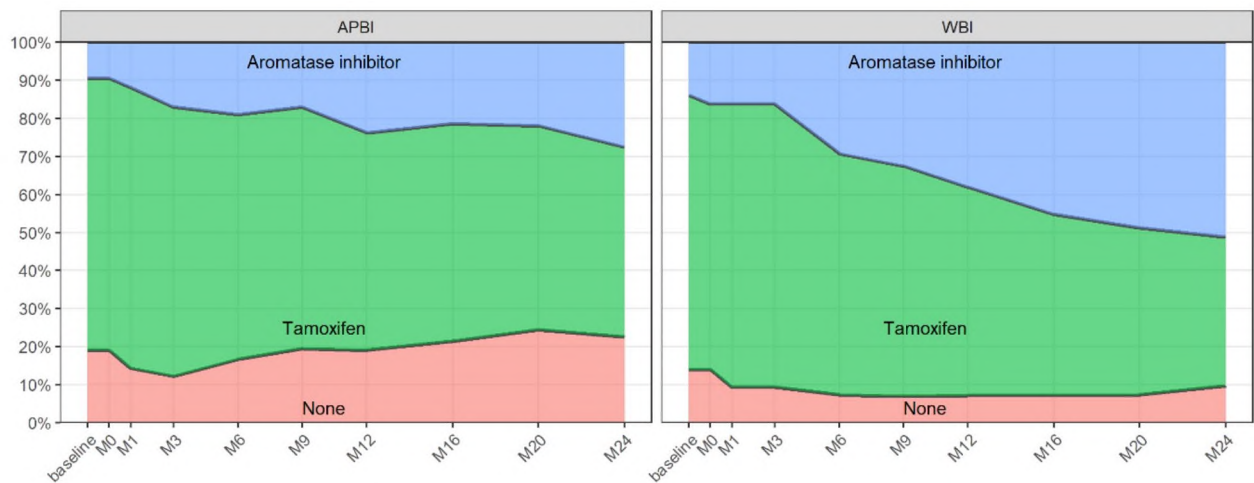


Fig. 1. The rate of concurrent endocrine therapy used based on follow-up visits by the treatment arm.

Functional scales

At baseline, no differences in all functional scales were found (Table 1 and Supplementary Table 2). Lower scores were found pre-treatment in future perspective with a mean score of 62.2 and breast satisfaction with a mean score of 24.3 (Fig. 4). At the end of RT, a decrease was observed in all five EORTC QLQ-C30 functioning scales, slightly greater in the WBI arm. Specifically, a statistically significant between-treatment difference was observed in the physical functioning score, with the estimated between-group mean difference at M0 of -5.0 (95% CI -9.5; -0.6, $p=0.027$). On the other hand, EORTC QLQ-BR45 functional scales remained unchanged or improved during follow-up without statistically significant differences between treatment arms (Fig. 4; Table 1).

Symptom scales

In nine EORTC QLQ-C30 and seven EORTC QLQ-BR45 symptom scales, similar baseline scores were found except for dyspnoea for which the mean was higher in the APBI arm (16.7 vs. 7.0, $p=0.024$), and diarrhoea for which the mean was higher in APBI arm (8.1 vs. 1.6, $p=0.022$) (Table 1 and Supplementary Table 2). Of note, the majority of the mean score on the symptom scale was below 10. Higher scores were observed for fatigue, with a mean score of 23.7, insomnia, with a mean score of 27.1, breast satisfaction, with a mean score of 24.3, and endocrine therapy symptoms, with a mean score of 14.0.

At the end of the RT, patients in the WBI arm, as opposed to patients in the APBI arm, reported higher scores on breast symptoms, systemic therapy side effects, and pain symptom scales (Table 1; Fig. 5A). During RT, the breast symptoms score increased by an average of 18.4 points in the WBI arm and only 4.9 points in the APBI arm (Table 1; Fig. 5B). The estimated between-group difference of mean change adjusted to ET used at M0 was 14 for breast symptoms (95% CI 6.6; 21, $p<0.001$), 5.6 for systemic therapy side effects (95% CI 1.8; 9.5, $p=0.004$), and 12 for pain symptom scales (95% CI 4.5; 19, $p=0.002$). During long-term follow-up, the scores on symptoms scales returned to at least the baseline values, and no statistically significant differences between the arms were observed.

Discussion

In this study, we present the secondary analyses of a prospective non-inferiority trial that assesses the feasibility, safety, tolerance, cosmetic effects, and HRQoL of external beam APBI compared to a moderately hypofractionated WBI regimen.

In contrast to the other trials using the same fractionation^{21,22}, a dose of 30 Gy was administered in 5 consecutive daily fractions. In addition, unlike the well-known Florence study²¹, the VMAT technique and FFF beams were used for dose application, and the study fractionation was compared to a moderately hypofractionated, currently most used, hypo-WBI regimen (40 Gy in 15 fractions). The only study that used daily 6 Gy fractionation followed patients retrospectively and did not assess HRQoL²³. To our best knowledge, the uniqueness of our study lies in the use of a more convenient daily fractionation and its comparison to the most commonly used hypo-WBI regimen. There is also no prior detailed HRQoL report on such a five-day consecutive regimen.

RT after breast-conserving surgery may affect HRQoL depending on the extensiveness of the regimen in terms of treatment time, dose, and volume²⁴. In our trial, the use of all available modern technologies and procedures used in highly conformal hypofractionated/stereotactic RT (surgical clips, CBCT, DIBH, VMAT, FFF, 6DoF couch) allowed for more precise irradiation, thereby reducing the volume of the PTV and thus avoiding the increased toxicity described in earlier external APBI studies^{25–27}. The 3-mm PTV margin employed in this study appears to be both safe and effective and it is sufficiently large to accommodate possible set-up



Fig. 2. The available data rate per each scale in the baseline assessment.

errors in this setting. This is in line with the trend of modern RT, where safety margins can be reduced thanks to new technologies, thereby reducing side effects and improving the QoL of oncology patients.

As might be anticipated, given the severity of the disease, the recent surgery, and the need for adjuvant RT, patients initially reported reduced scores on some functional scales, particularly in future perspective and breast satisfaction. However, once patients knew what to expect, these scores improved.

In short, the findings of this study indicate that the RT regimen following breast-conserving surgery affects HRQoL in the immediate post-RT setting, but this influence is not permanent. Patients receiving APBI experienced significantly fewer breast symptoms after irradiation compared to those treated with hypo-WBI. By one year, breast symptoms in the WBI arm recovered to baseline levels, becoming comparable to those in the APBI arm.

Several studies comparing WBI with a form of APBI observed fewer breast symptoms in patients undergoing partial breast irradiation, both in the short and long term^{4,22,23,28–37}. Although insightful, the comparison of these results needs to be interpreted with caution as there is heterogeneity in the populations, APBI and WBI techniques used, outcome measures, and statistical approach between these studies. In general, there are few significant differences between APBI and WBI, and those that are found are in favor of APBI, though some older studies initially showed that there may be more late toxicities in patients treated with APBI. It remains to be determined whether the APBI technique used has a clinically relevant impact on HRQoL.

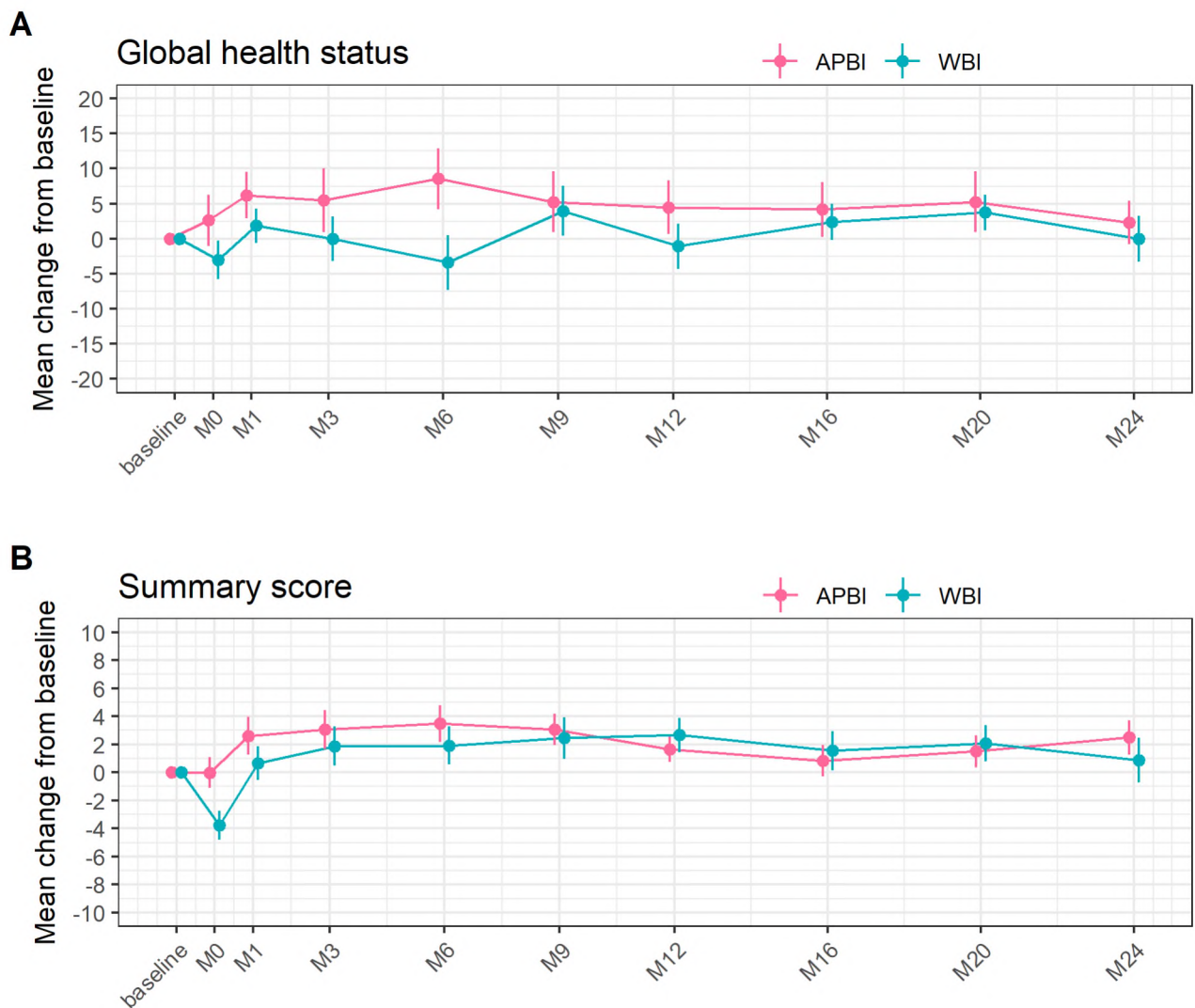


Fig. 3. Change from baseline in (A) GHS scale and (B) Summary score by treatment arm. The points represent mean change, and the vertical lines represent the standard error. Positive changes are associated with an improvement in HRQoL.

Schäfer et al. reported no significant difference in the 5-year HRQoL results in their multicenter, phase 3 trial comparing APBI using multicatheter brachytherapy to WBI (60 Gy in total) for 1184 patients aged 40 years or older with early breast cancer^{2,29,38}. QoL questionnaires were available for 334 patients in the APBI arm and 314 in the WBI irradiation group. GHS remained stable in both arms. Breast symptom scores were significantly higher after WBI than after brachytherapy APBI at the end of radiation and a 3-month follow-up visit, similar to our findings.

The initial two meta-analyses comparing WBI to external beam APBI seemed to suggest a slight advantage for external beam APBI in terms of HRQoL^{38,39}. However, due to the variations in the methods for assessing toxicity and cosmesis, achieving an optimally powered statistical analysis of these outcomes was not feasible. Meattini et al. conducted APBI-IMRT-Florence phase 3 randomized trial (NCT02104895) comparing five-fraction external beam APBI (30 Gy/ 5 fractions) applied every other day versus standard fractionated WBI (50 Gy/ 25 fractions + 10 Gy/ 5 fractions boost)^{3,28}. Overall, 205 patients (105 in the APBI arm and 100 in the WBI arm) fully completed all the QoL questionnaires. Immediately at the end of treatment and confirmed after 2 years, GHS ($p=0.0001$) and most scores of the functional and symptoms scales favored APBI, similar to our findings. Moreover, after 10 years of follow-up, clinical results show no significant difference in the number of ipsilateral recurrences, regional nodal control, or overall survival between the two groups.

A recently published prospective HYPAB trial – similar to our study – evaluated the efficacy and side effects of five-fractions ABPI (30 Gy in 5 fractions) compared to the hypo-WBI regimen (40 Gy in 15 fractions)²². Unlike our study fractions of 6 Gy were given on alternate days. In terms of acute and late toxicity and cosmetics

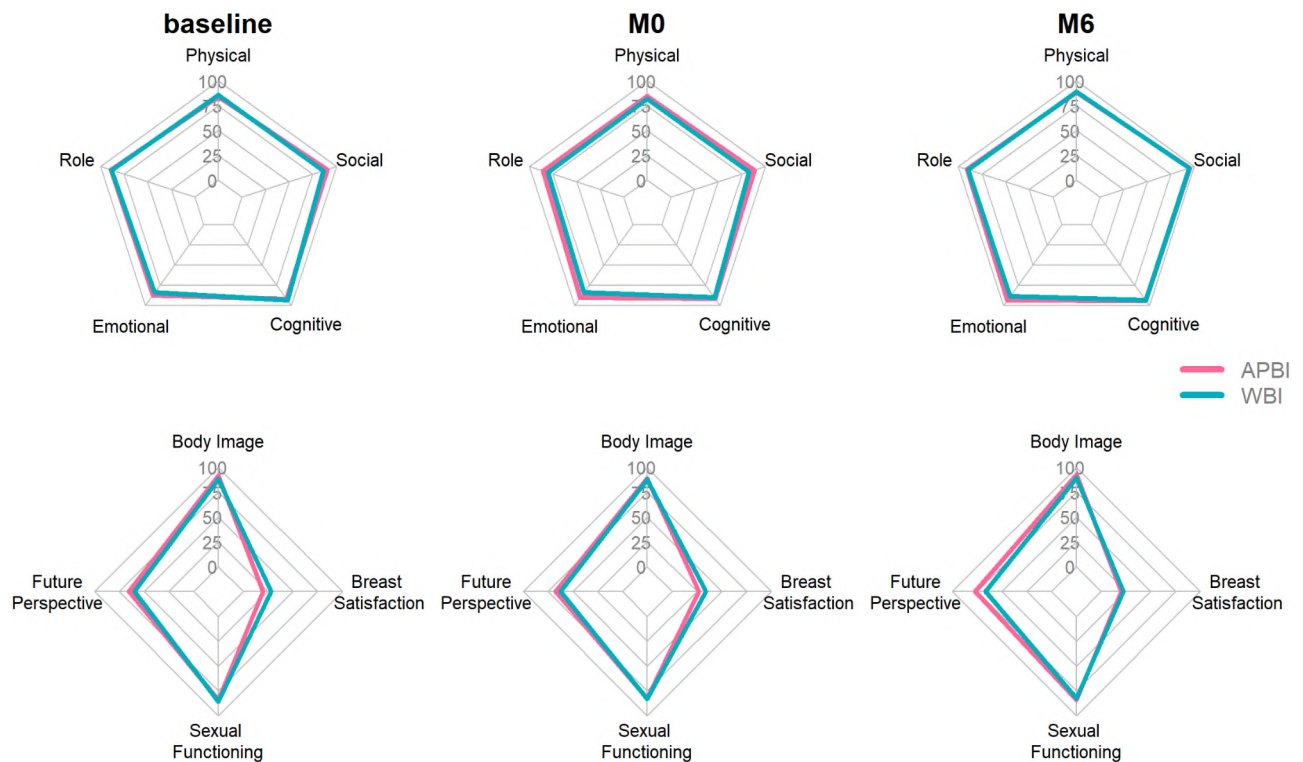


Fig. 4. Mean functioning scores at selected time points by treatment arm separately for EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR45.

evaluation are both studies consistent and can help to increase the evidence for the use of this fractionation and technique in routine APBI practice. In contrary to our study, no HRQoL assessment of this trial has been published yet.

The findings of our study indicate that less burdensome treatment leads to less impact on HRQoL. Patients treated to a limited volume in a few fractions by APBI had fewer breast symptoms compared to those treated with hypo-WBI. They also reported superior GHS and functioning, but the observed differences were too small to be clinically relevant. Similarly, in the Florence trial, the HRQoL of patients treated with APBI remained stable after treatment, whereas the HRQoL of patients treated with WBI with a boost decreased. No recovery was described. This may also be caused by the large difference in the overall treatment time between arms. When comparing APBI with a hypo-WBI regimen, like in our study, differences in HRQoL may be smaller due to smaller differences in treatment burden. Moreover, several studies show that shortening the overall treatment duration reduces fatigue, especially in the short term⁴⁰, fundamentally affecting GHS.

One of the strengths of our study is the high level of compliance with the questionnaire acceptance. The available data rate of HRQoL questionnaires was greater than 90% for both arms at all-time points. All patients completed each domain except those related to sexual enjoyment and hair loss, which may be due to personal, distress, or cultural reasons. Through the evaluation of HRQoL at specific time points (baseline, end of RT, and follow-up visits), our pooled data provide extensive and valuable information on the impact of radiation on patients' HRQoL over time. The conclusions of our study contribute to increase the evidence for using this fractionation and technique in routine APBI practice.

Another specific of this trial is its focus on a Eastern European patient population, making it different from most other trials. This regional specificity may support the global adoption of the technique by addressing the needs of a more homogeneous patient group. On the other hand, as the findings may not be entirely generalizable to more diverse populations or healthcare systems, additional studies are needed to validate these results before drawing definitive conclusions about their broader applicability.

ET plays a pivotal role in the management of BC, but, like other cancer treatment modalities, it can significantly impact the HRQoL status of patients⁴¹. ET may negatively affect various HRQoL domains due to its adverse effects on the cardiovascular system, bone density, sexuality, and cognition⁴². In this study, patients received adjuvant ET in accordance with current clinical guidelines. The concurrent ET with RT was considered a potential confounder, as it could introduce bias in the comparison between arms⁴³.

To ensure an individualized approach, evaluating the patient's risk-benefit profile with treatment should be done alongside an assessment of baseline comorbidities, life expectancy, and preferences for care⁴⁴. Addressing these challenges, the oncological community is currently investigating partial breast irradiation as a safe and effective alternative to ET in cases of very low-risk early BC (i.e., elderly patients with luminal-A disease). This approach offers the dual advantage of partial breast irradiation – a significantly shorter total radiation duration

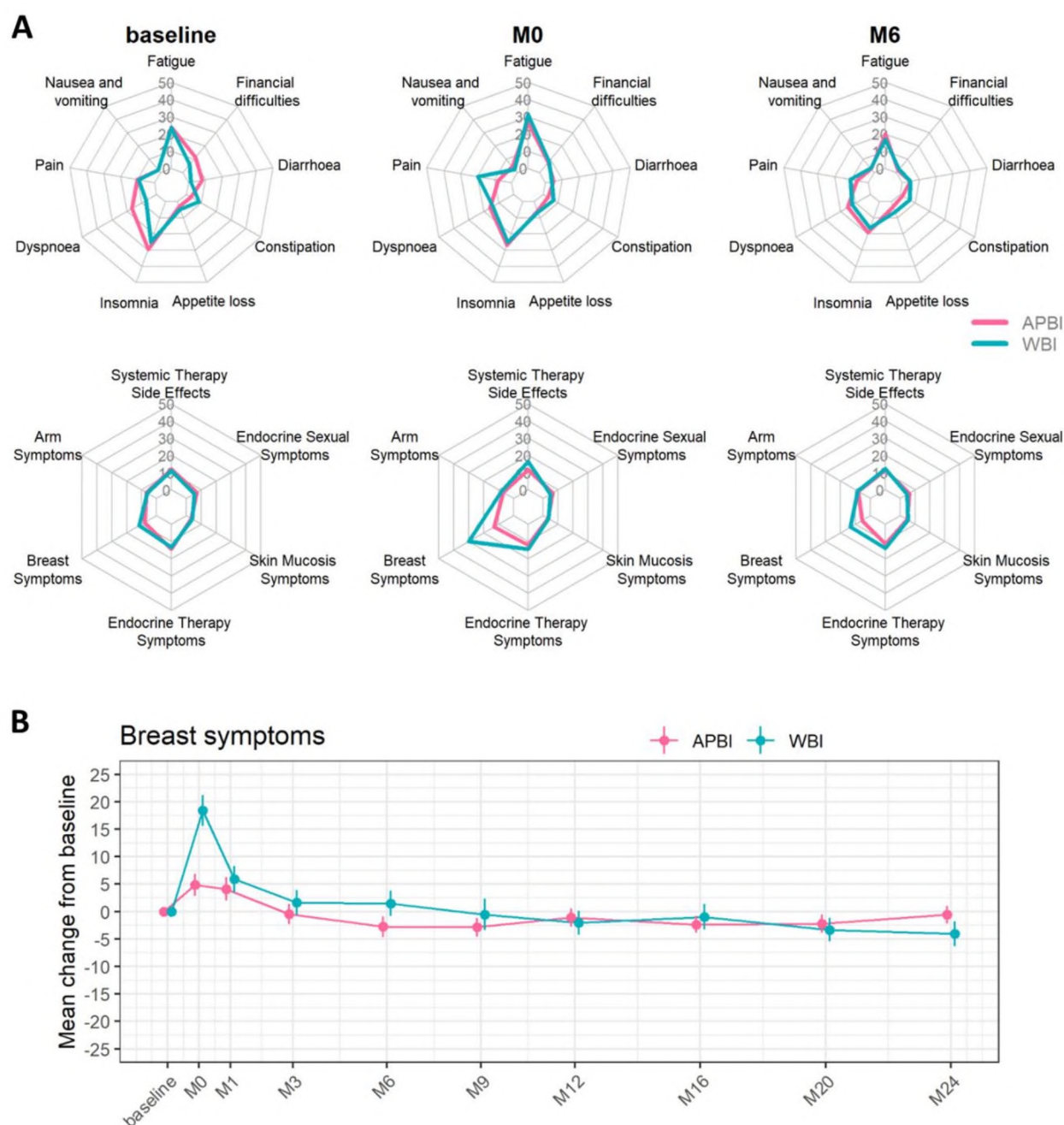


Fig. 5. (A) Mean symptom scores at selected time points by treatment arm, separately for EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR45. (B) Change from baseline in breast symptoms scale by treatment arm. The points represent mean change, and the vertical lines represent the standard error. Positive changes are associated with worsening in HRQoL.

and reduced toxicity compared to WBI, coupled with the elimination of long-term toxicity associated with ET. These benefits could substantially improve HRQoL in this patient population.

It should be noted that this study has certain limitations. The trial was relatively small, with a limited number of patients. However, the power for statistical analysis, as mentioned in our previous related report^{45,46} was adequate to show non-inferiority. Furthermore, based on current recommendations, the tumor bed boost in our study may be considered unnecessary for low-risk patients in light of current knowledge, representing a form of potential overtreatment^{45,46}. At the time the study commenced, this procedure was part of the treatment protocols at our institution. Currently, it would not be indicated to administer a boost in older patients with sufficient resection margins. It is important to note that this approach may have exacerbated observed toxicity

parameters in some patients, potentially accentuating the differences between the two groups. However, as the primary objective of our study was to confirm the non-inferiority of APBI compared to hypo-WBI, significant differences in favor of the APBI arm are not deemed necessary for its evaluation. Finally, some patients enrolled in our trial may have been eligible for adjuvant ET alone without RT. However, the complete omission of adjuvant RT is primarily considered for older patients in more compromised clinical conditions or with comorbidities, when a substantial benefit from reducing the risk of ipsilateral recurrence of the disease through RT is not anticipated⁴⁶. While it can be considered in selected cases, adjuvant RT is always a standard of care option for all patients after lumpectomy, making it reasonable for the patients in our study.

Conclusion

The presented method of targeted external APBI was found to be highly well-tolerated, simple to administer, and safe. Administering 30 Gy of external beam APBI over 5 consecutive daily sessions offers an appealing treatment choice that is safe, effective, and efficient. Our research suggests that this approach might be a more feasible and less harmful alternative in the adjuvant treatment of early BC patients compared to hypo-WBI, thereby adding to the growing evidence supporting its use in clinical practice.

In the long run, a short-course, once-daily external beam regimen is likely to become the preferred method, striking a balance between effectiveness, convenience, and side effects for patients undergoing adjuvant partial breast radiation. Recent developments in radiation oncology show a rapid transition towards precision medicine strategies. In this context, APBI might represent a paradigm shift toward an effective de-escalation of treatment for selected hormone-sensitive early BC.

In the contemporary era, the decision to undergo RT after breast-conserving surgery is based on patients' personal preferences, taking into account both oncological outcomes and the effect of treatment on HRQoL. Studies such as ours provide invaluable insight into the impact of adjuvant RT on HRQoL and help determine the most appropriate treatment for the patient.

Data availability

The datasets generated during this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 18 July 2024; Accepted: 2 January 2025

Published online: 09 January 2025

References

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby, S., McGale, P., Correa, C., Taylor, C., Arriagada, R., et al. 2011 Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *The Lancet* **378**, 1707–1716.
2. Strnad, V. et al. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-Year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* **24**, 262–272 (2023).
3. Meattini, I. et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J. Clin. Oncol.* **38**, 4175–4183 (2020).
4. Coles, C. E. et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. **390**, 1048–1060 (2017).
5. Whelan, T. J. et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): A randomised controlled trial. *Lancet* **394**, 2165–2172 (2019).
6. Vicini, F. A. et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: A randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. **394**, 2155–2164 (2019).
7. Greenup, R. A. et al. Cost comparison of radiation treatment options after lumpectomy for breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **19**, 3275–3281 (2012).
8. Burkon, P. et al. Toxicity of external beam accelerated partial-breast irradiation (APBI) in adjuvant therapy of early-stage breast cancer: Prospective randomized study. *Radiat. Oncol.* **19**, 66 (2024).
9. Purdie, T. G. et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: Localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68**, 243–252 (2007).
10. Bergom, C., Currey, A., Desai, N., Tai, A. & Strauss, J. B. Deep inspiration breath hold: Techniques and advantages for cardiac sparing during breast cancer irradiation. *Front. Oncol.* **8**, 66 (2018).
11. Latty, D., Stuart, K. E., Wang, W. & Ahern, V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J. Med. Radiat. Sci.* **62**, 74–81 (2015).
12. Otto, K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med. Phys.* **35**, 310–317 (2008).
13. Yan, Y. et al. Dosimetric differences in flattened and flattening filter-free beam treatment plans. *J. Med. Phys.* **41**, 92–99 (2016).
14. Whelan, T. J. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **362**, 513–520 (2010).
15. Aaronson, N. K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 365–376 (1993).
16. Bjelic-Radisic, V. et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann. Oncol.* **31**, 283–288 (2020).
17. EORTC. *Scoring of the QLQ-C30 Summary Score*.
18. Sprangers, M. A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J. Clin. Oncol.* **14**, 2756–2768 (1996).
19. EORTC. *Manuals / EORTC - Quality of life*. <https://qol.eortc.org/manuals/>. Accessed 24 June 2024.
20. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. (R Foundation for Statistical Computing, 2023). <http://www.r-project.org/>. Accessed 15 Feb 2023.
21. Livi, L. et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-Year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur. J. Cancer* **51**, 451–463 (2015).

22. Franceschini, D. et al. Preliminary results of a randomized study on postmenopausal women with early stage breast cancer: Adjuvant Hypofractionated Whole Breast Irradiation Versus Accelerated Partial Breast Irradiation (HYPAB Trial). *Clin. Breast Cancer* **21**, 231–238 (2021).
23. Colciago, R. R. et al. One-week external beam partial breast irradiation: Survival and toxicity outcomes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **149**, 10965–10974 (2023).
24. Whelan, T. J., Levine, M., Julian, J., Kirkbride, P. & Skingley, P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. *Ontario Clin. Oncol. Group Cancer* **88**, 2260–2266 (2000).
25. Hepel, J. T. et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75**, 1290–1296 (2009).
26. Jaggi, R. et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76**, 71–78 (2010).
27. Olivetto, I. A. et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* **31**, 4038–4045 (2013).
28. Meattini, I. et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur. J. Cancer* **76**, 17–26 (2017).
29. Schäfer, R. et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-Year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **19**, 834–844 (2018).
30. Corica, T. et al. Cosmesis and breast-related quality of life outcomes after intraoperative radiation therapy for early breast cancer: A substudy of the TARGIT-A Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **96**, 55–64 (2016).
31. Meattini, G. et al. Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays. *Ann. Surg. Oncol.* **17**(Suppl 3), 359–367 (2010).
32. Welzel, G. et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat. Oncol.* **8**, 9 (2013).
33. Albuquerque, K. et al. Impact of partial versus whole breast radiation therapy on fatigue, perceived stress, quality of life and natural killer cell activity in women with breast cancer. *BMC Cancer* **12**, 251 (2012).
34. He, Z.-Y. et al. A comparison of quality of life of early breast cancer patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation in China. *Breast Cancer Res. Treat.* **133**, 545–552 (2012).
35. Wadasadawala, T. et al. Quality of life after accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: Matched pair analysis with protracted whole breast radiotherapy. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol.* **21**, 668–675 (2009).
36. Bitter, S. M. et al. WBRT vs. APBI: An interim report of patient satisfaction and outcomes. *J. Contemp. Brachytherapy* **8**, 17–22 (2016).
37. Bhattacharya, I. S. et al. Patient-reported outcomes over 5 years after whole- or partial-breast radiotherapy: Longitudinal analysis of the IMPORT LOW (CRUK/06/003) Phase III randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* **37**, 305–317 (2019).
38. Ye, X.-P. et al. Accelerated partial breast irradiation for breast cancer: A meta-analysis. *Transl. Oncol.* **6**, 619–627 (2013).
39. Marta, G. N. et al. Accelerated partial irradiation for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiother. Oncol.* **114**, 42–9 (2015).
40. Taunk, N. K. et al. Comparison of radiation-induced fatigue across 3 different radiotherapeutic methods for early stage breast cancer. *Cancer* **117**, 4116–4124 (2011).
41. O'Reilly, D. et al. Quality of life in women with early-stage and metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer receiving endocrine therapy. *Oncologist* **29**, 66 (2024).
42. Franzoi, M. A. et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* **22**, e303–e313 (2021).
43. McGee, S. F. et al. A randomized trial comparing concurrent versus sequential radiation and endocrine therapy in early-stage. *Hormone-Responsive Breast Cancer Curr. Oncol.* **31**, 4531–4545 (2024).
44. Crivellari, D. et al. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **73**, 92–98 (2010).
45. Bartelink, H. et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-Year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **16**, 47–56 (2015).
46. Gradishar, W. J. et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Version 4.2023. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **21**, 594–608 (2023).

Author contributions

PB, TK, and MS were responsible for the conception and design of the study. PB, MS, MV, OC, KP, and VA collected the patient data. IS performed a formal and statistical analysis. MV and KP provided provide technical support. PB, IS, MS, MH, SRJ, and TK interpreted the data. PB, IS, MS, MH, SRJ, and TK were major contributors to the manuscript's draft. TK and PS supervised the study. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This research was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic — conceptual development of research organization (MMCI, 00209805), by the project NV19-03-00354, by the project National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102) — Funded by the European Union — Next Generation EU, by the LRI projects CZECRIN (no. LM2023049) and BBMRI.cz (no. LM2023033) and by European Regional Development Fund (project no. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001674).

Declarations

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethical Board of Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI; approval No. 2017/1889/MOU). Written informed consent was received from each patient prior to enrolment.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85342-2>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to I.S. or M.S.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

© The Author(s) 2025

8. Závěr

Nádory patří mezi hlavní příčiny úmrtí na celém světě. Radioterapie je po chirurgii nejúčinnější metodou léčby rakoviny a samostatně přispívá k vyléčení přibližně 40 % nádorových onemocnění (361). Její účinnost byla rozpoznána téměř okamžitě po objevu rentgenového záření, přičemž první využití k léčbě ženy s karcinomem prsu bylo zaznamenáno jen několik dní po jeho objevení (362). Během své léčby s ní přijde do kontaktu přibližně 50 % onkologických pacientů. Kvůli komorbiditám stárnoucí populace je méně invazivní radioterapie často preferována před invazivní operací. V řadě případů tak může být radioterapie nejúčinnější a nejpohodlnější volbou.

Vývoj radioterapie se zaměřil na zvyšování přesnosti aplikace dávky, zlepšování biologické účinnosti a zkracování celkové doby léčby. Tyto pokroky se nejvýrazněji odrážejí ve stereotaktické radioterapii, někdy označované jako radiochirurgie. Formálního uznání v léčbě extrakraniálních lézí dosáhla tato metoda v roce 2010, kdy ji autoři publikace v „International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics“, oficiálním časopise Americké společnosti radiační onkologie ASTRO, definovali jako formu zevní radioterapie využívající vysoce přesné systémy k aplikaci vysokých dávek záření do extrakraniálních lézí v jedné nebo několika málo frakcích, přičemž je dosaženo strmého dávkového gradientu mezi cílovým objemem a okolní zdravou tkání (51).

Od té doby se tento typ léčby zářením začal označovat jako SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) a postupně získával stále větší význam a přesvědčil odbornou onkologickou veřejnost o své bezpečnosti a účinnosti. Tato pokročilá forma zevního ozáření zásadně změnila způsob léčby maligních i benigních nádorů a představuje krok směrem k precizní onkologii v radioterapii, dnes často skloňovanému pojmu. Tento pokrok byl umožněn několika zásadními inovacemi – schopností přesně lokalizovat cílovou oblast díky pokročilému zobrazování, precizní aplikaci dávky pomocí IMRT, VMAT a adaptivní radioterapie, nástroji pro kontrolu pohybu nádoru i pacienta a v neposlední řadě radiobiologickým mechanismem, který pomocí vysokých dávek záření omezuje buněčnou repopulaci (363,364).

Význam SBRT nicméně spočívá především v její vysoké účinnosti. Vysoké dávky záření jsou schopné eliminovat i ty nejodolnější hypoxické buňky nejen díky přímému poškození, ale také nepřímo působením na jejich mikroprostředí, včetně cévního zásobení, a posílením protinádorové imunity. SBRT je dnes standardní metodou léčby oligometastatického onemocnění a vybraných případů primárních karcinomů plic, jater, ledvin, slinivky břišní a prostaty. Tato metoda navíc postupně nachází uplatnění i v nových indikacích,

jako jsou nádory prsu, hlavy a krku, gynekologické malignity či pokročilé polymetastatické onemocnění. Další výzvou do budoucna je využití synergického potenciálu SBRT s moderními imunoterapeutickými preparáty (365).

Kurativní – ablativní – potenciál stereotaktické radioterapie v řadě indikací lépe vystihuje její druhý, novější název. SABR, neboli stereotactic ablative radiotherapy, staví tuto metodu do jedné roviny s ostatními ablativními metodami, s chirurgií, radiofrekvenční či termální ablací. SABR se dnes stala běžnou klinickou realitou a představuje nový milník v léčbě rakoviny. Možnost zkrátit radioterapii na pouhé 1–3 frakce a dosáhnout vyléčení nádoru „během týdne“ přináší významné osobní, sociální i ekonomické přínosy pro pacienty i celou společnost. Efektivní a dostupná péče pro všechny pacienty, kteří ji potřebují, je jedním z hlavních cílů medicíny – a SABR k jeho naplnění významně přispívá.

9. Seznam zkratek

AAPM	American Association of Physicists in Medicine (Americká asociace radiologických fyziků)
APBI	Accelerated Partial Breast Irradiation (akcelerované částečné ozáření prsu)
ASCO	American Society for Clinical Oncology (Americká společnost klinické onkologie)
ASTRO	American Society for Radiation Oncology (Americká společnost radiční onkologie)
ART	Adaptive RadioTherapy (adaptivní radioterapie)
AUA	American Urological Association (Americká urologická společnost)
AVM	ArterioVenous Malformation (arteriovenózní malformace)
BCT	Breast-Conserving Therapy (prs šetřící přístup léčby)
BED	Biological Effective Dose (biologicky účinná dávka)
BRT	BrachyRadioTherapy (brachyterapie)
CBCT	Cone Beam Computed Tomography (CT přístroj s konickým svazkem záření)
CSS	Cancer Specific Survival (specifické přežití)
CT	Computed Tomography (počítačová tomografie)
DFS	Disease Free Survival (doba bez známek onemocnění)
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold (zadržení dechu v hlubokém nádechu)
DNA	DeoxyriboNucleic Acid (deoxyribonukleová kyselina)
DVH	Dose Volume Histogram (dávkově objemový histogram)
EBRT	External Beam RadioTherapy (zevní radioterapie)
ECOG	Performance Status (celkový stav pacienta)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Evropská organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění)
ESTRO	European SocieTy for Radiotherapy and Oncology (Evropská společnost pro radioterapii a onkologii)
FDG	FluoroDeoxyGlucose (fluorodeoxyglukóza)
FFF	Flattening Filter Free Beams (svazky záření bez homogenizačních filtrů)
FU	Follow-up (doba sledování)
GTV	Gross Tumor Volume (nádorový cílový objem)
Gy	Gray (jednotka dávky)
GI	GastroIntestinal

GIT	GastroIntestinal Tract (gastrointestinální trakt)
GU	GenitoUrinary
HCC	HepatoCellular Carcinoma (hepatocelulární karcinom)
CHOPN	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronická obstrukční plicní nemoc)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements (Mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření)
IGRT	Image Guided Radiotherapy (obrazem řízená radioterapie)
IMRT	Intensity Modulated RadioTherapy (intenzitně modulovaná radioterapie)
IORT	IntraOperative RadioTherapy (intraoperační radioterapie)
ISRS	International Stereotactic Radiosurgery Society (mezinárodní společnost stereotaktické chirurgie)
ITV	Internal Target Volume (interní cílový objem, počítá s pohyby GTV)
kV	kiloVolt
LAPC	Locally Advanced Pancreatic Cancer (lokálně pokročilý karcinom pankreatu)
LINAC	Linear Accelerator (lineární urychlovač)
LC	Local Control (lokální kontrola)
LQ	Linear-Quadratic model (lineárně kvadratický model)
MLC	Multi Leaf Collimator (mnoholistový kolimátor)
MLD	Mean Liver Dose (střední jaterní dávka)
MR/MRI	Magnetic Resonance/ Magnetic Resonance Imaging (magnetická rezonance)
MRgRT	MR-guided radiotherapy (magnetickou rezonancí řízená radioterapie)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Národní onkologická síť)
NSCLC	NonSmallCell Lung Cancer (nemalobuněčný plicní karcinom)
PBI	Partial Breast Irradiation (částečné ozáření prsu)
PET	Positron Emission Tomography (pozitronová emisní tomografie)
PFS	Progression Free Survival (přežití bez progresu onemocnění)
PMD	PolyMetastatic Disease (polymetastatické onemocnění)
PTV	Planning Target Volume (plánovací cílový objem)
OAR	Organs At Risk (rizikové orgány)
OMD	OligoMetastatic Disease (oligometastatické onemocnění)
QoL	Quality of Life (kvalita života)
OS	Overall Survival (celkové přežití)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (kritéria hodnocení odpovědi u solidních nádorů)

RCC	Renal Cell Carcinoma (karcinom ledviny)
RFA	RadioFrequency Ablation (radiofrekvenční ablace)
RILD	Radiation-Induced Liver Damage (radiačně indukované poškození jater)
RT	Radiotherapy (radioterapie)
RTG	Rentgenové vyšetření/ rentgenové záření
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group (Pracovní skupina pro radioterapii v onkologii)
SABR	Stereotactic ABlative Radiotherapy (stereotaktická ablativní radioterapie)
SBRT	Stereotactic Body RadioTherapy (extrakraniální stereotaktická radioterapie)
SRS	Stereotactic RadioSurgery (stereotaktická radiochirurgie)
SRT	Stereotactic Radiotherapy (stereotaktická radioterapie)
TAE	TransArterial Embolization (transarteriální embolizace)
TACE	TransArterial ChemoEmbolization (transarteriální chemoembolizace)
VATS	VideoAssisted Thoracoscopic Surgery (videoasistovaná torakoskopická chirurgie)
VMAT	VoluMetric Arc Therapy (objemová rotační radioterapie)
WBI	Whole Breast Irradiation (ozáření celého prsu)
3D-CRT	3D-Conformal RadioTherapy (3D konformní radioterapie)
4DCT	Four-dimensional computed tomography (čtyřdimenzionální počítačová tomografie)

10. Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Přehled základních indikací a jejich kódy dle ICD-10 (podle ASTRO Policies)

Tabulka č. 2: Vybrané studie stereotaktické radioterapie při léčbě NSCLC

Tabulka č. 3: Periferní plicní léze – dávkové limity (3 a 5 frakcí)

Tabulka č. 4: Centrální plicní léze – dávkové limity (8 frakcí)

Tabulka č. 5: Vybrané klinické studie SBRT v léčbě HCC

Tabulka č. 6: Redukce dávky podle MLD při plánování SBRT u HCC (podle RTOG 1112)

Tabulka č. 7: SBRT GIT nádorů – dávkové limity (3 a 5 frakcí)

Tabulka č. 8: Prospektivní studie a metaanalýzy se SBRT v léčbě ca prostaty

Tabulka č. 9: Dávkové limity při SBRT prostaty

Tabulka č. 10: Lokální kontrola a toxicita v klinických studiích se SBRT v léčbě RCC

Tabulka č. 11: SBRT při léčbě oligometastáz plic a jater různých primárních nádorů

Tabulka č. 12: Vybrané studie SBRT při léčbě oligometastáz nadledvin a lymfatických uzlin

Tabulka č. 13: Vybrané studie SBRT při léčbě oligometastáz páteře

11. Citace

1. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci* [Internet]. 2012 Feb 27 [cited 2025 Mar 26];9(3):193–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408567/>
2. Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res* [Internet]. 2009 Jan 15 [cited 2025 Mar 26];69(2):383–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147546/>
3. Roach MC, Bradley JD, Robinson CG. Optimizing radiation dose and fractionation for the definitive treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Mar 26];10(Suppl 21):S2465–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206492/>
4. Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Mar 26];25(10):578–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849504/>
5. Reisz JA, Bansal N, Qian J, Zhao W, Furdai CM. Effects of ionizing radiation on biological molecules--mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2014 Jul 10 [cited 2025 Mar 26];21(2):260–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382094/>
6. Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2013 Jul [cited 2025 Mar 26];12(7):526–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812271/>
7. Rubio C, Morera R, Hernando O, Leroy T, Lartigau SE. Extracranial stereotactic body radiotherapy. Review of main SBRT features and indications in primary tumors. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 26];18(6):387. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3863325/>
8. Martin AGR, Thomas SJ, Harden S V., Burnet NG. Evaluating competing and emerging technologies for stereotactic body radiotherapy and other advanced radiotherapy techniques. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 26];27(5):251–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25727646/>
9. Ma L, Wang L, Tseng CL, Sahgal A. Emerging technologies in stereotactic body radiotherapy. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];6(Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28917250/>
10. Chatterjee S, Chakraborty S, Chakraborty S, Backianathan S, Lal P, Gupta S, et al. Hypofractionated radiation therapy comparing a standard radiotherapy schedule (over 3 weeks) with a novel 1-week schedule in adjuvant breast cancer: an open-label randomized controlled study (HYPORT-Adjuvant)-study protocol for a multicentre, randomized phase III trial. *Trials* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2025 Mar 26];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998747/>
11. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Mar 26];17(8):1047–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339115/>

12. Song CW, Glatstein E, Marks LB, Emami B, Grimm J, Sperduto PW, et al. Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2021 May 1;110(1):21–34.
13. LEKSELL L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951 Dec 13;102(4):316–9.
14. Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. *Acta Chir Scand*. 1972;138(5):459–64.
15. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1983 [cited 2025 Mar 26];46(9):797–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6352865/>
16. Brown JM, Brenner DJ, Carlson DJ. Dose escalation, not “new biology,” can account for the efficacy of stereotactic body radiation therapy with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2025 Mar 26];85(5):1159–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23517805/>
17. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2025 Mar 26];88(2):254–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411596/>
18. Lindquist C. Gamma knife radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*. 1995 Jul 1;5(3):197–202.
19. Ganz JC. Gamma Knife evolving instrumentation. *Prog Brain Res*. 2022 Jan 1;268(1):49–63.
20. Pattaranutaporn P, Wannissorn J, Chansilpa Y, Kakanaporn C, Onnomdee K, Mungkung N. Linac based radiosurgery (X-knife) for brain metastases. *J Med Assoc Thai*. 1997 May;80(5):282–6.
21. Sims E, Doughty D, Macaulay E, Royle N, Wraith C, Darlison R, et al. Stereotactically delivered cranial radiation therapy: a ten-year experience of linac-based radiosurgery in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 1999 [cited 2025 Mar 26];11(5):303–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591819/>
22. Minniti G, Scaringi C, Clarke E, Valeriani M, Osti M, Enrici RM. Frameless linac-based stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: analysis of patient repositioning using a mask fixation system and clinical outcomes. *Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Nov 16 [cited 2025 Mar 26];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085700/>
23. Bilger A, Frenzel F, Oehlke O, Wiehle R, Milanovic D, Prokic V, et al. Local control and overall survival after frameless radiosurgery: A single center experience. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Mar 26];7:55–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594230/>
24. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* [Internet]. 1994 [cited 2025 Mar 26];33(6):677–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7946448/>
25. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* [Internet]. 1995 [cited 2025 Mar 26];34(6):861–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7576756/>

26. Lax I, Blomgren H, Larson D, Näslund I. Extracranial Stereotactic Radiosurgery of Localized Targets. *Journal of Radiosurgery* 1998 1:2 [Internet]. 1998 Jan 13 [cited 2025 Apr 2];1(2):135–48. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/B:JORA.0000010898.87146.2e>
27. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. *Cancer*. 1998 Mar 15;82(6):1062–70.
28. Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2025 Mar 26];51(3):666–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11597807/>
29. T A. Small volume multiple non-coplanar arc radiotherapy for tumors of the lung, head and neck and the abdominopelvic region. *Computer Assisted Radiology and Surgery '98* [Internet]. 1998 [cited 2025 Mar 26]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573105974730920448>
30. Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Thiele W, Ness-Dourdoumas R, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2001 [cited 2025 Mar 26];177(12):645–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11789403/>
31. Timmerman RD, Forster KM, Cho LC. Extracranial Stereotactic Radiation Delivery. *Semin Radiat Oncol*. 2005 Jul 1;15(3):202–7.
32. Kavanagh BD, Timmerman RD. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: an overview of technical considerations and clinical applications. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2006 Feb [cited 2025 Mar 26];20(1):87–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16580558/>
33. Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2006 [cited 2025 Mar 26];16(2):77–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16564443/>
34. Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Olshausen B, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2025 Mar 26];57(2):225–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11054527/>
35. Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, Bezjak A, Payne D, Sie F, et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2025 Mar 26];68(1):243–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331671/>
36. Tarnavski N, Engelholm SA, Af Rosenschold PM. Fast intra-fractional image-guidance with 6D positioning correction reduces delivery uncertainty for stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *J Radiosurg SBRT*. 2016;4(1):15–20.
37. García-Acilu P, García Ruiz-Zorrilla J, Hernando O, Prado A, Chen-Zhao X, Montero A, et al. Analysis of intra-fractional positioning correction performed by cone beam computed tomography in SBRT treatments. *Phys Med* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];125. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39216313/>
38. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, Boike T, Chien S, Zhang G, et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels

of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2025 Mar 26];70(5):1571–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374231/>

39. Sharma M, Nano TF, Akkati M, Milano MT, Morin O, Feng M. A systematic review and meta-analysis of liver tumor position variability during SBRT using various motion management and IGRT strategies. *Radiother Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];166:195–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34843841/>

40. Dieterich S, Green O, Booth J. SBRT targets that move with respiration. *Phys Med* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Mar 26];56:19–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527085/>

41. Lazarev S, Hardy-Abeloos C, Factor O, Rosenzweig K, Buckstein M. Stereotactic body radiation therapy for centrally located hepatocellular carcinoma: outcomes and toxicities. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Mar 26];144(10):2077–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30088143/>

42. Pan YX, Xi M, Fu YZ, Hu DD, Wang JC, Liu SL, et al. Stereotactic Body Radiotherapy as a Salvage Therapy after Incomplete Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Propensity Score Matching Study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Mar 26];11(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387248/>

43. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundararaman S, D'Ambrosio D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Feb 13 [cited 2025 Mar 26];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29439707/>

44. Roesch J, Andratschke N, Guckenberger M. SBRT in operable early stage lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 26];3(4):212. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4367699/>

45. Yuan XS, Chen WC, Lin QR, Liu YJ, Zhu YY, Sun XJ, et al. A propensity-matched analysis of stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: the results in a Chinese population. *J Thorac Dis* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Mar 26];13(3):1822–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841971/>

46. Nikitas J, Roach M, Robinson C, Bradley J, Huang J, Perkins S, et al. Treatment of oligometastatic lung cancer with brain metastases using stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Mar 26];21:32–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956701/>

47. Khan M, Garg R, Gui C, Lee Y, Sahgal A, Mossa-Basha M, et al. Neuroimaging and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Spine Metastasis. *Top Magn Reson Imaging* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Mar 26];28(2):85–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022051/>

48. Osborn VW, Lee A, Yamada Y. Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Malignancies. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343661/>

49. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage

- I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Apr 2];190(1):26–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052011/>
50. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* [Internet]. 2010 [cited 2025 Mar 26];37(8):4078–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879569/>
 51. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2025 Mar 26];76(2):326–32. Available from: <https://www.redjournal.org/action/showFullText?pii=S0360301609033045>
 52. Kirkbride P, Cooper T. Stereotactic body radiotherapy. Guidelines for commissioners, providers and clinicians: a national report. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Mar 26];23(3):163–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306881/>
 53. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, Purdie TG, Swaminath A, Pantarotto J, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2012 Nov [cited 2025 Mar 26];24(9):629–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633542/>
 54. Moiseenko V, Marks LB, Grimm J, Jackson A, Milano MT, Hattangadi-Gluth JA, et al. A Primer on Dose-Response Data Modeling in Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Mar 26];110(1):11–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358230/>
 55. Carlson DJ, Keall PJ, Loo BW, Chen ZJ, Brown JM. Hypofractionation results in reduced tumor cell kill compared to conventional fractionation for tumors with regions of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2025 Mar 26];79(4):1188. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3053128/>
 56. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res* [Internet]. 2012 Mar [cited 2025 Mar 26];177(3):311–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22229487/>
 57. Song CW, Cho LC, Yuan J, Dusenbery KE, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/stereotactic radiosurgery and the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];87(1):18–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608235/>
 58. Song CW, Kim MS, Cho LC, Dusenbery K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 26];19(4):570–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24993673/>
 59. Song CW, Park I, Cho LC, Yuan J, Dusenbery KE, Griffin RJ, et al. Is indirect cell death involved in response of tumors to stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2025 Mar 26];89(4):924–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969800/>

60. Sperduto PW, Song CW, Kirkpatrick JP, Glatstein E. A hypothesis: indirect cell death in the radiosurgery era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];91(1):11–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25835617/>
61. Kim MS, Kim W, Park IH, Kim HJ, Lee E, Jung JH, et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Mar 26];33(4):265. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4707209/>
62. Song CW, Lee YJ, Griffin RJ, Park I, Koonce NA, Hui S, et al. Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];93(1):166–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279032/>
63. El Kaffas A, Giles A, Czarnota GJ. Dose-dependent response of tumor vasculature to radiation therapy in combination with Sunitinib depicted by three-dimensional high-frequency power Doppler ultrasound. *Angiogenesis* [Internet]. 2013 Apr [cited 2025 Mar 26];16(2):443–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23314761/>
64. Zhou H, Zhang Z, Denney R, Williams JS, Gerberich J, Stojadinovic S, et al. Tumor physiological changes during hypofractionated stereotactic body radiation therapy assessed using multi-parametric magnetic resonance imaging. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 26];8(23):37464–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415581/>
65. Jani A, Shaikh F, Barton S, Willis C, Banerjee D, Mitchell J, et al. High-Dose, Single-Fraction Irradiation Rapidly Reduces Tumor Vasculature and Perfusion in a Xenograft Model of Neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Mar 26];94(5):1173–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907918/>
66. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* [Internet]. 2003 May 16 [cited 2025 Mar 26];300(5622):1155–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12750523/>
67. Demidov V, Maeda A, Sugita M, Madge V, Sadanand S, Fluoraru C, et al. Preclinical longitudinal imaging of tumor microvascular radiobiological response with functional optical coherence tomography. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Mar 26];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311686/>
68. Song CW, Levitt SH. Effect of x irradiation on vascularity of normal tissues and experimental tumor. *Radiology* [Internet]. 1970 [cited 2025 Mar 26];94(2):445–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5412822/>
69. Song CW, Levitt SH. Vascular changes in Walker 256 carcinoma of rats following X irradiation. *Radiology* [Internet]. 1971 [cited 2025 Mar 26];100(2):397–407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5147407/>
70. Wong HH, Song CW, Levitt SH. Early changes in the functional vasculature of Walker carcinoma 256 following irradiation. *Radiology* [Internet]. 1973 [cited 2025 Mar 26];108(2):429–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4719050/>
71. Solesvik O V, Rofstad EK, Brustad T. Vascular changes in a human malignant melanoma xenograft following single-dose irradiation. *Radiat Res*. 1984 Apr;98(1):115–28.
72. Song CW, Park H, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. 2011;51–61.

73. Marciscano AE, Haimovitz-Friedman A, Lee P, Tran PT, Tomé WA, Guha C, et al. Immunomodulatory Effects of Stereotactic Body Radiation Therapy: Preclinical Insights and Clinical Opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Mar 26];110(1):35–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836168/>
74. Ashrafizadeh M, Farhood B, Elejo Musa A, Taeb S, Rezaeyan A, Najafi M. Abscopal effect in radioimmunotherapy. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Mar 26];85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521494/>
75. ASTRO Model Policies. Stereotactic body radiation therapy. [Internet]. [cited 2025 Mar 26]. Available from: <https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Daily%20Practice/PDFs/ASTROSBRTModelPolicy.pdf>
76. Burkoň P, Slávik M, Kazda T, Pospíšil P, Procházka T, Vrzal M, et al. Stereotactic Body Radiotherapy - Current Indications. *Klin Onkol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 10];32(1):10–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30894002/>
77. Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2025 Apr 2];75(2):343–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19735861/>
78. Hoogeman MS, Nuytens JJ, Levendag PC, Heijmen BJM. Time dependence of intrafraction patient motion assessed by repeat stereoscopic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2025 Mar 26];70(2):609–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996389/>
79. Somigliana A, Zonca G, Loi G, Sichirollo AE. How thick should CT/MR slices be to plan conformal radiotherapy? A study on the accuracy of three-dimensional volume reconstruction. *Tumori* [Internet]. 1996 [cited 2025 Mar 26];82(5):470–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9063526/>
80. Winer-Muram HT, Jennings SG, Meyer CA, Liang Y, Aisen AM, Tarver RD, et al. Effect of varying CT section width on volumetric measurement of lung tumors and application of compensatory equations. *Radiology* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Mar 26];229(1):184–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519875/>
81. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, Ray ME, Zalupski MM, Lawrence TS, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2025 Mar 26];68(3):801–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379445/>
82. Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M, Narabayashi M, Sakanaka K, Ueki N, et al. Dose-volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Jul 15 [cited 2025 Mar 26];83(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22436782/>
83. Nakamura A, Shibuya K, Matsuo Y, Nakamura M, Shiinoki T, Mizowaki T, et al. Analysis of dosimetric parameters associated with acute gastrointestinal toxicity and upper gastrointestinal bleeding in locally advanced pancreatic cancer patients treated with gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2025 Mar 26];84(2):369–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381898/>

84. Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];30(1):88–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12557983/>
85. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mostafavi H, Shukla HP, Mohan R. Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys Med Biol* [Internet]. 2003 Jan 7 [cited 2025 Mar 26];48(1):45–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12564500/>
86. Keall PJ, Starkschall G, Shukla H, Forster KM, Ortiz V, Stevens CW, et al. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys Med Biol* [Internet]. 2004 May 21 [cited 2025 Mar 26];49(10):2053–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214541/>
87. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* [Internet]. 2006 [cited 2025 Mar 26];33(10):3874–900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17089851/>
88. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, Van Herk M, Lebesque J V., et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2002 Jul 15 [cited 2025 Mar 26];53(4):822–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12095547/>
89. Barnes EA, Murray BR, Robinson DM, Underwood LJ, Hanson J, Roa WHY. Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001 Jul 15 [cited 2025 Mar 26];50(4):1091–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11429237/>
90. Mori S, Hara R, Yanagi T, Sharp GC, Kumagai M, Asakura H, et al. Four-dimensional measurement of intrafractional respiratory motion of pancreatic tumors using a 256 multi-slice CT scanner. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2025 Mar 26];92(2):231–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211167/>
91. Wunderink W, Méndez Romero A, de Kruijf W, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2025 Mar 26];71(3):907–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514783/>
92. Case RB, Sonke JJ, Moseley DJ, Kim J, Brock KK, Dawson LA. Inter- and intrafraction variability in liver position in non-breath-hold stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];75(1):302–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628342/>
93. Wagman R, Yorke E, Ford E, Giraud P, Mageras G, Minsky B, et al. Respiratory gating for liver tumors: Use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2025 Mar 26];55(3):659–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12573753/>
94. Balter JM, Brock KK, Litzenberg DW, McShan DL, Lawrence TS, Haken R Ten, et al. Daily targeting of intrahepatic tumors for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];52(1):266–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11777645/>

95. Dawson LA, Eccles C, Bissonnette JP, Brock KK. Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2005 Jul 15 [cited 2025 Mar 26];62(4):1247–52. Available from: <https://research.manchester.ac.uk/en/publications/accuracy-of-daily-image-guidance-for-hypofractionated-liver-radio>
96. Eccles CL, Dawson LA, Moseley JL, Brock KK. INTERFRACTION LIVER SHAPE VARIABILITY AND IMPACT ON GTV POSITION DURING LIVER STEREOTACTIC RADIOTHERAPY USING ABDOMINAL COMPRESSION. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2025 Mar 26];80(3):938. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3037422/>
97. Lens E, van der Horst A, Versteijne E, Bel A, van Tienhoven G. Considerable pancreatic tumor motion during breath-holding. *Acta Oncol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Mar 26];55(11):1360–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583771/>
98. Koshani R, Balter JM, Hayman JA, Henning GT, van Herk M. Short-term and long-term reproducibility of lung tumor position using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2025 Mar 26];65(5):1553–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863932/>
99. Jones D. ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Med Phys* [Internet]. 1994 Jun 1 [cited 2025 Mar 26];21(6):833–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1118/1.597396>
100. ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU 50) – ICRU [Internet]. [cited 2025 Mar 26]. Available from: <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-62/>
101. Louie A V., Rodrigues G, Olsthoorn J, Palma D, Yu E, Yaremko B, et al. Inter-observer and intra-observer reliability for lung cancer target volume delineation in the 4D-CT era. *Radiother Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2025 Apr 2];95(2):166–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20122749/>
102. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2025 Mar 26];81(5):1352–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638194/>
103. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM (Spring), Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2025 Mar 26];76(3 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171521/>
104. Zhang GG, Ku L, Dilling TJ, Stevens CW, Zhang RR, Li W, et al. Volumetric modulated arc planning for lung stereotactic body radiotherapy using conventional and unflattened photon beams: a dosimetric comparison with 3D technique. *Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Nov 9 [cited 2025 Mar 26];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22070866/>
105. Xiao Y, Papiez L, Paulus R, Timmerman R, Straube WL, Bosch WR, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Mar 15 [cited 2025 Mar 26];73(4):1235–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251095/>

106. Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, Bezjak A, Payne D, Sie F, et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2023 Jul 10];68(1):243–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331671/>
107. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Feb 11 [cited 2023 Jul 10];362(6):513–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20147717/>
108. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jul 10];35(1):310–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18293586/>
109. Yan Y, Yadav P, Bassetti M, Du K, Saenz D, Harari P, et al. Dosimetric differences in flattened and flattening filter-free beam treatment plans. *J Med Phys* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 10];41(2):92–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217620/>
110. Timmerman RD., Xing Lei. Image-guided and adaptive radiation therapy. 2010;367.
111. Winkel D, Bol GH, Kroon PS, van Asselen B, Hackett SS, Werensteijn-Honingh AM, et al. Adaptive radiotherapy: The Elekta Unity MR-linac concept. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];18:54–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341976/>
112. Klüter S. Technical design and concept of a 0.35 T MR-Linac. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];18:98–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341983/>
113. Byrne M, Archibald-Heeren B, Hu Y, Teh A, Beserminji R, Cai E, et al. Varian ethos online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Early results of contouring accuracy, treatment plan quality, and treatment time. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34846098/>
114. Hansen HH. Lung Cancer Therapy Annual 6. Hansen HH, editor. 2008 Oct 28 [cited 2025 Mar 26]; Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780203092132>
115. Rengan R, Chetty I, Decker R, Langer C, O’Meara W, Movsas B. Lung Cancer. In: Wolters Kluwer, editor. *Perez & Brady’s principles and practice of radiation oncology*. 6th ed. Lippincott: Wilkins and Williams; 2013.
116. Howlander N, Noone A, Krapcho M, et al. Cancer of the lung and bronchus (invasive). In: *SEER cancer statistics review, 1975 - 2014*. National Cancer Institute; 2016.
117. Videtic GMM, Stephans KL. The role of stereotactic body radiotherapy in the management of non-small cell lung cancer: an emerging standard for the medically inoperable patient? *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 Mar 26];12(4):235–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20446066/>
118. McGarry RC, Song G, Des Rosiers P, Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* [Internet]. 2002 [cited 2025 Mar 26];121(4):1155–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948046/>
119. Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Monson DO. Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1973 Oct;66(4):563–72.

120. Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses--a review. *Cancer*. 1998 Feb 1;82(3):433–8.
121. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Mar 26];20(4):494–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770291/>
122. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* [Internet]. 2010 Mar 17 [cited 2025 Mar 26];303(11):1070–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20233825/>
123. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* [Internet]. 2003 [cited 2025 Mar 26];124(5):1946–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14605072/>
124. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2025 Mar 26];37(15):1316–25. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00622>
125. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2025 Mar 26];63(5):1427–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169670/>
126. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, Gajdos SM, Kolar M, Mason D, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 26];4(8):976–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633473/>
127. Ginsberg RJ, Rubinstein L V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1995 [cited 2025 Mar 26];60(3):615–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7677489/>
128. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, Nichols FC, Hillman SL, Heron DE, et al. Impact of Brachytherapy on Local Recurrence Rates After Sublobar Resection: Results From ACOSOG Z4032 (Alliance), a Phase III Randomized Trial for High-Risk Operable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2014 Aug 10 [cited 2025 Mar 26];32(23):2456. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4121503/>
129. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, Lin J, Reddy R, Ren Y, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Mar 26];90(3):603–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052562/>
130. Bradley J. Radiographic response and clinical toxicity following SBRT for stage I lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2025 Mar 26];2(7 Suppl 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17603307/>

131. Huang K, Palma DA. Follow-up of patients after stereotactic radiation for lung cancer: a primer for the nonradiation oncologist. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015 Mar 30 [cited 2025 Apr 2];10(3):412–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695219/>
132. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW, Lin PF, Tann M, Yiannoutsos CT, et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2025 Mar 26];76(3):789–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473777/>
133. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, Kestin LL, Werner-Wasik M, Yan D, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 26];7(9):1382–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843086/>
134. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2025 Mar 26];82(3):1149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640513/>
135. Chang JY, Liu H, Balter P, Komaki R, Liao Z, Welsh J, et al. Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. 2012 Sep 10 [cited 2025 Mar 26];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963661/>
136. Taremi M, Hope A, Dahele M, Pearson S, Fung S, Purdie T, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2025 Mar 26];82(2):967–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377293/>
137. Onishi H, Matsumoto Y, Miyakawa A, Yamashita H, Nomiya T, Niibe Y, et al. Japanese Multi-institutional Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Totally 380 Patients With Lung Metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [Internet]. 2014 Nov [cited 2025 Mar 26];90(5):S46–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/280277663_Japanese_Multi-institutional_Study_of_Stereotactic_Body_Radiation_Therapy_for_Totally_380_Patients_With_Lung_Metastases
138. Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F, Ayakawa S, Miyakawa A, Murai T, et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small-cell lung cancer: five-year mature results. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2025 Mar 26];10(6):960–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26001145/>
139. Modh A, Rimner A, Shah M, Foster A, Gelblum DY, Rosenzweig KE, et al. Survival and Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy for Central Lung Tumors Changes in DLCO Instead of FEV1 During Treatment Are Correlated With Posttreatment Reduction in Pulmonary Function and Toxicity After SBRT or 3DCRT for Non-Small Cell Lung Cancer Volume 87 Number 2S Supplement 2013 Oral Scientific Sessions S33. 2013;
140. Griffioen GHMJ, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiation Oncol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Mar 26];107(3):403–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746675/>

141. Brooks ED, Sun B, Zhao L, Komaki R, Liao Z, Jeter M, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy is Highly Safe and Effective for Elderly Patients With Early-stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2025 Mar 26];98(4):900–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258887/>
142. Singh AK, Suescun JAG, Stephans KL, Bogart JA, Lili T, Malhotra H, et al. A Phase 2 Randomized Study of 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Regimens for Medically Inoperable Patients With Node-Negative, Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* [Internet]. 2017 May [cited 2025 Mar 26];98(1):221–2. Available from: https://www.researchgate.net/publication/315875427_A_Phase_2_Randomized_Study_of_2_Stereotactic_Body_Radiation_Therapy_Regimens_for_Medically_Inoperable_Patients_With_Node-Negative_Peripheral_Non-Small_Cell_Lung_Cancer
143. Timmerman RD, Hu C, Michalski JM, Bradley JC, Galvin J, Johnstone DW, et al. Long-term Results of Stereotactic Body Radiation Therapy in Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Mar 26];4(9):1287–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852036/>
144. Marwaha G, Stephans KL, Woody NM, Reddy CA, Videtic GMM. Lung stereotactic body radiation therapy: regional nodal failure is not predicted by tumor size. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Mar 26];9(11):1693–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185531/>
145. Van Den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJM, Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015 May 30 [cited 2025 Mar 26];10(5):826–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25629639/>
146. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 26];114(3):589–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19349616/>
147. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Feb 20 [cited 2025 Mar 26];28(6):928–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065181/>
148. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2025 Mar 26];2(7 Suppl 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17603311/>
149. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2025 Mar 26];70(3):685–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164849/>
150. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, Trovo M, Jones G, Denning MD. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Jul 15 [cited 2025 Mar 26];77(4):1146–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19800181/>

151. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J, Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2010 [cited 2025 Mar 26];140(2):377–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400121/>
152. Fowler JF, Tomé WA, Fenwick JD, Mehta MP. A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2004 Nov 15 [cited 2025 Mar 26];60(4):1241–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15519797/>
153. Chang JY, Balter PA, Dong L, Yang Q, Liao Z, Jeter M, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2025 Mar 26];72(4):967–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954709/>
154. Haasbeek CJA, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2025 Mar 26];6(12):2036–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892102/>
155. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, Jin M, Wynne JF, von Eyben R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Mar 26];89(1):50–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997421/>
156. Li Q, Swanick CW, Allen PK, Gomez DR, Welsh JW, Liao Z, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) using 70 Gy in 10 fractions for non-small cell lung cancer: exploration of clinical indications. *Radiother Oncol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2025 Mar 26];112(2):256–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108807/>
157. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, De Haan P, Verbakel W, Bongers E, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with “Ultracentral” Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 26];11(7):1081–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27013408/>
158. Hanna GG, Murray L, Patel R, Jain S, Aitken KL, Franks KN, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 26];30(1):5–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29033164/>
159. Pollom EL, Chin AL, Diehn M, Loo BW, Chang DT. Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Mar 26];27(3):197–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577827/>
160. Zhao Y, Khawandanh E, Thomas S, Zhang S, Dunne EM, Liu M, et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy 60 Gy in 8 fractions when prioritizing organs at risk for central and ultracentral lung tumors. *Radiation Oncology* [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2025 Mar 26];15(1):1–13. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-020-01491-w>
161. Zeng J, Baik C, Bhatia S, Mayr N, Rengan R. Combination of stereotactic ablative body radiation with targeted therapies. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 28];15(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186046/>
162. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* [Internet].

2012 Jun 28 [cited 2025 Mar 28];366(26):2455–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658128/>

163. Study Details | Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Vs Placebo with SBRT in Early Stage Unresected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients/ Osimertinib Following SBRT in Patients with Early Stage Unresected NSCLC Harboring an EGFR Mutation | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833154>

164. Study Details | Testing the Addition of the Drug Atezolizumab to the Usual Radiation Treatment for Patients With Early Non-small Cell Lung Cancer | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04214262>

165. Study Details | Efficacy and Safety Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Unresected Stage I or II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-867/KEYNOTE-867) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924869>

166. Louie A V., Van Werkhoven E, Chen H, Smit EF, Paul MA, Widder J, et al. Patient reported outcomes following stereotactic ablative radiotherapy or surgery for stage IA non-small-cell lung cancer: Results from the ROSEL multicenter randomized trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Mar 28];117(1):44–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492839/>

167. Chang JH, Gandhidasan S, Finnigan R, Whalley D, Nair R, Herschtal A, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for the Treatment of Spinal Oligometastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Apr 2];29(7):e119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237218/>

168. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Apr 2];4(9):1263–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852037/>

169. Sublobar Resection or Stereotactic Ablative Radiotherapy in Treating Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer, The STABLE-MATES Trial - NCI [Internet]. [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials-search/v?id=NCI-2015-01676>

170. Knox JJ, Cleary SP, Dawson LA. Localized and systemic approaches to treating hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Mar 28];33(16):1835–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918289/>

171. Munoz-Schuffenegger P, Ng S, Dawson LA. Radiation-Induced Liver Toxicity. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Mar 28];27(4):350–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865518/>

172. Romero AM, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJM, Nowak PCJM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2025 Mar 28];45(7):831–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16982547/>

173. Jang W Il, Kim MS, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* [Internet]. 2013 Oct 27 [cited 2025 Mar 28];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24160944/>

174. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2025 Mar 28];31(13):1631–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547075/>
175. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Mar 28];122(13):2041–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062278/>
176. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2025 Mar 28];34(5):452–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628466/>
177. Su TS, Liang P, Liang J, Lu HZ, Jiang HY, Cheng T, et al. Long-Term Survival Analysis of Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Liver Resection for Small Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Mar 28];98(3):639–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581406/>
178. Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Mar 28];74(3):603–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031846/>
179. Méndez Romero A, van der Holt B, Willemsen FEJA, de Man RA, Heijmen BJM, Habraken S, et al. Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Outcomes From a Multicenter, Randomized, Phase 2 Trial (the TRENDY Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Mar 28];117(1):45–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37037359/>
180. Comito T, Loi M, Franzese C, Clerici E, Franceschini D, Badalamenti M, et al. Stereotactic Radiotherapy after Incomplete Transarterial (Chemo-) Embolization (TAE\TACE) versus Exclusive TAE or TACE for Treatment of Inoperable HCC: A Phase III Trial (NCT02323360). *Curr Oncol* [Internet]. 2022 Nov 16 [cited 2025 Mar 28];29(11):8802–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36421345/>
181. Bae SH, Chun SJ, Chung JH, Kim E, Kang JK, Jang W Il, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Mar 28];118(2):337–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37597757/>
182. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Mar 28];67(1):92–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257902/>
183. Dawson LA, Winter K, Knox J, Zhu AX, Krishnan S, Guha C, et al. NRG/RTOG 1112: Randomized Phase III Study of Sorafenib vs. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Followed by Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma (HCC) (NCT01730937). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2022 Dec 1;114(5):1057.

184. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 28];12(1):28–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688956/>
185. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, Miften M, Ten Haken RK, Dawson LA, et al. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Mar 28];110(1):188–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395629/>
186. Barry A, McPartlin A, Lindsay P, Wang L, Brierley J, Kim J, et al. Dosimetric analysis of liver toxicity after liver metastasis stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Mar 28];7(5):e331–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28442242/>
187. Velec M, Haddad CR, Craig T, Wang L, Lindsay P, Brierley J, et al. Predictors of Liver Toxicity Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Mar 28];97(5):939–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333016/>
188. Pursley J, El Naqa I, Sanford NN, Noe B, Wo JY, Eyler CE, et al. Dosimetric Analysis and Normal-Tissue Complication Probability Modeling of Child-Pugh Score and Albumin-Bilirubin Grade Increase After Hepatic Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Mar 28];107(5):986–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353390/>
189. Toesca DAS, Osmundson EC, Eyben R von, Shaffer JL, Lu P, Koong AC, et al. Central liver toxicity after SBRT: An expanded analysis and predictive nomogram. *Radiother Oncol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Mar 28];122(1):130–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865544/>
190. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, Chun CL, Columbo LA, Ford JM, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2025 Mar 28];81(1):181–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549517/>
191. Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, Sahgal A, Kim A. Online Adaptive Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 Nov 15 [cited 2025 Mar 28];99(4):994–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916139/>
192. Chiang CL, Chiu KWH, Chan KSK, Lee FAS, Li JCB, Wan CWS, et al. Sequential transarterial chemoembolisation and stereotactic body radiotherapy followed by immunotherapy as conversion therapy for patients with locally advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (START-FIT): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Mar 28];8(2):169–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36529152/>
193. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Jan [cited 2025 Mar 28];68(1):7–30. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>
194. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised,

phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Mar 11 [cited 2025 Mar 28];389(10073):1011–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129987/>

195. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2016 May 3 [cited 2025 Mar 28];315(17):1844–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27139057/>

196. Feng M, Balter JM, Normolle D, Adusumilli S, Cao Y, Chenevert TL, et al. Characterization of pancreatic tumor motion using cine MRI: surrogates for tumor position should be used with caution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2025 Mar 28];74(3):884–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395190/>

197. Van Der Horst A, Lens E, Wognum S, De Jong R, Van Hooft JE, Van Tienhoven G, et al. Limited role for biliary stent as surrogate fiducial marker in pancreatic cancer: stent and intratumoral fiducials compared. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2025 Mar 28];89(3):641–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24803041/>

198. Heerkens HD, Hall WA, Li XA, Knechtges P, Dalah E, Paulson ES, et al. Recommendations for MRI-based contouring of gross tumor volume and organs at risk for radiation therapy of pancreatic cancer. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Mar 28];7(2):126–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089481/>

199. Lukovic J, Henke L, Gani C, Kim TK, Stanescu T, Hosni A, et al. MRI-Based Upper Abdominal Organs-at-Risk Atlas for Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2020 Mar 15 [cited 2025 Mar 28];106(4):743–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953061/>

200. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Mar 28];54(7):979–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734581/>

201. de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, Ng SC, Kent TS, Mancias JD, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Mar 28];123(21):4158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708929/>

202. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Mar 28];97(2):313–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068239/>

203. Blair AB, Rosati LM, Rezaee N, Gemenetzis G, Zheng L, Hruban RH, et al. Postoperative complications after resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: The impact of neoadjuvant chemotherapy with conventional radiation or stereotactic body radiation therapy. *Surgery* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Mar 28];163(5):1090. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6220675/>

204. Dholakia AS, Hacker-Prietz A, Wild AT, Raman SP, Wood LD, Huang P, et al. Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor-vessel relationships. *J Radiat Oncol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2025 Mar 28];2(4):413–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25755849/>

205. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2025 Mar 28];86(3):516–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562768/>
206. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2025 Mar 28];94(4):755–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972648/>
207. Hill CS, Fu W, Hu C, Sehgal S, Reddy A V., He J, et al. Location, Location, Location: What Should be Targeted Beyond Gross Disease for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma? Proposal of a Standardized Clinical Tumor Volume for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma of the Head: The “Triangle Volume.” *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Mar 28];12(3):215–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144016/>
208. Chuong MD, Herrera R, Kaiser A, Rubens M, Romaguera T, Alvarez D, et al. Induction Chemotherapy and Ablative Stereotactic Magnetic Resonance Image-Guided Adaptive Radiation Therapy for Inoperable Pancreas Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jun 23 [cited 2025 Apr 4];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35814383/>
209. Miller JA, Toesca DAS, Baclay JRM, Vitzthum LK, Dubrowski P, Pollom EL, et al. Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy With or Without Hypofractionated Elective Nodal Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Apr 4];112(1):131–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34348171/>
210. Parikh PJ, Lee P, Low DA, Kim J, Mittauer KE, Bassetti MF, et al. A Multi-Institutional Phase 2 Trial of Ablative 5-Fraction Stereotactic Magnetic Resonance-Guided On-Table Adaptive Radiation Therapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2023 Nov 15 [cited 2025 Mar 28];117(4):799–808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37210048/>
211. Daşu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2007 Jun [cited 2025 Mar 28];19(5):289–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517328/>
212. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2025 Mar 28];82(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324610/>
213. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate cancer [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 4]. Available from: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
214. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jun 10 [cited 2025 Mar 28];35(17):1884–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296582/>
215. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in

- Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jul 10 [cited 2025 Mar 28];34(20):2325–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044935/>
216. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2025 Mar 28];31(31):3860–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101042/>
217. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Mar 28];17(8):1061–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339116/>
218. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Mar 28];8(6):354–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322661/>
219. Zaorsky NG, Yu JB, McBride SM, Dess RT, Jackson WC, Mahal BA, et al. Prostate Cancer Radiation Therapy Recommendations in Response to COVID-19. *Adv Radiat Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Mar 28];5(4):659–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292839/>
220. Lukka HR, Deshmukh S, Bruner DW, Bahary JP, Lawton CAF, Efstathiou JA, et al. Five-Year Patient-Reported Outcomes in NRG Oncology RTOG 0938, Evaluating Two Ultrahypofractionated Regimens for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2023 Jul 15 [cited 2025 Mar 28];116(4):770–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36592721/>
221. Gorovets D, Burleson S, Jacobs L, Ravindranath B, Tierney K, Kollmeier M, et al. Prostate SBRT With Intrafraction Motion Management Using a Novel Linear Accelerator-Based MV-kV Imaging Method. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Mar 28];10(5):e388–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32454176/>
222. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Mar 28];97(5):976–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209443/>
223. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2025 Mar 28];82(2):877–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300474/>
224. Loblaw A, Cheung P, D’Alimonte L, Deabreu A, Mamedov A, Zhang L, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiother Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 28];107(2):153–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647750/>
225. D’Agostino G, Franzese C, De Rose F, Franceschini D, Comito T, Villa E, et al. High-quality Linac-based Stereotactic Body Radiation Therapy with Flattening Filter Free Beams and Volumetric Modulated Arc Therapy for Low-Intermediate Risk Prostate Cancer. A Mono-institutional Experience with 90 Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2016 Dec 1

[cited 2025 Mar 28];28(12):e173–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27389021/>

226. Hannan R, Tumati V, Xie XJ, Cho LC, Kavanagh BD, Brindle J, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2025 Apr 4];59:142–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035363/>

227. Katz A, Formenti SC, Kang J. Predicting Biochemical Disease-Free Survival after Prostate Stereotactic Body Radiotherapy: Risk-Stratification and Patterns of Failure. *Front Oncol* [Internet]. 2016 Jul 13 [cited 2025 Mar 28];6(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27458572/>

228. Meier R, Beckman A, Henning G, Mohideen N, Woodhouse SA, Cotrutz C, et al. Five-Year Outcomes From a Multicenter Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2016 Oct;96(2):S33–4.

229. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2019 Jul 15 [cited 2025 Mar 28];104(4):778–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959121/>

230. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Mar 28];2(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30735235/>

231. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Aug 3 [cited 2025 Mar 28];394(10196):385–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/>

232. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Apr 4];23(10):1308–20. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1470204522005174>

233. van As N, Tree A, Patel J, Ostler P, Van Der Voet H, Loblaw DA, et al. 5-Year Outcomes from PACE B: An International Phase III Randomized Controlled Trial Comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) vs. Conventionally Fractionated or Moderately Hypo Fractionated External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2023 Nov 15;117(4):e2–3.

234. van As N, Griffin C, Tree A, Patel J, Ostler P, van der Voet H, et al. Phase 3 Trial of Stereotactic Body Radiotherapy in Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Oct 17 [cited 2025 Mar 28];391(15):1413–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413377/>

235. Study Details | Prostate Advances in Comparative Evidence | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01584258>

236. Belldegrün A, Tsui KH, DeKernion JB, Smith RB. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 [cited 2025 Mar 28];17(9):2868–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561364/>
237. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):442–5.
238. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J Urol* [Internet]. 1999 [cited 2025 Mar 28];161(1):33–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037361/>
239. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):730–6.
240. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):1868–73.
241. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup. *J Urol* [Internet]. 1990 [cited 2025 Mar 28];144(4):852–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2398558/>
242. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, Scott McDougal W, Mueller PR. Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2025 Mar 28];226(2):417–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12563135/>
243. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* [Internet]. 2005 [cited 2025 Mar 28];173(6):1903–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879772/>
244. Jacomides L, Ogan K, Watumull L, Cadeddu JA. Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. *J Urol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2025 Mar 28];169(1):49–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478100/>
245. Ogan K, Jacomides L, Dolmatch BL, Rivera FJ, Dellaria MF, Josephs SC, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: Technique, limitations, and morbidity. *Urology* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2025 Mar 28];60(6):954–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475648/>
246. Pavlovich CP, Walther MM, Choyke PL, Pautler SE, Chang R, Linehan WM, et al. Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):10–5.
247. Blanco AI, Teh BS, Amato RJ. Role of radiation therapy in the management of renal cell cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 Apr 4];3(4):4010–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24213122/>
248. Beitler JJ, Makara D, Silverman P, Lederman G. Definitive, high-dose-per-fraction, conformal, stereotactic external radiation for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2025 Mar 28];27(6):646–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15577450/>
249. Teh BS, Bloch C, Doh L, Richardson S, Chiang S, Yeh P, et al. The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation

therapy (SBRT). *Biomed Imaging Interv J* [Internet]. 2007 [cited 2025 Mar 28];3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21614267/>

250. Svedman C, Karlsson K, Rutkowska E, Sandström P, Blomgren H, Lax I, et al. Stereotactic body radiotherapy of primary and metastatic renal lesions for patients with only one functioning kidney. *Acta Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2025 Mar 28];47(8):1578–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18607859/>

251. Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int* [Internet]. 2012 Dec [cited 2025 Mar 28];110(11 Pt B). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107102/>

252. Staehler M, Bader M, Schlenker B, Casuscelli J, Karl A, Roosen A, et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *J Urol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Mar 28];193(3):771–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132240/>

253. Siva S, Louie A V., Warner A, Muacevic A, Gandhidasan S, Ponsky L, et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Mar 28];124(5):934–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266183/>

254. Funayama S, Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Marino K, Araya M, et al. Renal Cancer is Not Radioresistant: Slowly but Continuing Shrinkage of the Tumor After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 28];18:1533033818822329. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6373992/>

255. Correa RJM, Louie A V., Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ellis R, Ponsky L, et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Mar 28];5(6):958–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248849/>

256. Siva S, Ali M, Correa RJM, Muacevic A, Ponsky L, Ellis RJ, et al. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Mar 28];23(12):1508–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36400098/>

257. Volpe A, Jewett MAS. The natural history of small renal masses. *Nat Clin Pract Urol* [Internet]. 2005 Aug 13 [cited 2025 Apr 4];2(8):384–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474735/>

258. Hannan R, McLaughlin MF, Pop LM, Pedrosa I, Kapur P, Garant A, et al. Phase 2 Trial of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Patients with Primary Renal Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Mar 28];84(3):275–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36898872/>

259. ACSQHC-ARCR-373 | Australian Commission on Safety and Quality in Health Care [Internet]. [cited 2025 Mar 28]. Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/acsqhc-arcr-373>

260. Law AW, Mole RH. Direct and abscopal effects of x-radiation on the thymus of the weanling rat. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* [Internet]. 1961 [cited 2025 Mar 28];3(3):233–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13759646/>

261. Wersäll P, Blomgren H, Pisa P, Lax I, Kälkner KM, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2025 Mar 28];45(4):493–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760190/>
262. Park SS, Dong H, Liu X, Harrington SM, Krco CJ, Grams MP, et al. PD-1 Restrains Radiotherapy-Induced Abscopal Effect. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Mar 28];3(6):610–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25701325/>
263. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 1995 [cited 2025 Mar 28];13(1):8–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7799047/>
264. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Mar 28];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276369/>
265. Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Apr 10 [cited 2025 Mar 28];31(11):1384–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460715/>
266. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Mar 28];21(1):e18–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908301/>
267. Chang JS, Sethi RA, Barani IJ. Extracranial Oligometastases. *Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Mar 28];203–20. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-21897-7_12
268. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundararaman S, D'Ambrosio D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Feb 13 [cited 2025 Mar 28];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29439707/>
269. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie A V., Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* [Internet]. 2019 May 18 [cited 2025 Apr 2];393(10185):2051–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982687/>
270. Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie A V., Haasbeek C, et al. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2022 Nov 15 [cited 2025 Apr 2];114(4):611–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643253/>
271. Trovo M, Furlan C, Polesel J, Fiorica F, Arcangeli S, Giaj-Levra N, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Apr 2];126(1):177–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943046/>
272. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive

longer than a decade. *Radiother Oncol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Apr 2];131:45–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773186/>

273. S D, J T, P S, M B, D K, F F, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: A prospective clinical trial. *Breast* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Apr 2];49:55–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734589/>

274. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, DeBruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 10 [cited 2025 Apr 2];36(5):446–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541/>

275. Bowden P, See AW, Frydenberg M, Haxhimolla H, Costello AJ, Moon D, et al. Fractionated stereotactic body radiotherapy for up to five prostate cancer oligometastases: Interim outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Cancer* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Apr 2];146(1):161–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31199504/>

276. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Apr 2];74(4):455–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227924/>

277. Olson R, Mathews L, Liu M, Schellenberg D, Mou B, Berrang T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1-3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): Study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2025 Apr 2];20(1):1–12. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-06876-4>

278. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4–10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2025 Apr 2];19(1):816. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6699121/>

279. Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Apr 4];18(4):1081–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21046264/>

280. Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM, Welsh RJ, Kestin LL, Grills IS. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2013 Apr [cited 2025 Apr 2];25(4):236–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352916/>

281. Sole C V., Lopez Guerra JL, Matute R, Jaen J, Puebla F, Rivin E, et al. Stereotactic ablative radiotherapy delivered by image-guided helical tomotherapy for extracranial oligometastases. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Apr 2];15(6):484–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23143953/>

282. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarria P, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2025 Apr 2];86(2):336–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433800/>

283. Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, Cozzi L, De Rose F, Mancosu P, et al. Stereotactic body radiotherapy (sbrt) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. *Radiat Oncol* [Internet]. 2014 Apr 2 [cited 2025 Apr 2];9(1):91. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3999881/>
284. Singh D, Chen Y, Hare MZ, Usuki KY, Zhang H, Lundquist T, et al. Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to the lung. *J Thorac Dis* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 2];6(4):369–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688781/>
285. Ricco A, Davis J, Rate W, Yang J, Perry D, Pablo J, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Apr 2];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143558/>
286. Burkon P, Kazda T, Pospisil P, Slavik M, Kominek L, Selingerova I, et al. Ablative dose stereotactic body radiation therapy for oligometastatic disease: a prospective single institution study. *Neoplasma* [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 2];66(2):315–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509112/>
287. Siva S, Bressel M, Mai T, Le H, Vinod S, de Silva H, et al. Single-Fraction vs Multifraction Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases (SAFRON II): The Trans Tasman Radiation Oncology Group 13.01 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Oct 21 [cited 2025 Apr 2];7(10):1476–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455431/>
288. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie A V., Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 2];38(25):2830–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484754/>
289. Cheung P, Patel S, North SA, Sahgal A, Chu W, Soliman H, et al. Stereotactic Radiotherapy for Oligoprogression in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: A Phase 2 Prospective Multicenter Study. *Eur Urol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Apr 2];80(6):693–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399998/>
290. Hannan R, Christensen M, Hammers H, Christie A, Paulman B, Lin D, et al. Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiation for Oligoprogressive Metastatic Kidney Cancer. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Apr 2];5(2):216–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986993/>
291. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S, Feldman J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Apr 2];36(7):710–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106810/>
292. Casamassima F, Livi L, Masciullo S, Menichelli C, Masi L, Meattini I, et al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: university of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2025 Apr 2];82(2):919–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300473/>
293. Franzese C, Franceschini D, Cozzi L, D'Agostino G, Comito T, De Rose F, et al. Minimally Invasive Stereotactical Radio-ablation of Adrenal Metastases as an Alternative to

Surgery. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 2];49(1):20–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121718/>

294. Jereczek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S, Catalano G, Fodor C, Cambria R, et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 2];37(3):227–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992626/>

295. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, Pentimalli S, Navarra P, Clerici E, et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol* [Internet]. 2012 May [cited 2025 Apr 2];51(5):618–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22263925/>

296. Yeung R, Hamm J, Liu M, Schellenberg D. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiation Oncology* [Internet]. 2017 Jun 21 [cited 2025 Apr 2];12(1):1–8. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-017-0820-1>

297. Foote M, Letourneau D, Hyde D, Massicotte E, Rampersaud R, Fehlings M, et al. Technique for stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Apr 2];18(2):276–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147535/>

298. Tseng CL, Eppinga W, Charest-Morin R, Soliman H, Myrehaug S, Maralani PJ, et al. Spine Stereotactic Body Radiotherapy: Indications, Outcomes, and Points of Caution. *Global Spine J* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Apr 2];7(2):179–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507888/>

299. Jabbari S, Gerszten PC, Ruschin M, Larson DA, Lo SS, Sahgal A. Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases: Practice Guidelines, Outcomes, and Risks. *Cancer J* [Internet]. 2016 Jul 26 [cited 2025 Apr 2];22(4):280–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27441748/>

300. Husain ZA, Sahgal A, De Salles A, Funaro M, Glover J, Hayashi M, et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Apr 2];27(3):295–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598293/>

301. Myrehaug S, Sahgal A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, et al. Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Apr 2];27(4):428–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708043/>

302. Thibault I, Al-Omair A, Masucci GL, Masson-Côté L, Lochray F, Korol R, et al. Spine stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer spinal metastases: analysis of outcomes and risk of vertebral compression fracture. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Apr 2];21(5):711–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170656/>

303. Leeman JE, Bilsky M, Laufer I, Folkert MR, Taunk NK, Osborne JR, et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic spinal sarcoma: a detailed patterns-of-failure study. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Apr 2];25(1):52–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943256/>

304. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single

- fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Apr 8 [cited 2025 Apr 2];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477295/>
305. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2025 Apr 2];83(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608954/>
306. Guckenberger M, Andratschke N, Belka C, Bellut D, Cuccia F, Dahele M, et al. ESTRO clinical practice guideline: Stereotactic body radiotherapy for spine metastases. *Radiother Oncol* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Apr 2];190. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37925107/>
307. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Létourneau D, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol* [Internet]. 2014 Oct 16 [cited 2025 Apr 2];9:226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319530/>
308. Thibault I, Campbell M, Tseng CL, Atenafu EG, Letourneau D, Yu E, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Following In-Field Failure of Initial SBRT for Spinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Apr 2];93(2):353–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383680/>
309. Tao R, Bishop AJ, Brownlee Z, Allen PK, Settle SH, Chang EL, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases in the Postoperative Setting: A Secondary Analysis of Mature Phase 1-2 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Apr 2];95(5):1405–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209509/>
310. Bernard V, Bishop AJ, Allen PK, Amini B, Wang XA, Li J, et al. Heterogeneity in Treatment Response of Spine Metastases to Spine Stereotactic Radiosurgery Within “Radiosensitive” Subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Apr 2];99(5):1207–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029886/>
311. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). NCCN Guidelines®. 2025. Breast cancer.
312. Šlampa P, Burkoň P. Zhoubné nádory prsu. In: *Radiační onkologie, pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: Maxdorf/Jessenius; 2021. p. 342–59.
313. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG);, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011 Nov;378(9804):1707–16.
314. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Nov 8 [cited 2023 Jul 10];345(19):1378–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794170/>
315. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 17 [cited 2023 Jul 10];347(16):1233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393820/>
316. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a

randomized trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 10];12(7):997–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11521809/>

317. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jul 10];51(4):451–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605582/>

318. Meattini I, Saieva C, Marrazzo L, Di Brina L, Pallotta S, Mangoni M, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy technique compared to whole breast irradiation for patients aged 70 years or older: subgroup analysis from a randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Oct 3 [cited 2023 Jul 10];153(3):539–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26350524/>

319. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2023 Jul 10];87(5):1051–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161420/>

320. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Jan 16 [cited 2025 Apr 2];387(10015):229–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494415/>

321. Schäfer R, Strnad V, Polgár C, Uter W, Hildebrandt G, Ott OJ, et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Jul 10];19(6):834–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695348/>

322. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jul 10];18(2):259–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094198/>

323. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Jul 10];120(1):119–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422584/>

324. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jul 10];7(2):73–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866865/>

325. Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot JL, Gutierrez-Miguel C, et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical

- recommendations. *Radiother Oncol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Jul 10];128(3):411–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691075/>
326. Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, Piroth MD, Budach W, Baumann R, et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jul 10];196(9):749–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350554/>
327. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2025 Apr 2];14(13):1269–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24225155/>
328. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 2014 Feb 15 [cited 2025 Apr 2];383(9917):603–13. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673613619509>
329. Bennion NR, Baine M, Granatowicz A, Wahl AO. Accelerated partial breast radiotherapy: a review of the literature and future directions. *Gland Surg* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Jul 10];7(6):596–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30687631/>
330. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Apr 2];108(2):197–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23742961/>
331. White J, Winter K, Kuske RR, Bolton JS, Arthur DW, Scroggins T, et al. Long-Term Cancer Outcomes From Study NRG Oncology/RTOG 9517: A Phase 2 Study of Accelerated Partial Breast Irradiation With Multicatheter Brachytherapy After Lumpectomy for Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Apr 2];95(5):1460–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479725/>
332. Rabinovitch R, Winter K, Kuske R, Bolton J, Arthur D, Scroggins T, et al. RTOG 95-17, a Phase II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for Stage I and II breast carcinoma--year-5 toxicity and cosmesis. *Brachytherapy* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Apr 2];13(1):17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24041956/>
333. Kamrava M, Kuske RR, Anderson B, Chen P, Hayes J, Quiet C, et al. Outcomes of Breast Cancer Patients Treated with Accelerated Partial Breast Irradiation Via Multicatheter Interstitial Brachytherapy: The Pooled Registry of Multicatheter Interstitial Sites (PROMIS) Experience. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Apr 2];22 Suppl 3:404–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916980/>
334. Formenti SC, Rosenstein B, Skinner KA, Jozsef G. T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients--pilot feasibility study. *Radiology* [Internet]. 2002 [cited 2025 Apr 2];222(1):171–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11756722/>
335. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Jul 10];76:17–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262584/>

336. Bondiau PY, Bahadoran P, Lallement M, Birtwisle-Peyrottes I, Chapellier C, Chamorey E, et al. Robotic stereotactic radioablation concomitant with neo-adjuvant chemotherapy for breast tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Nov 15 [cited 2025 Apr 2];75(4):1041–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386428/>
337. Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG, Evans SB, Hiatt JR, Price LL, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2023 Jul 10];75(5):1290–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395195/>
338. Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM, Marsh RB, Griffith KA, Hayman JA, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Jul 10];76(1):71–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409733/>
339. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Nov 10 [cited 2023 Jul 10];31(32):4038–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835717/>
340. Šlampa P. *Radiační onkologie pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. 1st ed. Praha: Maxdorf/Jessenius; 2021.
341. Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A, Strauss JB. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol* [Internet]. 2018 Apr 4 [cited 2023 Jul 10];8(APR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670854/>
342. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Jul 10];62(1):74–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229670/>
343. Schmidhalter D, Fix MK, Wyss M, Schaer N, Munro P, Scheib S, et al. Evaluation of a new six degrees of freedom couch for radiation therapy. *Med Phys* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul 10];40(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24320418/>
344. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Sep 9 [cited 2023 Jul 10];390(10099):1048–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779963/>
345. Marrazzo L, Meattini I, Simontacchi G, Livi L, Pallotta S. Updates on the APBI-IMRT-Florence Trial (NCT02104895) Technique: From the Intensity Modulated Radiation Therapy Trial to the Volumetric Modulated Arc Therapy Clinical Practice. 2023 [cited 2023 Oct 5]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.05.010>
346. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Dec 14 [cited 2023 Jul 10];394(10215):2165–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813635/>

347. Meduri B, Baldissera A, Galeandro M, Donini E, Tolento G, Giacobazzi P, et al. OC-0568: Accelerated PBI VS standard radiotherapy (IRMA trial): interim cosmetic and toxicity results. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2017 May [cited 2023 Jul 10];123:S303. Available from: https://www.researchgate.net/publication/318371427_OC-0568_Accelerated_PBI_VS_standard_radiotherapy_IRMA_trial_interim_cosmetic_and_toxicity_results
348. Vicini F, Cecchini R, White J, Julian T, Arthur D, Rabinovitch R, et al. Abstract GS4-04: Primary results of NSABP B-39/RTOG 0413 (NRG Oncology): A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2025 Apr 2];79(4_Supplement):GS4-04. Available from: [/cancerres/article/79/4_Supplement/GS4-04/638716/Abstract-GS4-04-Primary-results-of-NSABP-B-39-RTOG](https://cancerres/article/79/4_Supplement/GS4-04/638716/Abstract-GS4-04-Primary-results-of-NSABP-B-39-RTOG)
349. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Dec 14 [cited 2023 Jul 10];394(10215):2155–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813636/>
350. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006 Oct;4(10):719–21.
351. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Jul 10];100(2):282–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367477/>
352. Bonin K, McGuffin M, Presutti R, Harth T, Mesci A, Feldman-Stewart D, et al. Breast Cancer Patients' Preferences for Adjuvant Radiotherapy Post Lumpectomy: Whole Breast Irradiation vs. Partial Breast Irradiation-Single Institutional Study. *J Cancer Educ* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Jul 10];33(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976434/>
353. Hoopes DJ, Kaziska D, Chapin P, Weed D, Smith BD, Hale ER, et al. Patient preferences and physician practice patterns regarding breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2023 Jul 10];82(2):674–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277106/>
354. Meattini I. SABCS 2019: Partial breast irradiation may be as effective as whole breast irradiation in preventing recurrence in patients with early breast cancer - ecancer [Internet]. [cited 2025 Apr 2]. Available from: <https://ecancer.org/en/news/17065-sabcs-2019-partial-breast-irradiation-may-be-as-effective-as-whole-breast-irradiation-in-preventing-recurrence-in-patients-with-early-breast-cancer>
355. Bentzen SM, Yarnold JR. Reports of unexpected late side-effects of accelerated partial breast irradiation – radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Jul 7 [cited 2023 Aug 30];77(4):969. Available from: [/pmc/articles/PMC2905781/](https://pmc/articles/PMC2905781/)
356. Thomsen MS, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Møller M, et al. Volume matters: Breast induration is associated with irradiated breast volume in the Danish Breast Cancer Group phase III randomized Partial Breast Irradiation trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 10];177:231–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36265685/>

357. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Mar 23 [cited 2023 Nov 27];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28335784/>
358. Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, et al. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Nov 27];123(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391871/>
359. Crivellari D, Spazzapan S, Puglisi F, Fratino L, Scalone S, Veronesi A. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Jan 1;73(1):92–8.
360. Meattini I, Poortmans PMP, Marrazzo L, Desideri I, Brain E, Hamaker M, et al. Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged ≥ 70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598 - EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient reported outcome measures. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jul 10];12(2):182–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739355/>
361. Mee T, Kirkby NF, Defourny NN, Kirkby KJ, Burnet NG. The use of radiotherapy, surgery and chemotherapy in the curative treatment of cancer: results from the FORTY (Favourable Outcomes from RadioTherapY) project. *Br J Radiol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Apr 2];96(1152). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37807934/>
362. Grubbé EH. Priority in the Therapeutic Use of X-rays. *Radiology*. 1933 Aug;21(2):156–62.
363. Tsang MWK. Stereotactic body radiotherapy: current strategies and future development. *J Thorac Dis* [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 2];8(Suppl 6):S517–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606082/>
364. Macià i Garau M. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Rep Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Apr 2];22(2):86–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490978/>
365. Lubas MJ, Kumar SS. The Combined Use of SBRT and Immunotherapy—a Literature Review. *Curr Oncol Rep*. 2020 Dec 1;22(12).