

МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ
РАДНЕ ГРУПЕ ЗА ИЗРАДУ НАЦИОНАЛНИХ
РАДИОТЕРАПИЈСКИХ ПРОТОКОЛА ЗА ЛЕЧЕЊЕ
МАЛИГНОМА



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

НАЦИОНАЛНИ РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ ЗА ЛЕЧЕЊЕ МАЛИГНОМА

УРЕДНИК:
ПРОФ. ДР ВЕСНА ПЛЕШИНАЦ КАРАПАНЦИЋ

Београд, 2022



ДРУГИ ПРОЈЕКАТ
РАЗВОЈА
ЗДРАВСТВА
СРБИЈЕ

МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

**РАДНЕ ГРУПЕ ЗА ИЗРАДУ НАЦИОНАЛНИХ
РАДИОТЕРАПИЈСКИХ ПРОТОКОЛА ЗА ЛЕЧЕЊЕ МАЛИГНОМА**

**НАЦИОНАЛНИ РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ
ЗА ЛЕЧЕЊЕ МАЛИГНОМА**

Уредник:

Проф. др Весна Плешинац Карапанџић

Београд, 2022.

Израда Националних радиотерапијских протокола за лечење малигнома подржана је у оквиру реализације „Другог пројекта развоја здравства Србије” Министарства здравља Републике Србије. Протоколе су сачиниле радне групе за израду националних радиотерапијских протокола за лечење малигнома.

НАЦИОНАЛНИ РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ ЗА ЛЕЧЕЊЕ МАЛИГНОМА

Издавач:

Министарство здравља Републике Србије
„Други пројекат развоја здравства Србије”

Радне групе за израду националних радиотерапијских протокола за лечење малигнома

Уредник:

Проф. др Весна Плешинац Карапанџић

Рецензенти:

Проф. др Јовица Шапоњски
Проф. др Ференц Вицко

Лектор:

Др sc. Тамара Груден

Техничка припрема:

Драгица Рапајић

Штампарија:

Amulette d.o.o

Тираж:

120

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

616-006-085.849.1(083.1)

615.849(083.1)

НАЦИОНАЛНИ радиотерапијски протоколи за лечење малигнома / Радне групе за израду националних радиотерапијских протокола за лечење малигнома ; уредник Весна Плешинац Карапанџић. - Београд : Министарство здравља Републике Србије "Други пројекат развоја здравства Србије", 2022 (Београд :

Amulette). - [16], 320 стр. : илустр. ; 30 cm

Тираж 120. - Стр. [9]: Предговор / Златибор Лончар. - Библиографија уз сваки протокол.

ISBN 978-86-82424-01-7

а) Тумори - Радиотерапија - Упутства б) Радиотерапија - Упутства

COBISS.SR-ID 75187209

Аутори

Доц. др sc. med. Татјана Арсенијевић, супспецијалиста онкологије,
Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за онкологију и радиологију
Србије, Клиника за радиотерапију

Асист. др Марко Бојовић,
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Институт за онкологију Војводине,
Клиника за радиолошку терапију

Др Татјана Бошковић,
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Служба за радиотерапију

Др Снежана Бошњаковић,
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Др Катарина Бранковић,
Универзитетски клинички центар Ниш, Клиника за онкологију

Др Сања Васиљев,
Институт за онкологију Војводине, Клиника за радиолошку терапију

Мр sc. med. др Љиљана Васић,
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Др Вукач Вујанац,
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радиотерапију

Др Весна Димитријевић,
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Др sc. med. Игор Ђан,
Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за неурохирургију, Одељење
радиохирургије, Икс нож

Др Бранислав Ђуран,
Институт за онкологију Војводине, Клиника за радиолошку терапију

Асист. др sc. med. Оливера Иванов,
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Институт за онкологију Војводине,
Клиника за радиолошку терапију

Др Славиша Јанчић,
Универзитетски клинички центар Ниш, Клиника за онкологију

Прим. др Наташа Јовановић Корда, супспецијалиста онкологије,
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радиотерапију

Потп. др sc. med. Дејан Јовановић,
Војномедицинска академија Београд, Одељење радиотерапије

Др Иван Копривица,
Институт за онкологију Војводине, Клиника за радиолошку терапију

Др sc. med. Мирослав Латиновић,
Институт за онкологију Војводине, Клиника за радиолошку терапију

Асист. др Јелена Личина,

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Институт за онкологију Војводине,
Клиника за радиолошку терапију

Др Саша Љубенковић,

Универзитетски клинички центар Ниш, Клиника за онкологију

Др Младен Маринковић,

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радиотерапију

Др Данијела Мијушковић Јанковић,

Војномедицинска академија Београд, Одељење радиотерапије

Др Оливера Милорадовић,

Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Др Никола Милошевић,

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радиотерапију

Др Душан Митић,

Универзитетски клинички центар Ниш, Клиника за онкологију

Др sc. med. Милана Митрић Ашковић,

Институт за онкологију Војводине, Клиника за радиолошку терапију

Др Јасмина Михајловић,

Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Прим. др sc. med. Јасмина Младеновић,

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радиотерапију

Др Небојша Николић,

Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Др Надежда Павловић,

Војномедицинска академија Београд, Одељење радиотерапије

Др Ана Петровић,

Универзитетски клинички центар Ниш

Др Нина Петровић,

Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Проф. др Весна Плешинац Карапанцић,

Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за онкологију и радиологију
Србије, Клиника за радиотерапију

Др Владан Поповић,

Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Др Иван Почек,

Универзитетски клинички центар Ниш, Клиника за онкологију

Др Александар Ранковић,

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радиотерапију

**Доц. др sc. med. Сузана Рундић Стојановић, виши научни сарадник,
супспецијалиста онкологије,**

Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за онкологију и радиологију
Србије, Клиника за радиотерапију

Др Наташа Симоновић,

Универзитетски клинички центар Ниш, Клиника за онкологију

**Прим. др sc. med. Весна Станковић, научни сарадник, супспецијалиста
онкологије,**

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радиотерапију

Др Зоран Станчић,

Институт за онкологију Војводине, Клиника за радиолошку терапију

Др Александар Степановић,

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радиотерапију

Др Душанка Тешановић,

Институт за онкологију Војводине, Клиника за радиолошку терапију

Др Далибор Толић,

Здравствени центар Кладово, Служба онкологије

Асист. др sc. med. Александар Томашевић, супспецијалиста онкологије,

Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за онкологију и радиологију
Србије, Клиника за радиотерапију

Др Ивана Томић,

Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Др Тамара Ћулибрк,

Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Служба за радиотерапију

Др Оливера Увалић,

Здравствени центар Кладово, Служба онкологије

Др Ана Шолкотовић,

Здравствени центар Кладово, Служба онкологије

Предговор

Инциденција оболевања од карцинома широм света расте, превасходно због глобалног старења популације. Радиотерапија, као један од најстаријих модалитета мултидисциплинарног лечења у онкологији, користи се код око 45–60% свих онколошких пацијената, било у куративном, било у палијативном приступу.

У циљу унапређења квалитета и ефикасности здравствене заштите, Министарство здравља је у оквиру „Другог пројекта развоја здравства Србије” и поткомпоненте „Унапређење менаџмента малигних болести” спровело бројне активности усмерене на повећање доступности и квалитета лечења канцера зрачном терапијом у специјализованим онколошким центрима, кроз набавку и инсталацију линеарних акцелератора.

Током 2018. године, на основу смерница које је дефинисало радно тело сачињено од представника свих радиотерапијских центара, набављено је и инсталирано шест линеарних акцелератора најновије технологије: у Институту за онкологију и радиологију Србије (три апарата), Универзитетском клиничком центру (УКЦ) Ниш, УКЦ Крагујевац и Здравственом центру Кладово (по један апарат). Током 2020–2021. године два апарата инсталирана су у Институту за онкологију Војводине, а у току је инсталација додатних апарата у Институту за онкологију и радиологију Србије, као и у УКЦ Ниш и УКЦ Крагујевац, чиме је постигнута значајна ревитализација радиотерапије Србије.

Набавка најмодернијих линеарних акцелератора омогућила је прелазак на нове, најсавременије радиотерапијске модалитете лечења и третман онколошких пацијената у Србији на нивоу светских радиотерапијских стандарда.

Поред наведеног, спроведене су активности усмерене на израду националних радиотерапијских протокола и умрежавање радиотерапијских центара у Србији у циљу обезбеђивања квалитетнијих и брже доступних радиотерапијских услуга, унапређења безбедности пацијената, као и лакше комуникације и приступачније едукације свих профила стручњака у радиотерапијском тиму.

Стручни тимови, састављени од представника свих девет радиотерапијских центара у Србији, израдили су нове, јединствене протоколе у области радиотерапије, засноване на међународним водичима добре клиничке праксе. У складу с тим, током циклуса онлајн састанака, радијациони онколози израдили су националне радиотерапијске протоколе за 16 најчешћих малигних обољења, радиотерапијски техничари развили су 10 протокола за своју област рада, а медицински физичари припремили су протоколе за контролу и обезбеђење квалитета у зонама јонизујућег зрачења (радиотерапија, нуклеарна медицина и радиолошка дијагностика).

Модерно организована радиотерапија, прописана и примењена у складу са протоколима, која омогућава персонализован приступ лечењу пацијената, повезана је са бољим исходима третмана и квалитетнијим животом пацијената, а омогућава и евалуацију резултата лечења.

Стално планско развијање радиотерапијске инфраструктуре и континуирана едукација кадра омогућиће и у будућности оптималан третман за све онколошке пацијенте у Србији.

Београд, 5.7.2022.

Министар здравља Републике Србије

Др Златибор Лончар



Уводна реч уредника

Опремање свих радиотерапијских центара у Србији, током временског периода 2018–2022. године у оквиру подкомпоненте „Унапређење менаџмента малигнух болести” пројекта „Другог пројекта развоја здравства Србије” Министарства здравља, омогућило је имплементацију и коришћење свих савремених радиотерапијских техника у лечењу малигнома које се користе и у свету. Овај значајан технолошки помак у лечењу онколошких пацијената јонизујућим зрачењем довео је до квалитетнијег лечења са аспекта излечења, смањења компликација лечења, као и до коришћења модалитета лечења у радиотерапијским центрима Србије сходно светским стандардима.

Имплементацију напредних техника пратила је едукација радиотерапијског кадра, посебно младог, кроз похађање професионалних школа (ESTRO), учествовање на стручним европским и светским конгресима и кроз посете радиотерапијским центрима специјализованим за напредне технике зрачења.

Из претходно наведених аспеката пројекта проистекло је формирање савремених националних Протокола за лечење радиотерапијом најчесталијих малигнома (дојка, плућа, гинеколошка регија...) намењених осавремењавању рада радијационих онколога, Протокола из домена позиционирања, имобилизације, верификације намењених радиотерапијским техничарима и Протокола за медицинске физичаре са аспекта обезбеђивања контроле квалитета у радиотерапији и нуклеарној медицини. У изради ових протокола учествовали су, у оквиру радних група, реномирани стручњаци свих радиотерапијских профила и центара Србије и наставни кадар медицинских факултета.

Протоколи за радијационе онкологе садрже јединствена упутства, процедуре и индикације за оптимално коришћење савремених техника (узимајући у обзир специфичности и опремљеност сваког центра) ради постизања најбољих ефеката лечења пацијента, уз максимално искоришћење расположивих радиотерапијских ресурса и најбољи *cost benefit* за здравствени систем.

Будуће коришћење националних протокола ће унапредити квалитет радиотерапијског лечења са аспекта радијационог онколога, радиотерапијског техничара и медицинског физичара на нивоу целе земље, уз уједначеност примењених напредних техника и модалитета лечења у свим центрима.

Радиотерапијски центри су такође опремљени и телекомуникационом техником – системом са циљем адекватне, брзе и квалитетне консултације између радиотерапијских центара са аспекта примењених техника лечења и брзог збрињавања пацијената у случају комплексних радиотерапијских приступа у третману. Овај битан део пројекта ће омогућити и квалитетнију и континуирану едукацију свих профила здравствених радника кроз размену искуства и знања између радиотерапијских центара.

Целокупност свих наведених фаза пројекта довела је до јачања професионалних организација радијационих онколога, техничара и медицинских физичара, а тиме и свести о неопходности сталног даљег развоја и подизања нивоа радиотерапије у Србији.

Посебну захвалност упућујемо Министарству здравља, Влади Републике Србије и тиму пројекта за „Унапређење менаџмента малигнух болести” на пруженој подршци, помоћи и сјајној координацији током претходних година рада на модернизацији и унапређењу радиотерапије у Србији.

Београд, 8.3.2022.

Проф. др Весна Плешинац Карапанџић

Рецензија

Радијациона онкологија је у последњих десетак година имала фантастично брз развој, како код нас тако и у светским размерама. Захваљујући Министарству здравља, које нам је својом материјалном подршком омогућило имплементацију и коришћење савремених уређаја и радиотерапијских техника у лечењу малигнома који се користе и у свету, задржали смо корак с тим истим светом. Овај значајан технолошки помак у лечењу онколошких пацијената јонизујућим зрачењем довео је до квалитетнијег лечења са аспекта излечења, смањења компликација лечења, као и до коришћења модалитета лечења у радиотерапијским центрима Србије према светским стандардима.

Овај савремени протокол свакако ће допринети квалитету и сигурности у раду наших лекара, посебно приликом примене све комплекснијих техника зрачења у лечењу онколошких пацијената у Србији, у складу с најсавременијим препорукама и стандардима заступљеним у свету.

Београд, 10.8.2022.

Проф. др Јовица Шапоњски

Рецензија

Дата тема је актуелна, јасно и прецизно формулисана у сваком појединачном протоколу на врло систематичан начин. Обухваћена литература је релевантна са адекватним бројем актуелних референци, методологија и дизајн су одговарајући, језички стил је адекватан, слике и табеле су одговарајућег формата.

Протоколи су потпуно и јасно изложени изванредно прегледно. Табеларни приказ омогућава лако праћење протокола. Основни документ је добро подељен на појединачне теме који су врло темељно обрађене. Посебне целине се односе на рад радиотерапеута, физичара и радиолошких техничара као делове јединственог тима у пружању услуга пацијентима, којима је зрачна терапија неопходна у лечењу њихове болести. Засебни протоколи су довољно детаљни, лако пратљиви и неопходни, с обзиром да се све више узима у обзир сигурност пацијената која подразумева и поштеду околних органа а са испорукем довољне дозе. Физичарима су неопходни јер су све комплексније зоне које треба зрачити, али су и апарати све компликованији и све прецизнији тако да је директни рад техничара све захтевнији. Овакви протоколи омогућавају пре свега сигурност како у примени адекватне терапије тако и у планирању и спровођењу исте, уз све већи комфор пацијента и краће време трајања самих третмана са очувањем квалитета живота.

Овакав документ је од великог значаја на националном нивоу у сврху изједначавања клиничке праксе на целој територији Републике Србије, пре свега у односу на добробит пацијената. Потреба за њим се огледа у светлу интензивног развоја технологије, апарата који се користе у радиотерапији и радијационе онкологије као науке и медицинске специјализације.

Нови Сад, 25.8.2022.

Проф. др Ференц Вицко, хирург-онколог

Национални радиотерапијски протоколи за лечење малигнома

Садржај

I	Радиотерапијски протокол за туморе централног нервног система	1
Ia	Радиотерапијски протокол за високоградусни глиом	3
Iб	Радиотерапијски протокол за нискоградусни глиом	17
Iв	Радиотерапијски протокол за адултни медулобластом	27
Iг	Радиотерапијски протокол за интракранијални и спинални епендимом	41
II	Радиотерапијски протокол за малигне туморе главе и врата	55
III	Радиотерапијски протокол за малигне туморе дојке	89
IV	Радиотерапијски протокол за карциноме плућа	113
V	Радиотерапијски протокол за тимом	143
VI	Радиотерапијски протокол за малигни мезотелиом плућа	157
VII	Радиотерапијски протокол за карцином грлића материце	169
VIII	Радиотерапијски протокол за карцином тела материце	199
IX	Радиотерапијски протокол за малигне туморе мокраћне бешике	229
X	Радиотерапијски протокол за карцином простате	245
XI	Радиотерапијски протокол за карцином једњака и једњачно-желудачног прелаза ..	271
XII	Радиотерапијски протокол за карцином ректума	285
XIII	Радиотерапијски протокол за карцином аналног канала	305

I

РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА ТУМОРЕ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

- Ia Радиотерапијски протокол за високоградусни глиом
- Iб Радиотерапијски протокол за нискоградусни глиом
- Iв Радиотерапијски протокол за адултни медулобластом
- Iг Радиотерапијски протокол за интракранијални и спинални епендимом

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Јелена Личина

Чланови Радне групе:

Татјана Арсенијевић

Марко Бојовић

Снежана Бошњаковић

Душан Митић

Милана Митрић-Ашковић

Надежда Павловић

Наташа Симоновић

Александар Степановић

Далибор Толић

Ивана Томић

Оливера Увалић

Ана Шолкотовић

Ia

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
ВИСОКОГРАДУСНИ ГЛИОМ**

**Адјувантна
радиотерапија**

Индикације:

Анапластични олигодендроглиом (АО), анапластични олигоастроцитом (АОА),* анапластични астроцитом (АА), анапластични глиоми који обухватају мешане АОА, АА, АО и друге ретке анапластичне глиоме, глиобластома (IDH – *wild type*, IDH мутиран и *Glioblastoma* NOS WHO гр. IV)

* **Класификација тумора CNS-а SZO** из 2016. године је избрисала категорију олигоастроцитома, мада се појам „анапластични олигоастроцитом, NOS” може користити код:

- Пацијената са мешаном хистологијом када нису доступна молекуларна испитивања којима би се одредила класификација (олигодендроглиом или астроцитом) или код
- Ретких примера код којих тумор има регионе са хистолошким карактеристикама олигоастроцитома са 1p19q – коделецијом и одвојене регионе са хистолошким карактеристикама астроцитома без 1p19q – коделеције (NCCN 2021).

Анапластични олигодендроглиом (са 1p19q – коделецијом):

- Стандардна RT + адјувантна хемиотерапија по PCV протоколу
- Стандардна RT уз конкомитантну или адјувантну HT темозоломидом**
- Стандардна RT и адјувантна HT темозоломидом**

**Анапластични астроцитом, анапластични олигоастроцитом,
NOS:**

- Стандардна RT + адјувантна хемиотерапија по PCV протоколу или BCNU или CCNU
- Стандардна RT и адјувантна HT темозоломидом*
- Стандардна RT уз конкомитантну или адјувантну HT темозоломидом*

Анапласични глиоми са лошим перформанс статусом (KPS < 60, ECOG ≥ 3)

- Темозоломид** (уколико има могућности за проверу MGMT статуса)
- RT (хипофракционисана – преферирано или стандардна) или
- Темозоломид** (MGMT позитивни) или
- Палијативна нега

Глиобластома:

- Пацијенти до 70 година и добар KPS (≥ 60), ECOG ≤ 2 : стандардна RT уз конкомитантни темозоломид и адјувантни темозоломид
- Пацијенти до 70 година и лош KPS (< 60), ECOG ≥ 3 : хипофракционисана RT (преферирано) \pm конкомитантни темозоломид или адјувантни темозоломид или само темозоломид или палијативна нега (одлуку о увођењу темозоломида донети на основу MGMT статуса, уколико има могућности за ову анализу)
- Пацијенти изнад 70 година и добар KPS (≥ 60), ECOG ≤ 2 : стандардна RT уз конкомитантни темозоломид и адјувантни темозоломид
- Пацијенти изнад 70 година и лош KPS (< 60), ECOG ≥ 3 : хипофракционисана RT или само темозоломид или палијативна нега

*****Рекурентна болест (високоградусни глиоми):**

- Уколико је могућа ресекција, након хирургије третман избора је НТ
- Може се размотрити реирадијација

Код лошег перформанс статуса, палијативна нега

**Дефинитивна
радиотерапија**

**Индикације: високоградусни глиоми након стереотаксичне
биопсије**

- Уколико је начињена само стереотаксична биопсија тумора, индикована је RT уз конкомитантни и адјувантни темозоломид

**Хемиотерапијски
протоколи**

- **Темозоломид** се у конкомитантном режиму даје 75 mg/m²/дан, 42 дана
- **Темозоломид** у адјувантном режиму се даје у 6 циклуса на 28 дана:
 - I серија: 150 mg/m²/дан, 5 дана
 - II–VI серија: 200 mg/m²/дан, 5 дана
- **PCV протокол** у адјувантној терапији код високоградусних глиома (на 4–6 недеља годину дана – 6 циклуса):

	Време давања	Доза
<i>Lomustine (CCNU) per os</i>	D1	110 mg/m ²
<i>Procarbazine per os</i>	D8–D21	60 mg/m ²
<i>Vincristine i. v.</i>	D8 и D29	1,4 mg/m ² (max. укупна доза 2 mg)

**Неопходне претраге
пре индиковања
радиотерапије
високоградусних
глиома**

- Патохистолошки налаз оперативног препарата
- Пре и/или постоперативни MRI/CT ендокранијума
- Преглед неуролога и неурохирурга
- KKS, биохемијске анализе
- Перформанс статус
- Тежина, висина пацијента
- Уколико се на постоперативном MRI ендокранијума радиографски верификује рест/рецидив тумора, померање MSS, хидроцефалус, компресија на критичне структуре, обавезан је преглед неурохирурга пре планирања/почетка RT

- Код анапластичног плеоморфног ксантоастроцитома и код патохистолошке форме глиобластома са примитивном неуронском компонентом пожељно/потребно је урадити и MRI кичменог стуба пре почетка RT, због ризика за краниоспиналном дисеминацијом
- Оптимални период за почетак постоперативне радиотерапије је 3–6 недеља након хируршког лечења (EANO 3–5)

Информисани пристанак

Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

Технике радиотерапије

3D конформална IMRT/VMAT/(RapidArc) радиотерапија

- Позиција пацијента: супинација
- Иммобилизација: *base plate*, одговарајући подметач за главу, мала термопластична маска за главу, руке поред тела, фиксатор за колена

Имиџинг за планирање радиотерапије

СТ симулација

- Пацијент се поставља у одговарајући положај уз примену средстава за имобилизацију
- Три референтне тачке постављене на термопластичној масци, у нивоу пресека ласера
- СТ пресеци на 2–3 mm
- СТ пресеци се стандардно врше од врха лобање до доње ивице C2 (C4) пршљена

СТ преглед са i. v. контрастом

- Опционо се може иницијално начинити нативни СТ (за контурисање и планирање), а затим контрастни у сврху фузије са нативним снимцима

Неопходно је да пацијент приложи налазе (CD-ове) преоперативног MRI ендокранијума и MRI ендокранијума, начињене 4 недеље након операције (у сврху фузије слике са СТ-ом за планирање)

**Контурисање
циљних волумена за
3D конформалну
IMRT/VMAT/
(RapidArc) RT**

Општи принципи:

- Волумени које је потребно дефинисати су: GTV, CTV, PTV и OAR
- Делинеација волумена се врши на основу фузије слике са постоперативним налазом MRI ендокранијума (T1W постконтрастна, MPRAGE 1 mm, T2W, FLAIR, DWI секвенца). Обавезно размотрити и преоперативни налаз MRI

Једнофазни режим (преферирано):

- **GTV:** обухвата ресекциону шупљину плус резидуални тумор који се приказује као регија повишеног интензитета сигнала на T1W постконтрастној секвенци (обавезно се пореди са преоперативним MRI и са постоперативним DWI како би се искључила евентуално постоперативна инфакција или глиоза)
- **CTV:** GTV + 2 cm
- **CTV** се обавезно коригује према природним баријерама (кост – 0 mm, *falx* – 5 mm, *tentorium cerebelli* – 5 mm, коморе – 5 mm, оптички путеви/оптичка хијазма – 0 mm, мождано стабло – 0 mm)
- У **CTV** се укључује и зона перитуморског едема који се приказује као зона повишеног IS на T2/FLAIR секвенцама. Препорука је да се користи регион абнормалности на FLAIR секвенци
- **PTV:** CTV + 3–5 mm

Двофазни режим (опционо):

Фаза I:

- **GTV1:** ресекциона шупљина плус резидуални тумор који се приказује као регија повишеног интензитета сигнала на T1W постконтрастној секвенци плус зона перитуморског едема који се приказује као зона повишеног IS на T2/FLAIR секвенцама
- **CTV1:** GTV + 2 cm (уколико нема перитуморског едема додаје се маргина од 2,5 cm)

- **PTV1:** CTV+ 3–5 mm

Фаза II:

- **GTV2:** ресекциона шупљина плус резидуални тумор који се приказује као регија повишеног интензитета сигнала на T1W постконтрастној секвенци
- **CTV2:** GTV2 + 2 cm
- **PTV2:** CTV2 + 3–5 mm

**Дозе и
фракционисање
Стандардни режим**

Једнофазни режим (преферирано):

Глиобластома WHO гр. IV

- TD на PTV је 60 Gy/30 фракција

Остали високоградусни глиом (у зависности од прогностичких фактора)

- TD на PTV је 60 Gy/30 фракција или 59,4/33 фракција

Глиоматоза

- TD на PTV је 54 Gy/30 фракција

**Хипофракционисани
режим
(код лошег
перформанс статуса
или старијих
пацијената)**

Двофазни режим (опционо):

Фаза I: до 46 Gy/23 фракције (45–50,4 Gy са 1,8 Gy/дан, опционо)

Фаза II: 14 Gy/7 фракција *boost* (9–14,4 Gy са 1,8 Gy/дан, опционо)

- 40,05 Gy/15 фракција
 - 34 Gy/10 фракција
-

Органи од ризика	
Мозак	Цео мозак
Мождано стабло	Од форамен магнума до тачке где оптички пут пролази латерално од мезенцефалона (ова граница је произвољна, али лака за дефинисање и обезбеђује доследност). Треба обухватити квадригеминалну (текталну) плочу
Оптичка хијазма	Налази изнад и иза предњих клиноидних наставка и пружа се уназад изнад <i>sellae turcicae</i> . Предњи и задњи кракови би требало да буду дугачки око 5 mm, како би укључили почетке оптичких нерава напред и оптичких путева позади. Некада може да буде само на 1 слајсу, с обзиром да је дебљине око 3 mm у кранио-каудалној димензији. Често се лакше идентификује на короналном пресеку
Очи	Контурише се цео спољашњи обим јабучице тако да укључи склеру и корнеу. Макула се налази насупрот ленса
Очна сочива	Обично се лако идентификују на СТ-у. С обзиром да се катаракта лако лечи, дозни лимит никада не сме да угрожава дозу на РТВ
Оптички нерви	Од задње стране очне јабучице до оптичке хијазме, пролазећи кроз оптички канал улазе у лобању испред и испод предњег клиноидног наставка. Контурише се на СТ коштаном прозору. Проверити контуре на сагиталном пресеку, како бисмо се уверили да нисмо контурисали екстраокуларне мишиће

Релативни органи од ризика	
Хипокампус	<p>Обавезна делинеација уз фузију са MR T1W секвенцом. Не контурише се цео хипокампус, већ углавном субгрануларна зона. Са контурама се креће од сиве материје хипокампа медијално од темпоралног рога латералне мождане коморе и иде се навише контуришући сиву масу, према репу који се налази испред и медијално од атријума латералне коморе, а латерално од латералне ивице квадригеминалне цистерне. Контура хипокампа се завршава у тачки где се T1 хипоинтензна структура више не граничи са атријумом латералне коморе</p> <p>Контуришу се засебно (леви и десни) и обавезно се додаје 3–5 mm до PRV</p> <p>Може се делинеирати само контралатерални хипокамп како се не би компромитовала дозна дистрибуција</p>
Кохлеа	<p>Налази се одмах испред латералног аспекта унутрашњег слушног канала. Најлакше се идентификује на СТ коштаном прозору као мале шупљине у кости димензија 4–6 mm. Контуришу се на 3 слајса, у супротном би биле премале за дозну калкулацију</p>
Сузна жлезда	<p>Понекада их је тешко (или немогуће) идентификовати. Леже на горњем латералном аспекту очне јабучице, са доњим полом на екватору јабучице увијајући се нагоре за око 30 степени (лево 2–3 h, десно 9–11 h). Леже антериорно (на коронали) од екватора јабучице. Дозни лимит не би требало користити тако да угрози дозу на PTV</p>
Хипофиза	<p>Налази се у <i>sella turcica</i> са оптичком хијазмом која лежи изнад и испред сталка. С обзиром да се хипопитуитаризам лако лечи, дозни лимит никада не сме да угрожава дозу на PTV</p>
Толерабилне дозе на органе од ризика	
Мождано стабло	<p>$D \leq 54 \text{ Gy}$</p> <p>1–10 cc < 59 Gy</p>
Оптичка хијазма	<p>$D_{\text{near-max}} \leq 55 \text{ Gy}$ 0,03 cc</p>
Кохлеа	<p>Идеално да је на једној страни $D_{\text{mean}} < 45 \text{ Gy}$</p> <p>$D_{\text{max}} < 45 \text{ Gy}$ (губитак слуха)</p> <p>Ипсилатерално може $D_{\text{max}} < 60$, $D_{\text{mean}} < 32 \text{ Gy}$ (<i>tinitus</i>)</p>

Очи	<i>Macula</i> < 45 Gy
Сузна жлезда	Dmax < 40 Gy (35 Gy) V20 < 25% Dmean ≤ 25 Gy
Очна сочива	Идеално < 6 Gy <i>max.</i> 10 Gy
Оптички нерви	Dnear-max ≤ 55 Gy 0,03 cc
Хипофиза	Dmax < 50 Gy Dmean < 40 Gy
Хипокампус	Dmax ≤ 16 Gy Dmax ≤ 9 Gy V100% Dmean < 12 Gy D40% ≤ 7,3 Gy
Кожа	Dnear-max ≤ 25 Gy 0,03 cc
Мозак	V60 ≤ 3 cc Dmean < 40 Gy Глиоматоза ≤ 44 Gy

Аранжман поља се бира од стране медицинског физичара како би се обезбедила прописана покривеност дозом циљног волумена уз поштовање толерантних доза органа у ризику

- Један изоцентар
- Енергија: 6 MV

Дозни захтеви:

- Стандардно фракционисање:
- PTV варијације униформности (ICRU 83)
- *Median dose* (D 50%): 100–103% планиране дозе
- Dmax (D 0%): < 115% планиране дозе
- *Near-min dose* (D 98%): ≥ 90–95%
- *Near-max dose* (D 2%): ≤ 107%

Одобравање радиотерапијског плана:

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљног волумена дозом, а дозе на органе од ризика у толерантним границама (анализа дозно-волуменског хистограма – DVH)

Верификација позиције:

- Верификација позиције пацијента врши се поређењем актуелне позиције пацијента, снимком добијеним на линеарном акцелератору (MV – мегаволтажни или опционо KV – киловолтажни) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом на 1, 2. и 3. фракцији радиотерапије, а затим минимум једном недељно
- Верификација VMAT/IMRT третмана се врши опционо СВСТ порталима (посебно ако је маргина од CTV-а до PTV-а мања од 5 mm)
- Учесталост верификације позиције порталима се прописује на основу комплексности плана зрачења и маргине која је додата до PTV-а (уколико је маргина ≤ 3 mm, портали се раде свакодневно)
- У случају значајног одступања позиције пацијента, потребно је репланирање

Праћење пацијента у току радиотерапије

Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса

- Контрола ККС, \checkmark UK, електролита, биохемијских параметара једном недељно
 - Консултација неуролога по потреби
-

**Праћење пацијента
након радиотерапије**

- MRI мозга 4–8 недеља након RT, а затим на сваких 2–4 месеца прве 3 године, а затим на сваких 3–6 месеци надаље
 - Контроле неуролога и неурохирурга
 - MRI је златни стандард за праћење тумора мозга
 - СТ мозга (са и без контраста) се може применити у праћењу пацијената код који се MR не може урадити (клаустрофобија, метални импланти инкопатибилни са магнетним пољем)
 - MR спектроскопија анализира метаболите унутар тумора и нормалног ткива и може бити корисна код разликовања тумора и радијационе некрозе, као и код одређивања градуса тумора или евалуације одговора на терапију
 - MR перфузија мери прокрвљеност тумора и може бити корисна код дефинисања градуса тумора или разликовања тумора и радијационе некрозе
-

I6

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
НИСКОГРАДУСНИ ГЛИОМ**

**Адјувантна
радиотерапија**

Индикације – нискоградусни глиоми: пилоцитични астроцитом WHO гр. I, субепендимални гигантоцелуларни астроцитом WHO гр. I, плеоморфни ксантоастроцитом WHO гр. II, дифузни астроцитом IDH-мутирани WHO гр. II, олигодендроглиом IDH-мутирани са 1p/19q коделецијом WHO гр. II

Пилоцитични астроцитом, плеоморфни ксантоастроцитом, ганглиоглиом:

- Након инкомплетне ресекције може се размотрити RT само ако се региструје сигнификантан пораст заосталог тумора или значајна неуролошка симптоматологија
- У супротном праћење

Градус II инфилтративни супратенторијални астроцитом и олигодендроглиом

- Код „високог ризика”: старији од 40 година, начињена субтотална ресекција тумора
- Други високоризични фактори који се могу узети у обзир су величина тумора (> 5 cm), неуролошки дефицит и присуство 1p19q коделеција, IDH *wild type*, MGMT, CIMP у патохистолошком налазу
- Након RT адјувантна PCV хемиотерапија (6 серија)
- У случају фактора „ниског ризика”: млађи од 40 година и тоталне ресекције тумора – праћење

Рецидив или прогресија нискоградусних глиома код претходно неиранираних пацијената

- Након хирургије
- Након RT адјувантна PCV хемиотерапија (6 серија)

Рекурентна болест или прогресија након претходне ирадијације:

- Може се размотрити реирадијација
- Уколико је могућа ресекција, након хирургије третман избора је НТ, а код *low-risk* болести може се размотрити праћење
- Код лошег перформанс статуса палијативна нега

Дефинитивна радиотерапија	<p>Индикације: нискоградусни глиом након стереотаксичне биопсије</p> <ul style="list-style-type: none"> Уколико је начињена само стереотаксична биопсија тумора, индикована је RT уз адјувантну PCV хемиотерапију (6 циклуса) 												
Палијативна радиотерапија	Процена у односу на опште стање и неуролошки статус пацијента (ECOG, Карнофски перформанс статус)												
Хемиотерапија	PCV протокол у адјувантној терапији након зрачне терапије (6 циклуса на 28 дана):												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Време давања</th> <th>Доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Lomustine (CCNU) per os</i></td> <td>D1</td> <td>110 mg/m²</td> </tr> <tr> <td><i>Procarbazine per os</i></td> <td>D8–D21</td> <td>60 mg/m²</td> </tr> <tr> <td><i>Vincristine i. v.</i></td> <td>D8 и D29</td> <td>1,4 mg/m² (<i>max.</i> укупна доза 2 mg)</td> </tr> </tbody> </table>		Време давања	Доза	<i>Lomustine (CCNU) per os</i>	D1	110 mg/m ²	<i>Procarbazine per os</i>	D8–D21	60 mg/m ²	<i>Vincristine i. v.</i>	D8 и D29	1,4 mg/m ² (<i>max.</i> укупна доза 2 mg)
	Време давања	Доза											
<i>Lomustine (CCNU) per os</i>	D1	110 mg/m ²											
<i>Procarbazine per os</i>	D8–D21	60 mg/m ²											
<i>Vincristine i. v.</i>	D8 и D29	1,4 mg/m ² (<i>max.</i> укупна доза 2 mg)											
Неопходне претраге пре индиковања радиотерапије нискоградусних глиома	<ul style="list-style-type: none"> Патохистолошки налаз оперативног препарата Пре и/или постоперативни MRI/CT ендокранијума Преглед неуролога и неурохирурга ККС, биохемијске анализе Перформанс статус Тежина, висина пацијента <p>Оптимални период за почетак постоперативне радиотерапије је 3–6 недеља након хируршког лечења (EANO 3–5)</p>												
Информисани пристанак	Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.												

Технике радиотерапије	3D конформална IMRT/VMAT (<i>RapidArc</i>) радиотерапија Позиција пацијента: супинација <ul style="list-style-type: none"> • Иммобилизација: <i>base plate</i>, одговарајући подметач за главу, мала термопластична маска за главу, руке поред тела, фиксатор за колена
Имиџинг за планирање радиотерапије	СТ симулација <ul style="list-style-type: none"> • Пацијент се поставља у одговарајући положај уз примену средстава за имобилизацију • Три референтне тачке постављене на термопластичној масци, у нивоу пресека ласера • СТ пресеци на 2–3 mm • СТ пресеци се стандардно врше од врха лобање до доње ивице C2 (C4) пршљена • СТ преглед са и i. v. контрастом • Опционо се може иницијално начинити нативни СТ (за контурисање и планирање), а затим контрастни у сврху фузије са нативним снимцима <p>Неопходно је да пацијент приложи налазе (CD-ове) преоперативног MRI ендокранијума и MRI ендокранијума, начињене 4 недеље након операције (у сврху фузије слике са СТ-ом за планирање)</p>
Контурисање циљних волумена за 3D конформалну IMRT/VMAT (<i>RapidArc</i>) RT	Општи принципи: <ul style="list-style-type: none"> • Волумени које је потребно дефинисати су: GTV, CTV, PTV и OAR • Делинеација волумена се врши на основу фузије слике са постоперативним налазом MRI ендокранијума (T2W или FLAIR секвенца). Обавезно размотрити и преоперативни налаз MRI • GTV: контурише се на основу T2 или FLAIR абнормалности, тако да се обавезно укључи постоперативна шупљина и/или резидуални тумор (хиподензне зоне на СТ-у за планирање)

- **CTV:** GTV + 1–1,5
- **CTV:** се обавезно коригује према природним баријерама (кост, *falx*, тенторијум), уколико не постоје знаци инфилтрације истих
- **PTV:** CTV + 3–5 mm

Дозе и

фракционисање

TD на PTV је 54 Gy/30 фракција (преферирано)

Опционо: 50,4 Gy/28 фракција

Органи од ризика	
Мозак	Цео мозак
Мождано стабло	Од форамен магнума до тачке где оптички пут пролази латерално од мезенцефалона (ова граница је произвољна, али лака за дефинисање и обезбеђује доследност). Треба обухватити квадригеминалну (текталну) плочу
Оптичка хијазма	Налази се изнад и иза предњих клиноидних наставка и пружа се уназад изнад <i>sellae turcicae</i> . Предњи и задњи кракови би требало да буду дугачки око 5 mm, како би укључили почетке оптичких нерава напред и оптичких путева позади. Некада може да буде само на 1 слајсу, с обзиром да је дебљине око 3 mm у кранио-каудалној димензији. Често се лакше идентификује на короналном пресеку
Очи	Контурише се цео спољашњи обим јабучице тако да укључи склеру и корнеу. Макула се налази насупрот ленса
Очна сочива	Обично се лако идентификују на СТ-у. С обзиром да се катаракта лако лечи, дозни лимит никада не сме да угрожава дозу на PTV
Оптички нерви	Од задње стране очне јабучице до оптичке хијазме, пролазећи кроз оптички канал улазе у лобању испред и испод предњег клиноидног наставка. Контурише се на СТ коштаном прозору. Проверити контуре на сагиталном пресеку како бисмо се уверили да нисмо контурисали екстраокуларне мишиће

Релативни органи од ризика	
Хипокампус	<p>Обавезна делинеација уз фузију са MR T1W секвенцом. Не контурише се цео хипокампус, већ углавном субгрануларна зона. Са контурама се креће од сиве материје хипокампа медијално од темпоралног рога латералне мождане коморе и иде се навише контуришући сиву масу, према репу који се налази испред и медијално од атријума латералне коморе, а латерално од латералне ивице квадригеминалне цистерне. Контура хипокампа се завршава у тачки где се T1 хипоинтензна структура више не граничи са атријумом латералне коморе</p> <p>Контуришу се засебно (леви и десни) и обавезно се додаје 3–5 mm до PRV</p>
Кохлеа	<p>Налази се одмах испред латералног аспекта унутрашњег слушног канала. Најлакше се идентификују на СТ коштаном прозору као мале шупљине у кости димензија 4–6 mm. Контуришу се на 3 слајса, у супротном би биле премале за дозну калкулацију</p>
Сузна жлезда	<p>Понекада их је тешко (или немогуће) идентификовати. Леже на горњем латералном аспекту очне јабучице, са доњим полом на екватору јабучице увијајући се нагоре за око 30 степени (лево 2–3 h, десно 9–11 h). Леже антериорно (на коронали) од екватора јабучице. Дозни лимит не би требало користити тако да угрози дозу на PTV</p>
Хипофиза	<p>Налази се у <i>sella turcica</i> са оптичком хијазмом која лежи изнад и испред сталка. С обзиром да се хипопитуитаризам лако лечи, дозни лимит никада не сме да угрожава дозу на PTV</p>

Толерабилне дозе на органе од ризика	
Мождано стабло	$D \leq 54 \text{ Gy}$ $1-10 \text{ cc} < 59 \text{ Gy}$
Оптичка хијазма	$D_{\text{near-max}} \leq 55 \text{ Gy}$ 0,03 cc
Кохлеа	Идеално да је на једној страни $D_{\text{mean}} < 45 \text{ Gy}$ $D_{\text{max}} < 45 \text{ Gy}$ (губитак слуха), $D_{\text{mean}} < 32 \text{ Gy}$ (<i>tinnitus</i>)
Очи	<i>Macula</i> $< 45 \text{ Gy}$
Сузна жлезда	$D_{\text{max}} < 40 \text{ Gy}$ (35 Gy) $V_{20} < 25\%$ $D_{\text{mean}} \leq 25 \text{ Gy}$
Очна сочива	Идеално $< 6 \text{ Gy}$ <i>max.</i> 10 Gy
Оптички нерви	$D_{\text{near-max.}} \leq 55 \text{ Gy}$ 0,03 cc
Хипофиза	$D_{\text{max}} < 50 \text{ Gy}$ $D_{\text{mean}} < 40 \text{ Gy}$
Хипокампус	$D_{\text{max}} \leq 16 \text{ Gy}$ $D_{\text{max}} \leq 9 \text{ Gy}$ $V_{100\%}$ $D_{\text{mean}} < 12 \text{ Gy}$ $D_{40\%} \leq 7,3 \text{ Gy}$
Кожа	$D_{\text{near-max}} \leq 25 \text{ Gy}$ 0,03 cc
Мозак	$V_{60} \leq 3 \text{ cc}$ $D_{\text{mean}} < 40 \text{ Gy}$

Аранжман поља се бира од стране медицинског физичара како би се обезбедила прописана покривеност дозом циљног волумена уз поштовање толерантних доза органа у ризику

- Један изоцентар
- Енергија: 6 MV

Дозни захтеви:

- PTV варијације униформности (ICRU 83)
- *Median dose* (D 50%): 100–103% планиране дозе
- Dmax (D 0%) < 115% планиране дозе
- *Near-min dose* (D 98%): ≥ 90 –95%
- *Near-max dose* (D 2%): ≤ 107 %

Одобравање радиотерапијског плана:

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљног волумена дозом, а дозе на органе од ризика у толерантним границама (анализа дозно-волуменског хистограма – DVH)

Верификација позиције:

Верификација позиције пацијента врши се поређењем актуелне позиције пацијента, снимком добијеним на линеарном акцелератору (MV – мегаволтажни или опционо KV – киловолтажни) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом на 1, 2. и 3. фракцији радиотерапије, а затим минимум једном недељно

- Верификација VMAT/IMRT третмана се врши опционо СВСТ порталима (посебно ако је маргина од CTV-а до PTV-а мања од 5 mm)
- Учесталост верификације позиције порталима се прописује на основу комплексности плана зрачења и маргине која је додата до PTV-а (уколико је маргина ≤ 3 mm, портали се раде свакодневно)

У случају значајног одступања позиције пацијента, потребно је репланирање

Праћење пацијента у току радиотерапије

- Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса
- Контрола ККС, ŠUK, електролита, биохемијских параметара једном недељно
- Консултација неуролога по потреби

Праћење пацијента након радиотерапије

- MRI на сваких 3–6 месеци првих 3–5 година, а затим једном годишње
 - Контроле неуролога и неурохирурга по потреби
 - MRI је златни стандард за праћење тумора мозга
 - СТ мозга (са и без контраста) се може применити у праћењу пацијената код којих се MR не може урадити (клаустрофобија, метални импланти инкопатибилни са магнетним пољем)
 - MR спектроскопија анализира метаболите унутар тумора и нормалног ткива и може бити корисна код разликовања тумора и радијационе некрозе, као и код одређивања градуса тумора или евалуације одговора на терапију
 - MR перфузија мери прокрвљеност тумора и може бити корисна код дефинисања градуса тумора или разликовања тумора и радијационе некрозе
-

Ів

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ
ЗА АДУЛТНИ МЕДУЛОБЛАСТОМ**

Индикације за радиотерапију

Индикације: медулобластоми са стандардним ризиком за рецидив, медулобластоми са високим ризиком за рецидив, рецидивантна болест

Packer-ова класификација из 1999. године разликује две групе медулобластома:

- **Стандардни ризик за рецидив:** резидуални тумор након операције мањи од 1,5 cm², нема метастаза, класична или дезмопластична патохистологија
- Висок ризик за рецидив: сви остали

Према WHO класификацији тумора CNS-а, ревидираној 2016. године, у стејџинг медулобластома се уводе и молекуларни маркери, па разликујемо 4 подгрупе:

	WNT-активирани	SHH-активирани	Група 3	Група 4
Експресија гена и генетика	WNT <i>signaling</i> CTNNB1 мутација	SHH <i>signaling</i> : PTCH11/SMO/SUFU mut GLI2 amp TP53 mut MYCN amp	MYC amp SMARCA4 mut OTX2 amp GFI I Enhancer Активација	MYCN amp CDK6 amp
Демографија	Деца > одрасли Ретко код беба	Бебе и одрасли	Бебе > деца Одрасли – ретко Мушки пол – чешће	Деца Може и код беба и одраслих Мушки пол – чешће
	Веома добра	Бебе: добра Остали: средња	Веома лоша	Средња Одрасли: лоша
Хистологија	Класична	Десмопластична/нодуларна	Класична Крупноћелијски/анапластични	Класична
Ризик од метастазирања	Низак	Низак	Висок	Висок

Chang staging систем за медулобластOME:	
T1	Тумор < 3 cm
T2	Тумор > 3 cm
T3a	Тумор > 3 cm са екстензијом у <i>Sylvius</i> -ов акведукт или <i>Luschka</i> форамен
T3b	Тумор > 3 cm са недвосмисленим ширењем у мождано стабло
T4	Тумор > 3 cm са ширењем горе кроз <i>Sylvius</i> -ов канал или доле кроз форамен магнум (изван задње лобањске јаме)
M0	Не постоје докази о постојању субарахноидалних или хематогених метастаза
M1	Туморске ћелије су нађене у цереброспиналној течности
M2	Интракранијални тумор изван примарног исходишта (видљиво нодуларно расејање у церебелум, церебрални субарахноидални простор или трећу или четврту мождану комору)
M3	Видљиво нодуларно расејање у спинални субарахноидални простор
M4	Метастазе изван цереброспиналног аксиса
EANO-EURACAN стратификује медулобластOME према патохистолошким и молекуларним карактеристикама, такође, у две групе: стандардни и висок ризик	

МедулобластOME са стандардним ризиком за рецидив

(краниоспинална ирадијација стандардном дозом или краниоспинална ирадијација редукованом дозом уз хемиопотенцијацију праћена адјувантном хемиотерапијом)

- **Медулобластом након тоталне ресекције** (MRI мозга и кичме без метастаза, ликвор негативан на присуство малигних ћелија)

- Медулобластом након субтоталне ресекције када је волумен резидуалне болести мали – постконтрастна лезија мања од 1,5 cm²
- Медулобластом класичне или дезмопластичне патохистологије
- **EANO-EURACAN:** WNT-активирани и SHH-активирани TP53wt, M0, M1

Медулобластоми са високим ризиком за рецидив

(краниоспинална ирадијација уз хемиопотенцијацију праћена адјувантном хемиотерапијом)

- **Нересектабилни тумори или медулобластоми** након субтоталне ресекције када је резидуални волумен тумора већи од 1,5 cm²
- Крупноћелијски/анапластични медулобластом
- EANO-EURACAN: Група 3, Група 4, SHH-активирани TP53 мутант, M2, M3, M4

Рецидивантна болест: не постоји стандардизован приступ

- **Реоперацију** размотрити само ако је могућа комплетна ресекција (локализовани рецидив) или у палијативне сврхе (олакшавање симптоматологије, нпр. декомпресија протока ликвора)
- **Реирадијација** се може размотрити када се ради о локалном рецидиву, у зависности од DVH претходне ирадијације размотрити фокалну радиотерапију
- **Хемиотерапија**, размотрити код дисеминоване рецидивантне болести
- **Симптоматско-супортивна терапија**, дисеминована болест, лош перформанс статус

Хемиотерапија

- Хемиопотенцијација: винцристин у недељном режиму
 - Адјувантна хемиотерапија: *Cisplatin*, *Cyclophosphamid* (lomustin) и *Vincristin*
-

Неопходне претраге пре индиковања радиотерапије	<ul style="list-style-type: none"> • Патохистолошки налаз оперативног препарата • Пре и постоперативни (најбоље унутар 48 h после операције) MRI ендокранијума • MR преглед кичме (2–3 недеље након операције) • Цитолошка анализа ликвора (лумбална пункција) – након начињеног MRI кичме (минимум 2–3 недеље након операције) • Преглед неуролога, неурохирурга • KKS, биохемијске анализе • Перформанс статус • Тежина, висина пацијента • СТ преглед врата, грудног коша, абдомена или мале карлице у случају сумње на расејање болести изван неуроаксиса
Информисани пристанак	<p>Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.</p>
Технике радиотерапије	<p>3D конформална IMRT/VMAT/(RapidArc) радиотерапија</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позиција пацијента код краниоспиналне RT: пронација/супинација • Иммобилизација: <i>base plate</i> јастук пронатор или друга адекватна подлошка за главу за положај супинације, мала маска за главу, велики вакуум јастук, руке поред тела, фиксатор за колена
Имиџинг за планирање радиотерапије	<p>СТ симулација</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацијент се поставља у одговарајући положај уз примену средстава за имобилизацију. • Три референтне тачке постављене на термопластичној масци, у нивоу пресека ласера • Код краниоспиналне RT репери се постављају на још два нивоа тела (у пределу ТН и L кичме) и на вакуум јастуку

-
- СТ пресеци на 2–5 mm
 - СТ пресеци се, стандардно, за краниоспиналну ирадијацију врше од врха лобање до доње ивице кокцигеалне кости
 - СТ преглед са i. v. контрастом
 - Опционо СТ преглед се може начинити и без контраста, али је тада обавезна фузија са MRI ендокранијума
 - Опционо се може иницијално начинити нативни СТ (за контурисање и планирање), а затим контрастни у сврху фузије са нативним снимцима

Неопходно је да пацијент приложи налазе (CD-ове) преоперативног MRI ендокранијума и MRI ендокранијума и кичме, начињене након операције. У делинеацији циљних волумена препоручује се фузија са постоперативним MR ради што прецизнијег обележавања, посебно структура базе лобање (форамена) и дуралних омотача кранијалних живаца (када терапијска позиција пацијента то дозвољава)

**Контурисање
циљних волумена за
3D конформалну
IMRT/VMAT/
(Rapid Arc) RT**

Општи принципи:

- Волумени које је потребно дефинисати су: CTV, PTV и OAR

Краниоспинална ирадијација:

Препоруке за делинеацију CTV и PTV код CSI

CTV *csi*:

- **CTV *cranial*:** цео ендокранијум до 0,5 cm инферионо од форамен магнума + дурални омотачи кранијалних живаца (крибриформна плоча са најмање 0,5 cm инферионо од ње; сфеноидни део оптичког канала, хипоглосални канал; горња орбитална фисура; *foramen rotundum, ovale* и *jugulare*; унутрашњи ушни канал
- **CTV *spinal*:** наставља се на CTV_{cranial} и обухвата целу текалну врећу са интервертебралним просторима тако да латерално обухвати коренове спиналних живаца, доњу границу одређује доња ивица текалне вреће уз додатан 1 cm инфериорно (најчешће доња ивица S2)

CTV boost: boost на задњу лобањску јаму – обавезно обухватити менингеалне омотаче целе задње лобањске јаме

PTV csi: CTV *cranial* + 3–5 mm + CTV *spinal* + 5–8 mm

PTV boost: CTV *boost* + 3–5 mm

Региони од интереса које треба укључити у CTV <i>cranial</i> код краниоспиналне ирадијације		
Форамени и канали базе лобање	Кранијални живац (живци)	Анатомски опис
Крибриформна плоча	<i>N. olfactorius</i> (I)	Крибриформна плоча је танка хоризонтална плоча етмоидне кости која је латерално ограничена вертикалним ламелама
Оптички канал (сфеноидни део)	<i>N. opticus</i> (II)	Оптички канал је смештен у малом крилу сфеноидне кости, суперомедијално од форамена орбиталис супериора
<i>Fissura orbitalis superior</i>	<i>N. oculomotorius</i> (III), <i>n. trochlearis</i> (IV), прва грана <i>n. trigemina</i> (V1 – <i>n. ophthalmicus</i>), <i>n. abducens</i> (VI)	<i>Fissura orbitalis superior</i> је смештена између великог и малог крила сфеноидне кости
<i>Foramen rotundum</i>	Друга грана <i>n. trigemina</i> (V2 – <i>n. maxilaris</i>)	<i>Foramen rotundum</i> је смештен у великом крилу сфеноидне кости; суперо-латерално од птеригоиднеог канала и постеро-инфериомедијално од фисуре <i>orbitalis superior</i>
<i>Foramen ovale</i>	Трећа грана <i>n. trigemina</i> (V3 – <i>n. mandibularis</i>)	<i>Foramen ovale</i> се налази у великом крилу сфеноидне кости; постеро-латерално од форамен ротундума
<i>Meatus acusticus internus</i>	<i>N. facialis</i> (VII) и <i>n. vestibulocochlearis</i> (VIII)	<i>Meatus acusticus internus</i> се налази у петрозном делу темпоралне кости; антеро-супериорно од <i>foramen jugulare</i>

<i>Foramen jugulare</i>	<i>N. glossopharyngeus</i> (IX), <i>n. vagus</i> (X) и <i>n. accesorius</i> (XI)	Југуларни форамен је смештен суперо-латерално од форамен магнума и инфериорно од <i>canalis caroticus</i> -а
<i>Canalis hypoglossus</i>	<i>N. hypoglossus</i>	Хипоглосални канал је смештен у окципиталном кондилу; инферо-медијално од југуларног форамена
* Делинеација форамена се врши у коштаном прозору		
** Оптички нерв се контурише у прозору <i>W: 350, L: 40</i>		

**Дозе и
фракционисање**

Краниоспинална ирадијација:

Медулобластоми са стандардним ризиком за рецидив:

Стандардна доза:

- **PTV *csi*:** преферирана TD 36 Gy са 1,8 Gy/дан, а може 30–36 Gy
- **PTV *boost*:** до 54–55,8 Gy са 1,8 Gy/дан

Редукована доза:

- **PTV *csi*:** TD 23,4 Gy са 1,8 Gy/дан
- **PTV *boost*:** до 54–55,8 Gy са 1,8 Gy/дан

Медулобластоми са високим ризиком за рецидив: RT + HT

- 36 Gy са 1,8 Gy/дан краниоспинално поље
- *Boost* на задњу лобањску јаму до 54–55,8 Gy са 1,8 Gy/дан

Органи од ризика	
Мозак	Цео мозак
Мождано стабло	Од форамен магнума до тачке где оптички пут пролази латерално од мезенцефалона (ова граница је произвољна, али лака за дефинисање и обезбеђује доследност). Треба обухватити квадригеминалну (текталну) плочу
Оптичка хијазма	Налази се изнад и иза предњих клиноидних наставка и пружа се уназад изнад <i>sellae turcicae</i> . Предњи и задњи кракови би требало да буду дугачки око 5 mm, како би укључили почетке оптичких нерава напред и оптичких путева позади. Некада може да буде само на 1 слајсу, с обзиром да је дебљине око 3 mm у кранио-каудалној димензији. Често се лакше идентификује на короналном пресеку
Очи	Контурише се цео спољашњи обим јабучице тако да укључи склеру и корнеу. Макула се налази насупрот ленса
Очна сочива	Обично се лако идентификују на СТ-у. С обзиром да се катаракта лако лечи, дозни лимит никада не сме да угрожава дозу на РТВ
Оптички нерви	Од задње стране очне јабучице до оптичке хијазме, пролазећи кроз оптички канал улазе у лобању испред и испод предњег клиноидног наставка. Контурише се на СТ коштаном прозору. Проверити контуре на сагиталном пресеку како бисмо се уверили да нисмо контурисали екстраокуларне мишиће
Паротидна жлезда	Лева и десна
Плућа Срце Бубрези Јетра Једњак Штитаста жлезда	Контуришу се код краниоспиналне ирадијације

Релативни органи од ризика	
Хипокампус	<p>Обавезна делинеација уз фузију са MR T1W секвенцом. Не контурише се цео хипокампус, већ углавном субгрануларна зона. Са контурама се креће од сиве материје хипокампа медијално од темпоралног рога латералне мождане коморе и иде се навише контуришући сиву масу, према репу који се налази испред и медијално од атријума латералне коморе, а латерално од латералне ивице квадригеминалне цистерне. Контура хипокампа се завршава у тачки где се T1 хипоинтензна структура више не граничи са атријумом латералне коморе</p> <p>Контуришу се засебно (леви и десни) и обавезно се додаје 3–5 mm до PRV</p>
Кохлеа	<p>Налази се одмах испред латералног аспекта унутрашњег слушног канала. Најлакше се идентификује на СТ коштаном прозору као мала шупљина у кости димензија 4–6 mm. Контуришу се на 3 слајса, у супротном би биле премале за дозну калкулацију</p>
Сузна жлезда	<p>Понекада их је тешко (или немогуће) идентификовати. Леже на горњем латералном аспекту очне јабучице, са доњим полом на екватору јабучице увијајући се нагоре за око 30 степени (лево– 2–3 h, десно 9–11 h). Леже антериорно (на коронали) од екватора јабучице. Дозни лимит не би требало користити тако да угрози дозу на PTV</p>
Хипофиза	<p>Налази се у <i>sellae turcica</i> са оптичком хијазмом која лежи изнад и испред сталка. С обзиром да се хипопитуитаризам лако лечи, дозни лимит никада не сме да угрожава дозу на PTV</p>
Толерабилне дозе на органе од ризика	
Мождано стабло	<p>$D \leq 54 \text{ Gy}$ $1-10 \text{ cc} < 59 \text{ Gy}$</p>
Оптичка хијазма	<p>$D_{\text{near-max}} \leq 55 \text{ Gy}$ 0,03 cc</p>
Кохлеа	<p>Идеално да је на једној страни $\text{mean} < 45 \text{ Gy}$ $D_{\text{max}} < 45 \text{ Gy}$ (губитак слуха), $D_{\text{mean}} < 32 \text{ Gy}$ (<i>tinitus</i>)</p>
Очи	<p><i>Macula</i> $< 45 \text{ Gy}$</p>

Сузна жлезда	Dmax < 40 Gy (35 Gy) V20 < 25% Dmean ≤ 25 Gy
Очна сочива	Идеално < 6 Gy <i>max.</i> 10 Gy
Оптички нерви	Dnear-max ≤ 55 Gy 0,03 cc
Хипофиза	Dmax < 50 Gy Dmean < 40 Gy
Хипокампус	Dmax ≤ 16 Gy Dmax ≤ 9 Gy V100% Dmean < 12 Gy D40% ≤ 7,3 Gy
Кожа	Dnear-max ≤ 25 Gy 0,03 cc
Мозак	V60 ≤ 3 cc
Паротидна жлезда	Dmean < 20 Gy (унилатерално) Dmean < 25 Gy (билатерално)
Плућа	V20 ≤ 30% (цео орган)
Срце	Dmean < 26 Gy V30 < 46%
Бубрези	Dmean < 15–18 Gy (билатерално)
Јетра	Dmean < 30–32 Gy (<i>classic</i> RILD, цео орган)
Једњак	Dmean < 34 Gy V35 < 50% V50 < 40%
Штитаста жлезда	Dmean < 40 Gy
Мозак	V60 ≤ 3 cc Dmean < 40 Gy

Аранжман поља се бира од стране медицинског физичара како би се обезбедила прописана покривеност дозом циљног волумена уз поштовање толерантних доза органа у ризику

- Код краниоспиналне ирадијације 3 изоцентра
- Енергија: 6 MV

Дозни захтеви:

- PTV варијације униформности (ICRU 83)
- *Median dose* (D50%): 100–103% планиране дозе
- Dmax (D0%): < 115% планиране дозе
- *Near-min dose* (D98%): ≥ 90 –95%
- *Near-max dose* (D2%): ≤ 107 %

Одобравање радиотерапијског плана:

- План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљног волумена дозом, а дозе на органе од ризика у толерантним границама (анализа дозно-волуменског хистограма – DVH)

Верификација позиције:

- Верификација позиције пацијента врши се поређењем актуелне позиције пацијента, снимком добијеним на линеарном акцелератору (KV – киловолтажни или опционо MV – мегаволтажни) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом на 1, 2. и 3. фракцији радиотерапије, а затим минимум једном недељно
- Верификација VMAT/IMRT третмана се врши СВСТ порталима (посебно ако је маргина од CTV-а до PTV-а мања од 5 mm)
- Учесталост верификације позиције порталима се прописује на основу комплексности плана зрачења и маргине која је додата до PTV-а (уколико је маргина ≤ 3 mm, портали се раде свакодневно, код краниоспиналне ирадијације пожељно је радити портале свакодневно)
- У случају значајног одступања позиције пацијента, потребно је репланирање

Праћење пацијента у току радиотерапије

- Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковане паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса
- Контрола ККС, ШУК, електролита, биохемијских параметара једном недељно
- Консултација неуролога по потреби

Праћење пацијента након радиотерапије

- MRI (мозга или кичме у зависности од примарне локализације) на сваких 3–4 месеца прве године, затим сваких 4–6 месеци наредне 2 године, па на 6–12 месеци наредних 5–10 година, а након тога у складу са клиничким интересом
 - Хитан MR мозга или кичме се ради уколико се појави изненадно настала симптоматологија
 - Контроле неуролога и неурохирурга по потреби
 - СТ преглед врата, грудног коша, абдомена или мале карлице у случају сумње на расејање болести изван неуроаксиса
 - MRI је златни стандард за праћење тумора мозга и кичме
 - СТ мозга и кичме (са и без контраста) се може применити у праћењу пацијената код којих се MR не може урадити (клаустрофобија, метални импланти инкопатибилни са магнетним пољем)
 - MR спектроскопија анализира метаболите унутар тумора и нормалног ткива и може бити корисна код разликовања тумора и радијационе некрозе код праћења, као и код одређивања градуса тумора или евалуације одговора на терапију
 - MR перфузија мери прокрвљеност тумора и може бити корисна код дефинисања градуса тумора или разликовања тумора и радијационе некрозе
-

Іг

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
ИНТРАКРАНИЈАЛНИ И СПИНАЛНИ ЕПЕНДИМОМ**

**Индикације за
радиотерапију**

**Индикације: епендимом GII, анапластични епендимом GIII,
рецидивантна болест**

- **Епендимом GII** након тоталне ресекције (MRI кичме без метастаза, ликвор негативан) –праћење/RT (размотрити RT код инфратенторијалних епендимома)
- **Епендимом GII** након биопсије или субтоталне ресекције (MRI кичме без метастаза, ликвор негативан) – стандардна RT
- **Епендимом GII** након тоталне ресекције, биопсије или субтоталне ресекције, уколико постоје докази о постојању метастаза (MRI мозга, кичме или позитиван ликвор) – краниоспинална RT
- **Анапластични епендимом GIII** након тоталне ресекције, биопсије или субтоталне ресекције (MRI кичме без метастаза, ликвор негативан) – стандардна RT
- **Анапластични епендимом GIII** након тоталне ресекције, биопсије или субтоталне ресекције, уколико постоје докази о постојању метастаза (MRI мозга, кичме или позитиван ликвор) – краниоспинална RT
- **Рецидивантна болест** код претходно неирадираних пацијената након тоталне или субтоталне ресекције (ликвор негативан) – стандардна RT
- **Рецидивантна болест** код претходно неирадираних пацијената након субтоталне ресекције, уколико постоје докази о постојању метастаза (MRI мозга, кичме или позитиван ликвор) – краниоспинална RT
- **Рецидивантна болест** код претходно ирадираних пацијената након тоталне или субтоталне ресекције (ликвор негативан) – реирадијација или НТ
- **Рецидивантна болест** код претходно ирадираних пацијената након субтоталне ресекције, уколико постоје докази о постојању метастаза (MRI мозга, кичме или позитиван ликвор) – НТ или палијативна нега, размотрити стандардну RT/SRS/SRT уколико је могућа

- **Локални рецидив** код претходно неирадираних пацијената када ресекција није могућа – стандардна RT
- **Рецидивантна болест** код претходно неирадираних пацијената када ресекција није могућа, уколико постоје докази о постојању метастаза (MRI мозга, кичме или позитиван ликвор) – краниоспинална RT
- **Локални рецидив** код претходно ирадираних пацијената када ресекција није могућа – реирадијација – стандардна RT/SRS/SRT или HT
- **Рецидивантна болест** код претходно ирадираних пацијената када ресекција није могућа, уколико постоје докази о постојању метастаза (MRI мозга, кичме или позитиван ликвор) – HT или палијативна нега, размотрити стандардну RT/SRS/SRT уколико је могућа

Хемиотерапија

Хемиотерапија се може индиковати код рецидивантне болести према горе наведеним критеријумима код пацијената који су рефракторни на радиотерапију

Хемиотерапијски режими:

- На бази платине (цисплатин, карбоплатин)
- Етопозид
- Ломустин или цармустин

Неопходне претраге пре индиковања радиотерапије

- Патохистолошки налаз оперативног препарата
- Пре и постоперативни MRI ендокранијума
- MR преглед кичме (минимум 2–3 недеље од завршеног хируршког лечења)
- Цитолошка анализа ликвора (лумбална пункција) – (минимум 2–3 недеље од завршеног хируршког лечења)
- Преглед неуролога, неурохирурга
- KKS, биохемијске анализе

- Перформанс статус
- Тежина, висина пацијента

Оптимальни период за почетак постоперативне радиотерапије је 4–6 недеља након хируршког лечења

**Информисани
пристанак**

Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

**Технике
радиотерапије**

**3D конформална радиотерапија IMRT/VMAT/(RapidArc)
радиотерапија**

- Позиција пацијента код стандардне RT: супинација
- Иммобилизација: *base plate*, одговарајући подметач за главу, мала термопластична маска за главу, руке поред тела, фиксатор за колена
- Позиција пацијента код краниоспиналне RT: пронација/супинација
- Иммобилизација: *base plate*, јастук пронатор или друга адекватна подлошка за главу за положај супинације, мала маска за главу, велики вакуум јастук, руке поред тела, фиксатор за колена

**Имиџинг за
планирање
радиотерапије**

СТ симулација

- Пацијент се поставља у одговарајући положај уз примену средстава за имобилизацију
- Три референтне тачке постављене на термопластичној масци, у нивоу пресека ласера
- Код краниоспиналне RT репери се постављају на још два нивоа тела (у пределу ТН и L кичме) и на вакуум јастуку
- СТ пресеци на 2–3 mm
- СТ пресеци се за стандардну RT врше од врха лобање до доње ивице C2 (C4) пршљена

- СТ пресеци се стандардно за краниоспиналну ирадијацију врше од врха лобање до доње ивице кокцигеалне кости
- СТ преглед са i. v. контрастом
- Опционо СТ преглед се може начинити и без контраста, али је тада обавезна фузија са MRI ендокранијума
- Опционо се може иницијално начинити нативни СТ (за контурисање и планирање), а затим контрастни у сврху фузије са нативним снимцима

Неопходно је да пацијент приложи налазе (CD-ове) преоперативног MRI ендокранијума и MRI ендокранијума и кичме, начињене након операције. У делинеацији циљних волумена препоручује се фузија са постоперативним MR ради што прецизнијег обележавања, посебно структура базе лобање (форамена) и дуралних омотача кранијалних живаца (када терапијска позиција пацијента то дозвољава)

**Контурисање
циљних волумена
за 3D конформалну
IMRT/VMAT/
(Rapid Arc) RT**

Општи принципи:

Волумени које је потребно дефинисати су: GTV, CTV, PTV и OAR

Ограничено поље (стандардна RT):

Делинеација волумена се врши на основу фузије слике са пре и постоперативним налазом MRI ендокранијума (T1W постконтрастна и/или T2W, FLAIR секвенца)

- **GTV:** контурише се на основу T1W постконтрастне и/или T2W, FLAIR секвенце на пре и постоперативном MRI – анатомска регија која је одређена преоперативним туморским волуменом плус постоперативним абнормалностима на MRI
- **CTV:** GTV + 1–1,5 cm (G1, G2)/2 cm (G3)
- **PTV:** CTV + 3–5 mm

Краниоспинална ирадијација:

- **GTV:** контурише се на основу T1W постконтрастне и/или T2W, FLAIR секвенце на пре и постоперативном MRI – анатомска регија која је одређена преоперативним туморским волуменом плус постоперативним абнормалностима на MRI

- **CTV *csi*:**
- **CTV *cranial*:** цео ендокранијум до 0,5 cm инферионо од *foramen magnum*-а + дурални омотачи кранијалних живаца (крибриформна плоча са најмање 0,5 cm инферионо од ње; сфеноидни део оптичког канала хипоглосални канал; горња орбитална фисура; *foramen rotundum, ovale* и *jugulare*; унутрашњи ушни канал
- **CTV *spinal*:** наставља се на CTV_{cranial} и обухвата целу текалну врећу са интервертебралним просторима, тако да латерално обухвати коренове спиналних живаца, доњу границу одређује доња ивица текалне вреће уз додатни 1 cm инфериорно (најчешће доња ивица S2)
- **CTV *boost*:** GTV + 1–2 cm
- **PTV *csi*:** CTV *cranial* + 3–5 mm + CTV *spinal* + 5–8 mm
- **PTV *boost*:** CTV *boost* + 3–5 mm

Региони од интереса које треба укључити у CTV <i>cranial</i> код краниоспиналне ирадијације		
Форамени и канали базе лобање	Кранијални живац (живци)	Анатомски опис
Крибриформна плоча	<i>N. olfactorius</i> (I)	Крибриформна плоча је танка хоризонтална плоча етмоидне кости која је латерално ограничена вертикалним ламелама
Оптички канал (сфеноидни део)	<i>N. opticus</i> (II)	Оптички канал је смештен у малом крилу сфеноидне кости, суперомедијално од форамена <i>orbitalis superior</i> -а
<i>Fissura orbitalis superior</i>	<i>N. oculomotorius</i> (III), <i>n. trochlearis</i> (IV), прва <i>grana n. trigeminusa</i> (V1 – <i>n. ophtalmicus</i>), <i>n. abducens</i> (VI)	<i>Fissura orbitalis superior</i> је смештена између великог и малог крила сфеноидне кости

<i>Foramen rotundum</i>	Друга грана <i>n. trigemina</i> (V2 – <i>n. maxilaris</i>)	<i>Foramen rotundum</i> је смештен у великом крилу сфеноидне кости; суперо-латерално од птеригоидног канала и постеро-инферио-медијално од <i>foramen orbitale superior</i>
<i>Foramen ovale</i>	Трећа грана <i>n. trigemina</i> (V3 – <i>n. mandibularis</i>)	<i>Foramen ovale</i> се налази у великом крилу сфеноидне кости; постеро-латерално од <i>foramen rotundum</i> -а
<i>Meatus acusticus internus</i>	<i>N. facialis</i> (VII) и <i>n. vestibulocochlearis</i> (VIII)	<i>Meatus acusticus internus</i> се налази у петрозном делу темпоралне кости; антеро-супериорно од <i>foramen jugulare</i>
<i>Foramen jugulare</i>	<i>N. glossopharyngeus</i> (IX), <i>n. vagus</i> (X) и <i>n. accessorius</i> (XI)	Југуларни форамен је смештен суперо-латерално од <i>foramen magnum</i> -а и инфериорно од <i>canalis caroticus</i> -а
<i>Canalis hypoglossus</i>	<i>N. hypoglossus</i>	Хипоглосални канал је смештен у окципиталном кондилу; инферио-медијално од југуларног форамена
* Делинеација форамена се врши у коштаном прозору		
** Оптички нерв се контурише у прозору W: 350, L: 40		

Дозе и

фракционисање

Ограничено поље (стандардна RT):

Интракранијални епендимомии

- **Градус II** – некомплетна ресекција 54–59,4 Gy
- **Градус III** – 60 Gy/30 фракција (независно од степена ресекције)

Спинални епендимомии

- У случају инкомплетне ресекције код миксопапиларног епендимомии гр. I \geq 50 Gy
- **Градус II** – спинални епендимомии, у случају GTR *watch and wait*
- **Градус II** – некомплетна ресекција, постоперативна RT 45–54 Gy
- **Градус III** – спинални епендимомии, независно од степена ресекције 45–54 Gy

Краниоспинална ирадијација:

- **PTV *csi*:** TD 36 Gy са 1,8 Gy/дан
- **PTV *boost*:**
- *Boost* на спиналне промене: до 45 Gy (за лезије испод *conus medularis*-а до 54–60 Gy)
- *Boost* на интракранијалне лезије: до 54–59,4 Gy са 1,8–2 Gy/дан

Бустирају се све велике интракранијалне метастатске лезије уз поштовање дозних ограничења на критичне органе

Органи од ризика	
Мозак	Цео мозак
Мождано стабло	Од форамен магнума до тачке где оптички пут пролази латерално од мезенцефалона (ова граница је произвољна, али лака за дефинисање и обезбеђује доследност). Треба обухватити квадригеминалну (текталну) плочу
Оптичка хијазма	Налази изнад и иза предњих клиноидних наставка и пружа се уназад изнад <i>sellae turcike</i> . Предњи и задњи кракови би требало да буду дугачки око 5 mm како би укључили почетке оптичких нерава напред и оптичких путева позади. Некада може да буде само на 1 слајсу, с обзиром да је дебљине око 3 mm у кранио-каудалној димензији. Често се лакше идентификује на короналном пресеку
Очи	Контурише се цео спољашњи обим јабучице тако да укључи склеру и корнеу. Макула се налази насупрот ленса
Очна сочива	Обично се лако идентификују на СТ-у. С обзиром да се катаракта лако лечи, дозни лимит никада не сме да угрожава дозу на PTV
Оптички нерви	Од задње стране очне јабучице до оптичке хијазме, пролазећи кроз оптички канал улазе у лобању испред и испод предњег клиноидног наставка. Контурише се на СТ коштаном прозору. Проверити контуре на сагиталном пресеку како бисмо се уверили да нисмо контурисали екстраокуларне мишиће
Паротидна жлезда	Лева и десна

Плућа Срце Бубрези Јетра Једњак Штитаста жлезда	Контуришу се код краниоспиналне ирадијације
Релативни органи од ризика	
Хипокампус	Обавезна делинеација уз фузију са MR T1W секвенцом. Не контурише се цео хипокампус, већ углавном субгрануларна зона. Са контурама се креће од сиве материје хипокампа медијално од темпоралног рога латералне мождане коморе и иде се навише контуришући сиву масу, према репу који се налази испред и медијално од атријума латералне коморе, а латерално од латералне ивице квадригеминалне цистерне. Контура хипокампа се завршава у тачки где се T1 хипоинтензна структура више не граничи са атријумом латералне коморе Контуришу се засебно (леви и десни) и обавезно се додаје 3–5 mm до PRV
Кохлеа	Налази се одмах испред латералног аспекта унутрашњег слушног канала. Најлакше се идентификује на СТ коштаном прозору као мале шупљине у кости димензија 4–6 mm. Контуришу се на 3 слајса, у супротном би биле премале за дозну калкулацију
Сузна жлезда	Понекада их је тешко (или немогуће) идентификовати. Леже на горњем латералном аспекту очне јабучице, са доњим полом на екватору јабучице увијајући се нагоре за око 30 степени (лево 2–3 h, десно 9–11 h). Леже антериорно (на коронали) од екватора јабучице. Дозни лимит не би требало користити тако да угрози дозу на PTV
Хипофиза	Налази се у <i>sella turcica</i> са оптичком хијазмом која лежи изнад и испред сталка. С обзиром да се хипопитуитаризам лако лечи, дозни лимит никада не сме да угрожава дозу на PTV

Толерабилне дозе на органе од ризика	
Мождано стабло	$D \leq 54 \text{ Gy}$ $1-10 \text{ cc} < 59 \text{ Gy}$
Оптичка хијазма	$D_{\text{near-max}} \leq 55 \text{ Gy}$ 0,03 cc
Кохлеа	Идеално да је на једној страни $\text{mean} < 45 \text{ Gy}$ $D_{\text{max}} < 45 \text{ Gy}$ (губитак слуха), $D_{\text{mean}} < 32 \text{ Gy}$ (<i>tinnitus</i>)
Очи	<i>Macula</i> $< 45 \text{ Gy}$
Сузна жлезда	$D_{\text{max}} < 40 \text{ Gy}$ (35 Gy) $V_{20} < 25\%$ $D_{\text{mean}} \leq 25 \text{ Gy}$
Очна сочива	Идеално $< 6 \text{ Gy}$ <i>max.</i> 10 Gy
Оптички нерви	$D_{\text{near-max}} \leq 55 \text{ Gy}$ 0,03 cc
Хипофиза	$D_{\text{max}} < 50 \text{ Gy}$ $D_{\text{mean}} < 40 \text{ Gy}$
Хипокампус	$D_{\text{max}} \leq 16 \text{ Gy}$ $D_{\text{max}} \leq 9 \text{ Gy}$ $V_{100\%}$ $D_{\text{mean}} < 12 \text{ Gy}$ $D_{40\%} \leq 7,3 \text{ Gy}$
Кожа	$D_{\text{near-max}} \leq 25 \text{ Gy}$ 0,03 cc
Паротидна жлезда	$D_{\text{mean}} < 20 \text{ Gy}$ (унилатерално) $D_{\text{mean}} < 25 \text{ Gy}$ (билатерално)
Плућа	$V_{20} \leq 30\%$ (цео орган)
Срце	$D_{\text{mean}} < 26 \text{ Gy}$ $V_{30} < 46\%$
Бубрези	$D_{\text{mean}} < 15-18 \text{ Gy}$ (билатерално)
Јетра	$D_{\text{mean}} < 30-32 \text{ Gy}$ (<i>classic RILD</i> , цео орган)
Једњак	$D_{\text{mean}} < 34 \text{ Gy}$ $V_{35} < 50\%$ $V_{50} < 40\%$

Штитаста жлезда	$D_{\text{mean}} < 40 \text{ Gy}$
Мозак	$V_{60} \leq 3 \text{ cc}$ $D_{\text{mean}} < 40 \text{ Gy}$

Аранжман поља се бира од стране медицинског физичара како би се обезбедила прописана покривеност дозом циљног волумена уз поштовање толерантних доза органа у ризику

- Један изоцентар код стандардне RT, а код краниоспиналне 3 изоцентра
- Енергија: 6 MV

Дозни захтеви:

- PTV варијације униформности (ICRU 83)
- *Median dose* (D 50%): 100–103% планиране дозе
- *D max* (D 0%): < 115% планиране дозе
- *Near-min dose* (D 98%): ≥ 90 –95%
- *Near-max dose* (D 2%): $\leq 107\%$

Одобравање радиотерапијског плана:

- План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљног волумена дозом, а дозе на органе од ризика у толерантним границама (анализа дозно-волуменског хистограма – DVH)

Верификација позиције:

- Верификација позиције пацијента врши се поређењем актуелне позиције пацијента, снимком добијеним на линеарном акцелератору (KV – киловолтажни или опционо MV – мегаволтажни) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом на 1, 2. и 3. фракцији радиотерапије, а затим минимум једном недељно
- Верификација VMAT/IMRT третмана се врши СВСТ порталима (посебно ако је маргина од CTV-а до PTV-а мања од 5 mm)

- Учесталост верификације позиције порталима се прописује на основу комплексности плана зрачења и маргине која је додата до PTV-а (уколико је маргина ≤ 3 mm, портали се раде свакодневно, код краниоспиналне ирадијације пожељно је радити портале свакодневно)

У случају значајног одступања позиције пацијента, потребно је репланирање

Праћење пацијента у току радиотерапије

Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса

- Контрола ККС, ŠUK, електролита, биохемијских параметара једном недељно
- Консултација неуролога и неурохирурга по потреби

Праћење пацијента након радиотерапије

- MRI (мозга или кичме у зависности од примарне локализације) на свака 3–4 месеца прве године, затим сваких 4–6 месеци наредне 2 године, па на 6–12 месеци наредних 5–10 година, а након тога у складу са клиничким интересом
 - Хитан MR мозга или кичме се ради уколико се појави изненадно настала симптоматологија
 - Контроле неуролога по потреби
 - MRI је златни стандард за праћење тумора мозга и кичме
 - СТ мозга и кичме (са и без контраста) се може применити у праћењу пацијената код којих се MR не може урадити (клаустрофобија, метални импланти инкопатибилни са магнетним пољем)
 - MR спектроскопија анализира метаболите унутар тумора и нормалног ткива и може бити корисна код разликовања тумора и радијационе некрозе, као и код одређивања градуса тумора или евалуације одговора на терапију
 - MR перфузија мери прокрвљеност тумора и може бити корисна код дефинисања градуса тумора или разликовања тумора и радијационе некрозе
-

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

II

РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА МАЛИГНЕ ТУМОРЕ ГЛАВЕ И ВРАТА

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Наташа Јовановић Корда

Чланови Радне групе:

Катарина Бранковић

Вукач Вујанац

Весна Димитријевић

Игор Ђан

Бранислав Ђуран

Дејан Јовановић

Мирослав Латиновић

Нина Петровић

Далибор Толић

Локализација тумора	Горњи аеро-дигестивни путеви: <ul style="list-style-type: none"> • Усна дупља • Орофаринкс • Епифаринкс • Хипофаринкс • Ларинкс • Параназални синуси • Саливарне жлезде • Регионални лимфни чворови, нивои врата од I до VI + RP
Радикална радиотерапија	Клинички стадијуми CS I, II/алтернативна хируршком лечењу <ul style="list-style-type: none"> • Клинички стадијуми III, IV <p>Индикације за примену радикалне радиотерапије + конкомитантне хемиотерапије – моно цисплатин – два режима у опцији: тронедељни 100 mg/m² или недељни 40 mg/m²)</p> <p>А. Ресектабилни тумори регије главе и врата у оквиру орган презервације</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клинички стадијум CS III након примене индукционе хемиотерапије (ларинкс презервација) • Конкомитантна примена хемиорадиотерапије код ≤ cN1 <p>Б. Нересектабилни тумори регије главе и врата</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клинички стадијум CS III, IV са иницијално ≥ cN2 статусом лимфних чворова, након неoadјувантне хемиотерапије и постигнутим одговором процењеним као парцијални (PR) или стабилизација болести (SD) у статус ≤ cN2b • Нересектабилни тумори CS III, IV са T3, T4 тумором и статусом лимфних чворова ≤ cN1

- Код недиферентованих назофарингеалних тумора (UCNT) након конкомитантне хемиордиотерапије применити адјувантну хемиотерапију

У случају контраиндикација за примену хемиотерапије, као и сходно индикацијама Фонда за здравствено осигурање (РФЗО), препоручује се примена биопотенцијација са цетухимабом у конкомитантном приступу.

Стереотаксична радиотерапија (SBRT)

- Опционо након спроведене конвенционе радиотерапије IMRT или *RapidArc* техником, у оквиру *boost*-а, код назофарингеалних локализација и инфилтрације базе лобање са неметастатским туморима волумена $\leq 25 \text{ cm}^3$ (опционо $\leq 30 \text{ cm}^3$)
- Тумори локализовани у пределу базе лобање $\leq 25 \text{ cm}^3$

Постоперативна радиотерапија

Индикације за постоперативну радиотерапију

- T1, T2 тумори ларинкса, глотисне регије са позитивним хируршким маргинама (R1)
- T3, T4 тумори са негативним статусом хируршких маргина (R0) и cN0 код којих није начињена хируршка дисекција врата у циљу профилактичке ирадијације врата (pNX)
- Позитивни лимфни чвор/ови врата у дисектату врата (pN+)
- Перинеурална и периваскуларна инвазија

Индикације за постоперативну радиотерапију уз конкомитантну примену хемиотерапије

- Позитивне хируршке маргине pR1 (тумор на линији ресекције или < од 1 mm од линије ресекције)
- Уске хируршке маргине (унутар 1–5 mm од ивице ресекције)
- Екстракапсуларна екстензија захваћеног/их лимфног/их чвора/ова
- Захватање меких ткива врата

Зрачни ретретман	Индикације за зрачни ретретман код локалног релапса
	Пожељно је да слободни интервал буде ≥ 6 месеци, идеално ≥ 2 године од првог радикално спроведеног RT третмана
	Опционо може се применити стереотаксична радиотерапија (SBRT)
	<ul style="list-style-type: none"> • Пацијенти са назофарингеалним рекуретним туморима и волуменом GTV $\leq 25 \text{ cm}^3$ • Пацијенти са рекуретним туморима лоцираним у пределу базе лобање • Код нересектабилних рецидива тумора параназалних синуса, величине до 30 mm у оквиру реирадијације
Палијативна радиотерапија	<ul style="list-style-type: none"> • За локално/локорегионално узнатредовалу болест у циљу ублажавања симптома и побољшања квалитета живота (крварење, бол, опструкција аеро-дигестивног пута) • За удаљене метастазе (кости, ендокранијум)
Стереотаксична (SBRT) палијативна радиотерапија	<ul style="list-style-type: none"> • Пацијенти неподобни за стандардни третман • Код метастаза у плућима, највише 3–5, промера до 40 mm • Код спиналних метастаза иницијално третираних радиотерапијом у оквиру <i>boost</i>-а или ретретмана • Код метастаза у мозгу уколико је стабилна системска болест, без значаја од броја, кумулативни волумен $\leq 15 \text{ ml}$ • Код метастаза у јетри, од 1 (величине $\leq 60 \text{ mm}$) или до 3 метастазе дијаметра $\leq 40 \text{ mm}$
Неопходне претраге пре индиковања радиотерапије регије главе и врата	<ul style="list-style-type: none"> • Перформанс статус • Тежина, висина пацијента и BMI • Клинички и ендоскопски налаз са РН потврђеном дијагнозом код неоперисаних пацијената; оперативни налаз и дефинитивни РН код оперисаних пацијената • СТ/MRI спланхнокранијума и врата уколико је клинички индиковано

- UZ врата
- RTG грудног коша
- UZ абдомена
- Комплетна крвна слика и биохемија (укључујући бубрежне и јетрине параметре, као и електролитни статус)
- Израчунат клиренс креатинина
- Интернистички налаз
- Детаљан преглед и санација зуба од стране стоматолога, које треба завршити пре имобилизације за радиотерапију
- Пре отпочињања радиотерапије неопходан је преглед дијететичара ради планирања исхране у току радиотерапије и препорука за нутритивну хируршку гастростомију или перкутану ендоскопску гастростомију (PEG) уколико губитак може да значајно компромитује примену радиотерапије
- Увек у разматрање треба узети перформанс статус (PS) и стање коморбидитета
- Радикална или постоперативна RT је индикована уколико је PS ≤ 2
- Оптимални период за почетак постоперативне радиотерапије је 6–8 недеља након хируршког лечења
- Оптимални период за почетак радикалне радиотерапије након неoadјувантне хемиотерапије је 4–6 недеља и након оствареног парцијалног одговора

**Информисани
пристанак**

Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

Пре почетка лечења потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном хигијенско-дијететском режиму током зрачног третмана.

Технике радиотерапије

- Интензитет модулисана радиотерапија – IMRT
- *RapidArc/VMAT*
- Стереотаксична радиотерапија SBRT (опционо)
- 3D конформална радиотерапија

Позиција и имобилизација



Имобилизација термопластичном маском за главу, врат и рамена

- Супинација
- Имобилизациона термопластична маска за главу, врат и рамена
- Подметач за главу
- Подметач за колена
- Може да се примени и фиксатор за стопала опционо
- Имобилизација се стандардно врши без зубне протезе
- Код пацијената код којих је урађена тотална ларингектомија, имобилизација се врши без трахеалне каниле
- Код пацијената који носе трахеалну канилу након парцијалне ларингектомије или код иноперабилних пацијената, имобилизација се врши са пластичном или силиконском трахеалном канилом

Имиџинг за планирање радиотерапије



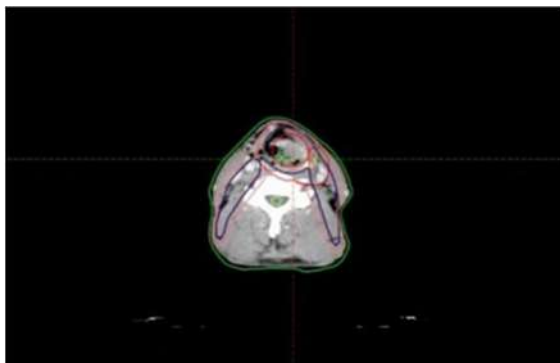
Обележавање позиције изоцентра у СТ симулацији

СТ симулација

- Са применом 60–120 ml i. v. јодног контраста
- СТ пресеци на 2–3 mm
- СТ пресеци се стандардно врше од нивоа базе лобање до нивоа Th2 пршљена. Код кранијалније позиционираних тумора (епифаринкс, параназални синуси) скенирање се врши од крова лобање до нивоа Th2 пршљена

- Обележавање иницијалног изоцентра референтним тачкама маркације (оловни маркери) најчешће се врши у нивоу промоторијума тироидне хрскавице или одговарајућег нивоа врата, уколико је ларинкс оперативно уклоњен
- У зависности од клиничке ситуације, маркери се могу поставити на другим нивоима (ниво корена носа и сл)

Оцртавање циљних волумена



Општи принципи:

- Волумени које је потребно дефинисати су: GTV, CTV, PTV и OAR
- Делинеација волумена се врши на основу клиничког, LMS, оперативног, патохистолошког налаза, као и података добијених на основу спроведених имиџинг претрага: UZ, CT, MRI, PET/CT
- Пожељно је начинити фузију иницијалног дијагностичког прегледа CT/MR/PET CT са терапијским CT-ом
- Оцртавање нивоа цервикалних лимфних чворова се спроводи у зависности од локализације тумора и захваћених лимфонодуса (EORTC, RTOG)

GTV:

- GTV-t тумор (оцртава се на основу клиничког, ендоскопског и имиџинг налаза)
- GTV-n Сви захваћени лимфни чворови (оцртавају се на основу клиничког, UZ и имиџинг налаза)

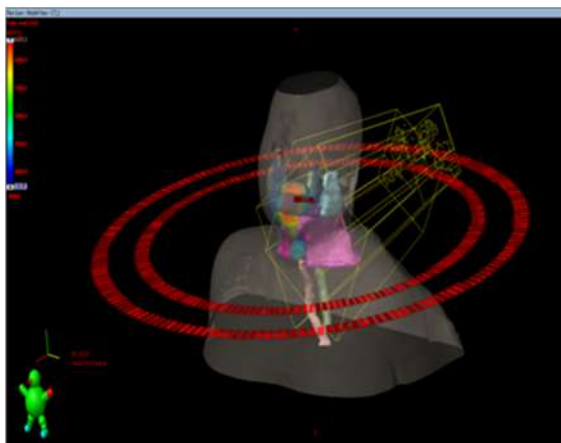
CTV:

- Величина CTV-а зависи од локализације тумора и путева ширења, стадијума, као и свих дијагностичких претрага
- Представља целу регију у ризику за субклиничко ширење око GTV-а код неоперисаних пацијената или постоперативно лежиште тумора, као и нивое лимфних чворова за профилактичку ирадијацију

PTV:

- Представља геометријску маргину око CTV-а
- $PTV = CTV + 3-5 \text{ mm}$ маргине

Дозе и фракционисање



- Радиотерапија тумора главе и врата најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код палијативне радиотерапије, чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом (најчешће 2,5–3 Gy)

Радикална доза: 66–70 Gy у 33–35 фракција

Опционо се радиотерапија може спровести техником симултаног интегрисаног *boost-a* (SIB):

- Регион високог ризика: 70 Gy у 33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 33 фракције
- Регион ниског ризика: 50–54 Gy у 33 фракције

Алтернативна прескрипција дозе код технике SIB:

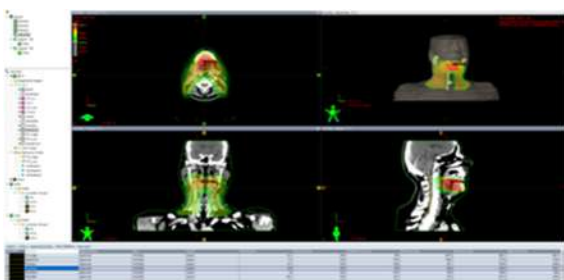
- Регион високог ризика: 70 Gy у 35 фракција

- Регион средњег ризика: 63 Gy у 35 фракција
- Регион ниског ризика: 56 Gy у 35 фракција

Постоперативна доза:

- Регион високог ризика: 64–66 Gy у 32–33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 30 фракција
- Регион ниског ризика: 44–50 Gy у 22–25 фракција

Тумори усне шупљине



- Радиотерапија тумора усне шупљине најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код палијативне радиотерапије чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом (најчешће 2,5 Gy)
- Радикална доза: 66–70 Gy у 33–35 фракција

Опционо се радиотерапија може спровести техником симултаног интегрисаног *boost-a* (SIB):

- Регион високог ризика: 70 Gy у 33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 33 фракције
- Регион ниског ризика: 50–54 Gy у 33 фракције

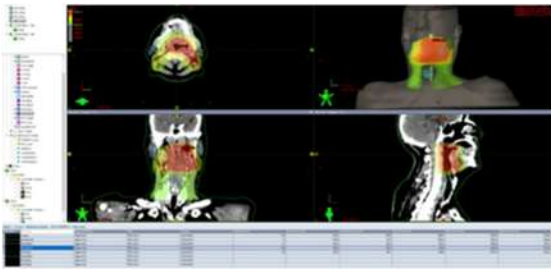
Алтернативна прескрипција дозе код технике SIB:

- Регион високог ризика: 70 Gy у 35 фракција
- Регион средњег ризика: 63 Gy у 35 фракција
- Регион ниског ризика: 56 Gy у 35 фракција

Постоперативна доза:

- Регион високог ризика: 64–66 Gy у 32–33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 30 фракција
- Регион ниског ризика: 44–50 Gy у 22–25 фракција

Тумори орофаринкса



- Зрачна терапија тумора орофаринкса најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код палијативне зрачне терапије чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом (најчешће 2,5–3 Gy)
- Радикална доза: 66–70 Gy у 33–35 фракција

Опционо се радиотерапија може спровести техником симултаног интегрисаног *boost*-а (SIB):

- Регион високог ризика: 70 Gy у 33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 33 фракције
- Регион ниског ризика: 50–54 Gy у 33 фракције

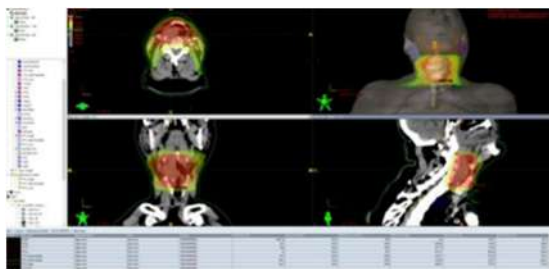
Алтернативна прескрипција дозе код технике SIB:

- Регион високог ризика: 70 Gy у 35 фракција
- Регион средњег ризика: 63 Gy у 35 фракција
- Регион ниског ризика: 56 Gy у 35 фракција

Постоперативна доза:

- Регион високог ризика: 64–66 Gy у 32–33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 30 фракција
- Регион ниског ризика: 44–50 Gy у 22–25 фракција

Тумори хипофаринкса



- Радиотерапија тумора хипофаринкса најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код палијативне радиотерапије чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом (најчешће 2,5 Gy)
- Радикална доза: 66–70 Gy у 33–35 фракција

Опционо се радиотерапија може спровести техником симултаног интегрисаног *boost-a* (SIB):

- Регион високог ризика: 70 Gy у 33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 33 фракције
- Регион ниског ризика: 50–54 Gy у 33 фракције

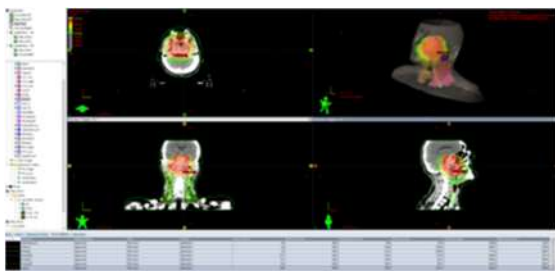
Алтернативна прескрипција дозе код технике SIB:

- Регион високог ризика: 70 Gy у 35 фракција
- Регион средњег ризика: 63 Gy у 35 фракција
- Регион ниског ризика: 56 Gy у 35 фракција

Постоперативна доза:

- Регион високог ризика: 64–66 Gy у 32–33 фракције
 - Регион средњег ризика: 60 Gy у 30 фракција
 - Регион ниског ризика: 44–50 Gy у 22–25 фракција
-

Тумори епифаринкса



- Радиотерапија тумора епифаринкса најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код палијативне радиотерапије чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом (најчешће 2,5–3 Gy)
- Радикална доза: 66–70 Gy у 33–35 фракција

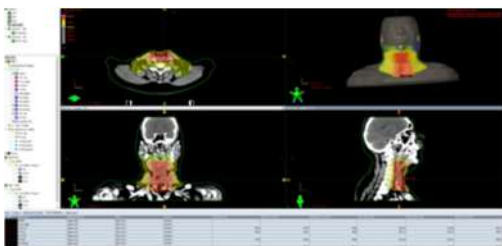
Опционо се радиотерапија може спровести техником симултаног интегрисаног *boost-a* (SIB):

- Регион високог ризика: 70 Gy у 33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 33 фракције
- Регион ниског ризика: 50–54 Gy у 33 фракције

Алтернативна прескрипција дозе код технике SIB:

- Регион високог ризика: 70 Gy у 35 фракција
- Регион средњег ризика: 63 Gy у 35 фракција
- Регион ниског ризика: 56 Gy у 35 фракција

Тумори ларинкса



Радикална RT глотиса

- T1N0 – TD 63–66 Gy/2,25–2,0 Gy по фракцији
- Профилактичка ирадијација лимфних чворова врата није потребна
- У стадијуму T2N0 профилактичка ирадијација лимфних чворова врата је потребна само уколико постоји фиксација гласнице при фонацији

RT тумора осталих регија ларинкса

- Радиотерапија тумора ларинкса најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код палијативне радиотерапије чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом (најчешће 2,5 Gy)
- Радикална доза: 66–70 Gy у 33–35 фракција
- Опционо се радиотерапија може спровести техником симултаног интегрисаног *boost-a* (SIB):
- Регион високог ризика: 70 Gy у 33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 33 фракције
- Регион ниског ризика: 50–54 Gy у 33 фракције

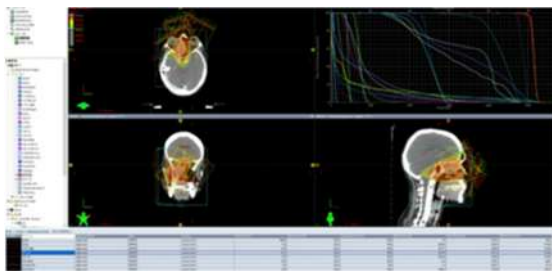
Алтернативна прескрипција дозе код технике SIB:

- Регион високог ризика: 70 Gy у 35 фракција
- Регион средњег ризика: 63 Gy у 35 фракција
- Регион ниског ризика: 56 Gy у 35 фракција

Постоперативна доза:

- Регион високог ризика: 64–66 Gy у 32–33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 30 фракција
- Регион ниског ризика: 44–50 Gy у 22–25 фракција

Тумори параназалних шупљина



- Радиотерапија тумора параназалних шупљина најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код палијативне радиотерапије чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом (најчешће 2,5–3 Gy)

Радикална доза: 66–70 Gy у 33–35 фракција

- Опционо се радиотерапија може спровести техником симултаног интегрисаног *boost-a* (SIB):
- Регион високог ризика: 70 Gy у 33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 33 фракције
- Регион ниског ризика: 50–54 Gy у 33 фракције

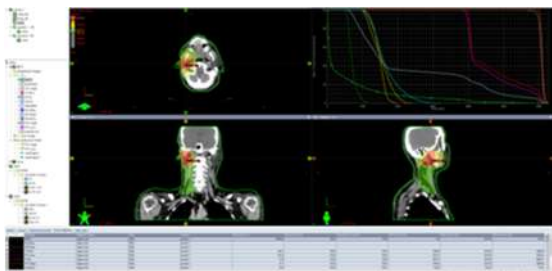
Алтернативна прескрипција дозе код технике SIB:

- Регион високог ризика: 70 Gy у 35 фракција
- Регион средњег ризика: 63 Gy у 35 фракција
- Регион ниског ризика: 56 Gy у 35 фракција

Постоперативна доза:

- Регион високог ризика: 64–66 Gy у 32–33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 30 фракција
- Регион ниског ризика: 44–50 Gy у 22–25 фракција

Тумори паротидне жлезде



- Радиотерапија тумора великих пљувачних жлезда најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код палијативне радиотерапије чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом (најчешће 2,5–3 Gy)

Радикална доза: 66–70 Gy у 33–35 фракција

- Опционо се радиотерапија може спровести техником симултаног интегрисаног *boost-a* (SIB):
- Регион високог ризика: 70 Gy у 33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 33 фракције
- Регион ниског ризика: 50–54 Gy у 33 фракције

Алтернативна прескрипција дозе код технике SIB:

- Регион високог ризика: 70 Gy у 35 фракција
- Регион средњег ризика: 63 Gy у 35 фракција
- Регион ниског ризика: 56 Gy у 35 фракција

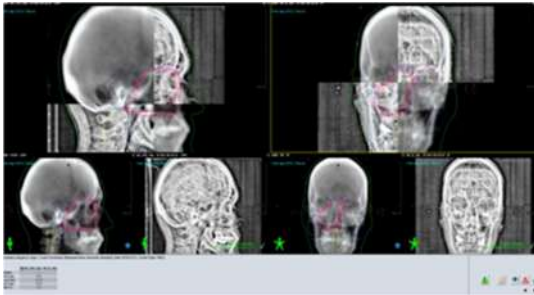
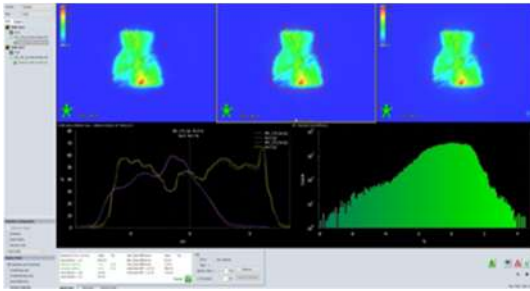
Постоперативна доза:

- Регион високог ризика: 64–66 Gy у 32–33 фракције
- Регион средњег ризика: 60 Gy у 30 фракција
- Регион ниског ризика: 44–50 Gy у 22–25 фракција

Толерантне дозе за органе у ризику код стандардног режима фракционисања	
Орган у ризику	Доза
Кичмена мождина	$D_{max} \leq 45 \text{ Gy}$ (опционо $\leq 50 \text{ Gy}$) <ul style="list-style-type: none"> При дози до 50 Gy вероватноћа мијелопатије градуса ≥ 2 је мања од 1%
Мождано стабло	$D_{100} < 54 \text{ Gy}$ $D_{1-10cc} < 59 \text{ Gy}$; $D_{max} < 64 \text{ Gy}$ у тачки <ul style="list-style-type: none"> Вероватноћа некрозе или кранијалне неуропатије је $< 5\%$ при горе наведеним ограничењима
Очно сочиво	$D_{max} \leq 8 \text{ Gy}$ (опционо $D_{max} \leq 10 \text{ Gy}$)
Оптички нерв/хијазма	$D_{max} < 55 \text{ Gy}$ $D_{mean} < 50 \text{ Gy}$ <ul style="list-style-type: none"> Вероватноћа оптичке неуропатије $< 3\%$ при горе наведеном ограничењу $D_{max} 55\text{--}60 \text{ Gy}$ <ul style="list-style-type: none"> Вероватноћа оптичке неуропатије 3–7% при горе наведеном ограничењу
Ретина	$D_{max} < 50 \text{ Gy}$ <ul style="list-style-type: none"> Вероватноћа слепила $< 1\%$ при горе наведеном ограничењу
Мандибула	$D_{max} < 70 \text{ Gy}$ <ul style="list-style-type: none"> Вероватноћа остеорадионекрозе $< 5\%$ при горе наведеном ограничењу
Кохлеа	$D_{mean} \leq 45 \text{ Gy}$ <ul style="list-style-type: none"> Вероватноћа губитка слуха $< 15\%$ при горе наведеном ограничењу
Паротидне жлезде	<p>Када се штеди једна паротидна жлезда:</p> $D_{mean} < 20 \text{ Gy}$ <ul style="list-style-type: none"> Вероватноћа тешке ксеростомије $< 20\%$ при горе наведеном ограничењу <p>Када се штеде обе паротидне жлезде:</p> $D_{mean} < 26 \text{ Gy}$ <ul style="list-style-type: none"> Вероватноћа тешке ксеростомије $< 20\%$ при горе наведеном ограничењу

Мозак	<p>$D_{max} < 60 \text{ Gy}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вероватноћа симптоматске некрозе $< 3\%$ при горе наведеном ограничењу <p>$D_{max} < 65 \text{ Gy}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вероватноћа симптоматске некрозе $< 5\%$ при горе наведеном ограничењу
Брахијални плексус	<p>$D_{max} < 60 \text{ Gy}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вероватноћа клинички испољеног оштећења нерва $< 5\%$ при горе наведеном ограничењу
Једњак	<p>$V_{35} < 50\%; D_{max} < 74 \text{ Gy}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вероватноћа езофагитиса $\geq \text{гр. 2} < 30\%$ при горе наведеном ограничењу <p>$D_{mean} \leq 34 \text{ Gy}; V_{60} \leq 30\%$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вероватноћа езофагитиса $\geq \text{гр. 3} < 10\%$ при горе наведеном ограничењу
Ларинкс	<p>$D_{mean} < 44\text{Gy}; V_{50} < 27\%$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вероватноћа едема $\geq \text{гр. 2} < 20\%$ при горе наведеном ограничењу

Верификација плана и позиције



- Пре почетка зрачног третмана, ради се дозиметријска верификација *RapidArc*/VMAT плана
- У току зрачног третмана, код прве три фракције прецизност се процењује поређењем актуелне позиције *cone-beam* CT-ом (CBCT) са CT симулационим снимком као референтном позицијом, потом се верификација позиције врши једном недељно CBCT-ом или поређењем мегаволтажног (MV) или киловолтажног (KV) имиџинга (портал) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом

Опционо се може прецизност проценити на основу портал *imaging*-а, прве три фракције, а потом CBCT једном недељно

- У случају одступања већих од 3 mm, за верификацију позиције и репозиционирање понавља се *cone-beam* CT (CBCT)

**Праћење пацијената
у току радиотерапије**

- Праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, конкомитантне хемиорадиотерапије и конкомитантне биорадиотерапије, примена адекватних профилактичких мера и адекватне неге, као и спровођење симптоматско супортивне терапије у зависности од налаза
- Клиничко праћење се спроводи једном недељно уз налазе комплетне крвне слике, биохемијски налази на 15 дана, док се у случајевима испољене токсичности препоручују чешће клиничко праћење, као и лабораторијски налази
- Пауза у зрачном третману је индикована у случајевима испољене акутне токсичности – градуса ≥ 3
- За праћење параметара акутне токсичности и градирање користи се скала NCI CTC AE верзија 5

**Праћење пацијената
након радиотерапије**

- Прва контрола након спроведеног лечења радиотерапијом заказује се за 4–6 недеља, уз обавезан клинички преглед и додатне дијагностичке налазе у зависности од индикација
- У првој години контроле пацијената без знакова болести се обављају на 3–4 месеца, док се од друге до пете године препоручује праћења на 6 месеци. Од пете године једном годишње
- За праћење параметара касних секвела и градирање користе се скале EORTC и RTOG

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, Kazmierska J, Langendijk JA, Ozsahin M, O'Sullivan B, Bourhis J, Grégoire V. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2019 May; 134:1–9.
2. Grégoire V, Grau C, Lapeyre M, Maingon P. Target volume selection and delineation (T and N) for primary radiation treatment of oral cavity, oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2018 Dec; 87:131–137.
3. Pouymayou B, Koechli C, Balermipas P, Guckenberger M, Unkelbach J. Analysis of lymphatic metastasis and progression patterns for clinical target volume (CTV) definition in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Acta Oncol.* 2019 Oct;58(10):1519–1522.
4. Sandro V. Porceddu, MBBS, FRANZCR, MD, Christopher Daniels, MBBS, FRANZCR, Sue S. Yom, MD, PhD, Hisham Mehanna, PhD, BMedSc, MB ChB, FRCS, FRCS (ORL-HNS), Danny Rischin, MBBS, FRACP, MD, Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) Consensus Guidelines for the Delivery of Postoperative Radiation Therapy in Complex Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCCHN) *International Journal of radiation Oncology, Biology and Physist, Clinical Investigation Volume 107, ISSUE 4, P641–651, July 15, 2020.*
5. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 24 Nov 2017, 126(1):3–24.
6. C. Bonduca S. Racadotb A. Couttea P. Dupuisb M. C. Bistonb V. Grégoireb, Volumetric and dosimetric comparison of two delineation guidelines for the radiation treatment of laryngeal squamous cell carcinoma *Clinical and Translational Radiation Oncology Volume 19, November 2019, pages 1–11.*
7. Vincent Grégoire, Matthias Guckenberger, Karin Haustermans et al. Image guidance in radiation therapy for better cure of cancer First published: 13 June 2020, <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12751>.

8. Maeve Kearneya, Mary Coffeya, Aidan Leong. A review of Image Guided Radiation Therapy in head and neck cancer from 2009–2019 – Best Practice Recommendations for RTTs in the Clinic Research article *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*, Volume 14, P43–50, June 01, 2020.
9. Leech M et al. ESTRO ACROP guidelines for positioning, immobilisation and position verification of head and neck patients for radiation therapists. *TechInnovat Patient Support Radiat Oncol* 2017; 1:1–7.
10. Den RB et al. Daily image guidance with cone-beam computed tomography for head-and-neck cancer intensity-modulated radiotherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1353–9.
11. Elective nodal dose of 60 Gy or 50 Gy in head and neck cancers: A matched pair analysis of outcomes and toxicity Vedang Murthy MD, DNBA, Lavanya Gurram MD et al., *Advances in Radiation Oncology* (2017)2, 339–345.
12. Garden AS, Dong L, Morrison WH, et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensitymodulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85:941–947.
13. Kiprian D, Jarzabski A, Pawlowska B, Michalski W, Kawecki A. SIB-IMRT radiotherapy given concomitantly with cisplatin for locallyadvanced squamous cell head and neck cancer (SCHNC). Evaluation of the early results and toxicity. *Otolaryngol Pol*. 2011;65(5 Suppl.):117–125.3.
14. Lawrence B Marks, Ellen D Yorke, Andrew Jackson, Randall K Ten Haken, Louis S Constine, Avraham Eisbruch, Søren M Bentzen, Jiho Nam, Joseph O Deasy. Use of normal tissue complication probability models in the clinic *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010 Mar 1;76 (3 Suppl): S10–9.

Прилог:

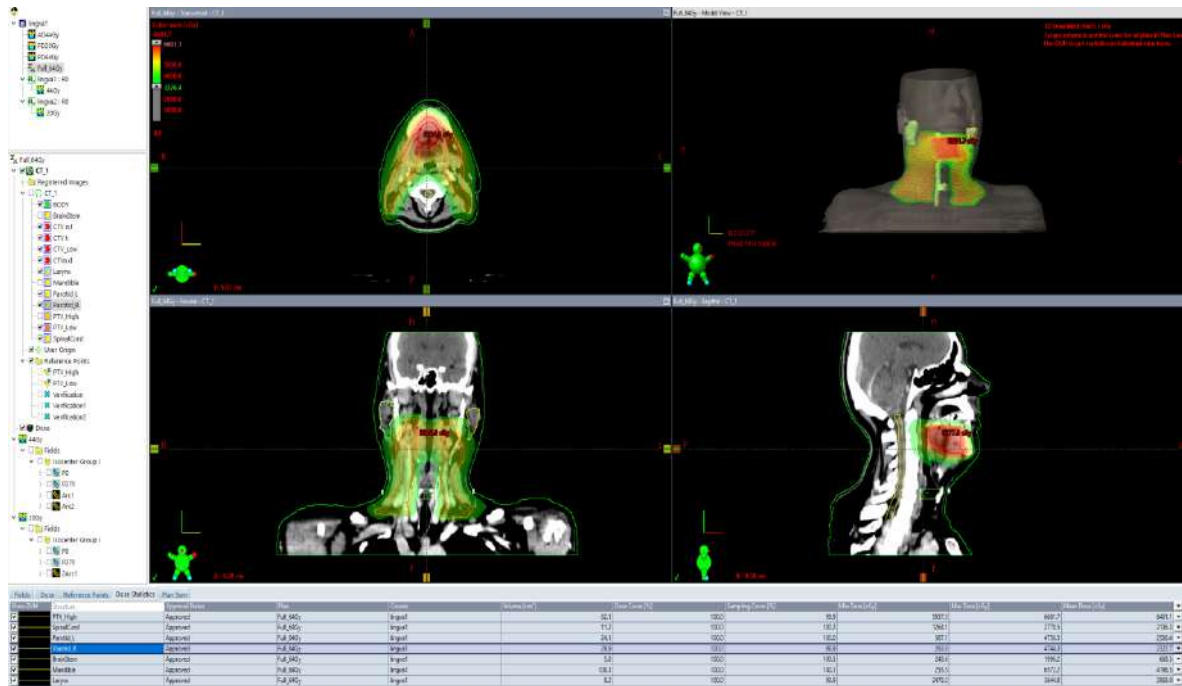
Слике из клиничке праксе – Протокол за радиотерапију регије главе и врата

Усна шупљина

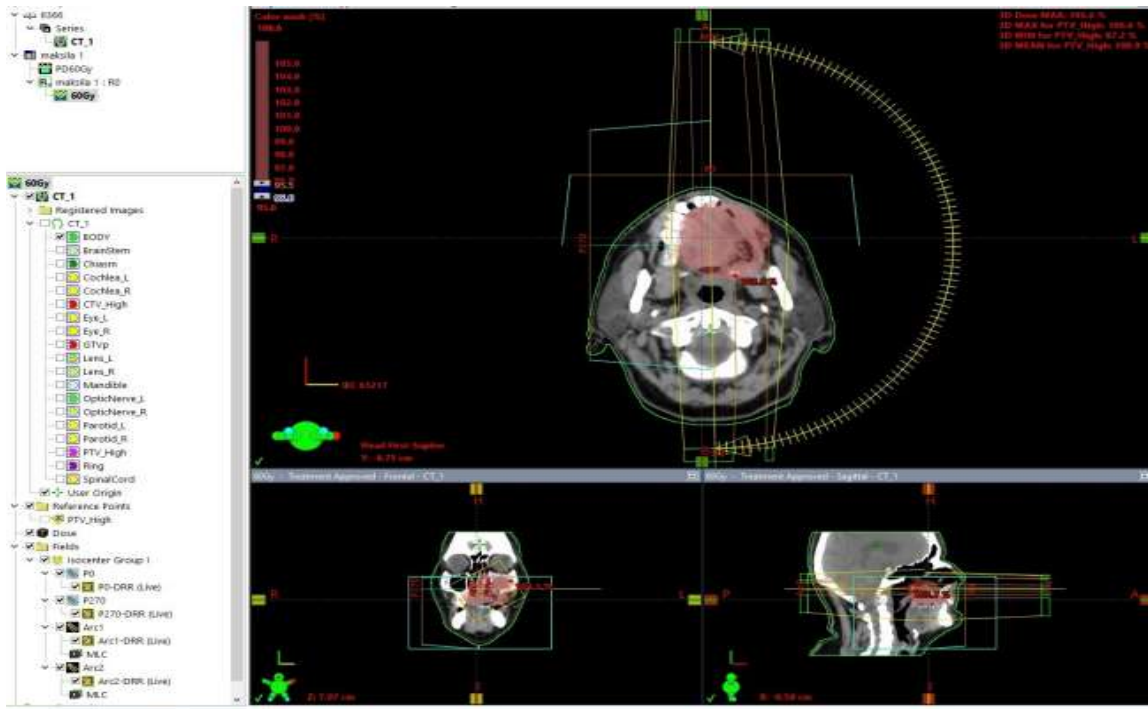
Укупна доза: TD 64 Gy/32 фракције/2 Гу/фракцији/ 6,5 недеља

Регија ниског ризика: TD 44 Gy/22 фракције/2 Гу/фракцији/2,5 недеље

Регија високог ризика: TD 64 Gy/32 фракције/2 Гу/фракцији/6,5 недеља



Слика 1. Постоперативна RT: pT3N0M0 R0



Слика 2. RapidArc план



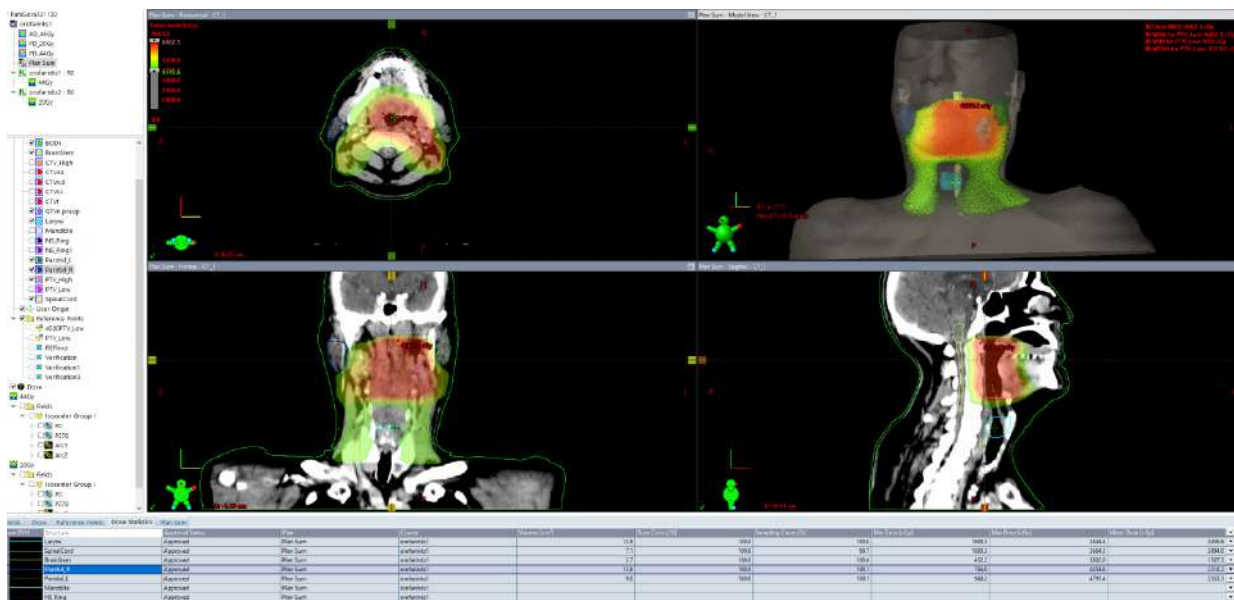
Слика 3. Верификација плана: portal images

Орофаринкс

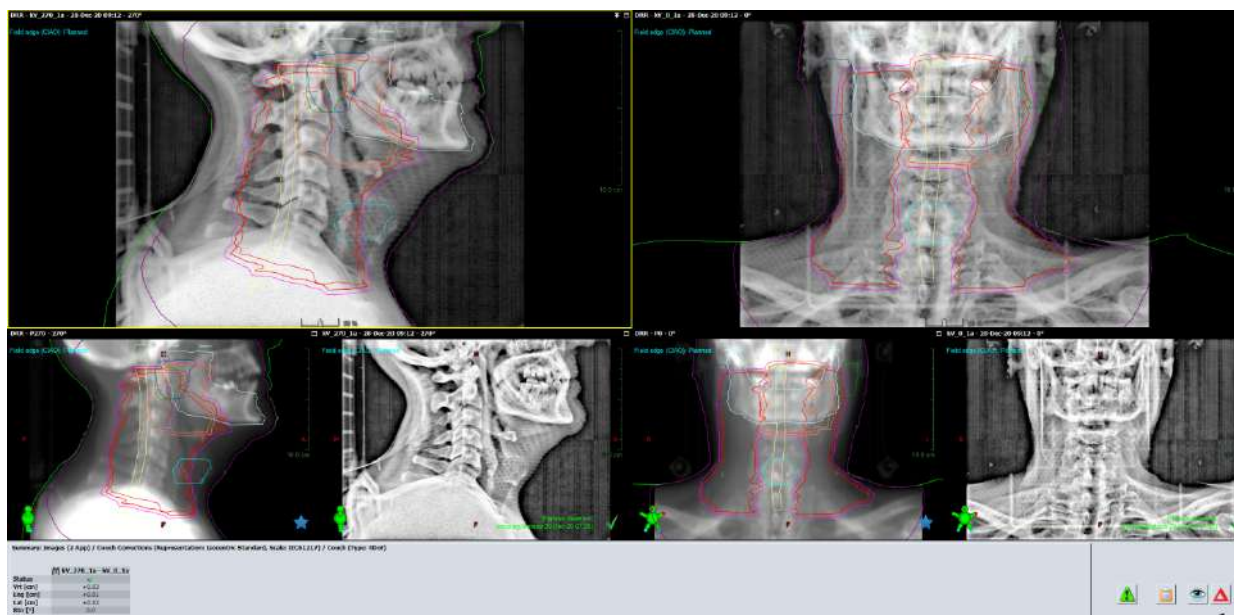
Укупна доза: TD 64 Gy/32 фракције/2 Гу/фракцији/6,5 недеља

Регија ниског ризика: TD 44 Gy/22 фракције/2 Гу/фракцији/2,5 недеље

Регија високог ризика: TD 64 Gy/32 фракције/2 Гу/фракцији/6,5 недеља



Слика 1. Постоперативна радиотерапија: pT3N1M0 R0



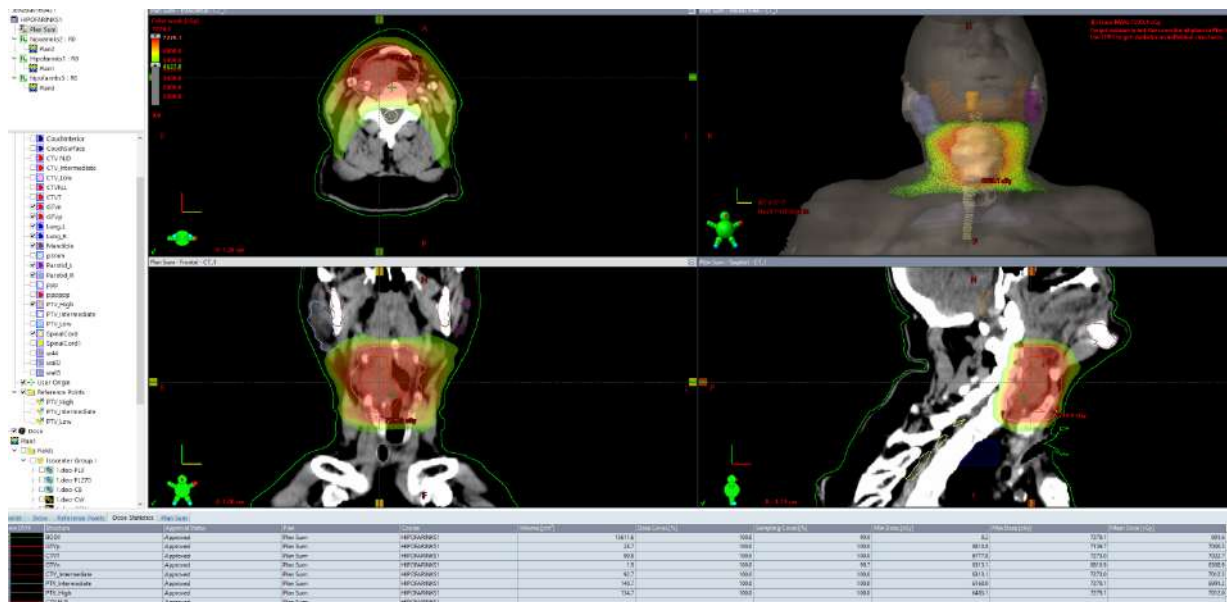
Слика 2. Верификација плана: portal imaging

Хипофаринкс

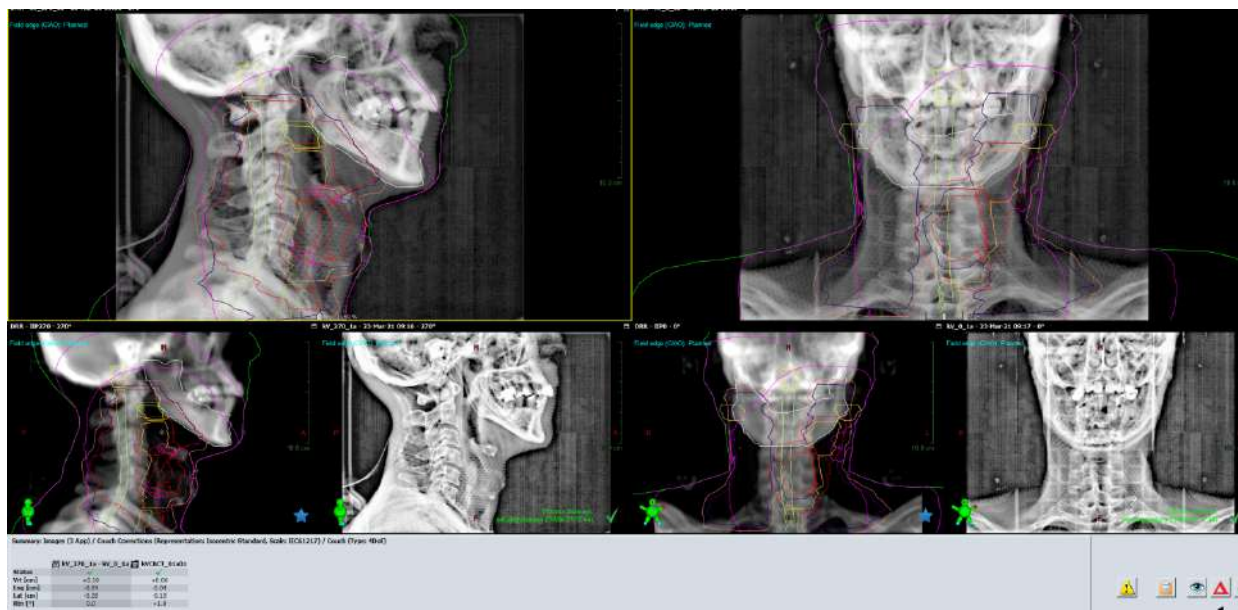
Регија ниског ризика: TD 44 Gy/22 фракције/2 Gy/фракцији/2,5 недеље

Регија средњег ризика: TD 60 Gy/30 фракција/2 Gy/фракцији/6 недеља

Регија високог ризика: TD 70 Gy/35 фракција/2 Gy/фракцији/7 недеља



*Слика 1. Радикална радиотерапија:
сТ3N1M0, укупна TD 70 Gy/35 фракција/2 Gy/фракцији/7 недеља*



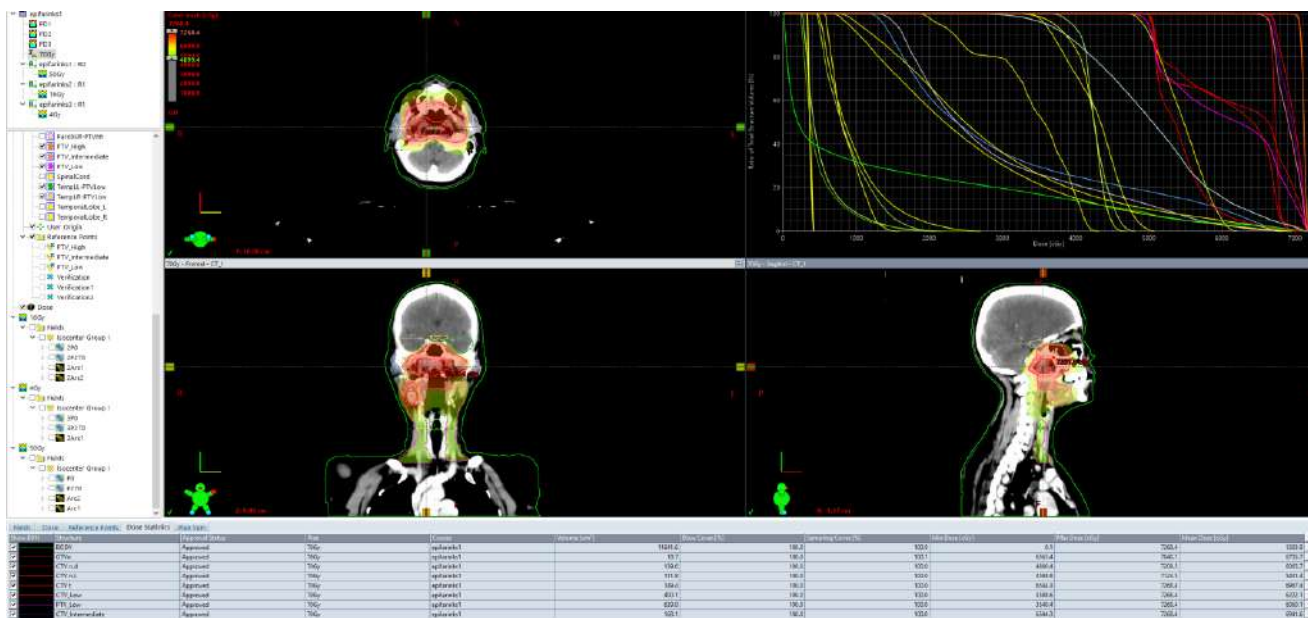
Слика 2. Верификација cone beam

Назофаринкс

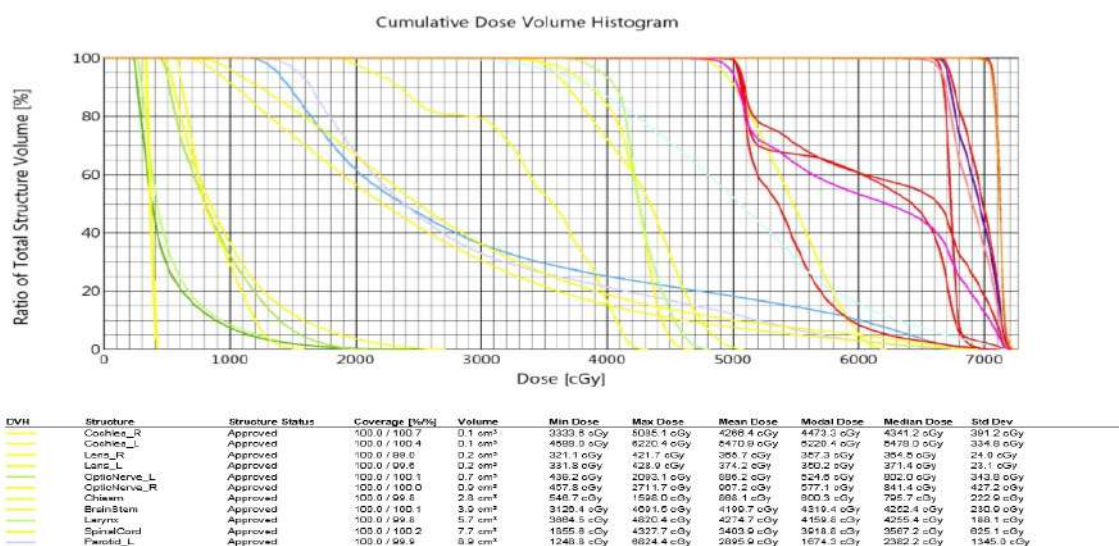
Регија ниског ризика: TD 50 Gy/25 фракција/2 Gy/фракцији/5 недеља

Регија средњег ризика: TD 60 Gy/30 фракција/2 Gy/фракцији/6 недеља

Регија високог ризика: TD 70 Gy/35 фракција/2 Gy/фракцији/7 недеља



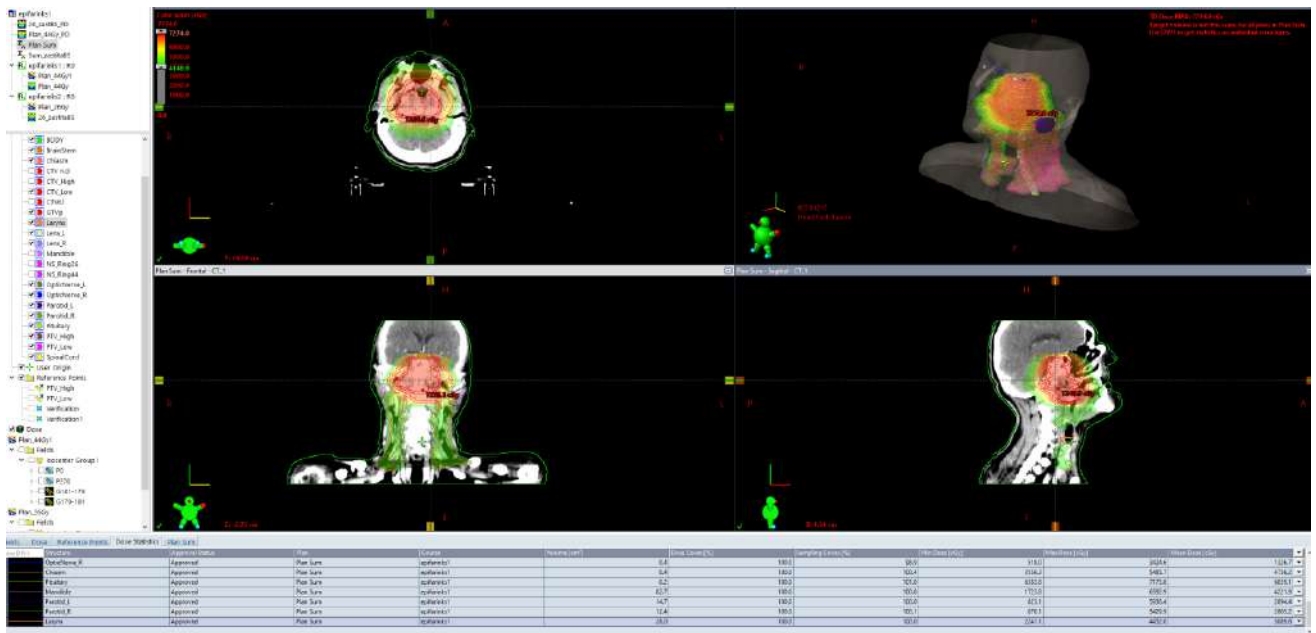
Слика 1. Радикална RT: cT3N1M0, укупна TD 70 Gy/35 фракција/2 Gy/фракцији/7 недеља



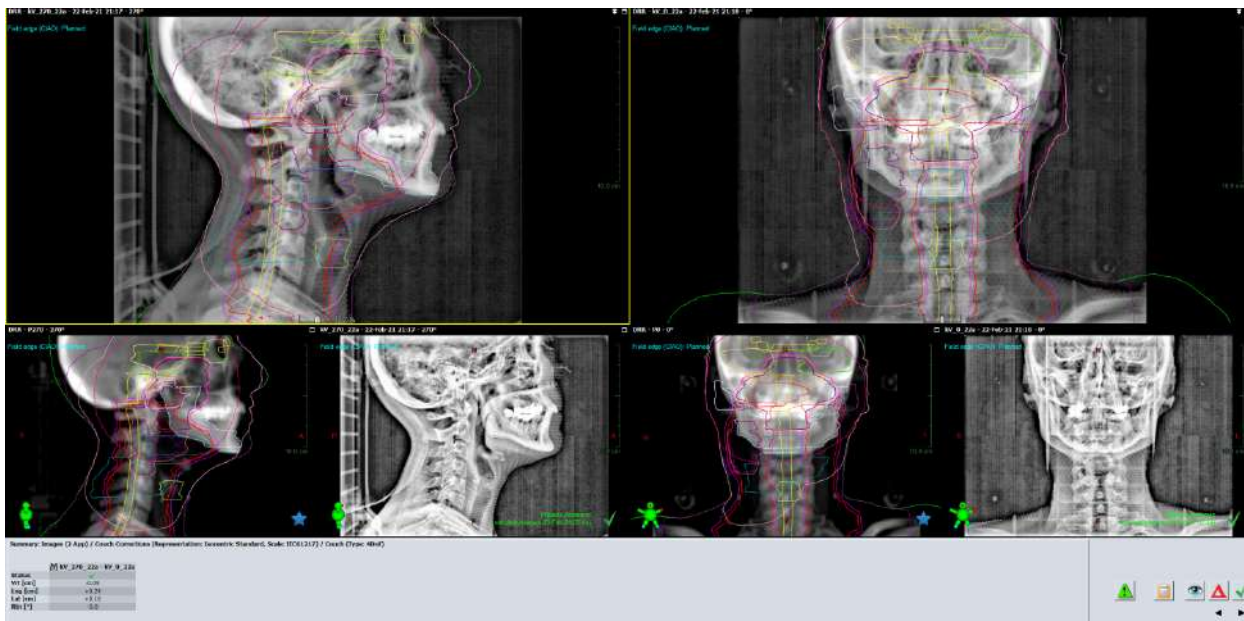
Слика 2. Дозно-волумни хистограм (DVH)

Регија ниског ризика: TD 44 Gy/22 фракције/2 Gy/фракцији/5 недеља

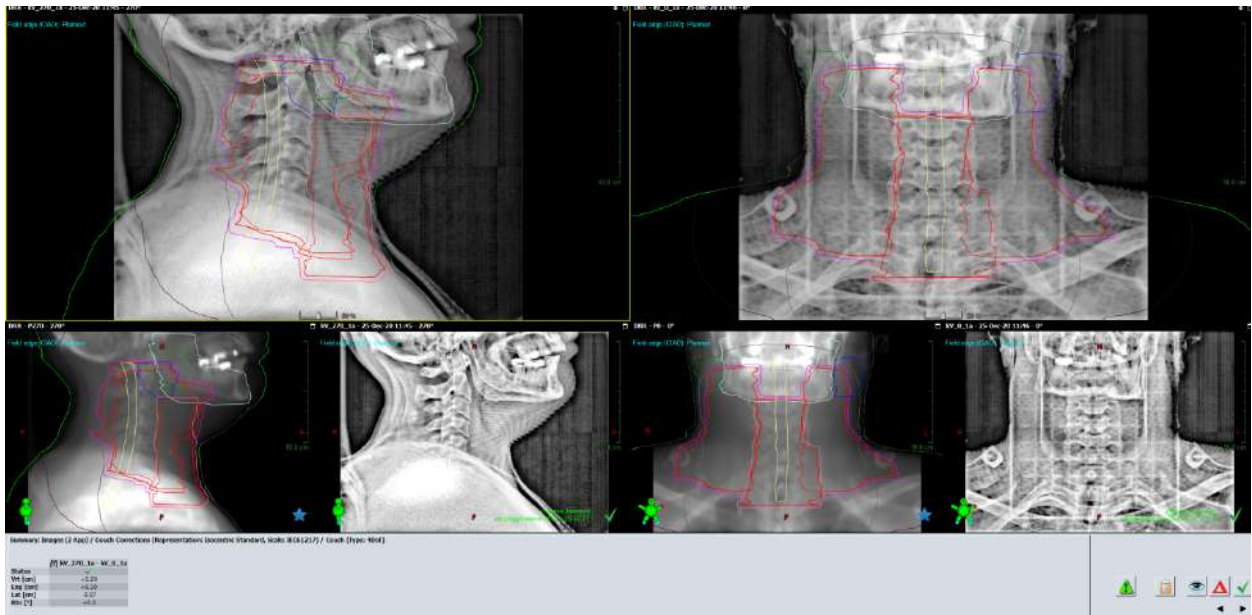
Регија високог ризика: TD 70 Gy/35 фракција/2 Gy/фракцији/7 недеља



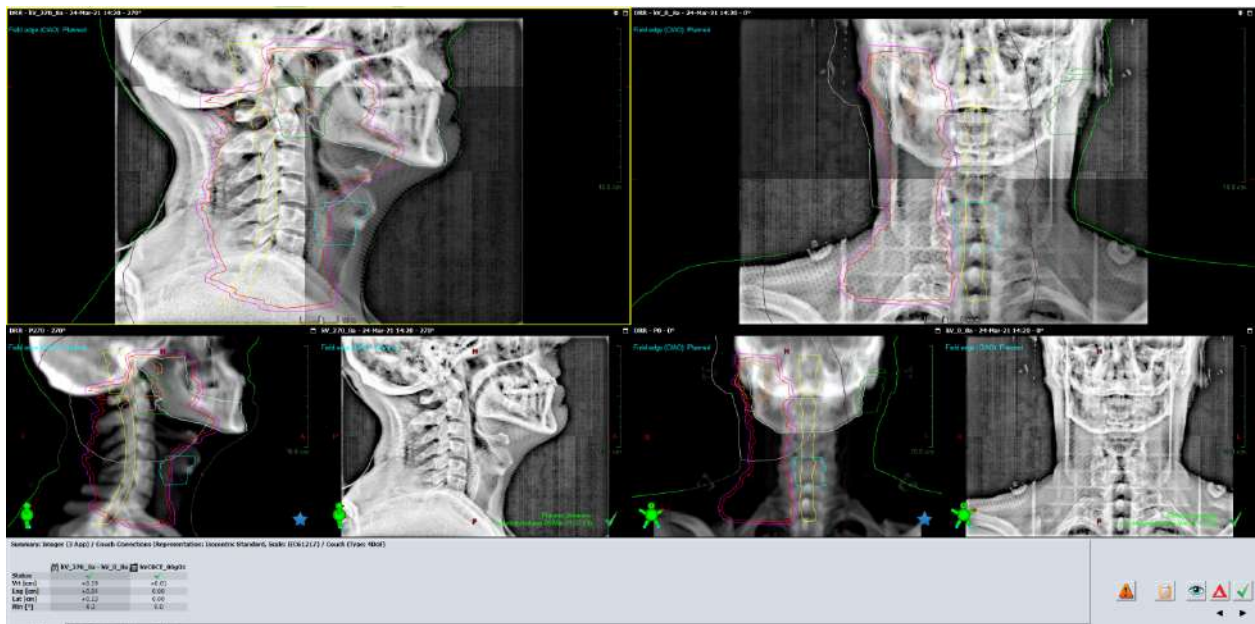
Слика 3. Радикална RT cT4N0M0, укупна TD 70 Gy/35 фракција/2 Gy/фракцији/7 недеља



Слика 4. Верификација плана: portal imaging



Слика 3. Верификација плана: portal imaging



Слика 3. Верификација плана cone beam

III

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
МАЛИГНЕ ТУМОРЕ ДОЈКЕ**

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Оливера Иванов

Чланови Радне групе:

Оливера Милорадовић

Милана Митрић-Ашковић

Јасмина Младеновић

Надежда Павловић

Ана Петровић

Весна Плешинац Карапанџић

Душанка Тешановић

Далибор Толић

**Адјувантна
радиотерапија дојке**

**Индикације: дуктални карцином *in situ* (DCIS), инвазивни
карцином дојке I–III стадијума**

DCIS након поштедне операције дојке, осим када су испуњена сва три услова:

- Тумор < 10 mm
- Низак/средњи нуклеарни градус
- Маргине > 2 mm

Додавање туморског *boost*-а препоручује се код жена млађих од 40 година или ако су маргине мање од 2 mm.

Адјувантна радиотерапија DCIS након мастектомије није индикована. Рани инвазивни карцином дојке T1, T2, N0 (RIK) након поштедне операције, радиотерапија се може искључити код пацијенткиња старијих од 70 година уколико примају адјувантну ендокрину терапију када су испуњени сви наведени услови:

- Величина тумора мања од 2 cm
- Маргина ресекције без тумора
- G1/G2
- N0
- Позитивни хормонски рецептори (ER+)

RIK □ додавање туморског *boost*-а препоручује се код жена млађих од 60 година и код лоших прогностичких параметара (бар један): позитивни лимфни нодуси аксиле, LVI+, маргина мања од 1 mm, G3, екстензивна DCIS компонента, позитивне маргине а не планира се реексцизија тумора. *Boost* се може изоставити код пацијената који испуњавају следеће критеријуме:

- ≥ 60 година
- Мали тумор ниског градуса

- Негативна ресекциона маргина
- Повољна биологија тумора када је планирана хормонска терапија

RIK □ након мастектомије, уколико постоји комбинација више фактора ризика:

- Позитивне маргине
- G3
- Мултицентрични/мултифокални тумор
- Екстензивна LVI
- Централно или медијално локализован тумор
- Млада животна доб (< 40 година)
- Неповољан молекуларни профил
- 1 □ 3 позитивна лимфатика уз присуство екстракапсуларне инвазије или ако је жена млађе животне доби

Локално узнапредовали карцином дојке (LAK) након поштедне операције

LAK након мастектомије уколико је испуњен било који од наведених услова:

- Величина тумора > 5 cm
- Инвазија коже или зида торакса (T4)
- Позитивне маргине
- Рецидив зида торакса
- Више од 4 позитивна лимфна нодуса
- Ако није рађена лимфаденектомија/неадекватна
- SN+ (макрометастаза) без лимфаденектомије
- 1 □ 3 позитивна лимфна нодуса и лоши прогностички фактори (млађа од 40 година, T3, G3, LVI +)

**Адјувантна
радиотерапија
аксиле
(I–III спрат)**

- Неадекватна дисекција аксиле (< 7 lgl)
- Уколико је екстирпирано 7, 8 или 9 лимфатика који су негативни, процена се врши на основу осталих фактора ризика
- *Rest* након дисекције аксиле
- Ако није рађена дисекција аксиле
- SN биопсија +, а без даље дисекције
- Постојање екстракапсуларног ширења тумора
- Увек код 4 или више позитивних лимфонодуса
- Код 1 □ 3 позитивна лимфонодуса и присутних фактора ризика, тј. да је испуњен бар један од наведених услова:
- Жена млађа од 40 година
- LVI +
- HG 3
- T3 (тумор већи од 5 cm)
- Лош биолошки профил (HER2+ или *triple* негативна)

Опционо:

Уколико су испуњени СВИ наведени критеријуми, нодална ирадијација се може изоставити (NCCN 2021):

- T1/T2
- ≤ 2 позитивна нодуса
- Урађена поштедна операција
- Планирана ирадијација целе дојке
- Није примала преоперативну хемиотерапију
- Уколико је pN0, нодална ирадијација се може опционо применити код централне/медијалне локализације или тумора > 2 cm ако су испуњени следећи услови: < 40 година старости и присуство лимфоваскуларне инвазије.

**Адјувантна
радиотерапија
супраклавикуларне
регије (IV спрат)**

- 4 или више позитивних лимфонодуса
 - Неадекватна дисекција аксиле (< 7 лимфонодуса)
 - Код 1 □ 3 позитивна лимфонодуса уз друге факторе високог ризика, те испуњен бар један услов (< 40 година, LVI+, G3, T3)
-

Адјувантна радиотерапија регије артерије мамарије интерне	<ul style="list-style-type: none"> Када је тумор локализован у медијалним квадрантима дојке или централно, са позитивним лимфонодусима у аксили Код тумора већих од 3 cm, pN0 и централне/медијалне локализације <p>Опционо:</p> <ul style="list-style-type: none"> Уколико има 4 или више позитивних аксиларних лимфонодуса, без обзира на локализацију тумора
Адјувантна радиотерапија након неoadјувантне хемиотерапије	<p>У I и II стадијуму болести:</p> <ul style="list-style-type: none"> Када постоји резидуална болест у аксиларним lgl (ypN+) или уколико је cN1 а ypN0, препоручује се адјувантна радиотерапија дојке уз опциону радиотерапију аксиле, супраклавикуларне регије и регије артерије мамарије интерне Индикује се на основу параметара пре примењене неoadјувантне хемиотерапије
Радикална радиотерапија ± хемиотерапија	<p>У III стадијуму болести:</p> <ul style="list-style-type: none"> Инфламаторни карцином дојке Нересектабилни тумор Контраиндикације за операцију
Палијативна радиотерапија	<ul style="list-style-type: none"> За локално/локорегионално узнатредовалу болест са циљем ублажавања симптома и побољшања квалитета живота (крварење, бол) За удаљене метастазе (кости, ендокранијум)
Неопходне претраге (анализе) пре индиковања радиотерапије дојке	<ul style="list-style-type: none"> Патохистолошки налаз оперативног третмана (врста тумора, градус, TNM стадијум, присуство LVI, хормонски статус, ki 67) Налаз UZ /мамографског прегледа пре операције Подаци о примењеној неoadјувантној хемиотерапији и UZ/мамографски, патохистолошки и клинички налаз пре њеног започињања

- Оптимални период за почетак постоперативне радиотерапије је 6–8 недеља након хируршког лечења
- Ако је прошло више од три месеца од операције а болесница није примала адјувантну терапију, сматра се да радиотерапија надаље није индикована.
- Ако је прошло 4–6 месеци од операције а болесница је примала адјувантно хормонску терапију, сматра се да надаље радиотерапија није индикована.
- Ако је прошло 6–8 месеци након операције а болесница је примала комплетну хемиотерапију (ако је прошло више од два месеца након завршене хемиотерапије), сматра се да надаље радиотерапија није индикована.

Перформанс статус ECOG ≥3

- RTG грудног коша
- KKS, SE, ALP, трансаминазе, опционо туморски маркер СА 15-3
- UZ абдомена

Информисани пристанак

Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након добијања комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

Пре почетка лечења, потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном хигијенско-дијететском режиму током третмана зрачењем.

3D конформална радиотерапија – стандард

Позиција и имобилизација:



Слика 1. Мобилизација (са системом за активну контролу дисања)

Позиција пацијента: супинација или опционо пронација

Имобилизација

- Супинација: користити неки од доступних средстава за имобилизацију (нпр. *Wing-board*, *Wing-board T*, *breast-board*, *thora wedge*, термопластична маска, вакуум јастуци или комбинација два или више средстава)
- Пронација □ користити неко од доступних средстава за имобилизацију
 - Одговарајући подметач за главу
 - Подметач за колена и фиксатор за стопала

Лева дојка □ препоручује се симулација у дубоком инспиријуму са задржавањем даха или опционо примена система за активну контролу дисања

Имицинг за планирање радиотерапије



Слика 2. Обележавање позиције изоцентра при СТ симулацији

СТ симулација

Пацијент се поставља у одговарајући положај уз примену средстава за имобилизацију.

Иницијални изоцентар обележава се оловним маркерима на месту укрштања ласера по x , y и z оси у нивоу захваћене регије.

Обележавање се врши обострано на средњој аксиларној линији и медијалној линији тела у нивоу ласера који пролази кроз:

- мамилу дојке која ће се третирати
- кроз мамилу супротне дојке уколико је дојка која је у питању ампутирана.

СТ пресеци на 2–5 mm

СТ пресеци се стандардно врше од нивоа браде до 5 cm испод видљивог ткива дојки. Три области морају бити обухваћене СТ-ом за планирање: дојка или хемиторакс, регионални лимфатици-аксила и супраклавикуларна регија.

Болус се поставља уколико постоји инфилтрација коже, *lymphangiosis carcinomatosa* коже и препоручује се код ирадијације после мастектомије уколико није довољан волумен обухваћен зрачењем.

Општи принципи:

Волумени које је потребно дефинисати су: CTV, PTV и OAR

Делинеација волумена се обавља на основу клиничког, оперативног, патохистолошког налаза, као и података добијених на основу урађених имиџинг анализа: UZ, CT, MRI.

Оцртавање циљних волумена за 3D конформалну RT (препоруке ICRU 62)

Општи принципи:

- Волумени које је потребно дефинисати су: CTV, PTV и OAR
 - Делинеација волумена се обавља на основу клиничког, оперативног, патохистолошког налаза, као и података добијених на основу урађених имиџинг анализа: UZ, CT, MRI.
-

Табела: Границе поља за СТУ

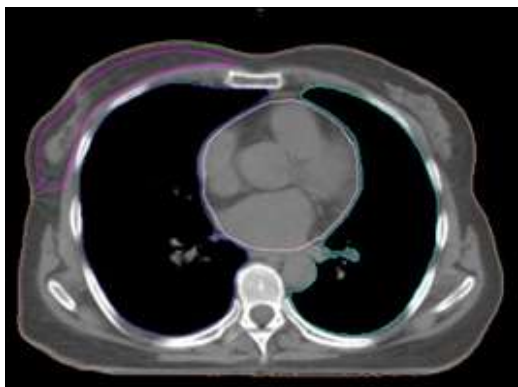
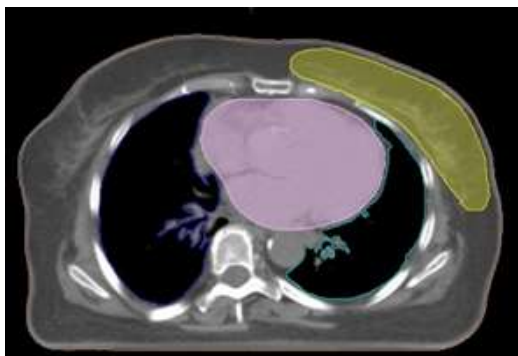
Границе поља	Кранијално	Каудално	Антериорно	Постериорно	Медијално	Латерално
Дојка СТУр <i>breast</i>	Горња граница палпабилног/видљивог ткива дојке; максимално до доње ивице стерноклавикуларног зглоба	Најкаудалнији СТ пресек са видљивим ткивом дојке	5 cm испод површине коже	m. PM или ребра и mm. IC где нема m. PM	Латерално од медијално перфорирајућих мамарних судова; максимално до ивице грудне кости	Латерални превој дојке; испред спољашње торакалне артерије
Грудни кош СТУр <i>thoracic wall</i>	Клинички палпабилни/видљиви знаци; може се гледати супротна дојка; максимално до доње ивице стерноклавикуларног зглоба	Клинички палпабилни/видљиви знаци; може се гледати супротна дојка	5 cm испод површине коже	m. PM или ребра и mm. IC где нема m. PM	Клинички палпабилни/видљиви знаци; може се гледати супротна дојка	Клинички палпабилни/видљиви знаци; може се гледати супротна дојка; обично испред средње аксиларне линије

Грудни кош/ имплант СТV имплант	Клинички палпабилни/видљиви знаци; може се гледати супротна дојка; максимално до доње ивице стерноклавикуларног зглоба	Клинички палпабилни/ видљиви знаци; може се гледати супротна дојка	Антериорно: ако је могуће 3□5 mm испод површине коже; Постериорно дорзална страна импланта	Антериорно: m. PM /имплант ако нема мишића/ вентрална страна импланта Постериорно: m. PM или ребра и mm. IC где нема m. PM.	Клинички палпабилни/видљиви знаци; латерално од медијално перфорирајућих мамарних судова; максимално до ивице грудне кости	Клинички палпабилни/ видљиви знаци; може се гледати супротна дојка; обично испред средње аксиларне линије испред спољашње торакалне артерије
Аксилна ниво I СТVn L1	Медијално: 5 mm кранијално од v. <i>axillaris</i> Латерално: <i>max.</i> 1 cm испод главе хумеруса, 5 mm око v. <i>axillaris</i>	До нивоа 4–5. ребра, узимајући у обзир ожиљак од SLNB	m. Pect. мајог и m. Pect. minor	Кранијално до торакодорзалних судова, а каудалније до линије која спаја предње ивице m. LD и mm. IC	СТVn L2, интерпекторални LN и торакални зид	Кранијално до линије која спаја m. PM и m. D, а каудалније до линије која спаја m. PM и m. LD
Аксилна ниво II СТVn L2	Обухвата кранијални део a. <i>axillaris</i>	Каудална ивица m. Pm Ако одговара: врх ALND	m. Pect. minor	До 5 mm иза v. <i>axillaris</i> или до ребара и mm. IC	Медијална ивица m. Pect. minor	Латерална ивица m. Pect. minor

Аксилна ниво III CTVn L3	Обухвата кранијални део <i>a. subclaviae</i>	5 mm каудално од <i>v. subclaviae</i> Ако одговара: врх ALND	m. Pect. мајор	До 5 mm иза <i>v. axillaris</i> или до ребара и mm. IC	Спој <i>v. subclaviae</i> и <i>v. jugularis int</i>	Медијална ивица m. Pect. minor
Супра- клавикула CTVn L4	Обухвата кранијални део <i>a. subclaviae</i>	Обухвата <i>v. subclaviae</i> уз маргину 5 mm, спаја се са кранијалним делом CTVn IMN	m. SCM, дорзална ивица клавикуле	Плеура	Обухвата <i>v. jugularis</i> без маргине; искључује тироидну жлезду и <i>a. carotis</i> <i>communis</i>	Обухвата предње скаленске мишиће, спаја се са унутрашњим делом CTVn L3
Интерпект. LN CTVn <i>interpect</i>	Обухвата кранијални део <i>a. axillaris</i>	Каудални део CTVn L2	m. Pect. мајор	m. Pect. minor	Медијална ивица m. Pect. minor	Латерална ивица m. Pect. minor
<i>A. mammae</i> <i>int.</i> CTVn IMN	Доњи део CTVn L4	Горњи део 4. ребра (5. ребро по индикацијама)	Предња страна крвних судова	Плеура	5 mm од <i>v. mammae</i> <i>int.</i> (артерије у кранијалном делу)	5 mm од <i>v. mammae</i> <i>int.</i>

m. PM *musculus pectoralis major*; m. IC *musculi intercostales*; m. LD *musculus latissimus dorsi*;

m. D *musculus deltoideus*; m. SCM *musculus sternocleidomastoideus*



Boost обухвата лежиште тумора контурисано око хируршких клипсева. Уколико нема хируршких клипсева, препоручује се да се *boost* контурише као цео квадрант где се налазио тумор, односно према налазу на иницијалној мамографији/ултразвучном прегледу. Уколико постоји сером, препоручује се да се цео обухвати у CTV.

PTV:

- Представља геометријску маргину око CTV-а
- $PTV = CTV + 5 \times 10$ mm маргине

Слике 3. и 4. Контурисање циљних волумена и органа у ризику

Дозе и фракционисање

- Стандардно 50 Gy/25 фракција + *boost* 10-16 Gy/5-8 фракција, 2 Gy дневно након поштедне операције
- 50 Gy/25 фракција зид грудног коша након мастектомије
- 45-50,4/25-28 фракција зид грудног коша након мастектомије са имплантом
- 50 Gy/25 фракција регионални лимфатици према индикацијама
- Хипофракционисано 40-42,9 Gy/13-15 фракција, 2,67-3,3 Gy дневно (+ *boost* 10-16 Gy/4-8 фракција), дневно хипофракционисани режим, или као SIB, након поштедне операције на регију дојке и лимфне нодусе аксиле, као и после примарне реконструкције дојке имплантом

Опционо: 40 Gy/15 фракција након поштедне операције DCIS старост > 40 година (*DBCG Hypo trial phase III*)

Опционо: 38,5 Gy/10 фракција, једна или две дневне фракције
PID/APID

- 34 Gy/10 фракција, 3,4 Gy дневно у једну до две фракције □ парцијална ирадијација дојке (PID)/акцелерисана парцијална ирадијација дојке (APID)
- Палијативна радиотерапија или реирадијација 20 Gy/5 фракција, 30 Gy/10 фракција, 40 Gy/20 фракција, 39 Gy/13 фракција

Палијативна RT коштаних метастаза:

- TD 30 Gy у 10 фракција
- TD 20 Gy у 8 фракција
- TD 16 Gy у 4 фракције
- TD 8 Gy у 1 фракцији

Палијативна RT метастаза у CNS-у:

- TD 30 Gy у 10 фракција
- TD 20 Gy у 5 фракција

IMRT/VMAT

**Радиотерапија –
опционо**

- Код немогућности постизања потребне покривености мете уз испуњавање лимита органа од ризика
- Када се укључује регија артерије мамарије интерне

**Парцијална
ирадијација дојке
(акцелерисана) –
опционо**

Индикације:

- $CDI \leq 2$ cm (T1), пацијенткиње старости минимум 50 година, са негативним маргинама ≥ 2 mm, без LVI, ER+, BRCA негативне
 - DCIS величине 2,5 cm и мањи, низак/средњи нуклеарни градус, са маргинама ≥ 3 mm
-

Позиција и имобилизација	<p>Супинација</p> <ul style="list-style-type: none"> • Руке изнад главе уз средство за имобилизацију (нпр. <i>Wing-board</i>, <i>breast-board</i>) • Комерцијални подметач за главу • Подметач за колена и фиксатор за стопала <p>Лева дојка: препоручује се примена система за активну контролу дисања</p>
Имицинг за планирање радиотерапије	<p>СТ симулација</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацијент се поставља у одговарајући положај уз примену одговарајућег средстава за имобилизацију. • Иницијални изоцентар обележава се оловним маркерима на месту укрштања ласера по <i>x</i>, <i>y</i> и <i>z</i> оси у нивоу захваћене регије. • Обележавање се врши обострано на средњој аксиларној линији и медијалној линији тела у нивоу ласера који пролази кроз мамилу дојке која ће се третирати. • СТ пресеци на 2–3 mm • СТ пресеци се стандардно врше од нивоа браде до 5 cm испод видљивог ткива дојки. <p>Неопходно је постављање клипсева, минимум три, у лежиште тумора у току операције</p>
Контурисање циљних волумена и органа од ризика	<p>CTV – туморско лежиште + 1 □ 2 cm маргине</p> <p>PTV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Представља геометријску маргину око CTV-а • $PTV = CTV + 5 \text{ mm}$ маргине
Дозе и фракционисање	<p>38,5 Gy/10 фракција, 1 □ 2 дневне фракције PID (APID)</p> <p>34 Gy/10 фракција, 3,4 Gy у 1 □ 2 дневне фракције PID (APID)</p>

Толерантне дозе на органе од ризика			
3D конформална техника/IMRT (VMAT)			
Стандардна фракционација			
OAR	Идеално	Прихватљиво	Quantec
Срце	$D_{mean} < 4 \text{ Gy}$	$D_{mean} < 5 \text{ Gy}$	$D_{mean} < 26 \text{ Gy}$
Карцином десне дојке	$V0\% < 20 \text{ Gy}$ $V10\% \leq 10 \text{ Gy}$	$V0\% < 25 \text{ Gy}$ $V15\% \leq 10 \text{ Gy}$	$V30 \text{ Gy} < 46\%$ $V25 \text{ Gy} < 10\%$
Карцином леве дојке	$V5\% \leq 20 \text{ Gy}$ $V30\% \leq 10 \text{ Gy}$	$V5\% \leq 25 \text{ Gy}$ $V35\% \leq 10 \text{ Gy}$	$V20 \text{ Gy} \leq 30\%$
Плућа Ипсилатерално	$V15\% \leq 20 \text{ Gy}$ $V35\% \leq 10 \text{ Gy}$ $V50\% \leq 5 \text{ Gy}$	$V20\% \leq 20 \text{ Gy}$ $V40\% \leq 10 \text{ Gy}$ $V55\% \leq 5 \text{ Gy}$	$D_{mean} = 7 \text{ Gy}$ (5% <i>pneumonitis</i>) $D_{mean} = 13 \text{ Gy}$ (10% <i>pneumonitis</i>) $D_{mean} = 20 \text{ Gy}$ (20% <i>pneumonitis</i>) $D_{mean} = 24 \text{ Gy}$ (30% <i>pneumonitis</i>) $D_{mean} = 27 \text{ Gy}$ (40% <i>pneumonitis</i>)
Плућа Контралатерално	$V10\% \leq 5 \text{ Gy}$	$V15\% \leq 5 \text{ Gy}$	
Контралатерална дојка	$D_{max.} < 3,1 \text{ Gy}$ $V5\% \leq 1,86 \text{ Gy}$	$D_{max.} < 4,96 \text{ Gy}$ $V5\% \leq 3,10 \text{ Gy}$	
Штитна жлезда	Максимална доза у тачки < 2% прописане дозе (PD 62□64 Gy: <1,24□1,28 Gy) PD 54,7□56,7 Gy: <1,09□1,13 Gy)	Максимална доза у тачки < 3% прописане дозе (PD 62□64 Gy: <1,86□1,92 Gy) PD 54,7□56,7 Gy: <1,64□1,70 Gy)	

Хипофракционисан режим			
Орган	Техника	Идеално	Прихватљиво
PTV	3DCRT/IMRT	V38Gy > 95% Dmax. < 105%	V36Gy > 90% Dmax. < 107%
Контралатерална дојка	3DCRT/IMRT	Dmax. < 2,4 Gy V1,44 Gy < 5%	Dmax. < 3,84 Gy V2,4 Gy < 5%
Срце Тумор леве дојке	3DCRT/IMRT	V16 Gy < 5% V8 Gy < 30% Dmean < 3,2 Gy	V20 Gy < 5% V8 Gy < 35% Dmean < 4 Gy
Тумор десне дојке		Dmax. < 16 Gy V8 Gy < 10%	Dmax. < 20 Gy V 8Gy < 15%
Плућа ипсилатерално	3DCRT/IMRT	V16 Gy < 15% V8 Gy < 35% V4 Gy < 50%	V16 Gy < 20% V8 Gy < 40% V4 Gy < 55%
Плућа контралатерално	3DCRT/IMRT	V4 Gy < 10%	V4 Gy < 15%
Штитаста жлезда	3DCRT/IMRT	Dmax. < 0,96 Gy	Dmax. < 1,44 Gy

Дозе на референтни волумен и критични органи за парцијалну ирадијацију дојке (акцелерисану):

- Мање од 35% волумена целе дојке треба бити планирани волумен, тј. мање од 35% волумена дојке сме примити прописану дозу, и мање од 60% ткива дојке сме примити $\geq 50\%$ прописане дозе.
- Контралатерална дојка < од 3% прописане дозе у било којој тачки
- Ипсилатерално плућно крило < 15% плућа може да прими 30% прописане дозе

- Контралатерално плућно крило < 15% плућа може да прими 5% прописане дозе
- Срце: за деснострани лезије < од 5% може да прими 5% прописане дозе
- За левострани лезије, дозно-волуменско ограничење је $V_5 < 40\%$
- Тачка дозног максимума на тироидну жлезду: 3% од прописане дозе у било којој тачки

Техника зрачења

SD – конформална техника

Аранжман поља бира медицински физичар како би се обезбедила прописана покривеност дозом циљног волумена уз поштовање толерантних доза органа у ризику.

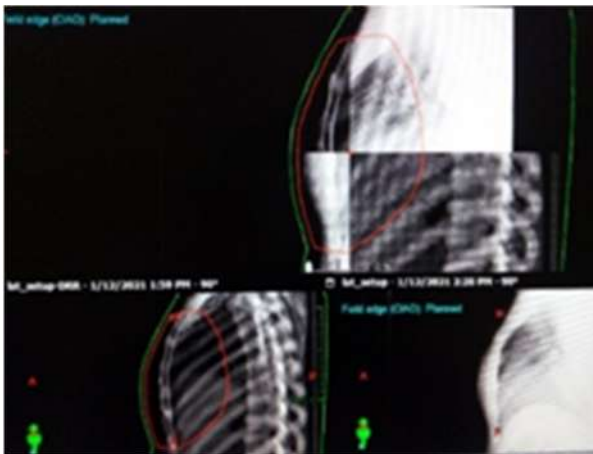
- Један изоцентар
- Фотони, опционо електрони (за површинске лезије)
- Енергија: 6–15 MV

Дозни захтеви	Цела дојка 50 Gy	Цела дојка 40 Gy	Парцијална RT дојке 40 Gy
PTV покривеност	95%–107%	95%–105% (>105% али ≤107% ≤2% CTV дојке) (> 107 али ≤110% < 2% CTV дојке)	95%–105% (>105% али ≤110% < 2% CTV дојке)



Одобравање радиотерапијског плана:

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљног волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза □ волумен DVH).



Верификација позиције:

- Пре почетка третмана зрачењем и потом једном недељно (по потреби и чешће) ради се верификација позиције пацијента поређењем актуелне позиције снимком добијеним на линеарном акцелератору (MV – мегаволтажни или KV – килиоволтажни) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом.
- Верификација VMAT/IMRT плана и плана за PID/APID врши се опционо *cone-beam* CT (CBCT) порталима
- У току третмана зрачењем, верификација позиције се врши поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним или килловолтажним имицингом (портал) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом. Верификација VMAT/IMRT плана и плана за PID/APID врши се опционо CBCT порталима.

Слике 5 и 6. Верификација позиције фузијом DRR и мегаволтажних портал имицинга (две ортогоналне пројекције)

- Учесталост верификације позиције порталима прописује се на основу комплексности плана зрачења.

У случају постојања нетолерантних одступања (преко 5 mm у односу на референту позицију) верификација позиције и репозиционирање врше се применом СВСТ или верификацијом плана на Ro симулатору. У случају знатног одступања позиције, потребно је репланирање.

Праћење пацијента у току третмана

- Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у третману зрачењем у случају појаве акутне токсичности високог градуса, гр. III-IV.
- Контрола комплетне крвне слике према клиничкој индикацији
- Клинички преглед једном недељно

Праћење пацијента након радиотерапије

- Контрола 4-6 недеља након радиотерапије: анамнеза, клинички преглед
 - UZ/мамографски преглед индикован је једанпут годишње, остали прегледи се индикују према клиничким индикацијама, препоручује се 1-4 пута годишње у првих пет година (према клиничком интересу) а затим једном годишње код надлежног онколога.
-

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Izdavač: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije 2013. Urednik Goran Milašinović
2. Cardoso F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5). *Annals of Oncology* 2020;31(12):1623–49.
3. Cardoso F. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2019.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
5. Lu JJ, Brady LW (eds.) *Decision Making in radiation oncology*, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer – Verlag; 2011.
6. Senkus E., Kyriakides S et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015; *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30.
7. De Los Santos J. Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. *UpToDate*; 2018 [cited 2018Feb 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer>
8. Curigliano G, Burstein H. J. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. 2017; *Annals of Oncology* 28: 1700–1712.
9. Postmastectomy radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society of Radiation Oncology, Society of Surgical Oncology focused guideline update. *American Society of Clinical Oncology*; 2016: [cited 2018Feb 13]. Available from: www.asco.org/pmrt-guideline
10. Kindts I, Laenen A et al. Tumor bed boost radiotherapy for woman after breast conserving-surgery (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 11.
11. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2008;9(4):331-341. doi:10.1016/S1470-2045(08)70077-9.

12. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-1107. doi:10.1016/S0140-6736(08)60348-7.
13. Hickey BE, James ML et al. A Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 7.
14. 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. *Practical Rad Oncol* 2018;8(3):145–52.
15. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant per pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced , inflammatory or early HER2-positivw breast cancer (NeoSphere):a randomized multicentre, open- label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25–32.
16. Dominici LS, Negron Gonzales VM, Buzdar AU, Lucci A, Mittendorf EA, et al. Cytologically proven axillary lumph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurent trastuzumab for HER2 positive breast cancer .*Cancer* 2010;116:2884-9.
17. F.G. Riet, F. Fayard, R. Arriagada, M.A. Santos, C. Bourgier, M. Ferchiou, S. Heymann, S. Delaloge, C. Mazouni, A. Dunant, S. Rivera. Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up. *European Journal of Cancer*, Volume 76, May 2017, Pages 45–51
18. ESTRO recommendations 2015.
19. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: Impact on Surgeon Practice Patterns. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(10):3144-3151. doi:10.1245/s10434-012-2531-z.
20. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS):a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1303-1310. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
21. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] B-39, Radiation Therapy Oncology Group [RTOG] 0413
22. Candace Correa, Eleanor E. Harris, Maria CristinaLeonardi, Benjamin D. Smith, Alphonse G. Taghian, Alastair M. Thompson, Julia White, Jay R. Harris Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement *Practical Radiation Oncology*, Volume 7, Issue 2, 2017, pp. 73–79

23. Csaba Polgár, Erik Van Limbergen, Richard Pötter, György Kovács, Alfredo Polo, Jaroslaw Lyczek, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009), *Radiotherapy and Oncology*, Volume 94, Issue 3, 2010, Pages 264–273.
24. Dennis R. Holmes, Michael Baum, David Joseph. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *The American Journal of Surgery*, Volume 194, Issue 4, 2007, Pages 507–510
25. Umberto Veronesi, Roberto Orecchia, Patrick Maisonneuve, Giuseppe Viale, Nicole Rotmensz, Claudia Sangalli, Alberto Luini, Paolo Veronesi, Viviana Galimberti, Stefano Zurrada, Maria Cristina Leonardi, Roberta Lazzari, Federica Cattani, Oreste Gentilini, Mattia Intra, Pietro Caldarella, Bettina Ballardini, Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial, *The Lancet Oncology*, Volume 14, Issue 13, 2013, Pages 1269–1277.
26. Lee NY, Riaz N, Lu JJ, editors. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London; 2015.
27. *Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Delineations RTOG*-Julia White1,
28. Wazer DE, Arthur D W. editors. *Accelerated Partial Breast Irradiation*. Springer Dordrecht Heidelberg London New York; 2009.
29. Dilling T, DeMarco M. A Review Of QUANTEC Normal Tissue Tolerances. Moffitt Cancer Center. Available at <http://www.remotecmd.com>
30. RTOG 1005 protocol
31. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109–22.
32. Obedian E, Ficher DB, Haffty BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 18, no. 12 (June 12 2000) 2406–2412.

IV

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
КАРЦИНОМЕ ПЛУЋА**

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Татјана Бошковић

Чланови Радне групе

Татјана Арсенијевић

Снежана Бошњаковић

Игор Ђан

Јелена Личина

Данијела Мијушковић Јанковић

Иван Почек

Душанка Тешановић

Тамара Ћулибрк

Ана Шолкотовић

**Неопходне претраге
пре индиковања
радиотерапије плућа**

- Патохистолошки налаз добијен хируршком методом (операција, медијастиноскопија, VATS) или бронхоскопски или трансторакалном пункцијом плућа
- Перформанс статус ECOG PS 0-2 (пацијенти лошијег скорa за палијативни режим)
- СТ грудног коша и горњег абдомена (иницијални и након завршетка хемиотерапије уколико је пацијент примао хемиотерапију)
- Лабораторијске анализе (ККС, комплетна биохемија)
- UZ абдомена, супраклавијума, врата
- PET-СТ према индикацијама
- Подаци о примењеној хемиотерапији
- Евакуација плеуралног излива са цитологијом (уколико постоји ефузија плеуре)
- Тестови плућне функције ($FEV1 \geq 0,8 \text{ L/min}$)
- СТ/MR ендокранијума
- MR грудног коша (опционо – код *pancoast* тумора, ателектаза, процене инвазије медијастиналних структура)

**Информисани
пристанак**

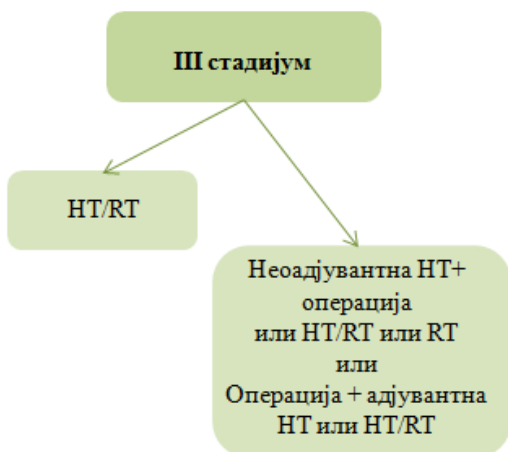
Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

Индикације за радиотерапију немикроцелуларног карцинома плућа



I и II стадијум

- Ia стадијум (T1N0M0) – након хируршке интервенције постоје позитивне маргине (R1, 2)
- Ib стадијум (T2aN0M0) и IIa стадијум (T2bN0M0) – након хируршке интервенције постоје позитивне маргине (R1, 2)
- IIb стадијум (T1N1, T2N1, T3N0) – након хируршке интервенције постоје позитивне маргине (R1, 2): рересекција и хемиотерапија или хемиорадиотерапија (секвенцијални режим код R1, а конкомитантни код R2)
- Радикална радиотерапија као основни и једини вид лечења код I и II стадијума се спроводи у случају да пацијент одбија оперативно лечење или је због коморбидитета неподобан за оперативно лечење (медицински иноперабилан).



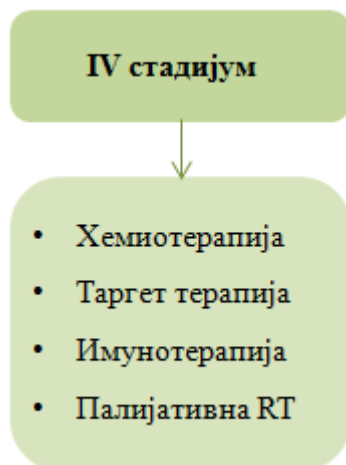
III стадијум

- Након хируршке ресекције код IIIa стадијума T1/2N2, T3N1 и IIIb стадијума T3/T4 N2:
- Уколико су ресекције маргине негативне, а болест је N2 – хемиорадиотерапија у секвенцијалном режиму

Уколико су маргине позитивне:

- R1 – секвенцијална или конкомитантна хемиорадиотерапија
- R2 – конкомитантна хемиорадиотерапија.
- Нересектабилни III стадијум – терапија избора је конкомитантна хемиорадиотерапија, ако из било ког разлога није могућа, валидна алтернатива је секвенцијална хемио и радиотерапија.

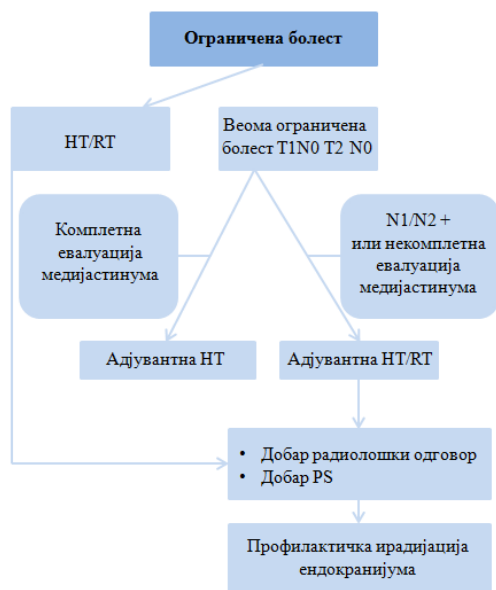
Код конкомитантних режима, радиосензитајзери избора јесу хемиотерапијски дублети базирани на цисплатини: цисплатин + етопозид, винорелбин (или други винка алкалоиди) – два до четири циклуса НТ (у преоперативном режиму четири) са циљем постизања кумулативне дозе од најмање 300 mg/m². Радиотерапија се спроводи са TD 60–66 Gy/30–33 фракција. Услов је добро опште стање (ECOG PS 0-1) без или са минималним губитком на телесној тежини (мање од 5%).



IV стадијум

- Код локално/локалноузнапредовале болести у циљу ублажавања симптома и побољшања квалитета живота
- Палијативна зрачна терапија код:
 - Синдрома горње шупље вене
 - Удаљених метастатских промена (патолошка лимфаденопатија супраклавикуларне регије, врата, медијастинума, метастатске промене ендокранијума)
 - Третмана коштаних метастаза

Индикације за радиотерапију микроцелуларног карцинома плућа



Ограничена болест (*Limited disease*) (T1-4, N0-3, M0)

- Хирушка ресекција се ретко ради, код T1/2N0M0 болести. Код комплетне ресекције (R0) индикује се адјувантна хемиотерапија.

Код инкомплетне ресекције или интраоперативно утврђеног N1, 2 статуса – постоперативно је индикована конкомитантна хемиорадиотерапија

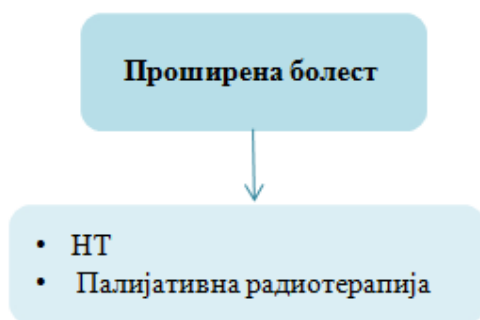
- У свим осталим случајевима конкомитантна хемиорадиотерапија је третман избора
- Радиотерапија почиње у току првог или другог, од укупно четири циклуса хемиотерапије према протоколу цисплатин/етопозид или карбоплатин/етопозид
- Препорука је да се са RT почне унутар 30 дана од почетка HT (рано укључивање зрачне терапије и трајање унутар 30 дана побољшава преживљавање)

Услов за конкомитантни режим јесте добро опште стање пацијента (ECOG PS 0–2, пацијенти старости испод 75 година, одсуство значајних коморбидитета)

- Код пацијената код којих опште стање не дозвољава да се одмах крене са RT, може се одложити до почетка трећег циклуса
- Код пацијената лошијег општег стања (ECOG PS 3–4) које је узроковано самим тумором избор је секвенцијална HT + RT, а уколико није узроковано тумором, избор је индивидуално прилагођен третман и супортивна терапиј

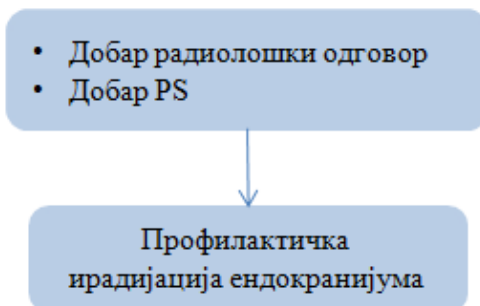
- Након завршеног четвртог циклуса хемиотерапије (или од краја радиотерапије – без обзира који терапијски модалитет се завршава касније) следи период од 4 недеље паузе, па комплетна евалуација болесника након чега следи профилактичко зрачење мозга у случајевима комплетног или парцијалног одговора и доброг перформанс статуса

Проширена болест



- Хемиотерапија је третман избора (4–6 циклуса према протоколу цисплатин/етопозид или карбоплатин/етопозид) након чега следи евалуација болесника.
- Радиотерапија се не примењује као иницијални третман. Може код пацијената код којих је постигнут парцијални одговор на хемиотерапију или као палијативна RT.

Профилактичко зрачење ендокранијума



- Профилактичко зрачење ендокранијума индиковано је код пацијената са комплетним или парцијалним одговором у плућима и комплетним одговором изван торакса, доброг перформанс статуса

Технике транскутане радиотерапије

- Конформална 3D зрачна терапија
- IMRT/*RapidArc*
- SBRT: у условима када је пацијент ресектабилан али иноперабилан; олигометастатска болест или рест/рецидив болести након иницијално

3D конформална зрачна терапија

Позиционирање и имобилизација



Слика 1. Терапијски положај пацијента

Позиционирање

Стандардно:

- Супинациони положај на равной подлози, руке подигнуте изнад главе

Нестандардно:

- Супинациони положај на косој подлози
- Руке поред тела
- Пронациони положај

Имобилизација:

Стандардно *Wing board*:

- Шаке фиксирани за Т држач (документовати параметер Н и V)
- Глава положена на ТИМО подметач (документовати модел подметача)
- Испод колена подметач за ноге
- Пацијент дише нормално

Нестандардно:

- *Breast board* (документовати параметре имобилизационог система)
- VAC-LOC имобилизациони систем

Референтне маркације

- Референтне маркације се одређују помоћу пројекције сагиталних ласера на левој и десној страни. Трансверзални ласер се постави на интермамарну линију. Коронарни ласер се стави на средњу линију тела (половину AP дијаметра). Тачке укрштања ласерских зрака се означавају тетоважом

СТ за планирање зрачне терапије (параметри аквизиције слике)

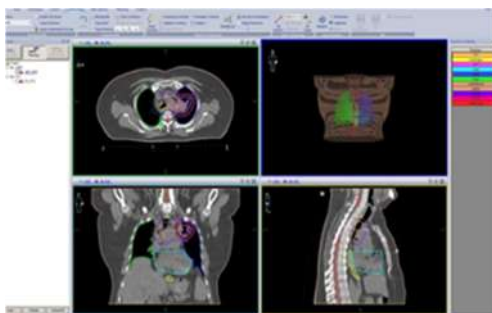
- Горња граница: крикоидна хрскавица
- Доња граница: ниво L1–L2 пршљена (уз обухватање надбубрега)
- Дебљина пресека скенирања: 5 mm (тањи пресеци на захтев)

лекара), *pitch*: 5 mm

Коришћење „прозора” (*Window level*):

- За дефинисање примарног тумора унутар плућног паренхима треба применити СТ вредности: W 1000; L 600 („плућни прозор”).
- За дефинисање медијастиналних структура треба применити СТ вредности W 400; L20 („медијастинални прозор”)
- У циљу прецизнијег дефинисања GTV потребно је да се СТ изводи уз *i. v.* апликавање 50–70 ml контраста, уз 20–30 ml физиолошког раствора, са протоком 2–3 ml/sec, одлагање (*delay*) 8–15 секунди.

Контурисање циљних волумена за 3D конформалну RT



Слика 2. Делинеација циљних волумена карцинома плућа

- На добијеним СТ слајсовима врши се делинеација циљних волумена и органа од ризика (OAR).
- Према потреби може се урадити фузија са дијагностичким СТ-ом, магнетом резонанцом (MR) и PET/СТ-ом. Интерпретација СТ-а мора бити подударна са дијагностичким СТ-ом.
- MR преглед се може користити код тумора горњег сулкуса (*pancoast* тумора) или, у ретким случајевима нејасног (на СТ-у) захватања медијастинума, великих крвних судова или срца.
- ICRU 50, 62 и 83 (International Commission of Radiological Unit and Measurements) дефинише циљне волумене.

Преоперативна/радикална/конкомитантна RT

*GTV (*Gross Tumor Volume*)

GTV_t – тумор који се види на СТ-у („плућни прозор”).

GTV_n – „лимфни нодуси” који су патохистолошки верификовани или они који на СТ-у имају краћи дијаметар већи од 10 mm (медијастинални прозор).

Уколико је хемиотерапија примењена пре почетка зрачне терапије, постхемиотерапијски туморски волумен се контурише као GTV.

***CTV** (*Clinical Target Volume*) – волумен који садржи GTV, као и регион микроскопског ширења болести

CTV_t = GTV_t + маргина 6 mm за сквамозни и микроцелуларни карцином или маргина од 8 mm за аденокарцином

CTV_n = GTV_n + маргина 5–8 mm

***ITV** (*Internal Target Volume*) – код 4DCT: укључује све позиције CTV током респираторног циклуса и добија се фузијом свих позиција CTV_t

***PTV** (*Planning Target Volume*) – геометријска маргина око CTV

PTV = CTV + 10–15 mm КК/10 mm AP и LL

PTV = ITV + дневне *set up* варијације

Постоперативна RT

***GTV** Код адјувантног третмана GTV је резидуална туморска маса уколико постоји, уколико је ресекција била R2

***CTV:**

CTV_t = GTV + 6–8 mm у зависности од патохистологије

CTV_n = (сходно процени радијационог онколога):

- Ирадијација читавог медијастинума
- Ирадијација региона са повишеним ризиком
- Регион захваћених нодуса који су оперативно одстрањени

***PTV** = CTV + 10–15 mm КК + 10 mm AP и LL

4 DCT

Индикације:

- Тумори са великим респираторним екскурзијама
- Локализација тумора близу дијафрагме
- SBRT

СТ за планирање (параметри аквизиције слике):

- СТ за планирање радиотерапије плућа се изводи у положају за зрачење у току нормалне респирације
- Форсирана плитка респирација помоћу абдоминалног компресора (за туморе близу дијафрагме), слободно дисање (ретроспективни режим), дисање са задржајем у дубоком експиријуму (проспективни режим)
- Топограм (скаут): од хиоида до L2–L3, у положају за зрачење, у току нормалне респирације
- Дебљина скенирања 2–5 mm
- Контраст – као и код стандардног СТ-а (није неопходан уколико се користи фузија слике)
- Ради се СТ током мирне респирације пацијента
- Групишу се СТ пресеци сваких 15 секунди респирације (0–90 sec) – укупно 7 серија СТ пресека

Контурисање циљних волумена за 4D

4DCT

- Респираторни циклус се подели у 7 фаза на 15 sec. (од 15 до 90 sec)
- Издвоје се СТ пресеци по респираторним фазама у 7 група + направи се један просечан СТ
- На свакој од ових 7 група СТ пресека контурише се GTV, а на просечном СТ пресеку се контуришу сви циљни волумени:
- $CTV = GTV + 2\text{--}5\text{ mm}$ маргина
- **ITV** (*Internal Target Volume*): укључује све позиције CTV током респираторног циклуса и добија се фузијом свих позиција CTVt
- $PTV = ITV +$ маргина 3–5 mm у свим правцима

Опционо могу се контурисати циљни волумени само на СТ пресецима *max.* експиријума и *max.* инспиријума или на MIP-у

SBRT

Индикације за SBRT:

- Пацијенти који су неоперабилни у раном стадијуму
- Олигометастатска болест
- Рекурентна болест
- Перзистентна болест након системске терапије
- Туморске лезије до 5 cm имају најбољи одговор
- ECOG PS 0–2
- РН потврђена болест

Када се ради 4 DCT симулација (за SBRT у 10 фаза), *gating* технике могу бити:

- Амплитудни *gating*
- Фазни *gating*
- Backup *gating*

Респираторне технике:

- *Deep inspiration breathhold* (DIBH) – дисање за задржајем у дубоком испиријуму
- *End-expiration breath-hold* (ЕЕВH) – дисање са задржајем у крајњем експиријуму

Делинеација циљних волумена SBRT

GTV – примарни тумор (PET корегистрација)

GTV на просечном СТ-у

CTV = **GTV** + 2–5 mm

ITV (*Internal Target Volume*): укључује све позиције **CTV** током респираторног циклуса и добија се фузијом свих позиција **CTVt**

PTV = **ITV** + маргина 3–5 mm у свим правцима

Толерантне дозе на органе од ризика за SBRT		
Немикроцелуларни карцином:		
Дозе и фракционисање RT		
Врста радиотерапије	Доза	Доза по фракцији
Преоперативна RT	45–54 Gy	1,8–2 Gy
Постоперативна RT		
R0	50–54 Gy	1,8–2 Gy
R1	54–60 Gy	1,8–2 Gy
R2	60–70 Gy	2 Gy
Дефинитивна		
HT ± RT	60–70 Gy	2 Gy
Палијативна RT		
Sy VCS	20–30 Gy	4–3 Gy
Коштане метастазе са мекоткивном масом	20–30 Gy	4–3 Gy
Коштане метастазе без мекоткивне масе	8–30 Gy	8–3 Gy
Мождане метастазе	20–30 Gy	4–3 Gy
Симптоматска болест у грудном кошу код болесника лошег општег стања	17 Gy	8,5 Gy

Микроцелуларни карцином:		
Врста радиотерапије	Доза	Доза по фракцији
Ограничена болест Дефинитивна НТ ± РТ	45 Gy	1,5 Gy два пута дневно (BID акцелерисани режим)
Дефинитивна НТ ± РТ	60–70 Gy	2 Gy
Проширена болест Консолидативна торакална РТ	30 Gy 60 Gy	3 Gy 2 Gy
Профилактичка ирадијација ендокранијума	25 Gy	2,5 Gy
Палијативна РТ Sy VCS	20–30 Gy	4–3 Gy
Коштане метастазе са мекоткивном масом	20–30 Gy	4–3 Gy
Коштане метастазе без мекоткивне масе	8–30 Gy	8–3 Gy
Мождане метастазе	20–30 Gy	4–3 Gy
Симптоматска болест у грудном кошу код болесника лошег PS	17 Gy	8,5 Gy

Препоручени режими фракционисања		
Препоручене дозе за SBRT		
Фракционисање	BED10	Индикација
25–34 Gy/1 фракција	81–149 Gy	Мали периферни тумори до 2 cm, више од 1 cm од зида грудног коша
60 Gy/3 фракције	180 Gy	Периферни тумори, удаљени више од 2 cm од главних ваздушних путева, више од 1 cm од зида грудног коша
48 Gy/4 фракције	105 Gy	Централни тумори – близу OR
60 Gy/8 фракција	105 Gy	Централни тумори близу OR
50 Gy/5 фракција	100 Gy	Централни тумори близу OR
60 Gy/5 фракција	132 Gy	Периферни тумори мање од 1 cm од зида грудног коша
45 Gy/5 фракција	112 Gy	Периферни тумори мање од 1 cm од зида грудног коша

Толерантне дозе на органе од ризика

Плућни паренхим

- Компликација: пнеумонитис
- Посматра се волумен оба плућна крила без PTV-а, даље у тексту волумен плућа.

Средња доза на волумен плућа: < 15 Gy

- V5 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 5 Gy): < 60%
- V10 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 10 Gy): < 40%
- V20 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 20 Gy): < 35% за хеморадијацију, < 40% за радиотерапију
- V30 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 30 Gy): < 25–30%

** Референца: *Basic Radiation Oncology*; аутори: *Beyzadeoglu, Murat, Ozyigit, Gokhan, Ebruli, Cüneyt*.

Доза од 20 Gy апликована на цело волумен плућа одређује ризик за појаву радијационог пнеумонитиса. V20 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 20 Gy) – треба да буде $\leq 30\%$.

Средња доза = 7 Gy	5% вероватноће за пнеумонитис
Средња доза = 13 Gy	10% вероватноће за пнеумонитис
Средња доза = 20 Gy	20% вероватноће за пнеумонитис
Средња доза = 24 Gy	30% вероватноће за пнеумонитис
** Референца: <i>Quantec</i> .	

Срце:

Компликације: исхемијска болест срца, перикардитис

- Максимална доза на срце треба да буде < 60 Gy
- V25 (волумен срца на који је апликована доза ≥ 25 Gy) $< 10\%$, вероватноћа $< 1\%$ за дугорочни кардиолошки морталитет

Перикард:

- Средња доза < 26 Gy
- V30 (волумен на који је апликована доза ≥ 30 Gy) $< 46\%$

** Референца: *Basic Radiation Oncology*; аутори: *Beyzadeoglu, Murat, Ozyigit, Gokhan, Ebruli, Cüneyt, Quantec*.

У случају комбиноване НТ-РТ водити рачуна о кумулативним ефектима.

Кичмена мождина:

Компликација: мијелопатија

- Максимална доза на кичму треба да буде < 45 Gy, стандардним режимом фракционирања (1,8–2 Gy дневно). У посебним случајевима максимална доза на кичмену мождину може да иде до 50 Gy.

** Референца: *Basic Radiation Oncology*; аутори: *Beyzadeoglu, Murat, Ozyigit, Gokhan, Ebruli, Cüneyt, Quantec*.

Једњак:

Компликација: езофагитис

- V20 (волумен једњака на који је апликована доза ≥ 20 Gy): < 45%
- Средња доза < 28 Gy
- V50 (волумен једњака на који је апликована доза ≥ 50 Gy): < 31%
- V60 (волумен једњака на који је апликована доза ≥ 60 Gy): < 24%
- Максимална доза на једњак < 73 Gy.

** Референца: *Basic Radiation Oncology*; аутори: *Beyzadeoglu, Murat, Ozyigit, Gokhan, Ebruli, Cüneyt*.

Средња доза на једњак < 34 Gy

- V35 (волумен једњака на који је апликована доза ≥ 35 Gy) < 50%
- V50 (волумен једњака на који је апликована доза ≥ 50 Gy) < 40%

** Референца: *Quantec*.

Одобрење RT плана и верификација позиције пацијента

- План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљног волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза–волумен; DVH – *dose volumen histogram*)
 - Верификација позиције пацијента поређењем актуелне позиције снимком добијеним на линеарном акцелератору мегаволтажни (MV) или киловолтажни (KV) портал, СВСТ са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом се ради на почетку зрачног третмана (1, 2. и 3. дан), а потом једном недељно (по потреби и чешће)
 - У случају значајног одступања позиције потребно је репланирање
-

Праћење пацијента у току третмана	<ul style="list-style-type: none"> • Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса III–IV. • Контрола комплетне крвне слике према клиничкој индикацији • Клинички преглед једном недељно
Индикације за брахитерапију карцинома плућа	<p>Ендолуминална брахитерапија бронха</p> <ul style="list-style-type: none"> • Брахитерапија (BT) је индикована код пацијената са карциномом бронха код којих је бронхоскопски виђена туморска стеноза и инфилтрација, те код стања након ласер ресекције интралуминалног тумора бронха или ретретмана рецидива <p>Палијативна</p> <ul style="list-style-type: none"> • Опструкција дисајног пута (код ендобронхијалног раста) • Хемоптизије • Ендобронхијални рецидив унутар претходног RT поља <p>Куративна</p> <ul style="list-style-type: none"> • EBRT + BT <i>boost</i> када дубина туморске инфилтрације није већа од 1 cm • Позитивне ресекционе маргине • Рецидив на бронхијалном патрљку када дубина туморске инфилтрације није већа од 1 cm <p>BT као самостална терапија код T1 (–T2) или <i>in situ</i> карцином, N0 и дубина инфилтрације до 1 cm</p>
Дијагностички алгоритам за EBVT	<ul style="list-style-type: none"> • Бронхоскопски преглед • СТ грудног коша (процена екстрабронхијалне екстензије) • Спиromетрија • Гасне анализе артеријске крви • KKS, SE биохемијске анализе, параметри хемостазе

**Процедуре
ендолуминалне
брахитерапије**

- Ендобронхијални катетер се пласира бронхоскопски кроз нос или трахеостому у непосредну близину тумора. Унутар ендобронхијалног катетера се пласира радиоопалесцентни маркер
- Водич извора зрачења, апликатор, семифлексибилни је PVC катетер спољашњег дијаметра 2,0 mm, који је на једном свом крају затворен. Након пласирања апликатора извлачи се бронхоскоп, а затим и метални гајд, а остављени апликатор фиксира се непосредно по изласку

**Планирање
ендолуминалне
брахитерапије**

- 2D конвенционална ВТ (RTG С-лук): РА и LL снимак, а доза се апликује радијално на 1 cm од центра катетера, а са маргином од 2 cm кранијално и каудално од видљиве туморске инфилтрације
- 3D конформална ВТ (СТ планирање): СТ снимак се ради на 2 mm, без контраста, са претходно пласираним катетером;

PTV = GTV + 2 cm маргина лонгитудинално (кранијално и каудално од видљиве туморске инфилтрације)

Дозе и фракционација:

- HDR (Ir-192)
- Дозе по фракцији су 5–10 Gy на 10 mm од центра ендобронхијалног катетера
- Код палијативне брахитерапије: 2–4 фракције
- ВТ као *boost* након EBRT: 2 фракције по 5–7 Gy

Најчешће коришћен режим је 2x7 Gy

**Праћење пацијента
након радиотерапије**

- Након спроведене зрачне терапије пацијенти се контролишу прва два пута на три месеца, затим на 6 месеци, а након тога су контроле на годину дана.
 - Анамнеза и клинички преглед при свакој контроли
 - Имицинг у току контрола планирати на основу клиничке слике
-

**Могући нежељени
ефекти ЕВВТ**

Акутни:

- Пнеумоторакс
- Бронхоспазам
- Хемоптизије
- Пнеумоније
- Срчане аритмије
- Срчани застој
- Хипотензија

Хронични:

- Трахео-езофагеална фистула
 - Хронични радијациони бронхитис
 - Стеноза бронха
 - Трахеомалација
-

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

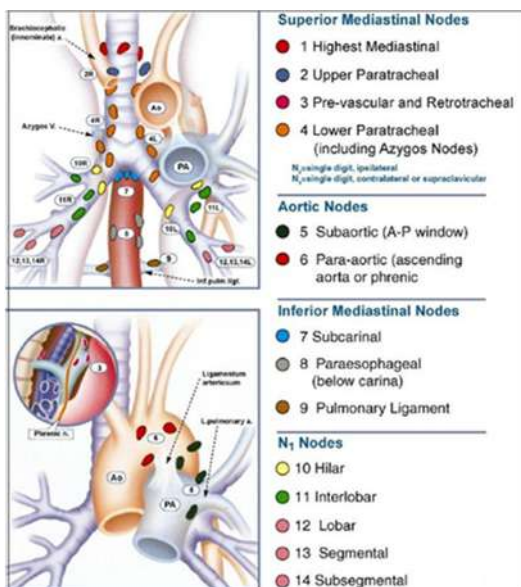
Литература

1. Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder, editors. Decision Making in Radiation Oncology, Springer, Verlag Heidelberg Dordrecht London New York, 2011.
2. Murat Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit, Cuneyst Ebruli, Basic radiation oncology, Springer, Heidelberg, 2010.
3. Hansen EK, Roach IIM. Hand book of Evidence-Based Radiation Oncology. 3rd ed. Springer, International Publishing AG, part of Springer Nature 2018.
4. Ivanov O, urednik. Savremena radijaciona onkologija. Prvo izdanje. Medicinski fakultet, Novi Sad; 202. p. 116–144.
5. Barrett A. Practical radiotherapy planning. London: Hodder Arnold; 2009.
6. Brady LW, Combs SE, Lu JJ. Target Volume Delineation for Conformal i Intensity-Modulated Radiation Oncology, Springer; 2015.
7. ESMO Clinical Practice Guidelines. Small cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines. 2013. [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Small-Cell-Lung-Cancer>.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2016. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf.
9. ESMO Clinical Practice Guidelines. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment ad follow up 2017. [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Early-Stage-and-Locally-Advanced-non-metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 2.2019. November 21. 2018) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
11. Nestele U, Ruysscher DD, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology. 2018 March. 127 (2018) 1–5.

12. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
13. Stellenbosch University and Tygerberg Hospital lung cancer: diagnostic and treatment protocol.
14. Skowronek J. Lung cancer brachytherapy. In: West BS, Stanley DR, editors. Lung cancer treatment. New York: Nova Science; 2011.
15. Huber RM, Fischer R, Hautmann H, et al. Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:533–40.
16. Huber RM, Fischer R, Hautmann H, et al. Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionation schedules. *Chest* 1995;107: 463–70.
17. Ornadel D, Duchesne G, Wall P, et al. Defining the roles of high dose rate endobronchial brachytherapy and laser resection for recurrent bronchial malignancy. *Lung Cancer* 1997; 16:203–13.
18. Muto P, Ravo V, Panelli G, et al. High-dose rate brachytherapy of bronchial cancer: treatment optimization using three schemes of therapy. *Oncologist* 2000; 5:209–14.
19. Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M, et al. HDR endobronchial brachytherapy (HDRBT) in the management of advanced lung cancer--comparison of two different dose schedules. *Radiother Oncol* 2009;93: 436–40.
20. Speiser BL, Spratling L. Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:579–87.
21. Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, et al. A high-dose rate brachytherapy as sole modality for early stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;20: 665–672.
22. Goldberg M, Timotin E, Farrell T, et al. A prospective analysis of high-dose-rate endobronchial brachytherapy in the palliation of obstructive symptoms in lung cancer patients: A single-institution experience. *Brachytherapy* 2015. [Epub ahead of print].
23. De Aquino Gorayeb MM, Gregorio MG, et al. High-dose-rate brachytherapy in symptom palliation due to malignant endobronchial obstruction: a quantitative assessment. *Brachytherapy* 2013; 12:471–8.
24. Escobar-Sacristán JA, Granda-Orive JI, Gutiérrez Jiménez T, et al. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumours. *Eur Respir J* 2004; 24:348–52.

25. Ofiara L, Roman T, Schwartzman K, et al. Local determinants of response to endobronchial high-dose rate brachytherapy in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1997; 112:946–53.
26. Hernandez P, Gursahaney A, Roman T, et al. High dose rate brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma following external irradiation. *Thorax* 1996; 51:354–58.
27. J. Skowronek. Brachytherapy in the treatment of lung cancer-a valuable solution. *J Contemp Brachytherapy*. 2015;7(4):297–311.

Анатомска локализација



Извор: Brady L. W., Heilmann H. P., Molls M., Nieder, editors. *Decision Making in Radiation Oncology*, Springer, Verlag Heidelberg Dordrecht London New York, 2011.

- Карцином плућа води порекло из плућног паренхима или епитела трахеобронхијалног стабла које се протеже од трахеје до алвеола.
- Десно плућно крило има 3 лобуса (горњи, средњи и доњи) међусобно одвојена интерлобарним инцизирама, док лево има 2 (горњи и доњи). Предња ивица горњег левог лобуса се на доле завршава лингулом
- Плућни паренхим се дренира преко лимфних чворова смештених у медијастинум, који су према класификацији Америчког удруженог комитета за карцином (AJCC) класификовани у 14 позиција
- Сваки режањ плућа се дренира у одређене лимфне чворове:
- Десни горњи режањ – ипсилатерални лимфни чворови
- Десни доњи режањ – ипсилатерални и субкаринални лимфни чворови
- Леви горњи режањ – ипсилатерални и контралатерални лимфни чворови
- Леви доњи режањ – ипсилатерални, субкаринални и контралатерални лимфни чворови

Патологија

- Основна клиничка подела карцинома плућа (SZO патохистолошка класификација карцинома плућа, 2015)
- Немикроцелуларни карцином плућа (85% свих карцинома плућа):

Подтипови:

- Аденокарцином
- Сквамозни карцином
- Крупноћелијски карцином
- Микроцелуларни карцином (15% свих карцинома плућа)

Клиничка TNM класификација карцинома плућа

	N0	N1	N2	N3	У употреби је 8. едиција AJCC TNM класификација из 2017. године. <ul style="list-style-type: none">• TNM класификација тумора плућа се односи на карциноме плућа укључујући неситноћелијски карцином бронха, ситноћелијски карцином бронха и бронхопулмоналне карциноидне туморе. Не односи се на саркоме и друге ретке малигне туморе плућа• Неопходно је да претходно постоји хистолошка потврда малигнитета, као и одређивање хистолошког типа тумора
T1	IA	IB	IIIA	IIIB	
T2a	IB	IB	IIIA	IIIB	
T2b	IIA	IB	IIIA	IIIB	
T3	IB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA	
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA	
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB	

T – примарни тумор

T_x – примарни тумор не може бити одређен, или је доказано само присуство малигнућ ћелија у спутуму или бронхоалвеоларном лавату, али се сам тумор не уочава радиолошки или бронхоскопски.

T₀ – нема доказа о постојању примарног тумора.

T_{is} – карцином *in situ* (1).

T1 – Тумор величине до 3 cm, окружен плућном или висцералном плеуром, без бронхоскопски потврђене инвазије проксималније од лобарног бронха (тумор није у главном бронху) (b).

- T1mi – минимално инвазивни аденокарцином I .
- T1a – тумор мањи од 1 cm (b).
- T1b – тумор већи од 1 cm, али мањи од 2 cm (b).
- T1c – тумор већи од 2 cm, али мањи од 3 cm (b).

Прилог 2. Толерантне дозе на органе од ризика за SBRT

One Fraction			
Serial Tissue	Volume	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)**
Spinal Cord and medulla	< 0,35 cc	10 Gy	14 Gy
Esophagus*	< 5 cc	11,9 Gy	15,4 Gy
Brachial Plexus	< 3 cc	13,6 Gy	16,4 Gy
Heart/Pericardium	< 15 cc	16 Gy	22 Gy
Great vessels	< 10 cc	31 Gy	37 Gy
Trachea and Large Bronchus*	< 4 cc	17,4 Gy	20,2 Gy
Bronchus-smaller airways	< 0,5 cc	12,4 Gy	13,3 Gy
Rib	< 5 cc	28 Gy	33 Gy
Parallel Tissue	Critical Volume (cc)	Critical Volume Dose Max (Gy)	
Lung (Right & Left)	1.500 cc	7 Gy	
Lung (Right & Left)	1.000 cc	7,6 Gy	V-8 Gy < 37%

* Avoid circumferential irradiation

** “point” defined as 0,035 cc or less

Three Fractions			
Serial Tissue	Volume	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)**
Spinal Cord and medulla	< 0,35 cc	15,9 Gy	22,5 Gy
Esophagus*	< 5 cc	17,7 Gy	25,2 Gy
Brachial Plexus	< 3 cc	22 Gy	26 Gy
Heart/Pericardium	< 15 cc	24 Gy	30 Gy
Great vessels	< 10 cc	39 Gy	45 Gy
Trachea and Large Bronchus*	< 5 cc	25,8 Gy	30 Gy
Trachea and Large Bronchus*	< 5 cc	25,8 Gy	30 Gy
Bronchus-smaller airways	0,5 cc	18,9 Gy	23,1 Gy
Rib	< 5 cc	18,9 Gy	23,1 Gy
Parallel Tissue	Critical Volume (cc)	Critical Volume Dose Max (Gy)	
Lung (Right & Left)	1.500 cc	10,5 Gy	
Lung (Right & Left)	1.000 cc	11,4 Gy	V-11 Gy < 37%

* Avoid circumferential irradiation

** "point" defined as 0,035 cc or less

Four Fractions			
Serial Tissue	Volume	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)**
Spinal Cord and medulla	< 0,35 cc	18 Gy	25,6 Gy
Esophagus*	< 5 cc	18,8 Gy	30 Gy
Brachial Plexus	< 3 cc	24,8 Gy	29,6 Gy
Heart/Pericardium	< 15 cc	28 Gy	34 Gy
Great vessels	< 10 cc	43 Gy	49 Gy
Trachea and Large Bronchus*	< 5 cc	28,8 Gy	34,8 Gy
Bronchus-smaller airways	< 0,5 cc	20 Gy	28 Gy
Rib	< 5 cc	43 Gy	54 Gy
Parallel Tissue	Critical Volume (cc)	Critical Volume Dose Max (Gy)	
Lung (Right & Left)	1.500 cc	11,6 Gy	
Lung (Right & Left)	1.000 cc	12,4 Gy	V-13 Gy < 37%

* *Avoid circumferential irradiation*

** *“point” defined as 0,035 cc or less*

Five Fractions			
Serial Tissue	Volume	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)**
Spinal Cord and medulla	< 0,35 cc	22 Gy	28 Gy
Esophagus*	< 5 cc	19,5 Gy	35 Gy
Brachial Plexus	< 3 cc	27 Gy	32,5 Gy
Heart/ Pericardium	< 15 cc	32 Gy	38 Gy
Great vessels	< 10 cc	47 Gy	53 Gy
Trachea and Large Bronchus*	< 5 cc	32 Gy	40 Gy
Bronchus-smaller airways	< 0,5 cc	21 Gy	33 Gy
Rib	< 5 cc	45 Gy	57 Gy
Parallel Tissue	Critical Volume (cc)	Critical Volume Dose Max (Gy)	
Lung (Right & Left)	1.500 cc	12,5 Gy	
Lung (Right & Left)	1.000 cc	13,5 Gy	V-13,5 Gy < 37%

* *Avoid circumferential irradiation*

** *“point” defined as 0,035 cc or less*

V

РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА ТИМОМ

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Татјана Арсенијевић

Чланови Радне групе:

Татјана Бошковић

Снежана Бошњаковић

Игор Ђан

Јелена Личина

Данијела Мијушковић Јанковић

Иван Почек

Душанка Тешановић

Тамара Ћулибрк

Ана Шолкотовић

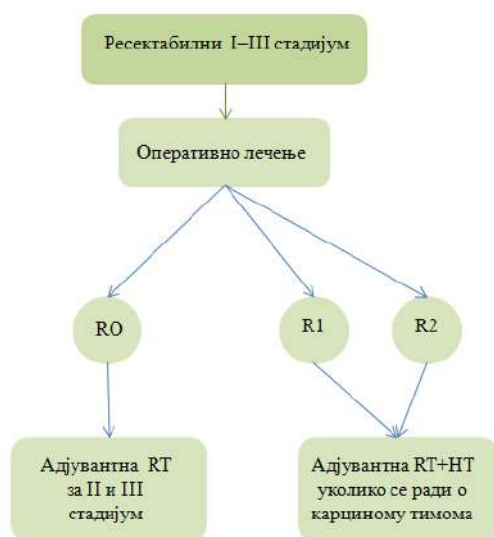
**Клиничка и
дијагностичка
евалуација пре
индиковања
радиотерапије
тимом**

- Патохистолошка верификација добијена хируршким методом (операција, медијастиноскопија, VATS), бронхоскопски или трансторакалном пункцијом плућа
- RTG грудног коша
- СТ грудног коша
- Лабораторијске анализе (KKS, комплетна биохемија)
- PET-СТ према индикацијама
- Тестови плућне функције ($FEV1 \geq 0,8$ L/min)
- MR грудног коша (опционо)
- Перформанс статус ECOG PS 0–2

**Информисани
пританак**

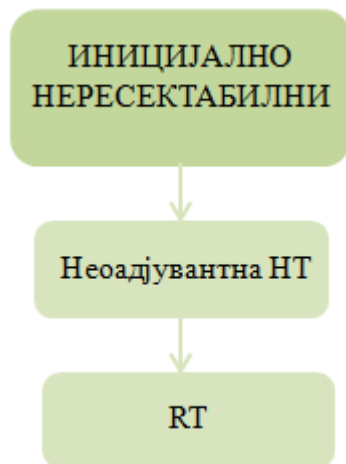
- Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

**Индикације за адјувантну
радиотерапију тимом**



- Ресектабилни
- За ресектабилни I–III стадијум основни вид лечења је оперативно одстрањење тимуса
- Постоперативно:
- Уколико је постоперативна ресекција R0, радиотерапија је индикована само за II (IIa и IIb) и III стадијум
- Стадијум II A:
- V1 хистологија – само за туморе преко 5 cm
- V2, V3 и C хистологија – адјувантна HT-RT
- Стадијум II B:
- Сви B и C тумори
- Уколико је постоперативна ресекција R1 или R2, индикована је адјувантна (хемио)радиотерапија у I–III стадијуму

Нересектабилни



За иницијално нересектабилне тимоме индикована је:

- Конкомитантна RT-НТ: код нересектабилних случајева
- Неоадјувантна хемиотерапија након које следи радиотерапија
- Радикална RT: код нересектабилних тумора (контраиндикације за НТ)



За метастатски стадијум индикована је хемиотерапија, као и палијативна радиотерапија (за локално/локорегионално узнапредовалу болест у циљу ублажавања симптома и побољшања квалитета живота)

Технике транскутане радиотерапије

За зрачну терапију користе се:

- 3D конформална зрачна терапија
- Интензитет модулисана радиотерапија (IMRT)
- Волуметријски модулисана терапија (VMAT)
- SBRT: у условима када је пацијент ресектабилан, али иноперабилан, олигометастатска болест или рест/рецидив болести након иницијално спроведене зрачне терапије

3D конформална зрачна терапија

Позиционирање и имобилизација



Слика 1. Терапијски положај пацијента

- Стандардно:
- Супинациони положај на равној подлози, руке подигнуте изнад главе
- Нестандардно:
- Супинациони положај на косој подлози
- Руке поред тела
- Пронациони положај
- Имобилизација
- Стандардно:
- *Wing board*:
- Шаке фиксирани за Т држач (документовати параметар Н и V)
- Глава положена на ТИМО подметач (документовати модел подметача)
- Испод колена подметач за ноге
- Пацијент дише нормално
- Нестандардно:
- *Breast board* (документовати параметре имобилизационог система)
- VAC-LOC имобилизациони систем

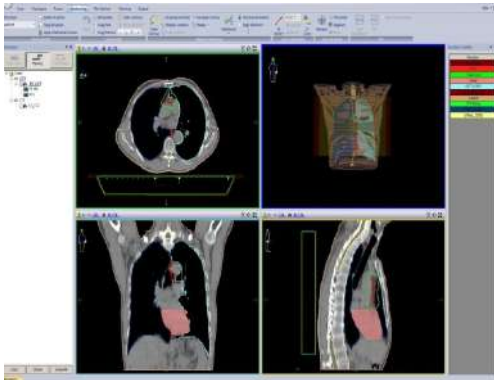
Референтне маркације

Референтне маркације се одређују помоћу пројекције сагиталних ласера на левој и десној страни. Трансверзални ласер се постави на интермамарну линију. Коронарни ласер се постави на средњу линију тела (половину AP дијаметра). Тачке укрштања ласерских зрака се означавају тетоважом.

СТ за планирање зрачења

- **Горња граница:** крикоидна хрскавица
- **Доња граница:** ниво L1–L2 пршљена (уз обухватање надбубрега)
- **Дебљина пресека скенирања:** 5 mm (тањи пресеци на захтев лекара), *pitch*: 5 mm
- У циљу прецизнијег дефинисања GTV потребно је да се СТ изводи уз i.v. апликовање 50–70 ml контраста, уз 20–30 ml физиолошког раствора, са протоком 2–3 ml/sec, одлагање (*delay*) 7–15 секунди

Конструисање циљних волумена за 3D конформалну RT



Слика 2. Делинеација циљних волумена тимомом

- На добијеним СТ слајсовима врши се делинеација циљних волумена и органа од ризика (OAR)
- Може се допунити фузијом са дијагностичким СТ-ом, магнетном резонанцом (MR) и позитрон-емисионом томографијом (PET). Интерпретација СТ-а мора бити подударна са дијагностичким СТ-ом

GTV (*Gross Tumor Volume*) = присутна макроскопска болест

CTV (*Clinical Target Volume*) – волумен који садржи GTV, као и регион микроскопског ширења болести

Код нересекабилних тумора $CTV = GTV + 5\text{--}10\text{ mm}$

Код ресектабилних $CTV =$ лежиште тумора + хируршки клипсеви + 5–10 mm

ITV (*Internal Target Volume*) – код 4DCT: укључује све позиције CTV током респираторног циклуса и добија се фузијом свих позиција CTV

PTV (*Planning Target Volume*) = CTV + 10 mm

AP и LL + 15 mm KK

- Због ретког лимфогеног ширења медијастинум се не зрачи

4DCT

СТ за планирање зрачења

- СТ за планирање радиотерапије тимомом се изводи у положају за зрачење у току нормалне респирације
- Топограм (скаут): од хиоида до L2–L3, у положају за зрачење, у току нормалне респирације
- Дебљина скенирања 3–5 mm
- Контраст – као и код стандардног СТ-а
- Ради се СТ током мирне респирације пацијента
- Групишу се СТ пресеци сваких 15 секунди респирације (0–90 sec) – укупно 7 серија СТ пресека

Контурисање циљних волумена за 4D и SBRT

- Респираторни циклус се подели у 7 фаза на 15 sec. (од 15 до 90 sec)
- Издвоје се СТ пресеци по респираторним фазама у 7 група + направи се један просечан СТ
- На свакој од ових 7 група СТ пресека контурише се GTV, а на просечном СТ пресеку се контуришу сви циљни волумени:
- **CTV** = GTV + 2–5 mm маргина
- **ITV** (*Internal Target Volume*): укључује све позиције CTV током респираторног циклуса и добија се фузијом свих позиција CTVt
- **PTV** = ITV + маргина од 3 до 5 mm у свим правцима

Опционо могу се контурисати циљни волумени само на СТ пресецима *max.* експиријума и *max.* инспиријума или на MIP-у

Дозе и фракционисање адјувантне RT		
Врста третмана	Доза	Доза по фракцији
Постоперативна RT		
R0	45–50 Gy	1,8–2 Gy
R1	54 Gy	1,8–2 Gy
R2	60–70 Gy	2 Gy
Преоперативна RT	45 Gy	1,8 Gy
Нересектабилни – радикална	60–70 Gy	2 Gy

Толерантне дозе на органе од ризика

Плућни паренхим

- Компликација: пнеумонитис

Посматра се волумен оба плућна крила без PTV-а, даље у тексту: волумен плућа

Средња доза на волумен плућа: < 15 Gy

V5 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 5 Gy): < 60%

V10 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 10 Gy): < 40%

V20 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 20 Gy): < 35% за хеморадијацију < 40% за радиотерапију

V30 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 30 Gy): < 25–30%

Референца: *Basic Radiation Oncology*; аутори: *Beyzadeoglu, Murat, Ozyigit, Gokhan, Ebruli, Cüneyt*.

Доза од 20 Gy апликована на цео волумен плућа одређује ризик за појаву радијационог пнеумонитиса. V20 (волумен плућа на који је апликована доза ≥ 20 Gy) – треба да буде $\leq 30\%$.

Средња доза = 7 Gy	5% вероватноће за пнеумонитис
Средња доза = 13 Gy	10% вероватноће за пнеумонитис
Средња доза = 20 Gy	20% вероватноће за пнеумонитис
Средња доза = 24 Gy	30% вероватноће за пнеумонитис

** Референца: *Quantec*

Срце:

- Компликације: исхемијска болест срца, перикардитис
- Максимална доза на срце треба да буде $< 60 \text{ Gy}$
- V25 (волумен срца на који је апликована доза $\geq 25 \text{ Gy}$) $< 10\%$, вероватноћа $< 1\%$ за дугорочни кардиолошки морталитет

Перикард:

Средња доза $< 26 \text{ Gy}$

V30 (волумен на који је апликована доза $\geq 30 \text{ Gy}$) $< 46\%$

Референца: *Basic Radiation Oncology*; аутори: *Beyzadeoglu, Murat, Ozyigit, Gokhan, Ebruli, Cüneyt, Quantec*.

- У случају комбиноване НТ-РТ водити рачуна о кумулативним ефектима.

Кичмена мождина:

- Компликација: мијелопатија
- Максимална доза на кичму треба да буде $< 45 \text{ Gy}$, стандардним режимом фракционирања (1,8–2 Gy дневно). У посебним случајевима максимална доза на кичмену мождину може да иде до 50 Gy.

Референца: *Basic Radiation Oncology*; аутори: *Beyzadeoglu, Murat, Ozyigit, Gokhan, Ebruli, Cüneyt, Quantec*.

Једњак:

- Компликација: езофагитис

V20 (волумен једњака на који је апликована доза $\geq 20 \text{ Gy}$): $< 45\%$

Средња доза $< 28 \text{ Gy}$

V50 (волумен једњака на који је апликована доза $\geq 50 \text{ Gy}$): $< 31\%$

V60 (волумен једњака на који је апликована доза $\geq 60 \text{ Gy}$): $< 24\%$

- Максимална доза на једњак < 73 Gy

Референца: *Basic Radiation Oncology*; аутори: *Beyzadeoglu, Murat, Ozyigit, Gokhan, Ebruli, Cüneyt, Quantec*.

- Средња доза на једњак < 34 Gy

V35 (волумен једњака на који је апликована доза ≥ 35 Gy) < 50%

V50 (волумен једњака на који је апликована доза ≥ 50 Gy) < 40%

Референца: *Quantec*

Одобрење RT плана и верификација позиције пацијента

- План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљног волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза–волумен DVH)
- Верификација позиције пацијента поређењем актуелне позиције снимком добијеним на линеарном акцелератору (мегаволтажни или киловолтажни портал или СВСТ са дигитално реконструисаном радиографијом DRR) као референтном позицијом ради се на почетку зрачног третмана (1, 2. и 3. дан по отпочињању радиотерапије), а потом једном недељно (по потреби и чешће)

У случају значајног одступања позиције потребно је репланирање

Праћење пацијента у току третмана

- Клинички преглед једном недељно
- Контрола комплетне крвне слике према клиничкој индикацији
- Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковане паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса, III–IV.

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder, editors. Decision Making in Radiation Oncology, Springer, Verlag Heidelberg Dordrecht London New York, 2011.
2. Hansen EK, Roach III M. Hand book of Evidence-Based Radiation Oncology. 3rd ed. Springer, International Publishing AG, part of Springer Nature 2018.
3. Ivanov O, urednik. Savremena radijaciona onkologija. Prvo izdanje. Medicinski fakultet, Novi Sad, 2020, p.150–153.
4. ESMO Clinical Practice Guidelines. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2015. [cited 8 February 2019]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Thymic-Epithelial-Tumours>
5. Porta RR, Staging manual in thoracic oncology. 2nd ed. IASLC, Aurora, USA, 2016.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thymomas and Thymic Carcinomas (Version 1.2019-February, 2019) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2019. [cited 8 February 2019]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf
7. Barrett A. Practical radiotherapy planning. London: Hodder Arnold; 2009

Прилог: Патохистолошка подела и TNM класификација

Анатомска локализација

- Тимус је орган лимфатичне грађе лоциран у предњем и средњем медијастинуму који након адолесценције инволуира и претвара се у ретростернално масно ткиво. У неким случајевима тимус перзистира и у одраслом добу (*thymus persistens*).

Патологија

- Тимом је тумор који води порекло од епитела тимуса. Светска здравствена организација (WHO) је установила патохистолошку поделу тимома:

WHO Type	Хистогенетска подела
A	Медуларни тимом
AB	Медуларни и кортикални тимом
B1	Доминантно кортикални тимом
B2	Кортикални тимом
B3	Добро диферентован тимусни карцином
C	Тимусни карцином

Класификација тимома

За класификацију тимома у употреби је хируршко-патолошка класификација (MASAOKA), као и TNM класификација тимома.

Табела 2. MASAOKA класификација тимома	
Стадијум	Опис
Стадијум I	Комплетно инкапулисан
Стадијум IIA	Микроскопска инвазија кроз капсулу у околно масно ткиво
Стадијум IIB	Макроскопска инвазија капсуле
Стадијум III	Макроскопска инвазија у околне органе
Стадијум IVA	Плеурални или перикардни импланти (депозити)
Стадијум IVB	Лимфогене или хематогене метастазе у удаљене (екстраторакалне) органе

Табела 3. TNM класификација тимома	
T – примарни тумор	
Tx	Примарни тумор се не може утврдити
T0	Нема доказа о постојању примарног тумора
T1	Тумор који је инкапулиран или инвадира медијастинално масно ткиво, може да инвадира медијастиналну плеуру
T1a	Тумор без инвазије медијастиналне плеуре
T1b	Тумор са инвазијом медијастиналне плеуре
T2	Тумор који директно инвадира перикард (делимично или целом дебљином)
T3	Тумор који директно инвадира плућа, брахиоцефаличну вену, горњу шупљу вену, френични нер, зид торакса, екстраперикардијално, плућне артерије и вене
T4	Тумор који инвадира аорту, миокард, трахеју, једњак, интраперикардно плућне артерије и вене

N – Регионални лимфни чворови			
Nx	Статус лимфних чворова се не може одредити		
N0	Без метастаза у регионалним лимфним чворовима		
N1	Метастазе у предњим (перитипичним лимфним чворовима		
N2	Метастазе у дубоким интраторакалним и цервикалним лимфним чворовима		
M – удаљене метастазе			
M0			
M1	Плеуралне, перикардне и удаљене метастазе		
M1a	Одвојени плеурални или перикардијални нодули		
M1b	Нодули у плућном паренхиму или екстраторакалне метастазе		
Стадијум	T	N	M
I	T1 a, b	0	0
II	T2	0	0
IIIА	T3	0	0
IIIВ	T4	0	0
IVА	Било који T	N1	M0
IVВ	Било који T	N2	M0, M1a
	Било који T	Било који N	M1b

VI

РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА МАЛИГНИ МЕЗОТЕЛИОМ ПЛУЋА

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Татјана Арсенијевић

Чланови Радне групе:

Татјана Бошковић

Снежана Бошњаковић

Игор Ђан

Јелена Личина

Данијела Мијушковић Јанковић

Иван Почек

Душанка Тешановић

Тамара Ћулибрк

Ана Шолкотовић

Клиничка и дијагностичка евалуација пре индикованања радиотерапије мезотелиома

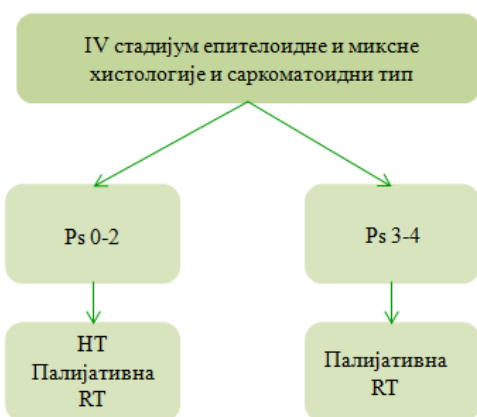
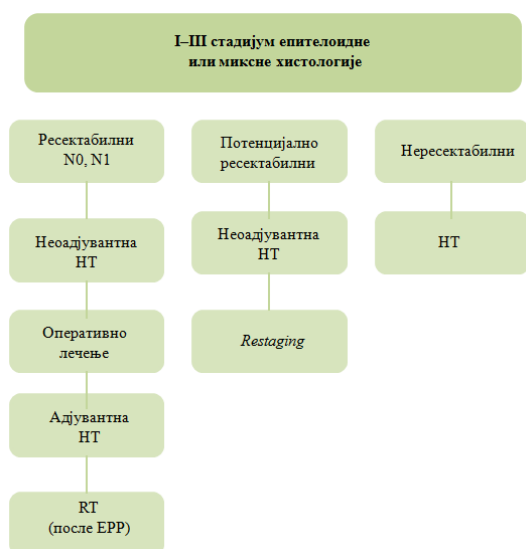
- Лабораторијске анализе
- RTG плућа, CT грудног коша са i.v. контрастом
- MRI грудног коша, PET/CT
- Торакоцентеза и цитолошко испитивање плеуралног излива
- Плеуроскопија или VATS
- Медијастиноскопија
- *True cut* биопсија

Информисани пристанак

Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

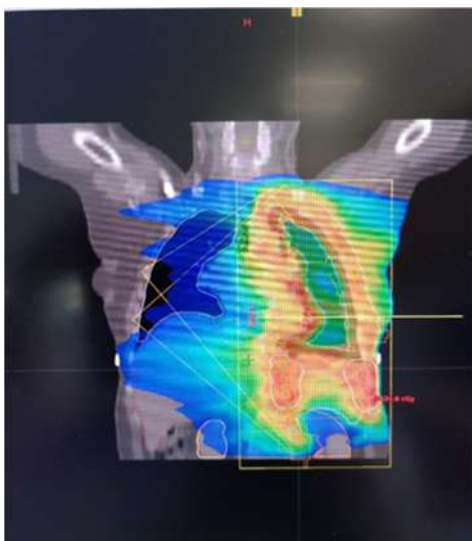
Индикације за радиотерапију мезотелиома

- Радиотерапија хемиторакса пре или након екстраплеуралне пнеумонектомије (EPP)
- Радиотерапија хемиторакса у адјувантном приступу након *lung-sparing* процедура (плеуректомије/декортикација плеуре)
- Радиотерапија процедуралног пута
- Палијативна локална радиотерапија код симптоматске болести



Технике за транскутану радиотерапију мезотелиома	<ul style="list-style-type: none"> • 3D конформална радиотерапија терапија • Интензитет модулисана радиотерапија (IMRT) • Волуметријски модулисана терапија (VMAT)
Позиционирање и имобилизација	<ul style="list-style-type: none"> • Позиционирање и имобилизација пацијента: <i>Wing board</i> – руке изнад главе (по протоколу за плућа) уз маркирање ожиљка оловном жицом • 3D или 4D CT <i>free breathing</i> • Пресеци на 2,5–5 mm • Скенирање од апекса плућа до L3 (ниска инсерција дијафрагме дорзално)
Референтне маркације	<p>Референтне маркације се одређују помоћу пројекције сагиталних ласера на левој и десној страни. Трансверзални ласер се постави на интермамарну линију. Коронарни ласер се постави на средњу линију тела (половина AP дијаметра). Тачке укрштања ласера се означавају тетоважом</p>
Циљни волумени	<ul style="list-style-type: none"> • GTV и CTV – на основу PET/CT или MR (посебно код <i>lung-sparing</i> процедура) • ITV (4DCT) • Након пнеумонектомије – само CTV • Елективна ирадијација лимфатика – не пропоручује се, осим уколико се не планира хирургија након RT (SMART протокол) • У палијативном приступу – симулација и делинеација циљних волумена – индивидуално прилагођена
	
<i>Слика 1. Делинеација циљних волумена</i>	
Верификација позиције	<ul style="list-style-type: none"> • KV <i>imaging</i> или <i>Cone beam</i> се раде 1, 2. и 3. дан по отпочињању радиотерапије, а затим једном недељно

Препоручене дозе



Слика 2. Зрачна терапија хемиторакса

Радиотерапија хемиторакса након екстраплеуралне пнеумонектомије

- Постоперативно зрачно поље би требало да обухвати цело лежиште плеуре (хемиторакс)
- CTV – укључује ребра латерално, а медијално према медијастинуму 5 mm до 1 cm
- PTV = CTV + 5 mm уз свакодневни *imaging*
- R0 ресекција TD 45–54 Gy/1,8–2 Gy по фракцији уз поштовање OAR
- R1, R2 – SIB до TD 54–60 Gy/1,8–2 Gy по фракцији

Радиотерапија процедуралног пута

- Превенција тзв. *Procedure tract metastases* (након VATS биопсије)
- Само за позитивне ресекционе маргине! Не препоручује се у профилактичке сврхе
- 21 Gy/3 фракције одмах након процедуре или у току 35 дана од интервенције (УК препоруке)

Радиотерапија хемиторакса пре екстраплеуралне пнеумонектомије (SMART протокол)

- GTV на основу PET/CT
- CTV укључује: ребра латерално, а медијално према медијастинуму 5 mm до 1 cm
- Елективна ирадијација лимфних нодуса на позицији 2, 4, 7, као и 5 и 6 за лево плућно крило, и горње ретроперитонеалне нодусе
- Пут биопсије са 3 cm изотропне маргине
- PTV = CTV + 5 mm уз свакодневни *imaging*
- TD 25–30 Gy/5 фракција
- Пнеумонектомија – након 4 недеље од RT (*immediate surgery*)

Радиотерапија хемиторакса у адјувантном приступу након *lung-sparing* процедура (без пнеумонектомије)

- На СТ пресецима на којима постоји GTV, спољашњи и унутрашњи CTV је 3 mm маргина око GTV
- На пресецима на којима нема GTV-а, CTV је виртуелни простор око плеуре (ITV за 4D CT)
- PTV-CTV + 10 mm спољашња и 6 mm унутрашња маргина
- Спољашњи PTV кориговати тако да обухвата цео зид грудног коша, укључујући ребра, интеркосталне мишиће, задњу и латералне ивице стернума, костовертебралне спојеве и рецесусе дијафрагме
- TD 50,4 Gy/28 фракција, SIB до TD 60 Gy на GTV
- Минимум TD 45 Gy уколико OAR *constrains* не могу бити задовољени

Палијативна радиотерапија

- Антидолорозна терапија (нодули торакалног зида)
TD 20 Gy/5 фракција, 30 Gy/10 фракција, 40 Gy/20 фракција
 - Коштане метастазе
TD 8 Gy/1 фракција, 20 Gy/5 фракција и 30 Gy/10 фракција
 - Мождане метастазе
TD 20 Gy/5 фракција или 30 Gy/10 фракција
-

Толерантне дозе на органе од ризика за мезотелиом

Према препорукама из наведене литературе: *The use of radiation therapy for the treatment of Malignant Pleural mesothelioma: Expert opinion from the National cancer institute thoracic malignancy steering committee, International association for the study of lung cancer and Mesothelioma Applied Research Foundation. J Thor Oncol. 2019; 14(7): 1172–83*

Компликације радиотерапије

Акутне компликације

- Умор
- Кожне реакције у виду еритема, оспе, перутања и свраба
- Езофагитис са дисфагијом
- Диспнеа
- Промене у крви: анемија, леукоцитопеија и тромбоцитопенија

Касне компликације

- Радијациони пнеумонитис (пацијенти са пнеумонитисом гр. 2 морају одмах почети са терапијом кортикостероидима почевши од минимум 40 mg преднисона у трајању од 8 до 10 недеља)
 - Фиброза једњака и фистуле
 - Кардиолошки коморбидитети
-

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Hansen EK, Roach III M. Hand book of Evidence-Based Radiation Oncology. 3rd ed. Springer, International Publishing AG, part of Springer Nature 2018.
2. ESMO Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2015. [Internet]. [cited 8 February 2019]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Malignant-Pleural-Mesothelioma>
3. Porta RR, Staging manual in thoracic oncology. 2nd ed. IASLC, Aurora, USA, 2016.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Malignant Pleural Mesothelioma. (Version 1.2019.- February 7.2019) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2019. [cited 8 February 2019].
5. Barrett A. Practical radiotherapy planning. London: Hodder Arnold; 2009.

Патологија

Исходиште мезотелиома може да буде паријетална, висцерална плеура, перикард и перитонеум.

Патохистолошки се мезотелиоми деле на:

- Епителоидни (40%)
 - Миксни (35%)
 - Саркоматоидни (25%).
-

Класификација

У употреби је TNM класификација, AJCC 8, едиција из 2017. године.

T – примарни тумор

Tx Примарни тумор не може да се утврди

T0 Нема доказа о постојању примарног тумора

T1 Тумор који је ограничен на ипсилатералну паријеталну плеуру са или без инвазије висцералне, медијастиналне плеуре, или дијафрагмалне плеуре

T2 Тумор који инволвира све ипсилатералне плеуралне површине (паријеталну, висцералну, медијастиналну и дијафрагмалну), као и најмање једно од наведеног:

- Инвазија дијафрагмалне мускулатуре
- Инвазија подлежаћег плућног паренхима

T3 Локално унапредовала, али потенцијално ресектабилна болест. Тумор који инволвира све ипсилатералне плеуралне површине (паријеталну, висцералну, медијастиналну и дијафрагмалну), као и најмање једно од наведеног:

- Инвазија ендокторакалне фасције
- Инвазија медијастиналног масног ткива
- Солитарни комплетно ресектабилан туморски фокус који инвадира мека ткива зида грудног коша
- Нетрансмурална инвазија перикарда

T4 Локално унапредовала нересектабилна болест. Тумор који инволвира све ипсилатералне плеуралне површине (паријеталну, висцералну, медијастиналну и дијафрагмалну), као и најмање једно од наведеног:

- Дифузна екстензија или мултифокалне туморске масе зида грудног коша са или без деструкције ребара
- Директна трансдијафрагмална екстензија тумора на перитонеум
- Директна екстензија тумора на контралатералну плеуру
- Директна екстензија на структуре медијастинума
- Директна екстензија на кичмени стуб и кичмену мождину
- Туморска екстензија кроз унутрашњу површину перикарда са или без ефузије, или тумор који инвадира миокард

N – статус лимфних чворова

Nx Регионални лимфни чворови не могу бити процењени

N0 Нема метастаза у регионалним лимфним чворовима

N1 Метастазе у ипсилатералним интраторакалним лимфним чворовима (укључујући ипсилатералне бронхопулмоналне, хиларне, субкариналне, паратрахеалне, аортопулмоналне, параезофагеалне, перидијафрагматичне, унутрашње мамарне, интеркосталне, перикардијалног масног ткива)

N2 Метастазе у контралатералним интраторакалним лимфним чворовима, као и у ипсилатералним и контралатералним супраклавикуларним.

M – удаљене метастазе

M0 Нема удаљених метастаза

M1 Присутне удаљене метастазе

	Стадијум болести	TNM
	Стадијум IA	T1N0M0
	Стадијум IB	T2, T3N0M0
	Стадијум II	T1T2N1M0
	Стадијум IIIA	T3N1M0
	Стадијум IIIB	T1, T2, T3, N2M0 T4, било који N, M0
	Стадијум IV	Било који T, било који NM0

VII

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
КАРЦИНОМ ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ**

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Александар Томашевић

Чланови Радне групе:

Оливера Иванов

Јелена Личина

Саша Љубенковић

Јасмина Михајловић

Небојша Николић

Весна Плешинац Карапанџић

Оливера Увалић

Ана Шолкотовић

Адјувантна радиотерапија карцинома грлића

Адјувантна радиотерапија карцинома грлића

Група средњег ризика: након адекватне операције, параметрија негативна, ресекционе маргине негативне, негативни лимфни нодуси:

- GOG *score* > 120
- LVI+, дубока инвазија строме, без обзира на величину тумора
- LVI+, инвазија средње трећине строме, тумор ≥ 2 cm
- LVI+, површинска инвазија строме, тумор ≥ 5 cm
- LVI-, средња или дубока инвазија, тумор ≥ 4 cm

Група високог ризика: позитивне ресекционе ивице, позитивна параметрија, позитивни лимфни нодуси, неадекватан тип операције

Оптимално време за почетак адјувантног лечења је 4–6 недеља након операције

Адјувантна радиотерапија (RT) није индикована уколико је од операције прошло више од 6 месеци, а пацијенткиња је у том тренутку без знакова болести

Конкомитантна CDDP хемиопотенцијација

- За групу пацијената у високом ризику за релапс болести
- 40 mg/m² недељно, 1 до 8 сати пре сеансе транскутане радиотерапије (TRT), одвојено од дана брахитерапије (BRT)
- ECOG PS < 2, без придружених обољења и фактора који доприносе повећању радио-хемотоксичности

Палијативна радиотерапија

- За локално/локорегионално рецидивантну болест у циљу ублажавања симптома и побољшања квалитета живота
 - Удаљене метастатске промене (патолошка лимфаденопатија супраклавикуларне регије, врата, медијастинума, метастатске промене ендокранијума)
 - Третман коштаних метастаза
 - У хемотатске сврхе код рецидивантне болести (брахитерапија или транскутана RT уколико се брахитерапија не може спровести)
-

**Неопходне претраге
пре индиковања
адјувантне
радиотерапије
карцинома грлића**

- Патохистолошки налаз биопсије грлића материце и фракциониране киретаже
- Оперативни патохистолошки налаз: GOG *score*: величина тумора, лимфо-васкуларна инвазија LVI (+/-), дубина инвазије (mm) и однос са укупном дебљином цервикалне строме (плитка, средња или дубока инвазија), статус ресекционих маргина, статус параметрија, статус екстирпирних лимфатика (број позитивних/број извађених)
- Гинеколошки преглед (биманеулни вагинални и ректални)
- Крвна слика, биохемијске анализе
- RTG/СТ грудног коша
- СТ/MR абдомена и мале карлице преоперативно
- PET-СТ према индикацијама

**Информисани
пристанак**

Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

Пре почетка лечења потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном дијететском режиму исхране током зрачног третмана, и обавезном правилном свакодневном вагиналном иригирању.

**Технике транскутане
радиотерапије**

- **2D конвенционална RT** (код палијативне RT или тешко покретних пацијенткиња): AP-PA пелвична поља (изоцентар), заштита стандардно Pb 3,5 x 5 cm, горњи спољњи углови, или индивидуална MLC заштита, или *box* техника, изоцентар
- **Конформална RT** (опционо): AP-PA + LD-DL: 4 поља, *box* техника, изоцентар, са или без секвенцијалног *boost*-а на патолошке лимфатике
- **IMRT/RapidArc** (стандардни третман), са или без *boost*-а на патолошке лимфатике (SIB или секвенцијално)
- **SBRT**: у условима када се BRT не може спровести или пацијенткиња одбија BRT (предност увек дати брахитерапији као *boost*-у TRT дозе), олигометастатска болест, рест/рецидив болести након иницијално спроведене зрачне терапије

2D конвенционална транскутана радиотерапија	<p>Позиција и имобилизација</p> <p>Супинација, руке савијене у лакту и положене на грудни кош, односно изнад главе код зрачне терапије парааорталне регије, комерцијални подметач за главу, (подметач за колена и фиксатор за стопала опционо)</p> <p>Превасходно за планирање палијативног зрачног третмана</p>
Референтне тачке и маркације	<p>Три референтне тачке као и код СТ симулације (опционо четврта референтна тачка)</p>
Дефинисање циљног волумена за 2D конвенционалну TRT	<p>Дефинише се димензијом и обликом зрачног поља на основу позиције коштаних структура, два супротна поља или 4 поља код <i>box</i> технике, изоцентар</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пелвично поље: зрачни волумен је потребно да обухвати оперативни ожиљак, најмање 2 cm проксималне вагине и регионалне лимфатике • Горња граница: интервертебрални простор L3/L4 или L4/L5 • Доња граница: дно обтураторног форамена (корекција сходно гинеколошком налазу и стању ресекционе ивице вагине) • Латерална граница: 2 cm латерално од коштане ивице мале карлице • Парааортално поље: горња граница интервертебрални простор Th12/L1, доња граница – горња граница пелвичног поља, ширина 10 cm симетрично, MLC заштита
3D конформална транскутана <i>box</i> техника (опционо) IMRT/<i>RapidArc</i> (стандард)	<p>Позиција и имобилизација</p> <p>Супинација, руке савијене у лакту и положене на грудни кош, односно изнад главе код зрачне терапије парааорталне регије, комерцијални подметач за главу + подметач за колена и фиксатор за стопала, друга имобилизациона средства по потреби</p>

**Референтне тачке и
маркације СТ
симулације**

1. тачка: пројекција бочног ласера на десном боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + радиоопалесцентни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола)

2. тачка: пројекција бочног ласера на левом боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + радиоопалесцентни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола)

3. тачка: место укрштања *x* и *y* у равни (сагиталног ласера) у нивоу супрапубичне регије (тетоважа + радиоопалесцентни маркер)

4. тачка: врх *procesus ksifoideus*-а (опционо)

**СТ имиџинг за
планирање
адјувантне TRT**

Горња граница: горња ивица пршљена Th8–Th12 (уколико се планира RT парааорталне регије, горња граница је средина плућних поља)

Доња граница: најмање 5 cm испод доњег руба пубичне кости (обухватање ингвиналних лимфатика и целе вагине)

Дебљина пресека скенирања: 2–5 mm (тањи пресеци на захтев лекара)

Вагинални тампон

Контраст: 10 ml *per os* контрастног средства за маркацију црева, растворено у 500–600 ml воде, 40 ml *i. v.* јодног контраста у току СТ симулације, *flow* 2,5 ml/s, *delay* 15 s (рана артеријска фаза), опционо применити само 500–600 ml воде без примене *per os* и *i. v.* контраста.

Пацијенткињи се наложи да испразни бешику, и потом попије 500–600 ml воде (комфорно пуна бешика), СТ за планирање се спроводи након 30–60 минута, исти поступак се понавља приликом сваке зрачне фракције

Пацијенткињи дати писано упутство које садржи:

- Информације о припреми за СТ симулацију (припрема цревног тракта), наведену припрему је потребно да пацијенткиња понавља пре сваке транскутане зрачне фракције
- Информације о режиму исхране
- Информације о правилном свакодневном вагиналном иригирању.

Контурисање циљних волумена за адјувантну 3D конформалну RT и IMRT

CTV вагиналног ожиљка:

- Проксимална 3 cm вагине и паравагинално ткиво са маргином од 0,5 cm, дебљину вагиналног ожиљка супериорно 0,5–2 cm (у зависности од присуства вијуга танких црева које не улазе у CTV), ректум, бешика, мишићне и коштане структуре треба искључити из CTV-а, али уз одржавање размака између anteriорне и posteriорне границе CTV-а у средишњој линији од 1,5 cm (када је могуће преклапање са контурама бешике и ректума)
- **Доња граница:** 3 cm испод вагиналног ожиљка (означеног вагиналним тампоном), или 1 cm изнад доње ивице обтураторног форамена (у зависности од тога шта је ниже)
- Када се појави вагинални ожиљак, може се спојити са нодалним волуменом у заједнички CTV
- **PTV вагиналног ожиљка:** CTV + маргина 7–10 mm

Нодални CTV:

- Обухвата заједничке илијачне крвне судове (posteriorно до споја тела кичменог пршљена и *m. psoas*-а, и минимум 15 mm меког ткива anteriorно испред тела пршљена), екстерне и интерне илијачне лимфатике (до нивоа горње ивице глава фемура), оптураторне лимфатике (испод нивоа глава фемура), пресакралне лимфатике (10–15 mm ширине испред сакрума, горња ивица S1/доња ивица S2, до појављивања *m. piriformis*-а)

- Одговарајући пелвични крвни судови са маргином од најмање 7 mm (већа маргина у антериорном правцу у регији екстерних илијачних лимфатика) укључујући постојеће лимфоците, клипсеве, као и мека ткива између спољашњих и унутрашњих илијачних крвних судова
- Опште правило – потребно је обухватити лимфатике један спрат изнад нивоа патолошких лимфатика

Границе нодалног CTV-а представљају мишићно и коштано ткиво, као и цревне вијуге и други органи од ризика

- Уколико су патолошки измењени лимфатици у заједничкој илијачној регији, горња граница обухвата целу или део (L2/L3) параарталне регије
- Уколико постоје патолошки измењени лимфатици у параарталној регији, спроводи се RT целе параарталне регије

Параартална регија: маргина од најмање 7 mm око одговарајућих крвних судова, проширити да се обухвати цела везивно-ткивна регија параартално постеро-латерално лево, горња граница Th11/Th12, Th12/L1 или L1/L2, односно ниво реналних вена или 3 cm изнад последњег позитивног лимфатика

Ингвинална регија: уколико су захваћени ингвинални лимфатици, или код инфилтрације доње трећине вагине доња граница 2 cm испод сафена-феморалног споја, постериорна и латералне границе су одређене позицијом коштано-мишићних структура

Нодални PTV: нодални CTV + униформна маргина од 7 mm

Нодални boost:

- За потребе секвенцијалног boost-а потребно је поновити CT симулацију пре завршетка иницијалног RT плана, на CTV-N реста патолошких лимфатика додати маргину од 5 до 7 mm за PTV-N
- За потребе SIB-а на GTV-N патолошких лимфатика додати маргину од 5 до 7 mm за PTV-N

**Контурисање органа
од ризика за 3D
конформалну RT и
IMRT**

Бешика: спољња контура зида бешике, целим волуменом, обухватајући и врат бешике

Главе фемура: спољња контура главе фемура до нивоа малог трохантера

Ректум: спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера (исхијадичних тубера) до ректо-сигмоидног прелаза

Сигмоидни колон: од ректо-сигмоидног прелаза до изласка из илијачне јаме и споја са десцедентним колоном

Танка црева: спољња контура већине цревних вијуга укључујући и мезентеријум, не укључивати абдоминалну шупљину која не садржи цревне вијуге, до нивоа од 2 cm изнад нивоа PTV-a

Bowel bag: спољња контура колоне и танких црева (опционо)

Костна срж: спољња контура костију карлице и кичмених пршљенова са наставцима у регији PTV-a и 2 cm изнад

Кичмена мождина: спољња контура кичмене мождине до нивоа L2 пршљена, 2 cm изнад PTV-a

Бубрези: спољња контура, искључити пијелон из контуре

Дуоденум: спољња контура

Јетра: спољње контуре јетре

Панкреас: спољња контура (опционо)

**Дозе и
фракционисање
адјувантне TRT**

Пелвис:

- Група средњег ризика 40–45 Gy, 5 дана/недељно, 1,8–2 Gy по фракцији
- Група високог ризика 45–50 Gy, 5 дана/недељно, 1,8–2 Gy по фракцији

Параортална регија: 45 Gy, 5 дана/недељно, 1,8 Gy по фракцији

Палијативне дозе: 30 Gy у 10 фракција, 20 Gy у 5 фракција

Нестандардно: PS, године живота, придружена обољења, палијативне дозе (алтернативни режими)

Нодални *boost*:

- 55 Gy пелвични лимфатици SIB у оквиру 25 фракција/секвенцијално до укупне дозе
- 57,5 Gy–60 Gy парааортални лимфатици SIB у оквиру 23–25 фракција/секвенцијално до укупне дозе

Прескрипција дозе и дозна ограничења	
PTV45	V 95% > 95% Dmax < 107% (уколико се не спроводи <i>boost</i> лимфатика) Dmax < 107% (уколико се спроводи <i>boost</i> лимфатика) за PTV45 – (PTV-SIB + 1 cm)
Нодални <i>boost</i> PTV-N	D 98% > 90% <i>boost</i> дозе Dmax < 107% <i>boost</i> дозе
Бешика	Dmax < 105% V 45 Gy < 35% V 40 Gy < 60% V 30 Gy < 80%
Ректум	Dmax < 105% V 40 Gy < 75% V 30 Gy < 95%
Црева	Dmax < 105% V 40 Gy < 30% Прихватљиво V 45 Gy < 30% али V 40 Gy < 70%
Дуоденум (парааортално)	V 55 Gy < 15 cm
Костна срж	Dmax < 50 Gy V 50 Gy < 5% V 40 Gy < 35% V 30 Gy < 50%

Бубрег	Dmean < 15 Gy V 28 Gy < 20% V 23 Gy < 30% V 20 Gy < 32% V 12 Gy < 55%
Кичмена мождина	Dmax < 45 Gy
Глава фемура	Dmax < 50 Gy V 44 Gy < 5% V 30 Gy < 20%
Транспозиционирани јајници (опционо)	Dmax < 5–8 Gy

Технике адјувантне брахитерапије

- **2D BRT у HDR режиму (стандард):** планирање базирано на радиографији
- **3D BRT у HDR режиму (опционо):** планирање базирано на СТ имицингу
- Стандардно се пласирају два вагинална овоида, одговарајућег дијаметра и размака, према гинеколошком и оперативном налазу користити друге апликаторске системе

Имицинг у току адјувантне BRT

2D BRT:

- Две ортогоналне радиографије, фронтална AP и латерална LD са апликаторским системом постављеним у своју позицију
- Вагинална тампонада газом натопљеном физиолошким раствором, ради фиксирања апликаторског система и редукције дозних оптерећења на бешици и ректуму
- Мокраћна бешика се маркира са 7 ml јодног контраста разблажења 50%, пласираног у балон *Foley* катетера
- Пласира се радиоопалесцентни маркер у ректум
- (Опционо) за имицинг и брахитерапијско зрачење одржати константност волумена мокраћне бешике

3D BRT:

- Користи се СТ/MR компатибилан апликаторски сет
- СТ имицинг са апликаторским системом постављеним у своју позицију
- Јака вагинална тампонада газом натопљеном физиолошким раствором, ради фиксирања апликаторског система и редукције дозних оптерећења на бешици и ректуму
- Без апликовања *i. v.* или *per os* контраста, без маркера у бешици и ректуму
- За имицинг и брахитерапијско зрачење одржати константност волумена мокраћне бешике
- Пласирати одговарајуће маркере у водиче извора
- Скаутом имицинга је потребно обухватити регију отвора мале карлице (кранио-каудално обухватити апликаторски систем и 3 cm изнад врха овоида, као и цео AP-PA пацијенткиње)
- Код СТ имицинга пресеци на 1,25–2,5 mm

Контурисање циљних волумена и органа од ризика за адјувантну 3D BRT

Стандардно се контуришу само органи од ризика

- **Бешика:** спољња контура целим волуменом укључујући врат бешике
- **Ректум:** спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера до ректо-сигмоидног прелаза
- **Сигмоидни колон:** спољња контура зида до 2 cm изнад нивоа овоида
- **Танка црева:** спољња контура зида вијуга танког црева која су удаљена мање од 2 cm од апликаторског система

Дозе и фракционисање адјувантне BRT

- **Стандардно** адјувантна BRT у комбинацији са TRT се спроводи у 2–3 апликације са дозом од 5,5 Gy до 6 Gy по апликацији, једном недељно
- Уколико се користи као самостална техника у оквиру адјувантне BRT, доза је 4x6 Gy

- Када се спроводи ајдувантна радиотерапија (TRT+BRT), EQD2 доза на регију вагиналног ожилка би требало да износи 65–70 Gy
- Нестандардно дозирање и фракционисање сходно гинеколошком налазу, најпре у оквиру палијативне радиотерапије и хемотатске брахитерапије

2D BRT:

- Терапијска доза се ординира на 0,5 cm од површине апликаторског система, односно на површину слузнице
- Дозна оптерећења за органе од ризика се одређују у ICRU референтним тачкама Vmax за бешику и Rmax за ректум према ICRU-38 препорукама
- Компјутерска реконструкција позиције водича извора, органа од ризика, и планирање BRT
- Максимално дозно оптерећење по апликацији би требало одржавати у Vmax < 90% од терапијске дозе (укупна доза < 75 Gy +/- 5%), а у Rmax < 80% од терапијске дозе (< 70 Gy +/- 5%). Већа дозна оптерећења од наведених су дозвољена у посебним случајевима, уз објашњење; уколико су дозна оптерећења већа од 100% од терапијске дозе, размотрити репликацију, понављање верификације и репланирање

3D BRT:

- Терапијска доза се ординира на 0,5 cm од површине апликаторског система
- Дозна оптерећења за органе од ризика се прате у одговарајућим волуменима њиховог зида као дозе D0,1cm, D1cm, D2cm

Укупна EQD2 дозна ограничења за OAR	
Бешика D _{2ccm}	< 80–90 Gy
Ректум D _{2ccm}	< 65–75 Gy
Сигмоидни колон и танко црево D _{2ccm}	< 70–75 Gy
Оптимизацију BR плана спроводити у случају потребе, сходно регистрованим дозним оптерећењима на OAR	

Одобрење RT плана и верификација позиције пацијента

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза–волумен DVH)

- **Стандардно.** У току радиотретмана верификација позиције пацијента врши се поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним имицингом (портал имицинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току прве три TRT фракције, а потом најмање једном недељно
- **Опционо:** Верификација IMRT/*RapidArc* плана врши се СВСТ порталима
- Учесталост верификације позиције порталима се прописује на основу комплексности плана радиотерапије
- У случају значајног одступања позиције, потребно је репланирање

Праћење пацијента у току радиотерапијског третмана

- У току радиотерапије амбулантни пацијенти једном недељно, гинеколошки преглед, крвна слика и лабораторијске анализе на 2 недеље, преглед урина по потреби, остали имицинг по потреби
- Праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса, гр. III–IV

**Праћење пацијента
након радиотерапије**

- На 2–4 месеца у прве 2 године, потом на 6 месеци до 5 година
 - Анамнеза, клинички и гинеколошки преглед при свакој контроли
 - UZ/CT/MR/PET-CT дијагностички имиџинг планирати сходно стадијуму болести, спроведеном лечењу и планираном ритму контролних прегледа
-

Радикална радиотерапија карцинома грлића

Радикална радиотерапија карцинома грлића	<ul style="list-style-type: none">• FIGO стадијум IIb–IVa (Ib3 опционо)• Стадијум болести нижи од IIb (операбилна болест), када пацијент не пристаје на оперативно лечење, или постоје контраиндикације за оперативно лечење
Конкомитантна CDDP хемиопотенцијација	<ul style="list-style-type: none">• Код свих пацијенткиња код којих се спроводи радикална радиотерапија (RT) са патохистолошки потврђеним сквамозелуларним, аденосквамозним или аденокарциномом грлића материце• 40 mg/m² недељно 1 до 8 сати пре сеансе транскутане радиотерапије (TRT), одвојено од дана брахитерапије (BRT)• ECOG PS ≤ 2, без придружених обољења и фактора који доприносе повећању радио/хемио токсичности
Палијативна радиотерапија	<ul style="list-style-type: none">• За локално/локорегионално узнатредовалу болест у циљу ублажавања симптома и побољшања квалитета живота• Удаљене метастатске промене (патолошка лимфаденопатија супраклавикуларне регије, врата, медијастинума, метастатске промене ендокранијума)• Третман коштаних метастаза• У хемостатске сврхе (брахитерапија или транскутана RT уколико се брахитерапија не може спровести)
Неопходне претраге пре индикованја радикалне радиотерапије карцинома грлића	<ul style="list-style-type: none">• Патохистолошки налаз биопсије грлића материце и фракциониране киретаже• Гинеколошки преглед (биманеулни вагинални и ректални)• Крвна слика, биохемијске анализе• RTG/СТ грудног коша• СТ/MR абдомена и мале карлице (MR мале карлице обавезан код неоперисаних пацијенткиња)• Цистоскопија/колоноскопија према индикацијама (верификација IVa стадијума болести)• PET-СТ према индикацијама

Информисани пристанак	<p>Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.</p> <p>Пре почетка лечења потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном дијететском режиму исхране током зрачног третмана, и обавезном правилном свакодневном вагиналном иригирању.</p>
Технике транскутане радиотерапије	<ul style="list-style-type: none"> • 2D конвенционална RT (код палијативне RT или тешко покретних пацијенткиња): AP-PA пелвична поља (изоцентар), заштита стандардно Pb 3,5 x 5 cm горњи спољњи углови, или индивидуална MLC заштита, или <i>box</i> техника, изоцентар • Конформална RT (стандардни третман): AP-PA + LD-DL: 4 поља, <i>box</i> техника, изоцентар, са или без секвенцијалног <i>boost-a</i> на патолошке лимфатике • IMRT/RapidArc (опционо), са или без <i>boost-a</i> на патолошке лимфатике (SIB или секвенцијално) • SBRT: у условима када се BRT не може спровести или пацијенткиња одбија BRT (предност увек дати брахитерапији као <i>boost-y</i> TRT дозе), олигометастатска болест, рест/рецидив болести након иницијално спроведене зрачне терапије
2D конвенционална транскутана радиотерапија	<p>Позиција и имобилизација</p> <p>Супинација, руке савијене у лакту и положене на грудни кош, односно изнад главе код зрачне терапије парааорталне регије, комерцијални подметач за главу, (подметач за колена и фиксатор за стопала опционо)</p> <p>Преваходно за планирање палијативног зрачног третмана</p>
Референтне тачке и маркације	<p>Три референтне тачке као и код СТ симулације (опционо четврта референтна тачка)</p>

Дефинисање циљног волумена за 2D конвенционалну TRT	<p>Дефинише се димензијом и обликом зрачног поља на основу позиције коштаних структура, два супротна поља или 4 поља код <i>box</i> технике, изоцентар</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пелвично поље: зрачни волумен је потребно да обухвати тумор цервикса, цео утерус са аднексама, вагиналну екстензију тумора и регионалне лимфатике • Горња граница: интервертебрални простор L3/L4 или L4/L5 • Доња граница: дно обтураторног форамена (корекција сходно гинеколошком налазу, 3 cm испод доње ивице вагиналне инфилтрације) • Латерална граница: 2 cm латерално од коштане ивице мале карлице • Парааортално поље: горња граница интервертебрални простор Th12/L1, доња граница – горња граница пелвичног поља, ширина 10 cm симетрично, MLC заштита
3D конформална транскутана <i>box</i> техника (стандард) IMRT/<i>Rapid Arc</i> (опционо)	<p>Позиција и имобилизација</p> <p>Супинација, руке савијене у лакту и положене на грудни кош, односно изнад главе код зрачне терапије парааорталне регије, комерцијални подметач за главу + подметач за колена и фиксатор за стопала, друга имобилизациона средства по потреби</p>
Референтне тачке и маркације СТ симулације	<ol style="list-style-type: none"> 1. тачка: пројекција бочног ласера на десном боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + радиоопалесцентни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола) 2. тачка: пројекција бочног ласера на левом боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + радиоопалесцентни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола) 3. тачка: место укрштања <i>x</i> и <i>y</i> равни (сагиталног ласера) у нивоу супрапубичне регије (тетоважа + радиоопалесцентни маркер) 4. тачка: врх <i>procesus ksifoideus</i>-а (опционо)

**СТ имицинг за
планирање
радикалне TRT**

Горња граница: горња ивица пршљена Th8–Th12 (уколико се планира RT парааорталне регије, горња граница је средина плућних поља)

Доња граница: најмање 5 cm испод доњег руба пубичне кости (обухватање ингвиналних лимфатика и целе вагине)

Дебљина пресека скенирања: 2–5 mm (тањи пресеци на захтев лекара)

Вагинални тампон

Контраст: 10 ml *per os* контрастног средства за маркацију црева, растворено у 500–600 ml воде, 40 ml *i. v.* јодног контраста у току СТ симулације, *flow* 2,5 ml/s, *delay* 15 s (рана артеријска фаза), опционо применити само 500–600 ml воде без примене *per os* и *i. v.* контраста.

Пацијенткињи се наложи да испразни бешику, и потом попије 500–600 ml воде (комфорно пуна бешика), СТ за планирање се спроводи након 30–60 минута, исти поступак се понавља приликом сваке зрачне фракције

Пацијенткињи дати писано упутство које садржи:

- Информације о припреми за СТ симулацију (припрема цревног тракта), наведену припрему је потребно да пацијенткиња понавља пре сваке транскутане зрачне фракције
 - Информације о режиму исхране
 - Информације о правилном свакодневном вагиналном иригирању
-

Контурисање

циљних волумена за 3D конформалну RT и IMRT

Туморски CTV:

Обухвата тумор грлића и цео грлић, цео утерус, обострано параметрија, аднекса, укључити цео мезоректум уколико су утеро-сакрални лигаменти инфилтрисани, одговарајући део вагине – најмање 3 cm испод нивоа тумора (одсутна или минимална вагинална инфилтрација – проксимална половина вагине, инфилтрација проксималне вагине – проксималне 2/3, екстензивна инфилтрација – цела вагина до нивоа интроитуса), уколико постоји туморска инфилтрација бешике или ректума проширити на том нивоу 20 mm у антериорном, односно постериорном правцу

Туморски PTV: CTV + маргина 7–10 mm, маргина око утеруса кранио-каудално и антериорно-постериорно 15–20 mm

Нодални CTV:

- До рачве аорте (сходно стању пелвичних лимфатика), обухвата заједничке илијачне крвне судове (постериорно до споја тела кичменог пршљена и *m. psoas*-а, и минимум 15 mm меког ткива антериорно испред тела пршљена), екстерне и интерне илијачне лимфатике (до нивоа горње ивице глава фемура), обтураторне лимфатике (испод нивоа глава фемура), прескаралне лимфатике (10–15 mm ширине испред сакрума, горња ивица S1/доња ивица S2, до појављивања *m. piriformis*-а)
- Одговарајући пелвични крвни судови са маргином од најмање 7 mm (већа маргина у антериорном правцу у регији екстерних илијачних лимфатика) укључујући постојеће лимфоцисте, као и мека ткива између спољашњих и унутрашњих илијачних крвних судова
- Опште правило – потребно је обухватити лимфатике један спрат изнад нивоа патолошких лимфатика
- Границе нодалног CTV-а представљају мишићно и коштаног ткиво, као и цревне вијуге и други органи од ризика

- Уколико су патолошки измењењи лимфатици у заједничкој илијачној регији, горња граница обухвата целу или део (L2/L3) параарталне регије
- Уколико постоје патолошки измењени лимфатици у параарталној регији, спроводи се RT целе параарталне регије

Параартална регија: маргина од најмање 7 mm око одговарајућих крвних судова, проширити да се обухвати цела везивно-ткивна регија параартално постерио-латерално лево, горња граница Th11/Th12, Th12/L1 или L1/L2 односно ниво реналних вена или 3 cm изнад последњег позитивног лимфатика

Ингвинална регија: уколико су захваћени ингвинални лимфатици, или код инфилтрације доње трећине вагине, доња граница 2 cm испод сафена-феморалног споја, постериорна и латералне границе су одређене позицијом коштаном-мишићних структура

Нодални PTV: нодални CTV + униформна маргина од 7 mm

Нодални *boost*:

- За потребе секвенцијалног *boost*-а потребно је поновити CT симулацију пре завршетка иницијалног RT плана, на CTV-N реста патолошких лимфатика додати маргину од 5 до 7 mm за PTV-N
- За потребе SIB-а на GTV-N патолошких лимфатика додати маргину од 5 до 7 mm за PTV-N

Параметријални *boost* (опционо):

Секвенцијални параметријални *boost* са дозом од 5 до 10 Gy, за селектовану групу пацијенткиња код којих се процени да параметријални туморски инфилтрат неће бити адекватно покривен брахитерапијском дозом

<p>Контурисање органа од ризика за радикалну 3D конформалну RT и IMRT</p>	<p>Бешика: спољња контура зида бешике, целим волуменом, обухватајући и врат бешике</p> <p>Главе фемура: спољња контура главе фемура до нивоа малог трохантера</p> <p>Ректум: спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера (исхијадичних тубера) до ректо-сигмоидног прелаза</p> <p>Сигмоидни колон: од ректо-сигмоидног прелаза до изласка из илијачне јаме и споја са десцедентним колоном</p> <p>Танка црева: спољња контура већине цревних вијуга укључујући и мезентеријум, не укључивати абдоминалну шупљину која не садржи цревне вијуге, до нивоа од 2 cm изнад нивоа PTV-a</p> <p>Bowel bag: спољња контура колоне и танких црева (опционо)</p> <p>Костна срж: спољња контура костију карлице и кичмених пршљенова са наставцима у регији PTV-a и 2 cm изнад</p> <p>Кичмена мождина: спољња контура кичмене мождине до нивоа L2 пршљена, 2 cm изнад PTV-a</p> <p>Бубрези: спољња контура, искључити пијелон из контуре</p> <p>Дуоденум: спољња контура</p> <p>Јетра: спољње контуре јетре</p> <p>Панкреас: спољња контура (опционо)</p>
--	---

<p>Дозе и фракционисање радикалне TRT</p>	<p>Пелвис: 45–50 Gy, 5 дана/недељно, 1,8–2 Gy по фракцији</p> <p>Параортална регија: 45 Gy, 5 дана/недељно, 1,8 Gy по фракцији</p> <p>Палијативне дозе: 30 Gy у 10 фракција, 20 Gy у 5 фракција</p> <p>Нестандардно: PS, године живота, придружена обољења, палијативне дозе (алтернативни режими)</p> <p>Нодални boost: 55 Gy пелвични лимфатици SIB у оквиру 25 фракција/секвенцијално до укупне дозе 57,5–60 Gy параортални лимфатици SIB у оквиру 23–25 фракција/секвенцијално до укупне дозе</p> <p>Параметријални boost</p> <p>5–10 Gy секвенцијално са дневном дозом од 1,8 Gy</p>
--	---

Прескрипција дозе и дозна ограничења	
PTV45	V95% > 95% Dmax < 107% (уколико се не спроводи <i>boost</i> лимфатика) Dmax < 107% (уколико се спроводи <i>boost</i> лимфатика) за PTV – (PTV-SIB + 1 cm)
Нодални <i>boost</i> PTV-N	D98% > 90% <i>boost</i> дозе Dmax < 107% <i>boost</i> дозе
Бешика	Dmax < 105% V45 Gy < 35% V40 Gy < 60% V30 Gy < 80%
Ректум	Dmax < 105% V40 Gy < 75% V30 Gy < 95%
Црева	Dmax < 105% V40 Gy < 30% Прихватљиво V45 Gy < 30% али V40 Gy < 70%
Дуоденум (парааортално)	V55 Gy < 15 cm
Костна срж	Dmax < 50 Gy V50 Gy < 5% V40 Gy < 35% V30 Gy < 50%
Бубрег	Dmean < 15 Gy V28 Gy < 20% V23 Gy < 30% V20 Gy < 32% V12 Gy < 55%
Кичмена мождина	Dmax < 45 Gy
Глава фемура	Dmax < 50 Gy V44 Gy < 5% V30 Gy < 20%
Транспозиционирани јајници (опционо)	Dmax < 5–8 Gy

Технике радикалне брахитерапије

- 2D BRT у HDR режиму (стандардно): планирање базирано на радиографији
- 3D BRT у HDR режиму (опционо): планирање базирано на СТ или MR имицингу

Имицинг у току радикалне BRT

2D BRT:

- Две ортогоналне радиографије, фронтална AP и латерална LD са апликаторским системом постављеним у своју позицију
- Пласирање утерусне сонде спроводи се под контролом трансабдоминалног ултразвука (опционо)
- Вагинална тампонада газом натопљеном физиолошким раствором, ради фиксирања апликаторског система и редукције дозних оптерећења на бешици и ректуму (обратити пажњу да вагинална тампонада не ремети покривеност циљних волумена терапијском дозом)
- Мокраћна бешика се маркира са 7 ml јодног контраста разблажења 50%, пласираног у балон *Foley* катетера
- Пласира се радио-опалесцентни маркер у ректум
- (Опционо) за имицинг и брахитерапијско зрачење одржати константност волумена мокраћне бешике

3D BRT:

- Користи се СТ/MR компатибилан апликаторски сет
- СТ или MR имицинг са апликаторским системом постављеним у своју позицију
- Пласирање утерусне сонде спроводи се под контролом трансабдоминалног ултразвука (опционо)
- Јака вагинална тампонада газом натопљеном физиолошким раствором ради фиксирања апликаторског система и редукције дозних оптерећења на бешици и ректуму
- Без апликовања *i. v.* или *per os* контраста, без маркера у бешици и ректуму
- За имицинг и брахитерапијско зрачење одржати константност волумена мокраћне бешике
- Пласирати одговарајуће маркере у водиче извора

- Скаутом имицинга потребно је обухватити регију отвора мале карлице (кранио-каудално обухватити апликаторски систем и 3 cm изнад врха утерусне сонде, као и цео AP-PA пацијентикње)
- Код СТ имицинга пресеци на 1,25–2,5 mm, код MR имицинга користе се 3D T2W TSE (SPACE) аксијални пресеци

**Контурисање
циљних волумена и
органа од ризика за
радикалну 3D BRT**

GTV – туморско ткиво видљиво на T2W MR секвенци

HR-CTV – обухвата GTV, цео грлић и околне *gray* MR зоне суспектне туморске инфилтрације

HR-CTV за СТ базирано планирање:

- За FIGO Ib стадијум, HR-CTV обухвата цео грлић приказан на СТ имицингу
- За FIGO Ib, HR-CTV обухвата цео грлић и параметрија обострано, независно од СТ приказа њихове инфилтрације
- За FIGO IIIa, HR-CTV обухвата цео грлић, обострано параметрија уколико постоји њихова инфилтрација, као и вагиналну екстензију тумора у тренутку брахитерапије
- За FIGO IIIb, HR-CTV обухвата цео грлић и параметрија обострано до карличних зидова
- Кранијална граница HR-CTV-а одређује се сходно обиму инфилтрације тела материце на иницијалном MR имицингу, с обзиром на то да је СТ инсуфицијентан у том погледу. Уколико нема иницијалног MR имицинга и BRT планирање се заснива само на СТ имицингу и клиничком прегледу, изузев за веома ограничену болест, а нарочито код узнатредовале болести, препорука је да се у HR-CTV укључи већи део утерусног кавума (најмање 2/3) у дужини пласиране утерусне сонде, те да се спроводи „пуњење” утерусне сонде до њеног врха, према уобичајеној пракси
- Повећање волумена HR-CTV (латерално и кранијално) приликом СТ базираног планирања, доводи до очекивано нижих D90 и D98 HR-CTV доза у односу на MR планирање

IR-CTV – обухвата HR-CTV + маргина 5–15 mm, волумен утеруса иницијално захваћен тумором на иницијалном MR имицингу

Бешика: спољња контура целим волуменом укључујући врат бешике

Ректум: спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера до ректо-сигмоидног прелаза

Сигмоидни колон: спољња контура зида до 2 cm изнад нивоа утеруса

Танка црева: спољња контура зида вијуга танког црева које су удаљене мање од 4 cm од утерусне сонде

Дозе и фракционисање радикалне BRT

Стандардно радикална BRT спроводи се у 4–5 апликација уз поштовање наведених дозних препорука за тачку „А”, циљне волумене, и органе од ризика

Нестандардно дозирање и фракционисање (2–3 апликације по 8–10 Gy) сходно гинеколошком налазу у оквиру палијативне радиотерапије и хемостатске брахитерапије

2D BRT:

- Терапијска доза за сонду и овоиде ординира се у тачки „А” и референтном волумену, односно ако су пласирани сонда и цилиндар, ординира се на 2 cm од утерусне сонде и на 0,5 cm од површине вагиналног цилиндра
- Дозна оптерећења за органе од ризика одређују се у ICRU референтним тачкама V_{max} за бешику и R_{max} за ректум према ICRU-38 препорукама
- Компјутерска реконструкција позиције водича извора, органа од ризика, и планирање BRT
- Максимално дозно оптерећење по апликацији би требало одржавати у $V_{max} < 90\%$ од дозе у тачки „А” (укупна доза < 75 Gy $\pm 5\%$), а у $R_{max} < 80\%$ дозе у тачки „А” (< 70 Gy $\pm 5\%$). Већа дозна оптерећења од наведених су дозвољена у посебним случајевима, уз објашњење; уколико су дозна оптерећења већа од 100% дозе у тачки „А”, размотрити репликацију, понављање верификације и репланирање

3D BRT:

- Терапијска доза ординира се на одговарајуће циљне волумене
- Дозна оптерећења за органе од ризика се прате у одговарајућим волуменима њиховог зида као дозе D0,1ccm, D1ccm, D2ccm
- HR-CTV D90 треба да одговара 100% ординираних дозе

Укупне EQD2 дозне прескрипције и дозна ограничења за OAR	
D90 CTV _{HR}	> 85 Gy 90–95 Gy
D98 CTV _{HR}	> 75 Gy
D90 CTV _{IR}	> 60 Gy
тачка „А”	80 Gy мали тумори ≥ 85 Gy велики тумори
Бешика D _{2ccm}	< 80–90 Gy
Ректум D _{2ccm}	< 65–75 Gy
Сигмоидни колон и танко црево D _{2ccm}	< 70–75 Gy
Као саставни део 3D BRT планирања обавезна је оптимизација BRT плана	

Одобрење RT плана и верификација позиције пацијента

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза–волумен DVH)

Стандардно: У току радиотерапије верификација позиције пацијента се врши поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним имицингом (портал имицинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току прве три TRT фракције, а потом најмање једном недељно

Опционо: Верификација IMRT/*RapidArc* плана се врши са СВСТ

- Учесталост верификације позиције порталима се прописује на основу комплексности плана зрачења
- У случају значајног одступања позиције потребно је репланирање

**Праћење пацијента
у току
радиотерапијског
третмана**

- У току радиотерапије амбулантни пацијенти једном недељно, гинеколошки преглед, крвна слика и лабораторијске анализе 1–2 пута недељно, преглед урина по потреби, остали имицинг по потреби
- Праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у радиотретману у случају појаве акутне токсичности високог градуса, гр. III–IV

**Праћење пацијента
након радиотерапије**

- На 2–4 месеца у прве 2 године, потом на 6 месеци до 5 година
- Анамнеза, клинички и гинеколошки преглед при свакој контроли
- UZ/CT/MR/PET-CT дијагностички имицинг планирати сходно стадијуму болести, спроведеном лечењу и планираном ритму контролних прегледа

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka grlića materice. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije
2. Cibula D, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(4):641–55.
3. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E et al. Recommendations from (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image based treatment planning in cervix cancer brachytherapy: aspects of 3D imaging, radiation physics, radiobiology, and 3D dose volume parameters. *Radiother Oncol* 2006;78: 67–77.
4. Lee NY, Riaz N, Lu JJ, editors. Target volume delineation for conformal and intensity-modulated radiation therapy. 1st ed. Cham: Springer International; 2015.

VIII

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
КАРЦИНОМ ТЕЛА МАТЕРИЦЕ**

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Весна Плешинац Карапанџић

Чланови Радне групе:

Оливера Иванов

Јелена Личина

Саша Љубенковић

Јасмина Михајловић

Небојша Николић

Александар Томашевић

Оливера Увалић

Ана Шолкотовић

Ајдувантна радиотерапија карцинома тела материце

Ајдувантна радиотерапија карцинома тела материце према групама ризика

Група ниског ризика:

- Ендометриодна хистологија, G1/2, дубина инфилтрације < 50%, LVI-
- Праћење

Група средњег ризика:

- Ендометриодна хистологија, G1/2, дубина инфилтрације $\geq 50\%$, LVI-
- Адјувантна брахитерапија (BRT)

Група средње-високог ризика:

- Ендометриодна хистологија, G3, дубина инфилтрације < 50%, без обзира на LVI статус
- Ендометриодна хистологија, G1/2, LVI+, без обзира на дубину инфилтрације
- Адјувантна радиотерапија код непознатог статуса лимфних жлезда или
- Опционо адјувантна BRT за G1/2, LVI+ тумор, или G3, LVI- уз дубину инфилтрације миометријума < 50%, учињена адекватна лимфонодектомија и патохистолошки налаз у лимфатицима негативан

Група високог ризика:

- Ендометриодна хистологија, G3, дубина инфилтрације $\geq 50\%$, без обзира на LVI статус
- Адјувантна радиотерапија
- FIGO стадијум II (стромална инвазија), ендометриодна хистологија

- Адјувантна радиотерапија или
- Адјувантна брахитерапија за G1/2, LVI- туморе, лимфатици негативни
- FIGO стадијум III ендометроидна хистологија, тумори неендометроидне хистологије (серозни, *clear-cell*, недиферентовани, карциносарком)
- Адјувантна радиотерапија
- Размотрити почетак лечења са иницијалном секвенцијалном адјувантном НТ, нарочито за ендометроидну хистологију FIGO III/IV стадијума, серозну и *clear-cell* хистологију FIGO III стадијума, као и за недиферентовани карцином и карциносарком независно од стадијума

Оптimalно време за почетак адјувантног лечења је 4–6 недеља након операције или након завршене адјувантне НТ

Адјувантна радиотерапија није индикована уколико је од операције прошло више од 6 месеци, а на учињеном имиџингу нема знакова болести, и није спровођена претходно адјувантна НТ

Палијативна радиотерапија

- За локално/локорегионално рецидивантну болест у циљу ублажавања симптома и побољшања квалитета живота
- Удаљене метастатске промене (патолошка лимфаденопатија супраклавикуларне регије, врата, медијастинума, метастатске промене ендокранијума)
- Третман коштаних метастаза
- У хемостатске сврхе код рецидивантне болести (брахитерапија или транскутана RT уколико се брахитерапија не може спровести)

Неопходне претраге пре индиковања адјувантне радиотерапије тела материце

- Патохистолошки налаз фракциониране киретаже
- Оперативни патохистолошки налаз, стање LVI, дубине миометријалне инвазије, величина тумора, локализација тумора, статус ресекционих маргина и инфилтрације цервикалне строме, статус екстирпирних лимфатика, опционо статус хормонских рецептора

- Гинеколошки преглед (биманеулни вагинални и ректални)
- Крвна слика, биохемијске анализе
- RTG/CT грудног коша
- CT/MR абдомена и мале карлице
- PET-CT према индикацијама

Информисани пристанак	<p>Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.</p> <p>Пре почетка лечења потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном дијететском режиму исхране током зрачног третмана, и обавезном правилном свакодневном вагиналном иригирању</p>
Технике транскутане радиотерапије	<ul style="list-style-type: none"> • 2D конвенционална RT (код палијативне RT или тешко покретних пацијенткиња): AP-PA пелвична поља (изоцентар), заштита стандардно Pb 3,5 cm x 5 cm горњи спољњи углови, или индивидуална MLC заштита, или <i>box</i> техника, изоцентар • Конформална RT (опционо): AP-PA + LD-DL: 4 поља, <i>box</i> техника, изоцентар, са или без секвенцијалног <i>boost</i>-а на патолошке лимфатике • IMRT/Rapid Arc (стандардни третман), са или без <i>boost</i> -а на патолошке лимфатике (SIB или секвенцијално) • SBRT: олигометастатска болест, рест/рецидив болести након иницијално спроведене зрачне терапије
2D конвенционална транскутана радиотерапија (AP-PA)	<p>Позиција и имобилизација</p> <p>Супинација, руке савијене у лакту и положене на грудни кош, односно изнад главе код зрачне терапије парааорталне регије, комерцијални подметач за главу, (подметач за колена и фиксатор за стопала опционо)</p> <p>Превасходно за планирање палијативног зрачног третмана</p>
Референтне тачке и маркације	<p>Три референтне тачке као и код CT симулације (опционо четврта референтна тачка)</p>

<p>Дефинисање циљног волумена за 2D конвенционалну TRT</p>	<p>Дефинише се димензијом и обликом зрачног поља на основу позиције коштаних структура, два супротна поља или 4 поља код <i>box</i> технике, изоцентар</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пелвично поље: зрачни волумен је потребно да обухвати оперативни ожиљак, најмање 2 cm проксималне вагине и регионалне лимфатике • Горња граница: интервертебрални простор L3/L4 или L4/L5 • Доња граница: дно обтураторног форамена (корекција сходно гинеколошком налазу и стању ресекционе ивице вагине) • Латерална граница: 2 cm латерално од коштане ивице мале карлице • Парааортално поље: горња граница интервертебрални простор Th12/L1, доња граница – горња граница пелвичног поља, ширина 10 cm симетрично, MLC заштита
<p>3D конформална транскутана <i>box</i> техника (опционо) IMRT/RapidArc (стандард)</p>	<p>Позиција и имобилизација</p> <p>Супинација, руке савијене у лакту и положене на грудни кош, односно изнад главе код зрачне терапије парааорталне регије, комерцијални подметач за главу + подметач за колена и фиксатор за стопала, друга имобилизациона средства по потреби</p>
<p>Референтне тачке и маркације СТ симулације</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. тачка: пројекција бочног ласера на десном боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + радиоопалесцентни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола) 2. тачка: пројекција бочног ласера на левом боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + радиоопалесцентни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола) 3. тачка: место укрштања <i>x</i> и <i>y</i> равни (сагиталног ласера) у нивоу супрапубичне регије (тетоважа + радиоопалесцентни маркер) 4. тачка: врх <i>procesus ksifoideus</i>-а (опционо)

**СТ имиџинг за
планирање TRT**

Горња граница: горња ивица пршљена Th8–Th12 (уколико се планира RT парааорталне регије, горња граница је средина плућних поља)

Доња граница: најмање 5 cm испод доњег руба пубичне кости (обухватање ингвиналних лимфатика и целе вагине)

Дебљина пресека скенирања: 2–5 mm (тањи пресеци на захтев лекара)

Вагинални тампон

Контраст: 10 ml *per os* контрастног средства за маркацију црева, растворено у 500–600 ml воде, 40 ml *i. v* јодног контраста у току СТ симулације, *flow* 2,5 ml/s, *delay* 15 s (рана артеријска фаза), опционо применити само 500–600 ml воде без примене *per os* и *i. v.* контраста.

Пацијенткињи се наложи да испразни бешику, и потом попије 500–600 ml воде (комфорно пуна бешика), СТ за планирање се спроводи након 30–60 минута, исти поступак се понавља приликом сваке зрачне фракције

Пацијенткињи дати писано упутство које садржи:

- Информације о припреми за СТ симулацију (припрема цревног тракта), наведену припрему је потребно да пацијенткиња понавља пре сваке транскутане зрачне фракције
 - Информације о режиму исхране
 - Информације о правилном свакодневном вагиналном иригирању
-

**Контурисање
циљних волумена за
адјувантну 3D,
конформалну RT и
IMRT**

CTV вагиналног ожиљка:

- Проксимална 3 cm вагине и паравагинално ткиво са маргином од 0,5 cm, дебљину вагиналног ожиљка супериорно 0,5–2 cm (у зависности од присуства вијуга танких црева које не улазе у CTV), ректум, бешика, мишићне и коштане структуре треба искључити из CTV-а, али уз одржавање размака између антериорне и постериорне границе CTV-а у средишњој линији од 1,5 cm (када је могуће преклапање са контурама бешике и ректума)
- **Доња граница:** 3 cm испод вагиналног ожиљка (означеног вагиналним тампоном), или 1 cm изнад доње ивице обтураторног форамена (у зависности од тога шта је ниже)
- Када се појави вагинални ожиљак, може се спојити са нодалним волуменом у заједнички CTV
- **PTV вагиналног ожиљка:** CTV + маргина 7–10 mm

Нодални CTV:

- Обухвата заједничке илијачне крвне судове (постериорно до споја тела кичменог пршљена и *m. psoas*-а, и минимум 15 mm меког ткива антериорно испред тела пршљена), екстерне и интерне илијачне лимфатике (до нивоа горње ивице глава фемура), оптураторне лимфатике (испод нивоа глава фемура), пресакралне лимфатике (10–15 mm ширине испред сакрума, горња ивица S1/доња ивица S2, до појављивања *m. piriformis*-а)
- Одговарајући пелвични крвни судови са маргином од најмање 7 mm (већа маргина у антериорном правцу у регији екстерних илијачних лимфатика) укључујући постојеће лимфоцисте, клипсеве, као и мека ткива између спољашњих и унутрашњих илијачних крвних судова
- Опште правило – потребно је обухватити лимфатике један спрат изнад нивоа патолошких лимфатика
- Границе нодалног CTV-а представљају мишићно и коштаног ткиво, као и цревне вијуге и други органи од ризика

- Уколико су патолошки измењени лимфатици у заједничкој илијачној регији, горња граница обухвата целу или део (L2/L3) параарталне регије
- Уколико постоје патолошки измењени лимфатици у параарталној регији, спроводи се RT целе параарталне регије

Параартална регија: маргина од најмање 7 mm око одговарајућих крвних судова, проширити да се обухвати цела везивно-ткивна регија параартално постеро-латерално лево, горња граница Th11/Th12, Th12/L1 или L1/L2, односно ниво реналних вена или 3 cm изнад последњег позитивног лимфатика

Ингвинална регија: уколико су захваћени ингвинални лимфатици, или код инфилтрације доње трећине вагине доња граница 2 cm испод сафена-феморалног споја, постериорна и латералне границе су одређене позицијом коштаног мишићних структура

Нодални PTV: нодални CTV + униформна маргина од 7 mm

Нодални boost:

- За потребе секвенцијалног *boost*-а потребно је поновити CT симулацију пре завршетка иницијалног RT плана, на CTV-N реста патолошких лимфатика додати маргину од 5 до 7 mm за PTV-N
- За потребе SIB-а на GTV-N патолошких лимфатика додати маргину од 5 до 7 mm за PTV-N

Контурисање органа од ризика за 3D конформалну и IMRT

Бешика: спољња контура зида бешике, целим волуменом, обухватајући и врат бешике

Главе фемура: спољња контура главе фемура до нивоа малог трохантера

Ректум: спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера (исхијадичних тубера) до ректо-сигмоидног прелаза

Сигмоидни колон: од ректо-сигмоидног прелаза до изласка из илијачне јаме и споја са десцедентним колоном

Танка црева: спољња контура већине цревних вијуга укључујући и мезентеријум, не укључивати абдоминалну шупљину која не садржи цревне вијуге, до нивоа од 2 cm изнад нивоа PTV-а

Bowel bag: спољња контура колона и танких црева (опционо)

Костна срж: спољња контура костију карлице и кичмених пршљенова са наставцима у регији PTV-а и 2 cm изнад

Кичмена мождина: спољња контура кичмене мождине до нивоа L2 пршљена, 2 cm изнад PTV-а

Бубрези: спољња контура, искључити пијелон из контуре

Дуоденум: спољња контура

Јетра: спољње контуре јетре

Панкреас: спољња контура (опционо)

**Дозе и
фракционисање
адјувантне TRT**

Пелвис: 40–50 Gy, 5 дана/недељно, 1,8–2 Gy по фракцији

Параортална регија: 45 Gy, 5 дана/недељно, 1,8 Gy по фракцији

Палијативне дозе: 30 Gy у 10 фракција, 20 Gy у 5 фракција

Нестандардно: PS, године живота, придружена обољења, палијативне дозе (алтернативни режими)

Нодални *boost*:

- 55 Gy пелвични лимфатици SIB у оквиру 25 фракција/секвенцијално до укупне дозе
 - 57,5 Gy–60 Gy параортални лимфатици SIB у оквиру 23–25 фракција/секвенцијално до укупне дозе
-

Прескрипција дозе и дозна ограничења	
PTV45	V95% > 95% Dmax < 107% (уколико се не спроводи <i>boost</i> лимфатика) Dmax < 107% (уколико се спроводи <i>boost</i> лимфатика) за PTV45 – (PTV-SIB + 1 cm)
Нодални <i>boost</i> PTV-N	D 98% > 90% <i>boost</i> дозе Dmax < 107% <i>boost</i> дозе
Бешика	Dmax < 105% V45 Gy < 35% V40 Gy < 60% VGy < 80%
Ректум	Dmax < 105% V40 Gy < 75% V30 Gy < 95%
Црева	Dmax < 105% V40 Gy < 30% Прихватљиво V45 Gy < 30% али V40 Gy < 70%
Дуоденум (парааортално)	V55 Gy < 15 cm
Костна срж	Dmax < 50 Gy V50 Gy < 5% V40 Gy < 35% V30 Gy < 50%
Бубрег	Dmean < 15 Gy V28 Gy < 20% V23 Gy < 30% V20 Gy < 32% V12 Gy < 55%
Кичмена мождина	Dmax < 45 Gy
Глава фемур	Dmax < 50 Gy V44 Gy < 5% V30 Gy < 20%
Транспозиционирани јајници (опционо)	Dmax < 5–8 Gy

Технике адјувантне брахитерапије (BRT) **2D BRT у HDR режиму (стандард):** планирање базирано на радиографији

3D BRT у HDR режиму (опционо): планирање базирано на СТ имицингу

- Стандардно се пласира вагинални цилиндар одговарајућег дијаметра, према гинеколошком и оперативном налазу користити друге апликаторске системе
- Стандардно се брахитерапијска доза ординира на не више од 2/3 дужине проксималне вагине, у случају екстензиве лимфо-васкуларне инвазије, или позитивних вагиналних маргина – може се третирати и већа дужина вагине

Имицинг у току адјувантне BRT

2D BRT:

- Две ортогоналне радиографије, фронтална AP и латерална LD са апликаторским системом постављеним у своју позицију
- Мокраћна бешика се маркира са 7 ml јодног контраста разблажења 50%, пласираног у балон *Foley* катетера
- Пласира се радиоопалесцентни маркер у ректум
- Опционо за имицинг и брахитерапијско зрачење одржати константност волумена мокраћне бешике

3D BRT:

- Користи се СТ/MR компатибилан апликаторски сет
- СТ имицинг са апликаторским системом постављеним у своју позицију
- Без апликовања *i. v.* или *per os* контраста, без маркера у бешици и ректуму
- За имицинг и брахитерапијско зрачење одржати константност волумена мокраћне бешике

- Пласирати одговарајуће маркере у водиче извора
- Скаутом имицинга је потребно обухватити регију отвора мале карлице (кранио-каудално обухватити апликаторски систем и 3 cm изнад врха овоида, као и цео AP-PA пацијентикње)
- Код СТ имицинга пресеци на 1,25–2,5 mm

**Контурисање
циљних волумена и
органа од ризика за
адјувантну 3D BRT**

Стандардно се контуришу само органи од ризика

- **Бешика:** спољња контура целим волуменом укључујући врат бешике
- **Ректум:** спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера до ректо-сигмоидног прелаза
- **Сигмоидни колон:** спољња контура зида до 2 cm изнад нивоа апликаторског система
- **Танка црева:** спољња контура зида вијуга танког црева која су удаљена мање од 2 cm од апликаторског система

**Дозе и
фракционисање
адјувантне BRT**

- **Стандардно** адјувантна BRT у комбинацији са TRT се спроводи у 2–3 апликације са дозом од 5,5 до 6 Gy по апликацији, једном недељно
- Уколико се користи као самостална техника у оквиру адјувантне BRT доза је 4x6 Gy или 3x7 Gy
- Када се спроводи адјувантна радиотерапија (TRT+BRT), EQD2 доза на регију вагиналног ожилка би требало да износи 65–70 Gy
- Нестандардно дозирање и фракционисање сходно гинеколошком налазу, најпре у оквиру палијативне радиотерапије и хемостатске брахитерапије

2D BRT:

- Терапијска доза се ординира на 0,5 cm од површине апликаторског система, односно на површину слузнице
- Дозна оптерећења за органе од ризика се одређују у ICRU референтним тачкама R_{max} за бешику и R_{max} за ректум према ICRU-38 препорукама
- Компјутерска реконструкција позиције водича извора, органа од ризика, и планирање BRT

- Максимално дозно оптерећење по апликацији би требало одржавати у $V_{max} < 90\%$ од терапијске дозе (укупна доза $< 75 \text{ Gy} \pm 5\%$), $R_{max} < 80\%$ од терапијске дозе ($< 70 \text{ Gy} \pm 5\%$). Већа дозна оптерећења од наведених су дозвољена у посебним случајевима, уз објашњење; уколико су дозна оптерећења већа од 100% од терапијске дозе, размотрити репликацију, понављање верификације и репланирање

3D BRT:

- Терапијска доза се ординира на $0,5 \text{ cm}$ од површине апликаторског система
- Дозна оптерећења за органе од ризика се прате у одговарајућим волуменима њиховог зида као дозе $D_{0,1\text{cm}}$, $D_{1\text{cm}}$, $D_{2\text{cm}}$

Укупна EQD2 дозна ограничења за OAR	
Бешика $D_{2\text{cm}}$	$< 80-90 \text{ Gy}$
Ректум $D_{2\text{cm}}$	$< 65-75 \text{ Gy}$
Сигмоидни колон и танко црево $D_{2\text{cm}}$	$< 70-75 \text{ Gy}$
Оптимизацију BR плана спроводити у случају потребе, сходно регистрованим дозним оптерећењима на OAR	

Одобрење RT плана и верификација позиције пацијента

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза–волумен DVH)

- **Стандардно:** У току зрачног третмана, верификација позиције пацијента се врши поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним имицингом (портал имицинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току прве три TRT фракције, а потом најмање једном недељно

- **Опционо:** Верификација IMRT/*RapidArc* плана се врши СВСТ порталима
 - Учесталост верификације позиције порталима се прописује на основу комплексности плана зрачења
 - У случају значајног одступања позиције потребно је репланирање
-

**Праћење пацијента
у току третмана**

- У току радиотерапије амбулантни пацијенти једном недељно, гинеколошки преглед, крвна слика и лабораторијске анализе на 2 недеље, преглед урина по потреби, остали имиџинг по потреби
 - Праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковане паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса, гр. III–IV
-

**Праћење пацијента
након
радиотерапије**

- На 2–4 месеца у прве 2 године, потом на 6 месеци до 5 година
 - Анамнеза, клинички и гинеколошки преглед при свакој контроли
 - UZ/CT/MR/PET-CT дијагностички имиџинг планирати сходно стадијуму болести, спроведеном лечењу и планираном ритму контролних прегледа
-

Радикална радиотерапија карцинома тела материце

Радикална радиотерапија карцинома тела материце

- Инооперабилни карцином тела материце, без дијагностичким процедурама евидентне патолошке лимфаденопатије, перитонеалне или системске дисеминације (када се лечење започиње системском хемиотерапијом), присутне контраиндикације за оперативно лечење или пацијенткиња не пристаје на оперативно лечење
- За FIGO стадијум I болести, са контраиндикацијама за оперативно лечење, опционо се може размотрити примена само брахитерапије на цео утерус и проксималну трећину вагине
- За FIGO стадијум I болести са факторима ризика (G3 + дубина миометријалне инфилтрације > 50%), FIGO стадијум II и виши, комбинација транскутане (TRT) и брахитерапије (BRT) се препоручује

Палијативна радиотерапија

- За локално/локорегионално узрапредовалу болест у циљу ублажавања симптома и побољшања квалитета живота
- Удаљене метастатске промене (патолошка лимфаденопатија супраклавикуларне регије, врата, медијастинума, метастатске промене ендокранијума)
- Третман коштаних метастаза
- У хемостатске сврхе (брахитерапија или транскутана RT, уколико се брахитерапија не може спровести)

Неопходне претраге пре индиковања радикалне радиотерапије карцинома тела материце

- Патохистолошки налаз
 - Гинеколошки преглед (биманеулни вагинални и ректални)
 - Крвна слика, биохемијске анализе
 - RTG/CT грудног коша
 - CT/MR абдомена и MR мале карлице (обавезан ради процене дубине миометријалне инвазије)
 - PET-CT према индикацијама
-

Информисани пристанак	<p>Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.</p> <p>Пре почетка лечења потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном дијететском режиму исхране током зрачног третмана и обавезном правилном свакодневном вагиналном иригирању.</p>
Технике транскутане радиотерапије	<ul style="list-style-type: none"> • 2D конвенционална RT (код палијативне RT или тешко покретних пацијенткиња): AP-PA пелвична поља (изоцентар), заштита стандардно Pb 3,5 cm x 5 cm горњи спољњи углови, или индивидуална MLC заштита, или <i>box</i> техника, изоцентар • Конформална RT (стандардни третман): AP-PA + LD-DL: 4 поља, <i>box</i> техника, изоцентар, са или без секвенцијалног <i>boost-a</i> на патолошке лимфатике • IMRT/RapidArc (опционо), са или без <i>boost-a</i> на патолошке лимфатике (SIB или секвенцијално) • SBRT: у условима када се BRT не може спровести или пацијенткиња одбија BRT (предност увек дати брахитерапији као <i>boost-y</i> TRT дозе), олигометастатска болест, рест/рецидив болести након иницијално спроведене зрачне терапије
2D конвенционална транскутана радиотерапија (AP-PA)	<p>Позиција и имобилизација</p> <p>Супинација, руке савијене у лакту и положене на грудни кош, односно изнад главе код зрачне терапије парааорталне регије, комерцијални подметач за главу, (подметач за колена и фиксатор за стопала опционо)</p> <p>Превасходно за планирање палијативног зрачног третмана</p>
Референтне тачке и маркације	<p>Три референтне тачке као и код СТ симулације (опционо четврта референтна тачка)</p>

<p>Дефинисање циљног волумена за 2D конвенционалну TRT</p>	<p>Дефинише се димензијом и обликом зрачног поља на основу позиције коштаних структура, два супротна поља или 4 поља код <i>box</i> технике, изоцентар</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пелвично поље: зрачни волумен је потребно да обухвати тумор цервикса, цео утерус са аднексама, вагиналну екстензију тумора и регионалне лимфатике • Горња граница: интервертебрални простор L3/L4 или L4/L5 • Доња граница: дно обтураторног форамена (корекција сходно гинеколошком налазу, 3 cm испод доње ивице вагиналне инфилтрације) • Латерална граница: 2 cm латерално од коштане ивице мале карлице • Парааортално поље: горња граница интервертебрални простор Th12/L, доња граница – горња граница пелвичног поља, ширина 10 cm симетрично, MLC заштита
<p>3D конформална транскутана <i>box</i> (стандард) IMRT/RapidArc (опционо)</p>	<p>Позиција и имобилизација</p> <p>Супинација, руке савијене у лакту и положене на грудни кош, односно изнад главе код зрачне терапије парааорталне регије, комерцијални подметач за главу + подметач за колена и фиксатор за стопала, друга имобилизациона средства по потреби</p>
<p>Референтне тачке и маркације СТ симулације</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. тачка: пројекција бочног ласера на десном боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + радиоопалесцентни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола) 2. тачка: пројекција бочног ласера на левом боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + радиоопалесцентни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола) 3. тачка: место укрштања <i>x</i> и <i>y</i> равни (сагиталног ласера) у нивоу супрапубичне регије (тетоважа + радиоопалесцентни маркер) 4. тачка: врх <i>procesus ksifoideus</i>-а (опционо)

**СТ имиџинг за
планирање TRT**

Горња граница: горња ивица пршљена Th8–Th12 (уколико се планира RT парааорталне регије, горња граница је средина плућних поља)

Доња граница: најмање 5 cm испод доњег руба пубичне кости (обухватање ингвиналних лимфатика и целе вагине)

Дебљина пресека скенирања: 2–5 mm (тањи пресеци на захтев лекара)

Вагинални тампон

Контраст: 10 ml *per os* контрастног средства за маркацију црева, растворено у 500–600 ml воде, 40 ml *i. v.* јодног контраста у току СТ симулације, *flow* 2,5 ml/s, *delay* 15 s (рана артеријска фаза), опционо применити само 500–600 ml воде без примене *per os* и *i. v.* контраста

Пацијенткињи се наложи да испразни бешику, и потом попије 500–600 ml воде (комфорно пуна бешика), СТ за планирање се спроводи након 30–60 минута, исти поступак се понавља приликом сваке зрачне фракције

Пацијенткињи дати писано упутство које садржи:

- Информације о припреми за СТ симулацију (припрема цревног тракта), наведену припрему је потребно да пацијенткиња понавља пре сваке транскутане зрачне фракције
- Информације о режиму исхране
- Информације о правилном свакодневном вагиналном иригирању

Контурисање

циљних волумена за 3D конформалну RT и IMRT

Туморски CTV:

Обухвата тумор тела материце, цео утерус, обострано параметрија, аднекса, укључити цео мезоректум уколико су утеро-сакрални лигаменти инфилтрисани, одговарајући део вагине – најмање 3 cm испод нивоа тумора (одсутна или минимална вагинална инфилтрација – проксимална половина вагине, инфилтрација проксималне вагине – проксималне 2/3, екстензивна инфилтрација – цела вагина до нивоа интроитуса), уколико постоји туморска инфилтрација бешике или ректума проширити на том нивоу 20 mm у anteriорном, односно постериорном правцу

Туморски PTV: CTV + маргина 7–10 mm, маргина око утеруса кранио-каудално и anteriорно-постериорно 15–20 mm

Нодални CTV:

- До рачве аорте (сходно стању пелвичних лимфатика), обухвата заједничке илијачне крвне судове (постериорно до споја тела кичменог пршљена и *m. psoas-a*, и минимум 15 mm меког ткива anteriорно испред тела пршљена), екстерне и интерне илијачне лимфатике (до нивоа горње ивице глава фемура), обтураторне лимфатике (испод нивоа глава фемура), прескаралне лимфатике код инфилтрације грлића материце (10–15 mm ширине испред сакрума, горња ивица S1/доња ивица S2, до појављивања *m. piriformis-a*)
- Одговарајући пелвични крвни судови са маргином од најмање 7 mm (већа маргина у anteriорном правцу у регији екстерних илијачних лимфатика) укључујући постојеће лимфоците, као и мека ткива између спољашњих и унутрашњих илијачних крвних судова
- Опште правило – потребно је обухватити лимфатике један спрат изнад нивоа патолошких лимфатика
- Границе нодалног CTV-а представљају мишићно и коштано ткиво, као и цревне вијуге и други органи од ризика

- Уколико су патолошки измењени лимфатици у заједничкој илијачној регији, горња граница обухвата целу или део (L2/L3) параарталне регије
- Уколико постоје патолошки измењени лимфатици у параарталној регији, спроводи се RT целе параарталне регије

Параартална регија: маргина од најмање 7 mm око одговарајућих крвних судова, проширити да се обухвати цела везивно-ткивна регија параартално постеро-латерално лево, горња граница се одређује према клиничкој ситуацији, стандардно је прелаз Th12/L1 или L1/L2 (ниво реналних вена) или 3 cm изнад последњег позитивног лимфатика

Ингвинална регија: уколико су захваћени ингвинални лимфатици, или код инфилтрације доње трећине вагине: доња граница 2 cm испод сафена-феморалног споја, постериорна и латералне границе су одређене позицијом коштаног-мишићних структура

Нодални PTV: нодални CTV + униформна маргина од 7 mm

Нодални boost:

- За потребе секвенцијалног *boost*-а потребно је поновити CT симулацију пре завршетка иницијалног RT плана, на CTV-N реста патолошких лимфатика додати маргину од 5 до 7 mm за PTV-N
- За потребе SIB-а на GTV-N патолошких лимфатика додати маргину од 5 до 7 mm за PTV-N

Контурисање органа од ризика за радикалну 3D конформалну и IMRT

Бешика: спољња контура зида бешике, целим волуменом, обухватајући и врат бешике

Главе фемура: спољња контура главе фемура до нивоа малог трохантера

Ректум: спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера (исхијадичних тубера) до ректо-сигмоидног прелаза

Сигмоидни колон: од ректо-сигмоидног прелаза до изласка из илијачне јаме и споја са десцендентним колоном

Танка црева: спољња контура већине цревних вијуга укључујући и мезентеријум, не укључивати абдоминалну шупљину која не садржи цревне вијуге, до нивоа од 2 cm изнад нивоа PTV-а

Bowel bag: спољња контура колоне и танких црева (опционо)

Костна срж: спољња контура костију карлице и кичмених пршљенова са наставцима у регији PTV-а и 2 cm изнад

Бубрези: спољња контура, искључити пијелон из контуре

Дуоденум: спољња контура

Јетра: спољње контуре јетре

Панкреас: спољња контура (опционо)

**Дозе и
фракционисање
радикалне TRT**

Пелвис: 45–50 Gy, 5 дана/недељно, 1,8–2 Gy по фракцији

Параортална регија: 45 Gy, 5 дана/недељно, 1,8 Gy по фракцији

Палијативне дозе: 30 Gy у 10 фракција, 20 Gy у 5 фракција

Нестандардно: PS, године живота, придружена обољења, палијативне дозе (алтернативни режими)

Нодални boost:

- 55 Gy пелвични лимфатици SIB у оквиру 25 фракција/секвенцијално до укупне дозе
- 57,5–60 Gy параортални лимфатици SIB у оквиру 23–25 фракција/секвенцијално до укупне дозе

Прескрипција дозе и дозна ограничења	
PTV45	<p>V95% > 95%</p> <p>Dmax < 107% (уколико се не спроводи <i>boost</i> лимфатика)</p> <p>Dmax < 107% (уколико се спроводи <i>boost</i> лимфатика) за PTV – (PTV-SIB + 1 cm)</p>
Нодални <i>boost</i> PTV-N	<p>D 98% > 90% <i>boost</i> дозе</p> <p>Dmax < 107% <i>boost</i> дозе</p>
Бешика	<p>Dmax < 105%</p> <p>V45 Gy < 35%</p> <p>V40 Gy < 60%</p> <p>V30 Gy < 80%</p>
Ректум	<p>Dmax < 105%</p> <p>V40 Gy < 75%</p> <p>V30 Gy < 95%</p>
Црева	<p>Dmax < 105%</p> <p>V40 Gy < 30%</p> <p>Прихватљиво V45 Gy < 30% али V40 Gy < 70%</p>
Дуоденум (парааортално)	V55 Gy < 15 cm
Костна срж	<p>Dmax < 50 Gy</p> <p>V50 Gy < 5%</p> <p>V40 Gy < 35%</p> <p>V30 Gy < 50%</p>
Бубрег	<p>Dmean < 15 Gy</p> <p>V28 Gy < 20%</p> <p>V23 Gy < 30%</p> <p>V20 Gy < 32%</p> <p>V12 Gy < 55%</p>

Кичмена мождина	Dmax < 45 Gy
Глава фемура	Dmax < 50 Gy V44 Gy < 5% V30 Gy < 20%
Транспозиционирани јајници (опционо)	Dmax < 5–8 Gy

Технике радикалне брахитерапије (BRT)

- 2D BRT у HDR режиму (стандардно): планирање базирано на радиографији
- 3D BRT (опционо): планирање базирано на СТ или MR имиџингу
- Сходно локалном налазу користи се одговарајући апликаторски систем: две сонде, сонда и овоиди, сонда и вагинални цилиндар, *Heuman* или *Norman-Simon* апликаторски систем

Имиџинг у току радикалне BRT

2D BRT:

- Две ортогоналне радиографије, фронтална AP и латерална LD са апликаторским системом постављеним у своју позицију
- Пласирање утерусне сонде се спроводи под контролом трансабдоминалног ултразвука (опционо)
- Сходно пласираном апликаторском систему спроводи се вагинална тампонада газом натопљеном физиолошким раствором, ради фиксирања апликаторског система и редукције дозних оптерећења на бешици и ректуму (обратити пажњу да вагинална тампонада не ремети покривеност циљних волумена терапијском дозом)
- Мокраћна бешика се маркира са 7 ml јодног контраста разблажења 50%, пласираног у балон *Foley* катетера
- Пласира се радиоопалесцентни маркер у ректум
- (Опционо) за имиџинг и брахитерапијско зрачење одржати константност волумена мокраћне бешике

3D BRT:

- Користи се СТ/MR компатибилан апликаторски сет
- СТ или MR имиџинг са апликаторским системом постављеним у своју позицију

- Пласирање утерусне сонде се спроводи под контролом трансабдоминалног ултразвука (опционо)
- Уколико није пласиран вагинални цилиндар, спроводи се вагинална тампонада газом натопљеном физиолошким раствором ради фиксирања апликаторског система и редукције дозних оптерећења на бешици и ректуму
- Без апликовања *i. v. ili per os* контраста, без маркера у бешици и ректуму
- За имицинг и брахитерапијско зрачење одржати константност волумена мокраћне бешике
- Пласирати одговарајуће маркере у водиче извора
- Скаутом имицинга је потребно обухватити регију отвора мале карлице (кранио-каудално обухватити апликаторски систем и 3 cm изнад врха утерусне сонде, као и цео AP-PA пацијенткиње)
- Код СТ имицинга пресеци на 1,25–2,5 mm, код MR имицинга користе се 3D T2W TSE (SPACE) аксијални пресеци

**Контурисање
циљних волумена и
органа од ризика за
радикалну 3D BRT**

СТ базирано планирање

- CTV чини цео утерус, грлић материце и проксимална трећина вагине (адаптација сходно гинеколошком налазу и ширењу тумора у параметрија, паравагинална ткива)

MR базирано планирање

- GTV: туморско ткиво видљиво на T2W секвенцама
- CTV чини цео утерус, грлић материце и проксимална трећина вагине (адаптација сходно гинеколошком налазу и ширењу тумора у параметрија, паравагинана ткива)
- **Опционо:** HR-CTV: GTV + околна зона суспектне миометријалне инфилтрације, до серозе у регији где је миометријална инфилтрација > 50% миометријума
- **Опционо:** IR-CTV: обухвата цео утерус

Бешика: спољња контура целим волуменом укључујући врат бешике

Ректум: спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера до ректо-сигмоидног прелаза

Сигмоидни колон: спољња контура зида до 2 cm изнад нивоа утеруса

Танка црева: спољња контура зида вијуга танког црева које су удаљене мање од 4 cm од утерусне сонде

Дозе и фракционисање радикалне BRT

Стандардно радикална BRT се спроводи у 4–5 апликација уз поштовање дозних препорука за циљне волумене и органе од ризика, сходно пласираном апликаторском систему

Нестандардно дозирање и фракционисање (2–3 апликације по 8–10 Gy) сходно гинеколошком налазу у оквиру палијативне радиотерапије и хемостатске брахитерапије

2D BRT:

- Ако су пласиране две сонде у кавум утеруса, терапијска доза се ординира на 2 cm од сонде, за сонду и овоиде се ординира у тачки „А” и референтном волумену, односно на 2 cm од утерусне сонде и на 0,5 cm од површине вагиналног цилиндра, ако су пласирани утерусна сонда и вагинални цилиндар
- Дозна оптерећења за органе од ризика се одређују у ICRU референтним тачкама V_{max} за бешику и R_{max} за ректум према ICRU-38 препорукама
- Компјутерска реконструкција позиције водича извора, органа од ризика, и планирање BRT
- Максимално дозно оптерећење по апликацији би требало одржавати у $V_{max} < 90\%$ од дозе у тачки „А” (укупна доза < 75 Gy +/- 5%), а у $R_{max} < 80\%$ дозе у тачки „А” (< 70 Gy +/- 5%). Већа дозна оптерећења од наведених су дозвољена у посебним случајевима, уз објашњење; уколико су дозна оптерећења већа од 100% дозе у тачки „А”, размотрити реапликацију, понављање верификације и репланирање

3D BRT:

- Терапијска доза се ординира на одговарајуће циљне волумене
- Дозна оптерећења за органе од ризика се прате у одговарајућим волуменима њиховог зида као дозе $D_{0,1ccm}$, D_{1ccm} , D_{2ccm}
- HR-CTV D_{90} треба да одговара 100% ординирани дозе, што је често тешко постићи с обзиром на велики волумен
- Примарни циљ је да D_{90} GTV буде најмање 80 Gy, док D_{90} CTV (доза на цео утерус) буде најмање 65 Gy

Укупне EQD2 дозне прескрипције и дозна ограничења за OAR	
D90 GTV (MR BRT)	> 80 Gy
D90 CTV _{IR} (MR BRT) D90 CTV (CT BRT)	> 65 Gy
Тачка „А”	80 Gy мали тумори ≥ 85 Gy велики тумори
Бешика D_{2ccm}	< 80–90 Gy
Ректум D_{2ccm}	< 65–75 Gy
Сигмоидни колон и танко црево D_{2ccm}	< 70–75 Gy

Одобрење RT плана и верификација позиције пацијента

Као саставни део 3D BRT планирања обавезна је оптимизација BRT плана

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза–волумен DVH)

Стандардно. У току зрачног третмана, верификација позиције пацијента се врши поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним имиџингом (портал имиџинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току прве три TRT фракције, а потом најмање једном недељно

Опционо: Верификација IMRT/*RapidArc* плана се врши СВСТ порталима

- Учесталост верификације позиције порталима се прописује на основу комплексности плана зрачења
- У случају значајног одступања позиције потребно је репланирање

Праћење пацијента у току третмана

- У току зрачне терапије амбулантни пацијенти једном недељно, гинеколошки преглед, KKS и лабораторијске анализе на 2 недеље, преглед урина по потреби, остали имицинг по потреби
- Праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковане паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса, гр. III–IV

Праћење пацијента након радиотерапије

- На 2–4 месеца у прве 2 године, потом на 6 месеци до 5 година
- Анамнеза, клинички и гинеколошки преглед при свакој контроли
- Прва контрола: UZ/CT абдомена и мале карлице, RTG/CT грудног коша (опционо), KS и лабораторијске анализе
- Друга контрола: UZ/MR абдомена и MR мале карлице, KS и лабораторијске анализе
- Даљи имицинг у току контрола планирати на основу клиничке слике
- PET-CT не радити у прва 4 месеца након завршене RT

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma Practice Guideline Int J Gynecol Cancer. 2021 Jan;31(1):12-39.doi 10.1136/ijgc-2020-002230.
2. Albuquerque K, Beriwal S, Viswanathan AN. Radiation Therapy Techniques for Gynecological Cancers: A Comprehensive Practical Guide (Practical Guides in Radiation Oncology) 1st ed. 2019 Edition, Kindle Edition.
3. Lee NY, Riaz N, Lu JJ, editors. Target volume delineation for conformal and intensity - modulated radiation therapy. 1st ed. Cham: Springer International; 2015.

IX

РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА МАЛИГНЕ ТУМОРЕ МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Сузана Стојановић-Рундић

Чланови Радне групе:

Игор Ђан

Славиша Јанчић

Младен Маринковић

Данијела Мијушковић-Јанковић

Милана Митрић-Ашковић

Владан Поповић

Весна Станковић

Зоран Станчић

Оливера Увалић

Ана Шолкотовић

**Тримодални
приступ
(терапија очувања
органа)**

- Подразумева комбинацију радиохемиотерапије након трансуретралне ресекције тумора, и представља алтернативу радикалној цистектомији
- Хемиотерапијска потенцијација може бити примењивана у недељном режиму или у оквиру I и IV недеље зрачне терапије
- Стандардна конкомитантна хемиотерапијска потенцијација на бази цисплатине код пацијента са оштећеном бубрежном функцијом може бити замењена са комбинацијом 5-FU и митомицин С
- Уколико се 2–3 месеца по завршетку зрачне терапије утврди присуство резидуалне болести, спроводи се радикално хируршко лечење у виду цистектомије

Индикације:

- Пацијенти са солитарним тумором мокраћне бешике у клиничком стадијуму T2–T3a
- Негативан статус лимфних чворова (N0)
- Одсутан налаз карцинома *in situ* удруженог са инвазивним тумором мокраћне бешике
- Без тумор повезане хидронефрозе и без захватања орифицијума уретера
- Добар капацитет и функција мокраћне бешике пре почетка лечења

**Радикална
радиотерапија**

Само код пацијената код којих се услед присутних коморбидитета не може спровести радикална цистектомија, или уколико пацијент одбије предложено оперативно лечење. Подразумева примену радиотерапије самостално или у комбинацији са хемиотерапијом.

Постоперативна (адјувантна) радиотерапија	<p>Примена након радикалне цистектомије са пелвичном лимфаденектомијом, и неoadјувантне хемиотерапије. Код пацијената код којих није примењивана неoadјувантна хемиотерапија, примена радиотерапије се врши између циклуса адјувантне хемиотерапије.</p> <p>Индикације:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT3–T4; pN0-2 • Позитивне хируршке маргине (R1)
Стереотаксична радиотерапија (SBRT)	<p>Индикације: олигометастатска болест</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метастазе у плућима • Метастазе у јетри • Солитарне метастазе у кичменом стубу • Метастазе у CNS-у • Ретретман претходно зрачених метастаза у кичменом стубу и CNS-у <p>У случајевима када пацијенти нису кандидати за оперативно лечење због коморбидитета или су метастазе нересектабилне због локализације, а код индолентне болести, повољног биолошког профила тумора, за третирање 1–5 промена дијаметра ≤ 5 cm.</p> <p>Контраиндикације за SBRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PS ≥ 3 • Очекивано кратко време преживљавања
Палијативна радиотерапија	<p>Индикације за палијативну радиотерапију</p> <ul style="list-style-type: none"> • За локално/локорегионално узнредовалу инооперабилну болест у циљу ублажавања симптома и побољшања квалитета живота (крварење, бол) • За удаљене метастазе

Радиотерапија релапса болести	Индикације за радиотерапију код локалног релапса
	Хеморадиотерапија код поновно дијагностификованог карцинома мокраћне бешике у Та–Т1 стадијуму примењује се код пацијената који нису кандидати за цистектомију, обично након примене BCG терапије.
Зрачни третман	Општа правила за RT
	<ul style="list-style-type: none"> • Тримодални приступ, радикална или постоперативна RT је индикована уколико је $PS \leq 2$ • Оптимални период за почетак постоперативне радиотерапије је 6–8 недеља након хируршког лечења
Дијагностичке процедуре	Претраге пре индиковања радиотерапије
	<ul style="list-style-type: none"> • Перформанс статус (ECOG) PS • Стање коморбидитета • Налаз цистоскопије са РН потврђеном дијагнозом код неоперисаних пацијента • Оперативни налаз и дефинитивни РН код оперисаних пацијената • СТ/MRI преглед мале карлице • UZ абдомена и мале карлице, са проценом стања горњих уринарних путева и искључивањем хидронефрозе • RTG грудног коша • СТ преглед грудног коша, СТ/MR преглед абдомена и сцинтиграфија скелета уколико је клинички индиковано • Комплетна крвна слика и биохемија (укључујући бубрежне и јетрине параметре, као и електролитни статус), уз преглед седимента урина • Интернистички налаз

Посебна процена индикација за примену цисплатине у конкомитантном приступу са радиотерапијом

- ECOG/Перформанс статус
- Старост пацијента (геријатријска процена)
- Процена реналне функције
- Претходна примена препарата платине
- Стање слуха
- Функција јетре (хепатитис В, С, цироза јетре)
- Неуролошки статус: стање перифиерних нерава +/- неуропатија
- Стање кардиоваскуларног система NYHA (IM, СМР, стент)
- Употреба других лекова и активних супстанци

Информисани пристанак

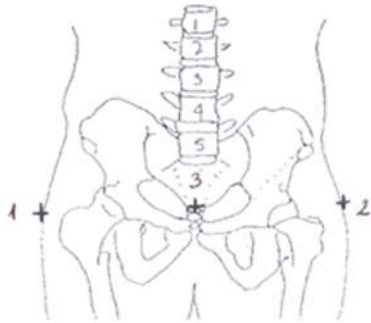
Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

Пре почетка лечења, потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном хигијенско-дијететском режиму током зрачног третмана.

Позиционирање и имобилизација

- Супинација
 - Руке савијене у лакту и положене на грудни кош
 - Подметач за главу
 - Подметач за колена
 - Може да се примени и фиксатор за стопала опционо
-

Имицинг за планирање радиотерапије



Слика 1. Референтне маркације

СТ симулација

Са применом *i. v.* јодног контраста, уз неопходну процену бубрежне функције пацијента пре апликације контраста (уреа, креатинин, калијум). Опционо СТ симулација без примене контраста.

- СТ пресеци на 2 до 5 mm
- СТ пресеци се стандардно врше од границе првог и другог лумбалног пршљена до 5 cm испод доњег руба исхијадичне кости
- Референтне (маркационе) тачке се у тренутку симулације означавају, драмлијом и тетоважом, у нивоу хоризонталне („x”) равни која пролази кроз супрапубичну регију (слика 1)
- У циљу постизања једнакости услова неопходно је пражњење мокраћне бешике непосредно пре СТ симулације и пре сваке зрачне сеансе
- Код примене 3D конформалне технике, када се секвенцијални *boost* додаје иницијалном CTV-у, поновљена симулација са делимично растегнутом бешиком може бити оправдана у циљу ограничења дозе на целу бешику, као и на ректум зависно од локализације тумора
- Код примене IMRT технике симулација се врши са делимично напуњеном бешиком у циљу обезбеђивања дневног обележавања GTV-а. Потребно је да пацијент попије чашу воде 45 min. пре планиране СТ симулације, уз претходно пражњење бешике. Комфор и репродукбилност напуњености бешике се постиже проценом пуњења и запремине бешике доступним методама за верификацију (СВСТ, UZ).

Дефинисање циљних Општи принципи:**волумена, дозе и фракционисање**

- Волумени које је потребно дефинисати су: GTV, CTV, PTV и OAR
- Делинеација волумена се врши на основу налаза цистоскопије, оперативног, патохистолошког налаза, као и података добијених на основу спроведених имиџинг претрага: UZ, CT, MRI, PET-CT
- Пожељно је начинити фузију иницијалног дијагностичког прегледа CT/MR/PET-CT са терапијским CT-ом

Режими фракционисања:

- Зрачна терапија карцинома мокраћне бешике најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
 - Код палијативне зрачне терапије саветује се примена хипофракционисаних режима зрачења
 - Код примене високих дневних доза (> 3 Gy по фракцији) у палијативне сврхе не препоручује се примена конкомитантне хемиотерапије
-

Тримодални приступ



Слика 2. Аранжман зрачних поља код 3D конформалног планирања радиотерапије карцинома мокраћне бешике (коронарни, сагитални и трансферзални пресек)

GTV:

- **GTV-t** примарни тумор (оцртава се на основу налаза цистоскопије и имиџинг налаза)

CTV:

- Обухвата GTV, уз укључивање целе мокраћне бешике, са или без незахваћених регионалних лимфних чворова
- Мапирање мокраћне бешике и тумора уз сарадњу са урологом је императив у делинеацији CTV-а
- Регионални лимфни чворови укључују хипогастричне, обтураторне, спољашње и унутрашње илијачне, перивезикалне, пресакралне и сакралне лимфне чворове. Обухватање пелвичних лимфних чворова се врши са маргином од 7 mm око крвних судова
- Процена обухватања пелвичних лимфних чворова се заснива на анализи присутних коморбидитета и дозе на критичним структурама

PTV:

- Представља геометријску маргину око CTV-а
- PTV – укључује CTV са маргином од 2 cm*
- PTV *boost* – GTV са маргином од 2 cm*

* примењују се мање маргине ако се користи IMRT техника

Границе зрачних поља при 3D конформалном планирању радиотерапије карцинома мокраћне бешике:

CTV 1 – Пелвично поље (45 Gy)

AP/PA поља

- Горња-доња граница поља – од средине сакро-илијачног региона (S2/S3) до непосредно испод обтураторног отвора. Без обухватања заједничких илијачних лимфних чворова
- Латералне граница поља – 1,5–2,0 cm латерално од медијалног аспекта пелвичне кости (апертуре пелвиса). Потребно је редуковати изложеност главица фемура

Бочна поља

- Горња-доња граница поља – границе аналогне AP/PA пољу
- Предња граница поља – 1 cm испред контуре мокраћне бешике или 1 cm напред до врха симфизе
- Задња граница поља – 2,5 cm позади од мокраћне бешике или видљиве туморске промене. Потребна је заштита танких црева, како би се омогућила њихова евентуална употреба у хируршкој интервенцији омогућавања деривације урина

** потребно је да границе поља буду у складу са контуром тела*

CTV2 – Поље које обухвата целу мокраћну бешику (54 Gy)

- Обухвата мокраћну бешику уз волумен GTV-a

** PTV се добија додавањем маргине од 2 cm*

CTV3 – Boost туморско поље (64 Gy)

** PTV3 = CTV3 = GTV + 2 cm*

Циљни волумени при IMRT/VMAT планирању радиотерапије карцинома мокраћне бешике:

Пелвично поље (укључује CTV1)

- Дефинише се као регија са високим ризиком за микроскопско ширење болести. Обухвата спољашње и унутрашње илијачне крвне судове са маргином од 7 mm, уз пресакралне и обтураторне лимфне чворове. Горња граница пресакралног дела CTV-а досеже до нивоа S2–S3

Поље које обухвата целу мокраћну бешику (CTV2)

- Обухвата целу мокраћну бешику, простату, и простатични део уретре

Boost туморско поље (CTV3)

- Дефинисан је GTV-ом и обухвата део мокраћне бешике захваћен туморском променом на основу налаза трансуретралне биопсије, уз налаз дијагностичких метода и физикалног прегледа (цистоскопије), са маргином од 7 mm

PTV1: CTV1 + 7 mm

PTV2: CTV2 + 10 mm

PTV3: CTV3 + 7 mm

** Дефинитивни PTV се добија спајањем PTV1, PTV2 и PTV3*

Дозе и фракционисање:

- TD 39,6–50,4 Gy (1,8–2,0 Gy по фракцији) на предео целе мокраћне бешике са или без регионалних лимфних чворова. Најчешће примењивана доза TD 45 Gy у 25 фракција (1,8 Gy по фракцији)
- Boost до TD 60–66 Gy (1,8–2,0 Gy по фракцији) се примењује на целу бешику или сегмент бешике

Алтернативу конвенционалном режиму фракционисања представљају:

- Техника симултаног интегрисаног *boost*-а (SIB):
- Регион ниског ризика (PTV1): TD 51 Gy у 30 фракција (1,7 Gy/фракцији)
- Регион средњег ризика (PTV2): TD 54 Gy у 30 фракција (1,8 Gy/фракцији)
- Регион високог ризика (PTV3): TD 64,5 Gy у 30 фракција (2,15 Gy/фракцији)
- Примена хипофракционисаног режима на регију целе мокраћне бешике: TD 55 Gy у 20 фракција (2,75 Gy/фракцији)

**Постоперативна
(адјувантна)
радиотерапија**

CTV

- Обухвата места микроскопског присуства болести на основу патохистолошке анализе ресекционих маргина, уз лежиште мокраћне бешике, и пелвичне лимфне чворове
- CTV *boost* обухвата регију позитивних ресекционих маргина и групе патохистолошки позитивних лимфних чворова

PTV

- Укључује CTV са маргином од 2 cm

Дозе и фракционисање:

- TD 45–50,4 Gy (1,8–2,0 Gy по фракцији) на предео лежишта мокраћне бешике и регионалних лимфних чворова
- Разматрање *boost*-а до TD 54–60 Gy (1,8–2,0 Gy по фракцији) на регију позитивних ресекционих и патохистолошки позитивних лимфних чворова, до максимално могуће дозе на основу анализе DVH параметара

**Стереотаксична
радиотерапија
(SBRT) –
олигометастатска
болест**

Дозе и фракционисање:

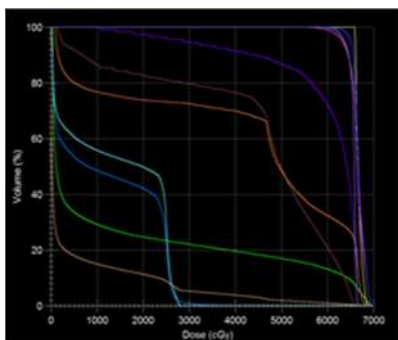
- 48–60 Gy у 3–4 фракције
- 25–70 Gy у 3–7 фракција
- 30–45 Gy у 3 фракције
- 14–30 Gy у 1 фракцији

**Палијативна
радиотерапија**

Дозе и фракционисање:

- Најчешће се примењује хипофракционисани режим зрачења (8 Gy у 1 фракцији, 20 Gy у 5 фракција, 30 Gy у 10 фракција итд)

**Делинеација и толерантне дозе за
органе у ризику (стандардни режим
фракционисања)**



*Слика 3. Крива дистрибуције доза
(енгл. Dose-Volume Histogram – DVH)*

Дефинисање контура органа у ризику (OAR):

- **Ректум:** спољња контура зида ректума од нивоа аноректалног сфинктера (исхијадичних тубера) до ректо-сигмоидног прелаза
- **Главе фемура:** спољња контура главе фемура до нивоа малог трохантера
- **Сигмоидни колон:** од ректо-сигмоидног прелаза до изласка из илијачне јаме и споја са десцедентним колоном
- **Танка црева:** спољња контура већине цревних вијуга укључујући и мезентеријум, не укључивати абдоминалну шупљину која не садржи цревне вијуге, до нивоа од 2 cm изнад нивоа PTV-a
- **Bowel bag:** спољња контура колона и танких црева (опционо)

Ограничења дозе за органе од ризика:	
Орган у ризику	Доза
Ректум	V50 < 50% V60 < 35% V65 < 25%
Глава фемура	Dmax < 52 Gy V44 Gy < 5% V30 Gy < 20%
Сигмоидни колон	V50 < 50% V60 < 35% V65 < 25%
Танка црева	V45 Gy < 195 cm ³

**Одобрење
радиотерапијског
плана, верификација
плана и позиције**

Евалуација плана зрачења – Најмање 95% волумена PTV-а потребно је да прими 95% од прописане дозе. Не више од 5% волумена PTV-а прима 105% од прописане дозе.

- План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља испуњени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза–волумен DVH)
- Пре почетка зрачног третмана, ради се дозиметријска верификација IMRT/VMAT плана
- Стандардно у току зрачног третмана верификација позиције пацијента се врши поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним/киловолтажним имицингом (портал имицинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току прве TRT фракције, а потом најмање једном недељно. Дозвољено померање је до 5 mm

Опционо верификација IMRT/VMAT плана се врши *cone-beam* (CBCT) порталима

- Спроводи се за прве три зрачне сеансе, а потом уколико нису забележена померања, контроле се спроводе на недељном нивоу
- Опционо свакодневни CBCT портали у циљу контроле запремине мокраћне бешике и дневног обележавања GTV-а

У случају значајног одступања позиције потребно је репланирање

**Праћење пацијената
у току
радиотерапијског
третмана**

- Праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, примена адекватних профилактичких мера и адекватне неге, као и спровођење симптоматско супортивне терапије у зависности од налаза
- Клиничко праћење се спроводи једном недељно уз налазе комплетне крвне слике, биохемијски налази на 15 дана, док се у случајевима испољене токсичности препоручује чешће клиничко праћење, као и лабораторијски налази

- Пауза у зрачном третману је индикована у случајевима испољене акутне токсичности – градуса ≥ 3
- За праћење параметара акутне токсичности и градирање користи се скала EORTC и RTOG

**Праћење пацијената
након
радиотерапијског
третмана**

- Процена одговора након завршене хеморадиотерапије карцинома мокраћне бешике у оквиру тримодалног приступа лечења се врши након 2–3 месеца по спроведеном лечењу, са СТ-ом грудног коша, абдомена и мале карлице са контрастом, уз сцинтиграфију скелета, и контролну цистоскопију са трансуретралном биопсијом у циљу рестажирања болести. У случају комплетне регресије редовне контроле се спроводе у прве 2 године на 3 месеца, док се од друге до пете године препоручује праћење на 6 месеци, а након тога једном годишње. У случају присуства или поновне појаве инвазивног тумора индикована је радикална цистектомија.
- Свака контрола укључује анамнезу, клинички преглед, комплетну крвну слику, седиментацију, биохемијске параметре, параметре функције бубрега (уреа, креатинин), јетрине ензиме, преглед седимента урина, и налаз цистоскопије. СТ абдомена и мале карлице, уз RTG/СТ грудног коша се спроводе на 6 месеци, а ултрасонографски преглед уринарног тракта на 3 месеца. По потреби начинити MR преглед абдомена и мале карлице. Потребна је годишња контрола витамина B 12 код пацијената код којих је успостављена континентна уринарна деривација. Неопходно је праћење уротелијума контролним цистоскопијама, са или без мапирајуће слепе биопсије.
- За праћење параметара касних секвела и градирање користе се скале EORTC и RTOG.

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. 1 st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
2. Lu JJ, Brady LW (eds.) Decision Making in radiation oncology, 1st ed. Berlin Heilderbeg: Springer-Verlag; 2011.
3. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet. Oncol.* 2017; 18, 849–851.
4. National Comprehensive Cancer Network. (2021). Bladder cancer (version 3.2021). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
5. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatinium based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol.* 2004 Mar;45(3):297–303.
6. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002 Jul;20(14):3061–71.
7. Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O, el Attar I. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease-free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(3):511–7.
8. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled HM, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg.* 2018 Jan;153(1): e174591.
9. Luther WB, Stephanie EC, Jiade JL. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy, Springer International Publishing Switzerland 2015.
11. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr;366(16):1477–88.
12. Henningsohn L, Wijkström H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2002 Feb;62(2):215–25.

X

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
КАРЦИНОМ ПРОСТАТЕ**

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Сузана Стојановић-Рундић

Чланови Радне групе:

Игор Ђан

Славиша Јанчић

Младен Маринковић

Данијела Мијушковић Јанковић

Милана Митрић-Ашковић

Владан Поповић

Весна Станковић

Зоран Станчић

Оливера Увалић

Ана Шолкотовић

Групе ризика

Подела пацијената са карциномом простате у три ризичне групе:

Група ниског ризика

- T1–T2a
- PSA ≤ 10 ng/ml
- GS ≤ 6

Група средњег ризика

- T2b–T2c и/или
- PSA ≤ 20 ng/ml и/или
- GS7

Група високог ризика

- T3a–T4 и/или
- PSA > 20 ng/ml и/или
- GS8–10

Roach-ове формуле за процену ризика инвазије околних структура код карцинома простате:

Ризик за екстракапсуларно ширење:

- $3/2 \times \text{PSA} + [(\text{GS}-3) \times 10]$

Ризик за инвазију семиналних везикула:

- $\text{PSA} + [(\text{GS}-6) \times 10]^*$

Ризик за инвазију регионалних лимфних чворова:

- $2/3 \times \text{PSA} + [(\text{GS}-6) \times 10]^*$

* вредност већа од 15% значајна

Радикална радиотерапија

Индикације:

- Пацијенти сврстани у групу ниског ризика са локализованим карциномом простате као алтернатива хирургији
- Група средњег ризика локализованог карцинома простате[#]
- Група високог ризика локализованог карцинома простате*
- Регионално узнатредовали карцином простате (T1-4, N1, M0)*
- Олигометастатска болест (до 4 коштане метастазе)

[#] уз неoadјувантну андроген депривациону терапију (ADT) у трајању од 4 до 6 месеци.

* уз неoadјувантну, конкомитантну и адјувантну ADT према NCCN/ESMO/EAU препорукама у укупном трајању 2–3 године (предвиђену дужину примене прилагодити регулативи надлежног фонда).

Постоперативна радиотерапија

Индикације:

- pT3a-b; pN0*
- Позитивне хируршке маргине (R1)
- Индивидуални приступ у процени ризика за локални или регионални релапс болести у зависности од узраста пацијента и присутних коморбидитета, очекиваног трајања живота, клиничких и патохистолошких параметара, вредности PSA и израчунатог времена дуплирања вредности PSA

* Код пацијената са pN1 стадијумом болести препоручује се примена само ADT или спровођење локорегионалне технике постоперативне зрачне терапије уз ADT или само праћење (примену ADT-а прилагодити регулативи надлежног фонда)

Salvage радиотерапија

Индикације:

- Биохемијски релапс болести који се дефинише порастом вредности PSA $\geq 0,2$ ng/ml током постоперативног праћења, након претходно недетектабилних вредности PSA. У другом мерењу вредност већа за преко PSA $\geq 0,2$ ng/ml у односу на претходну вредност
- Препорука је доношење одлуке о спровођењу *salvage* зрачне терапије док су вредности PSA $\leq 0,5$ ng/ml
- Детектабилна вредност PSA након урађене радикалне простатектомије
- Локални или регионални релапс болести након радикалне простатектомије

Стереотаксична радиотерапија (SBRT)

Индикације: олигометастатска болест

- Метастазе у плућима
- Метастазе у јетри
- Солитарне метастазе у кичменом стубу
- Метастазе у CNS-у
- Ретретман претходно зрачених метастаза у кичменом стубу и CNS-у

У случајевима када пацијенти нису кандидати за оперативно лечење због коморбидитета или су метастазе нересектабилне због локализације, а код индолентне болести, повољног биолошког профила тумора, за третирање 1–5 промена дијаметра ≤ 5 cm.

Контраиндикације за SBRT:

- PS ≥ 3
- Очекивано кратко време преживљавања

Палијативна радиотерапија

Индикације за палијативну радиотерапију:

- За удаљене метастазе
- У хемостатске сврхе и код присутних компресивно-опструктивних симптома у вези са локалним растом тумора

Општа правила за RT

- Радикална, постоперативна или *salvage* RT је индикована уколико је $PS \leq 2$
- Постоперативна радиотерапија се започиње након санирања постоперативних компликација, а у оквиру 6 месеци од спроведеног хируршког лечења

Дијагностичке процедуре

Претраге пре индиковања радиотерапије

- Перформанс статус (ECOG) PS
- Стање коморбидитета
- TRUS биопсија простате са РН потврђеном дијагнозом код неоперисаних пацијента
- Оперативни налаз и дефинитивни РН код оперисаних пацијената
- СТ/мултипараметријски MRI преглед мале карлице са одређивањем локалног стадијума болести
- UZ/СТ/MR преглед абдомена
- SCI скелета при вредности $PSA \geq 10$ ng/ml, и за све пацијенте сврстане у групу високог ризика
- RTG/СТ грудног коша
- Комплетна крвна слика и биохемија (укључујући бубрежне и јетрине параметре као и електролитни статус), уз преглед седимента урина
- PSA пре отпочињања лечења
- Интернистички налаз
- PET-CT

Информисани пристанак

Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

Пре почетка лечења потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном хигијенско-дијететском режиму током зрачног третмана.

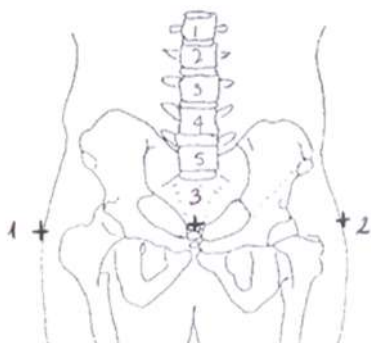
Позиционирање и имобилизација

Супинација

- Руке савијене у лакту и положене на грудни кош
 - Подметач за главу
 - Подметач за колена
 - Може да се примени и фиксатор за стопала опционо
-

Имицинг за планирање радиотерапије

СТ симулација

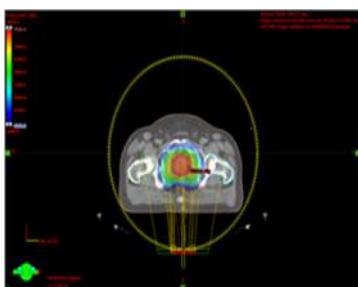


Слика 1. Референтне маркације

- Опционо са применом *i. v.* јодног контраста, уз неопходну процену бубрежне функције пацијента пре апликације контраста (уреа, креатинин, калијум)
- Контраст се даје ручно: 15 ml *i. v.* Аквизиција се обавља након 15 min. по апликацији контраста. Уколико клинички интерес налаже (делинеација лимфних нодуса), након првих 15 ml *i. v.* контраста, после 15 min. додаје се још 30 ml контраста *i. v.* са одлагањем аквизиције 15 секунди
- По обављеном снимању са контрастом пацијенту се саветује повећана хидрација *per os* у току дана
- СТ пресеци на 2 до 5 mm
- СТ пресеци се стандардно врше од границе првог и другог лумбалног пршљена до 5 cm испод доњег руба исхијадичне кости
- Референтне (маркационе) тачке се у тренутку симулације означавају, драмлијом и тетоважом, у нивоу хоризонталне („x”) равни која пролази кроз супрапубичну регију

- У циљу постизања једнакости услова за зрачење неопходно је да пацијент испразни мокраћну бешику 45 минута до 1 h пре СТ симулације и пре сваке зрачне сеансе, и да одмах након микције попије 200 ml воде
- Дан пре СТ симулације обавља се припрема пацијента у циљу пражњења црева

Дефинисање циљних волумена, дозе и фракционисање



Слика 2. Радикална зрачна терапија карцинома простате планирана VMAT техником

Општи принципи:

- Волумени које је потребно дефинисати су: GTV, CTV, PTV и OAR
- Делинеација волумена се врши на основу клиничког налаза, оперативног, патохистолошког налаза, као и података добијених на основу спроведених имиџинг претрага: UZ, CT, MRI, PET-CT
- Пожељно је начинити фузију иницијалног дијагностичког прегледа CT/MR/PET-CT са терапијским CT-ом

Режими фракционисања:

- Зрачна терапија карцинома простате најчешће се спроводи конвенционалним режимом фракционисања (дневном дозом по фракцији 1,8–2 Gy)
- Код пацијената са локализованим стадијумом карцинома простате могућа је примена хипофракционисаних режима зрачења (SBRT) у радикалном приступу (дневна доза по фракцији 2,4–4 Gy)
- HDR брахитерапија (Ir192) као монотерапија или као брахитерапијски *boost* након спроведене транскутане зрачне терапије у циљу ескалације дозе зрачења
- Код палијативне зрачне терапије чешће се примењује хипофракционисани режим, већом дневном дозом

Радикална радиотерапија **GTV:**

- GTV-t – Не види се помоћу CT *imaging*-а
- GTV-n – Сви макроскопски увећани лимфни чворови (оцртавају се на основу имиџинг налаза)

CTV:

- Обухвата цео волумен простате
- Укључивање дела или целог волумена семиналних везикула на основу процене ризика њихове инфилтрације
- Укључивање регионалних лимфних чворова код њиховог могућег захватања (CTVn)
- Регионални лимфни чворови укључују дисталне заједничке илијачне, спољашње и унутрашње илијачне, обтураторне и пресакралне лимфне чворове
- Дефинисање волумена регионалних лимфних чворова се врши обухватањем одговарајућих крвних судова (артерија и вена) око којих се дефинише циркуларна маргина ширине 7 mm. Контура се накнадно модификује са искључивањем незахваћених структура (вијуга танког црева, мокраћне бешике, кости и мишића). Супериорна граница CTV контуре лимфних нодуса је L5/S1 међупршљенски простор (што представља ниво дисталних заједничких илијачних и проксималних пресакралних лимфних нодуса). Пресакрални лимфни нодуси се контуришу од S1/S3, чију постериорну границу чини предња страна сакралне кости, а антериорну 10 mm ка напред од сакралне кости. Контурисање екстерних илијачних лимфних нодуса се завршава у нивоу врха глава фемура, а контурисање обтураторних лимфних нодуса у нивоу врха пубичне симфизе, где је и доња граница CTVn

PTV:

- Представља геометријску маргину око CTV-а (најчешће 5–10 mm)

OAR:

- Ректум, мокраћна бешика, танка црева и главе фемура

Локална техника зрачне терапије у 1. фази – индикације:

- Група ниског ризика (T1–T2a; PSA \leq 10 ng/ml; GS \leq 6)
- Ризик за инвазију семиналних везикула \leq 15%
- Регионални лимфни нодуси нису захваћени (N0 стадијум болести)

Циљни волумени:

- CTV – цео волумен простате
- PTV – CTV + маргина 10 mm у свим правцима, осим позади 5 до 8 mm

Доза зрачне терапије:

- TD 72 Gy у 36 фракција (2 Gy доза по фракцији)

Локална техника зрачне терапије у 2. фази – индикације:

- Рани стадијум карцинома простате (T1–T2)
- GS и вредност PSA у складу са параметрима групе ниског и средњег ризика
- Ризик за инвазију семиналних везикула већи од 15%
- Ризик за инвазију регионалних лимфатика \leq 15%
- Регионални лимфни нодуси нису захваћени (N0 стадијум болести)

Циљни волумени:

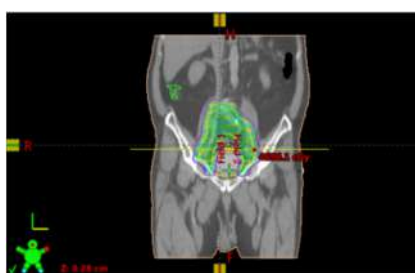
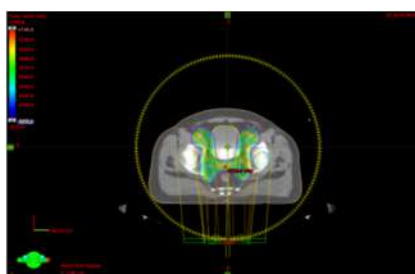
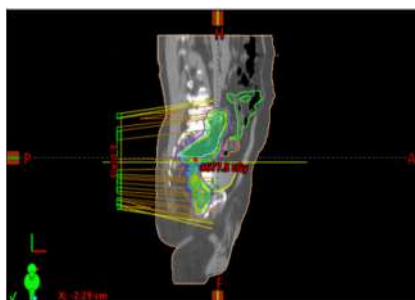
1. фаза (TD 66 Gy у 33 фракције)

- CTV1 – цео волумен простате и проксимална 1/3 семиналних везикула (у дужини од 1,4 cm)
- PTV1–CTV1 + маргина 10 mm у свим правцима, осим позади 5 до 8 mm

2. фаза (TD 4–8 Gy у 2–4 фракције)*

- **CTV2** – цело волумен простате
- **PTV2–CTV2** + маргина 5 mm у свим правцима

* могуће апликовање boost дозе зрачења применом HDR режима брахитерапије



Слика 3. Обједињени циљни волумен локорегионалне зрачне терапије карцинома простате (сагитални, трансверзални и коронарни пресек)

Локорегионална техника зрачне терапије – индикације:

- Локално узнапредовали карцином простате (cT3-4)
- GS и вредност PSA за групу високог ризика
- Ризик за инвазију регионалних лимфатика већи од 15%
- Регионално узнапредовали карцином простате (cT1-4N1M0)

Циљни волумени:

1. фаза (TD 44–46 Gy; 1,8 до 2,0 Gy по фракцији)

- **CTV1** – цело волумен простате и проксималне 2/3 семиналних везикула (у дужини од 2,2 cm) + CTVn
- У случају cT3b стадијума болести (имицинг методом утврђена инфилтрација семиналних везикула) цело волумен семиналних везикула је укључен у CTV
- У случају cT3a стадијума болести (екстракапсуларна екстензија на MR прегледу) препоручује се фузија симулационог CT имицинга са MR прегледом у циљу укључивања зоне екстракапсуларне екстензије у волумен CTV-а. У одсуству фузије за MR имицингом потребно је контуру простате проширити за 3 mm у свим правцима, уз искључивање контуре ректума, уколико није инфилтриран тумором
- **PTV1–CTV1** + маргина 10 mm у свим правцима, осим позади 5 до 8 mm

2. фаза (TD 20–22 Gy у 10–11 фракција)

- **CTV2** – цео волумен простате и проксималне 2/3 семиналних везикула (у дужини од 2,2 cm)
- У случају cT3b стадијума болести (имицинг методом утврђена инфилтрација семиналних везикула) цео волумен семиналних везикула је укључен у CTV2
- У случају cT3a стадијума болести (екстракапсуларна екстензија на MR прегледу) препоручује се фузија симулационог СТ имицинга са MR прегледом у циљу укључивања зоне есктракапсуларне екстензије у волумен CTV-a. У одсуству фузије за MR имицингом потребно је контуру простате проширити за 3 mm у свим правцима, уз искључивање контуре ректума, уколико није инфилтриран тумором
- PTV2–CTV2 + маргина 10 mm у свим правцима, осим позади 5 до 8 mm

3. фаза (TD 4–8 Gy у 2–4 фракције)*

- **CTV3** – цео волумен простате (у случају cT3b стадијума болести цео волумен семиналних везикула је укључен у CTV3)
- У случају cT3a стадијума болести (екстракапсуларна екстензија на MR прегледу) препоручује се фузија симулационог СТ имицинга са MR прегледом у циљу укључивања зоне есктракапсуларне екстензије у волумен CTV-a. У одсуству фузије за MR имицингом потребно је контуру простате проширити за 3 mm у свим правцима, уз искључивање контуре ректума, уколико није инфилтриран тумором
- PTV3–CTV3 + маргина 5 mm у свим правцима

* могуће апликовање boost дозе зрачења применом HDR режима брахитерапије

Локорегионална зрачна терапија регионално узнапредовале болести:

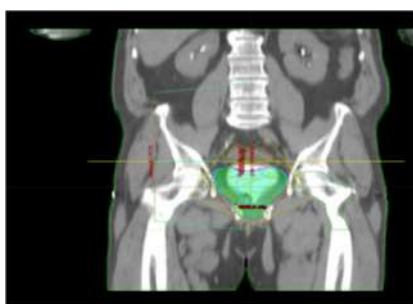
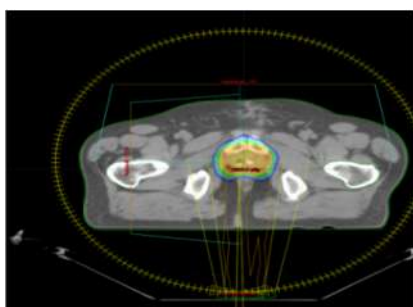
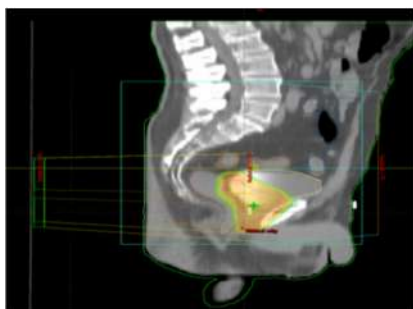
Дефинисање циљних волумена и доза зрачне терапије
аналогна претходно наведеној локорегионалној техници, уз
додатно дефинисање циљних волумена:

- **GTV_n** – контура макроскопски увећаног лимфног чвора на СТ (СТ/MR/PET-СТ) имиџингу
- **CTV_n + – GTV_n +** симетрична маргина ширине 10 mm
- **PTV_{n+} – CTV_n +** уз маргину ширине 7–10 mm (волумен обухваћен волуменом PTV1 у оквиру 1. фазе зрачне терапије)
- У 2. фази зрачне терапије на предео PTV_{n+} апликовање *boost* дозе зрачења до укупно TD 60 Gy (у зависности од радиотолеранције околних OAR). Дозу могуће апликовати техником симултаног интегрисаног *boost-a*

Радикална зрачна терапија простате – алтернативни режими фракционисања:

- TD 60 Gy у 20 фракција (3 Gy/фракцији) или TD 55 Gy у 20 фракција (2,75 Gy/ фракцији) – за пацијенте сврстане у групу ниског ризика
 - Техника симултаног интегрисаног *boost-a* (SIB):
 - Регион ниског ризика (PTV1): TD 50,4 Gy у 28 фракција (1,8 Gy/фракцији)
 - Регион средњег ризика (PTV2): TD 57,4 Gy у 28 фракција (2,05 Gy/фракцији)
 - Регион високог ризика (PTV3): TD 70 Gy у 28 фракција (2,5 Gy/фракцији)
-

**Постоперативна
(адјувантна)
радиотерапија**



Слика 4. Постоперативна зрачна терапија лежишта простате (сагитални, трансверзални и коронарни пресек)

Циљни волумени:

CTV – укључује ложу простате – границе:

- **Кранијално:** Лежиште база семиналних везикула или 3–4 cm изнад врха пубичне симфизе. У случају доказане инфилтрације семиналних везикула (pT3b стадијум) потребно је укључити цело лежиште, са остатком семиналних везикула уколико постоји
- **Каудално:** 8–12 mm испод везикоуретралне анастомозе или 5 mm кранијално од горње границе пениса ако се везикоуретрална анастомоза не визуализује (зона апекса простате)
- **Антериорно:** У нивоу пубичне симфизе, напред се CTV протеже до задње стране симфизе. Изнад нивоа симфизе, предња граница обухвата 1–2 cm волумена мокраћне бешике
- **Постериорно** – У нивоу пубичне симфизе задња граница CTV-а је предњи зид ректума, а изнад нивоа симфизе границу представља мезоректална фасција
- **Латерално** – У нивоу пубичне симфизе латерална граница је мишић леватор ануса и унутрашњи обтураторни мишић. Изнад нивоа симфизе, латерална граница је сакроректогенитопубична фасција, граница може бити проширена до унутрашњег обтураторног мишића у случају екстракапсуларне екстензије болести

** проширити маргину за 5 mm у смеру микроскопски позитивних туморских маргина према извештају патолога, искључујући зид ректума*

- Укључивање регионалних лимфних чворова код њиховог могућег захватања (CTVn) у волумен за профилактичко зрачење код селекционисане групе пацијената
- Регионални лимфни чворови укључују дисталне заједничке илијачне, спољашње и унутрашње илијачне, обтураторне и пресакралне лимфне чворове

- Дефинисање волумена регионалних лимфних чворова се врши на исти начин као и у случају спровођења радикалне зрачне терапије

PTV:

- Представља геометријску маргину око CTV-а (најчешће 5–10 mm)

OAR:

- Ректум, мокраћна бешика, танка црева и главе фемура

Локална техника зрачне терапије – циљни волумени:

- CTV – ложа простате
- PTV – CTV + маргина 10 mm у свим правцима, осим позади 8 mm

Доза зрачне терапије:

- TD 66 Gy у 33 фракције (2 Gy доза по фракцији)
- Хипофракционисани режим: TD 52,6 Gy у 20 фракција (2,63 Gy/фракцији)

Локорегионална техника зрачне терапије – циљни волумени:

1. фаза:

- CTV1 – ложа простате + CTVn
- PTV1 – CTV1 + маргина 10 mm у свим правцима, осим позади 8 mm

Доза зрачне терапије:

- TD 44–46 Gy (1,8 до 2,0 Gy по фракцији)

2. фаза:

- CTV2 – ложа простате
- PTV2 – CTV2 + маргина 10 mm у свим правцима, осим позади 8 mm

Доза зрачне терапије:

- TD 20–22 Gy у 10–11 фракција
-

CTV – укључује ложу простате (границе истоветне као за постоперативну зрачну терапију)

- У случају имиџинг методом верификованог локалног/регионалног релапса болести дефинише се GTV, CTV+ и PTV+:
- **GTV** – контура макроскопски видљивог реста/рецидива болести у оквиру ложе простате или ложе семиналних везикула, или увећаног лимфног чвора на CT/MR/PET-CT имиџингу
- **CTV+** – **GTV** + симетрична маргина ширине 10 mm
- **PTVn+** – **CTVn** + уз маргину ширине 7–10 mm (волумен је потребно обухватити волуменом PTV-а у оквиру 1. фазе зрачне терапије)
- Укључивање регионалних лимфних чворова у случају регионалног релапса болести и код селекционисане групе пацијената зависно од процене ризика њиховог захватања
- Регионални лимфни чворови укључују дисталне заједничке илијачне, спољашње и унутрашње илијачне, обтураторне и пресакралне лимфне чворове
- Дефинисање волумена регионалних лимфних чворова се врши на исти начин као и у случају спровођења радикалне зрачне терапије

PTV:

- Представља геометријску маргину око CTV-а (најчешће 5–10 mm)
- OAR
- Ректум, мокраћна бешика, танка црева и главе фемура

Доза зрачне терапије:

На истоветан начин као код спровођења постоперативне зрачне терапије

На предео макроскопског присуства болести (локалног или регионалног) потребно је апликовати дозу до 70 Gy, уз уколико је могуће и даљу ескалацију дозе у зависности од радиотолеранције околних OAR

Стереотаксична радиотерапија (SBRT) – олигометастатска болест

Дозе и фракционисање:

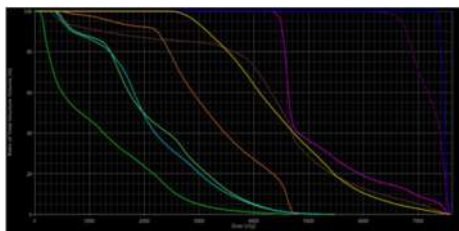
- 48–60 Gy у 3–4 фракције
- 25–70 Gy у 3–7 фракција
- 30–45 Gy у 3 фракције
- 14–30 Gy у 1 фракцији

Палијативна радиотерапија

Дозе и фракционисање:

- Најчешће се примењује хипофракционисани режим зрачења (8 Gy у 1 фракцији, 20 Gy у 5 фракција, 30 Gy у 10 фракција итд)

Делинеација и толерантне дозе за органе у ризику (стандардни режим фракционисања)



Слика 5. Крива дистрибуције доза (енгл. Dose-Volume Histogram – DVH)

Дефинисање контура органа у ризику (OAR):

- **Ректум:** спољња контура зида ректума од нивоа ано-ректалног сфинктера (исхијадичних тубера) до ректо-сигмоидног прелаза
 - **Главе фемура:** спољња контура главе фемура до нивоа малог трохантера
 - **Сигмоидни колон:** од ректо-сигмоидног прелаза до изласка из илијачне јаме и споја са десцендентним колоном
 - **Танка црева:** спољња контура већине цревних вијуга укључујући и мезентеријум, не укључивати абдоминалну шупљину која не садржи цревне вијуге, до нивоа од 2 cm изнад нивоа PTV-а
 - **Bowel bag:** спољња контура колоне и танких црева (опционо)
-

Ограничења дозе за органе од ризика	
Орган у ризику	Доза
Ректум	V50 < 50% V60 < 35% V65 < 25% V70 < 20% V75 < 15%
Мокраћна бешика	V65 ≤ 50% V70 ≤ 35% V75 ≤ 25% V80 ≤ 15%
Глава фемура	Dmax < 52 Gy V50 < 5% V30 < 20%
Сигмоидни колон	V50 < 50% V60 < 35% V65 < 25% V70 < 20% V75 < 15%
Танка црева	V45 Gy < 195 cm ³

Одобрење радиотерапијског плана, верификација плана и позиције

Евалуација плана зрачења – Најмање 95% волумена PTV-а потребно је да прими 95% од прописане дозе. Не више од 5% волумена PTV-а прима 105% од прописане дозе

- План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза–волумен DVH)
- Пре почетка зрачног третмана, ради се дозиметријска верификација IMRT/VMAT плана

- Стандардно у току зрачног третмана верификација прецизности зрачења се врши поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним/киловолтажним имицингом (портал имицинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току прве TRT фракције, а потом најмање једном недељно. Дозвољено померање је до 5 mm
 - Опционо верификација IMRT/VMAT плана се врши *cone-beam* (CBCT) порталима
 - Спроводе се за прве три зрачне сеансе, а потом уколико нису забележена померања, контроле се спроводе на недељном нивоу
 - Опционо свакодневни CBCT портали у фази апликовања *boost* дозе зрачења на простату у циљу контроле позиције простате, запремине мокраћне бешике и ректума
 - У случају значајног одступања позиције потребно је репланирање
 - Верификација прецизности спровођења зрачења се опционо може вршити поређењем положаја фидуцијалних маркера, претходно пласираних у простату, који су видљиви на DRR и MV и KV портал граfiјама
 - Код спровођења хипофракционисаних режима зрачења потребна је ригорозна контрола прецизности спровођења зрачења
 - Зависно од начина и учесталости спровођења верификационих имицинг процедура, могуће смањивање CTV-PTV маргина
-

Праћење пацијената у току радиотерапијског третмана

- Праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, примена адекватних профилактичких мера и адекватне неге, као и спровођење симптоматско супортивне терапије у зависности од налаза
- Клиничко праћење се спроводи једном недељно уз налазе комплетне крвне слике, биохемијски налази на 15 дана, док се у случајевима испољене токсичности препоручује чешће клиничко праћење, као и лабораторијски налази
- Пауза у зрачном третману је индикована у случајевима испољене акутне токсичности – градуса ≥ 3
- За праћење параметара акутне токсичности и градирање користи се скала EORTC и RTOG

Праћење пацијената након радиотерапијског третмана

- У току прве године по завршетку лечења контроле се обављају свака три месеца, потом на 6 месеци наредне две године, а даље једном годишње
 - Свака контрола укључује анамнезу, клинички преглед, по потреби комплетну крвну слику, седиментацију, биохемијске параметре, параметре функције бубрега (уреа, креатинин), јетрине ензиме, мерење нивоа PSA и UZ преглед абдомена и мале карлице, уз извештај уролога
 - У случају биохемијског релапса индикује се реевалуација болести са MR/CT абдомена, MR/CT прегледом мале карлице, RTG костију, SCI скелета, RTG/CT прегледом грудног коша, PET-CT сходно клиничким индикацијама
 - За праћење параметара касних секвела и градирање користе се скале EORTC и RTOG
-

Брахитерапија – HDR режим **Индикације за брахитерапијски *boost*:**

- Стадијум T1b–T3b
- Било који GS
- Било који PSA

Контраиндикације за брахитерапијски *boost*:

- Стадијум T4, N1, M1
- Трансуретрална ресекција простате (TURP) у претходних 3–6 месеци
- Максимална брзина протока урина < 10 ml/s
- IPSS (енгл. *International Prostate Symptom Score*) скор > 20
- Немогућност пласирања апликатора због сметње од стране пубичног лука
- Немогућност заузимања литотомног положаја или увођења у анестезију
- Ректална фистула

Индикације за примену брахитерапије као монотерапије:

- Пацијенти сврстани у групу ниског ризика
- Селектовани пацијенти из групе средњег ризика
- Ризик за инвазију регионалних лимфатика $\leq 15\%$

Процедура извођења:

- Изводи се у општој или спиналној анестезији
- Процедура се спроводи у самом брахитерапијском бункеру
- Пацијент се поставља у литотомни положај и, под вођством трансректалног UZ, кроз перинеум у простату се постављају апликатори као водичи за каснији пролазак радиоактивног извора. Апликатори могу бити метални или пластични

- После апликације водича пацијент се одвози на MR снимање на основу кога се планира зрачна терапија. Планирање се може вршити и на основу UZ или СТ прегледа
- Дефинисање циљних волумена
- Прорачунавање плана зрачења од стране медицинског физичара
- По завшеном планирању пацијент се увози у бункер где се обавља зрачење накнадним пуњењем водича са дистанце (*remote afterloading* техником)

Циљни волумени:

- СТВ се дефинише као цела простата. Такође, у СТВ се укључују могућа места ширења болести, као што је база семиналних везикула, или дијагностичком методом утврђена места ширења уз маргину од 3 mm због потенцијалне микроскопске болести
- СТВ не укључује регионалне лимфне чворове
- СТВ је дефинитивни циљни волумен без додавања додатне маргине у циљу добијања РТВ-а
- Као органи од ризика дефинишу се ректум, мокраћна бешика и уретра. Код мокраћне бешике и ректума, спољња граница мукозе мора бити обухваћена контуром, за уретру је потребно контуром обухватити спољњу границу Фолијевог катетера. Органи од ризика се морају исконтурисати најмање три пресека испод и изнад СТВ-а

Режими фракционисања:

- HDR брахитерапијски *boost*: 15 Gy у 3 фракције; 11–22 Gy у 2 фракције или једна фракција дозом од 12–15 Gy
- HDR брахитерапија – монотерапија: 34–38 Gy у 4 фракције; 31,5 Gy у 3 фракције; 26 Gy у 2 фракције

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Van den Poel H, Van den Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T; members of the EAU – ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer.
2. National Comprehensive Cancer Network. (2021). Prostate cancer (version 2.2021). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
3. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. 1 st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
4. Lu JJ, Brady LW (eds.) Decision Making in radiation oncology. 1st ed. Berlin Heilderbeg: Springer-Verlag; 2011.
5. O’Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet. Oncol.* 2017; 18, 849–851.
6. Luther WB, Stephanie EC, Jiade JL. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy, Springer International Publishing Switzerland 2015.
7. Roach M 3rd. Re: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. Vol. 150, *The Journal of urology*. United States; 1993. p. 1923–4.
8. Nguyen PL, Chen M-H, Hoffman KE, Katz MS, D’Amico A V. Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 May;74(1):104–9.
9. Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L (editors). *Perez and Brady’s principles and practice of radiation oncology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business; 2013.
10. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Vol. 31, *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. England; 2020. p. 1119–34.
11. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert F-A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013 Jun;107(3):325–32.

12. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):115–24.
13. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018 Dec;392(10162):2353–66.

XI

РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА КАРЦИНОМ ЈЕДЊАКА И ЈЕДЊАЧНО-ЖЕЛУДАЧНОГ ПРЕЛАЗА

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Бранислав Ђуран

Чланови Радне групе:

Сања Васиљев

Љиљана Васић

Дејан Јовановић

Иван Копривица

Никола Милошевић

Душан Митић

Наташа Симоновић

Сузана Стојановић-Рундић

Оливера Увалић

Ана Шолкотовић

Неoadјувантна хемиорадиотерапија	<p>Индикације: T1b-2 N+, T2 N0 (ако постоје лоши прогностички фактори), T2-4a N1-3 M0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неoadјувантна хемиорадиотерапија сквамoцелуларног карцинома (уколико карцином није локализован у вратном делу једњака) • Неoadјувантна хемиорадиотерапија аденокарцинома (категорија 1 препоруке)
Адјувантна хемиорадиотерапија	<p>Индикације: pT2-4a N0, N+, R1 (микроскопски позитивне маргине)</p> <p>Фактори високог ризика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лоше диферентовани/карциноми високог градуса • Присутна лимфоваскуларна инвазија • Присутна перинеурална инвазија • Волумен тумора • Пацијент млађи од 50 година • За пацијенте након R0 ресекције и са позивним нодалним статусом препоручује се хемиорадијација или хемиотерапија (уколико нису примили преоперативну хемиорадиотерапију). За пацијенте који су примили неoadјуванту хемиорадијацију препоручује се праћење до прогресије болести, без обзира на нодални статус • Опција након R0 ресекције за пацијенте са pT3-pT4a тумором или селектоване пацијенте са pT2 тумором дисталног езофагуса/езофагогастричног споја и високим ризиком • Након R1 ресекције индикована је хемиорадијација, а након R2 ресекције хемиорадијација или палијативни третман
Дефинитивна хемиорадиотерапија	<p>Индикације: T1b-4a, N0- N+, M0</p> <p>Дефинитивна хемиорадиотерапија сквамoцелуларног и аденокарцинома (пацијенти који не прихватају операцију, цервикални сегмент једњака)</p>

Палијативна радиотерапија

Индикације: pT4b, R2 ресекција, немогућност толерисања хемиорадијације, рекурентна или метастатска болест

Палијативна хемиорадиотерапија

- Кратки курс палијативне радиотерапије ± хемиотерапија

Палијативна хемиотерапија самостално

- У случају опструкције (малигна дисфагија): интралуминална брахитерапија, метални стент, ласер ресекција, EBRT, палијативна хемиотерапија или балон дилатација
- У случају крварења: ендоскопска хемостаза, хирургија, радиотерапија, интралуминална брахитерапија

Контраиндикације за палијативну радиотерапију:

- Малигна езофагална фистула
- Недавни RT третман

Неопходне претраге за иницијалну процену проширености карцинома једњака

- Комплетна анамнеза, клинички преглед, KKS и лабораторијски налази (хепатограм, функција бубрега)
 - Горња ендоскопија (езофагогастроуденоскопија) са биопсијом примарног тумора
 - Патохистолошки налаз (неопходан за коректну дијагнозу типа карцинома)
 - СТ преглед грудног коша и абдомена (са оралним и интравенским контрастом)
 - Бронхоскопија
 - ERUS
 - PET CT
 - CT карлице (према клиничким индикацијама)
-

Информисани пристанак	<p>Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након добијања комплетне информације о дијагнози и току болести, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.</p> <p>Пре почетка лечења, потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном хигијенско-дијететском режиму током третмана зрачењем.</p>
3D конформална радиотерапија/IMRT стандард Позиција и имобилизација	<ul style="list-style-type: none"> • Супинациони положај са рукама подигнутим изнад главе • <i>Wing board</i> или термопластична маска за главу, врат и рамена и сл. (у зависности од локализације) • Подметачи за колена
Имицинг за планирање радиотерапије	<ul style="list-style-type: none"> • Четвородимензионални СТ (4DCT) се може користити како би се одредило кретање једњака и желуца. Препоручује се за карциноме локализоване у дисталном езофагусу или езофагогастричном прелазу. Пацијенте са карцином доње трећине једњака и EGP треба саветовати да буду <i>nihil per os</i> најмање 2□4 сата пре СТ-а за планирање и пре сваког третмана • Иницијални изоцентар обележава се на месту укрштања ласера по <i>x</i>, <i>y</i> и <i>z</i> оси у нивоу захваћене регије • Обележавање се врши оловним маркерима • Ниво скенирања: од C3-4 до L5-S1 (у зависности од локализације тумора и клиничке процене) • СТ пресеци на 2□5 mm • Интравенски контраст, опционо перорални контраст (када пацијент може да гута, тј. када нема потпуне опструкције, за карциноме EGP)

**Делинеација
циљних волумена за
3D конформалну
RT/IMRT**

Општи принципи:

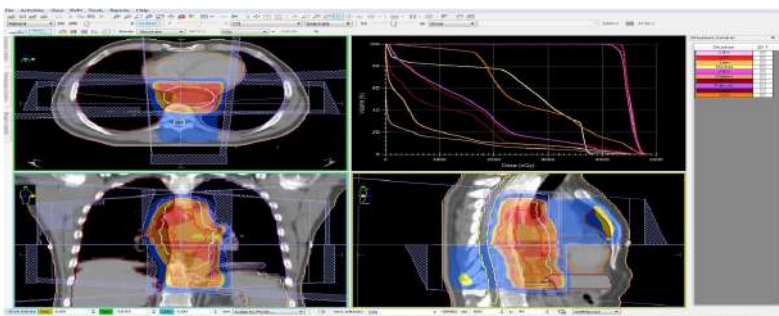
- Волумени које је потребно дефинисати су: GTV, CTV, PTV и OAR
- Делинеација волумена се обавља на основу клиничког, оперативног, патохистолошког налаза, као и података добијених на основу урађених имиџинг анализа.

GTV обухвата примарни тумор (рест тумор) и инволвиране лимфне нодусе евидентирани ендоскопијом, CT, MRI и PET/CT прегледом

CTV подразумева постоперативно лежиште и GTV, регије у ризику од микроскопског ширења карцинома, елективне регионалне лимфне нодусе и регију потенцијалног субмукозалног, периезофагеалног и перигастричног ширења тумора (3□5 cm проксимално и дистално и 1□2 cm радијално око GTV-a). На захваћене лимфатике додаје се маргина од 0,5□1 cm у свим правцима. CTV се може модификовати како би се искључили радиосензитивни околни органи под ниским ризиком од окултног метастатског ширења (нпр. срце, паренхим плућа, јетра, бубрези, танко црево, кичмени пршљенови)

PTV обухвата CTV + маргина 0,5□1 cm (у зависности од примењене технике 3DRT/IMRT/VMAT, употребе 4DCT, спровођења свакодневних IGRT процедура).

Приликом делинеације циљних волумена, узети у обзир покрете током респирације приликом спровођења конформалне радиотерапије карцинома гастроезофагеалног прелаза и гастричног карцинома.



Слика 1. Дозна дистрибуција и DVH

- **Неoadјувантна радиотерапија**

GTV (примарни тумор, инволвирани лимфни нодуси)

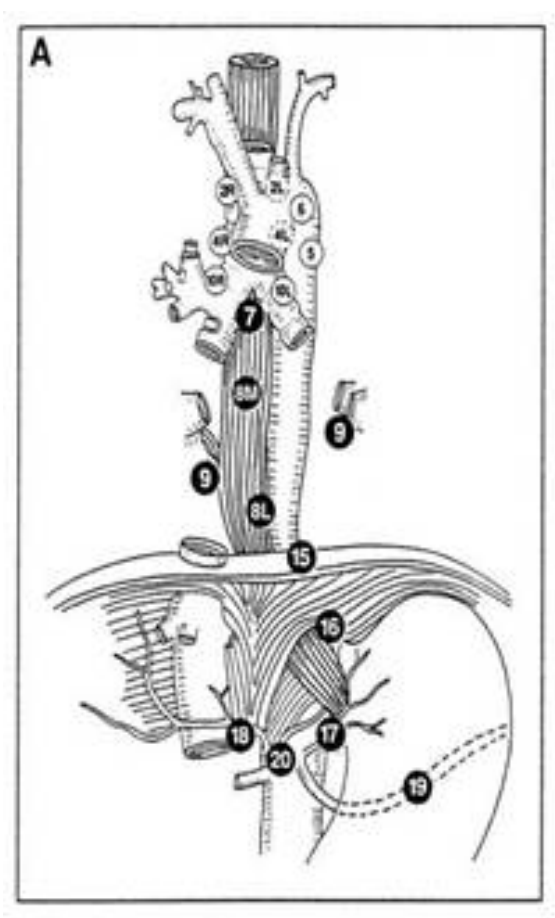
CTV= GTV + 3□5 cm каудо-кранијално, 1□2 cm радијално, 0,5□1 cm око лимфатикаа)

PTV= 0,5□1 cm

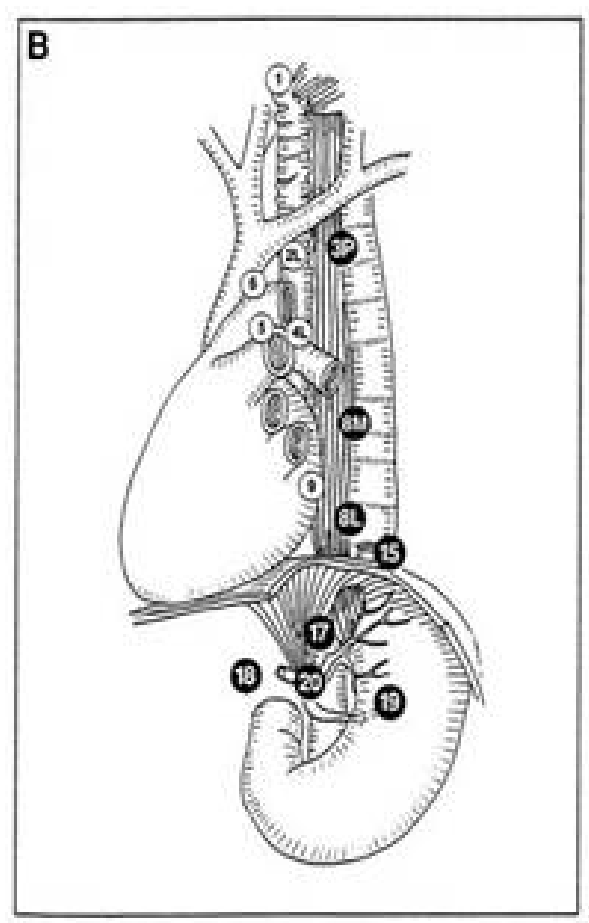
- **Адјувантна радиотерапија**

CTV (туморско лежиште, инволвирани лимфни нодуси)

PTV= 0,5□1 cm



- 1 Супраклавикуларни ln*
- 2R Десни горњи паратрахеални ln
- 2L Леви горњи паратрахеални ln
- 3P Постериорни медијастинални ln
- 4R Десни доњи паратрахеални ln
- 4L Леви доњи паратрахеални ln
- 5 Аорто-пулмонални ln
- 6 Антериорни медијастинални ln
- 7 Субкаринеални ln
- 8M Средњи паразофагеални ln
- 8L Доњи паразофагеални ln
- 9 Ln пулмоналног лигамента
- 10R Десни трахеобронхијални ln
- 10L Леви трахеобронхијални ln
- 15 Дијафрагмални ln



- 16 Паракардијални ln
- 17 Леви гастрични ln
- 18 Заједнички хепатични ln
- 19 Спленични ln
- 20 Целијачни ln

* ln – лимфни нодус

Слика 2. Шематски приказ лимфне дренаже једњака

**Одобрење RT плана,
радиотерапијски
третман и
верификација
позиције пацијента**

- План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе за органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза □ волумен DVH)

- Позиционирање и верификација пацијената врше се у положају идентичном као на СТ симулацији, уз контролу покрета узрокованих респираторним покретима. Могу се радити класичне портал граfiје у режиму који пропише радијациони онколог, када је дозвољено померање до 5 mm. Уколико се спроводи IMRT (VMAT) *cone beam*, портали се раде првих неколико дана (4-6), после чега се рачуна средња вредност и у наредним фракцијама пацијент се позиционира према израчунатој средњој вредности померања по x, y и z оси. *Cone beam* портал се затим понавља једном недељно, према клиничкој процени и чешће.
- У току третмана зрачењем, верификација позиције пацијента врши се поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним имицингом (портал имицинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току првих 3-6 фракција, а потом најмање једном недељно.
- **Опционо:** Верификација IMRT/*RapidArc* плана се врши СВСТ порталима. Учесталост верификације позиције порталима прописује се на основу комплексности плана зрачења. У случају знатног одступања позиције, потребно је репланирање.

Дозе и фракционисање

Неoadјувантна хемиорадиотерапија

45 Gy/25 фракција, 1,8 Gy дневно, + *boost* до 50,4-60 Gy

Boost до 70 Gy (IMRT) за туморе у цервикалном или горњем торакалном сегменту једњака

45 Gy/25 фракција □ без *boost*-а уколико су оптерећени OAR

- **Опционо:** брахитерапијски *boost*
- Конкомитантна хемиотерапија 5-флуороурацил/леуковорин (прва четири и последња три дана)
- Конкомитантна хемиотерапија или 5-флуороурацил □ цисплатина (индукциона НТ два дана пре почетка РТ, а онда конкомитантно са НТ на две недеље)

Адјувантна хемиорадиотерапија

45 до 50,4 Gy (1,8 Gy дневно)

- Конкомитантна хемиотерапија 5-флуороурацил/леуковорин (прва четири и последња три дана)
- Конкомитантна хемиотерапија или 5-флуороурацил □ цисплатина (индукциона НТ два дана пре почетка RT, а онда конкомитантно са RT на две недеље)

Дефинитивна хемиорадиотерапија

45 □ 50 Gy/25 фракција, 1,8 □ 2 Gy дневно + *boost* до 50,4 □ 70 Gy

Опционо: брахитерапијски *boost*

- Конкомитантна хемиотерапија 5-флуороурацил/леуковорин (прва четири и последња три дана)
- Конкомитантна хемиотерапија или 5-флуороурацил □ цисплатина (индукциона НТ два дана пре почетка RT, а онда конкомитантно са RT на две недеље)

Локална палијативна радиотерапија ± хемиопотенцијација

50 Gy/25 фракција, 50 Gy/20 фракција, 30 Gy/10 фракција, 20 Gy/5 фракција и 8 Gy/1 фракција

Интралуминална брахитерапија (HDR)

18 Gy/3 фракције; 16 Gy/2 фракције; 12 Gy/2 фракције; 12 Gy/1 фракција

VMAT опционо (код великих оптерећења ризичних органа)

SBRT

Индикације:

- Код олигометастатске болести
- Метастазе у плућима
- Метастазе у јетри
- Солитарне метастазе у кичменом стубу
- Метастазе у ендокранијуму

- Ретретман претходно зрачених метастаза у кичменом стубу и ендокранијуму
- У случајевима када пацијенати нису кандидати за оперативно лечење због коморбидитета или су метастазе нересектабилне због локализације, а код индолентне болести, повољног биолошког профила тумора, за третирање 1 □ 5 промена дијаметра ≤ 5 cm.

Контраиндикације:

- PS ≥ 3
- Очекивано кратко време преживљавања

SBRT:

- 48 □ 60 Gy у 3 □ 4 фракције
- 25 □ 70 Gy у 3 □ 7 фракција
- 30 □ 45 Gy у 3 фракције
- 14 □ 30 Gy у једној фракцији

Палијативна RT коштаних метастаза:

- TD 30 Gy у 10 фракција
- TD 20 Gy у 5 □ 8 фракција
- TD 16 Gy у 4 фракције
- TD 8 Gy у 1 фракцији

Палијативна RT метастаза у ендокранијуму:

- TD 30 Gy у 10 фракција
- TD 20 Gy у 5 фракција

Органи од ризика и компликације			
Орган	Доза	Компликација	Вероватноћа компликације спрам дозе
Кичмена мождина	Dmax. = 50 Dmax. = 60 Dmax. = 69	Мијелопатија	0,2% 6% 50%
Цела јетра	Средња доза 30 □ 32 Средња доза мања од 42	RILD	мање од 5% мање од 50%

	V35 мање од 66%		
Танко црево	V45 мање од 195 ccm (цео простор са перитонеалном шупљином)	Ентеритис градус 3	мање од 10%
Срце	Средња доза мања од 26 (перикардијум) V30 мање од 46% (перикардијум) V25 мање од 10% (цело срце)	Перикардитис	мање од 15% мање од 15% мање од 1%
Оба цела бубрега	Средња доза мања од 15 до 18 Средња доза мања од 28 V12 мање од 55% V20 мање од 32% V23 мање од 30% V28 мање од 20%	Клинички релевантна ренална дисфункција	мање од 5% мање од 50%

Праћење пацијената у току третмана

- Континуирано праћење могућих акутних ефеката радиотерапије, спровођење адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у третману зрачењем у случају појаве акутне токсичности високог градуса, гр. III-IV.
- Контрола комплетне крвне слике и комплетне биохемије према клиничкој индикацији.
- Клинички преглед једном недељно.

Праћење пацијената након третмана

- Након неoadјувантне РТНТ, за 4 недеље контролни СТ торакса и абдомена, ендоскопија и после 6-8 недеља планира се оперативни третман.
- Препоручује се систематично праћење свих пацијената. Праћење пацијената укључује комплетну анамнезу, клинички преглед и СТ торакса и абдомена сваких 3 до 6 месеци прве две године, према

значају за клиничку слику, на 6 до 12 месеци од 3. до 5. године, а затим једном годишње.

- Остали прегледи се индикују према клиничким индикацијама: лабораторијски налази (ККС, биохемија), имџинг процедуре (РЕТ/СТ), горња ендоскопија са биопсијом према клиничким индикацијама.
- Додатно, поједини пацијенти могу захтевати дилатацију анастомотичне или хемиоирадијацијом изазване структуре.
- Препоручују се консултације и утврђивање нутритивног статуса.

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Eric K. Hansen, Mark Roach III, Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology 2nd Edition. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2010.
2. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. J Clin Oncol. 2007. Apr 1;25(10):1160–1168.
3. Ann Barrett, Jane Dobbs, Tom Roques. Practical radiotherapy planning fourth edition Hodder Arnold, an Hachette UK Company 2009
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/esophagus.pdf
5. Myerson R, Garofalo M, Naqa I, Abrams R, Apte A, Bosch W, et al. Elective Critical Target Volumes in Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 74(3):824-30. (RTOG trial 0822)
6. Hsu FM, Lee JM, Huang PM, Lin CC, Hsu CH, Tsai YC, Lee YC, Cheng JC (2011) Retrospective analysis of outcome differences in preoperative concurrent chemoradiation with or without elective nodal irradiation for esophageal squamous cell carcinoma. Int J
7. Kong FM, Quint L, Machtay M, Bradley J (2013) Atlases for organs at risk (OARs) in thoracic radiation therapy. <http://www.rtog.org/>
8. Amin MB, Edge SB, Greene FL, editors. AJCC cancer staging manual, 8th Ed. Springer, New York, NY. 2017
9. Journal of the National Comprehensive Cancer Network . Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019

XII

РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА

КАРЦИНОМ РЕКТУМА

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Оливера Иванов

Чланови Радне групе:

Љиљана Васић

Дејан Јовановић

Никола Милошевић

Душан Митић

Наташа Симоновић

Сузана Стојановић-Рундић

Оливера Увалић

Ана Шолкотовић

Неoadјувантна хемиорадијација	<p>Индикације: стадијум T3N + M0 и било који TN + M0, опционо стадијум T1N0M0 или T2N0M0 (у случају контраиндикација за операцију, избор пацијента или са циљем презервације органа)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неoadјувантна радиотерапија по дугом курсу/хемиорадијација уз хемиопотенцијацију са 5-флуороурацилом или капецитабином • <i>Boost</i> се може спровести телетерапијски или опционо брахитерапијски код тумора дисталне локализације • Неoadјувантна радиотерапија по кратком курсу <p>Не препоручује се код радиотерапије ингвиналних лимфатика и код T4 стадијума</p>
Адјувантна хемиорадијација	<p>Индикације:</p> <p>Стадијум T3N + M0 и било који TN + M0, палијативна у стадијуму M1, R1 ресекција</p>
Радикална радиотерапија ± хемотерапија	<p>Уколико постоје контраиндикације за операцију</p> <ul style="list-style-type: none"> • Планира се орган □ презервирајући приступ у лечењу • Тумор није ресектабилан • У комбинацији са SBRT код олигометастатске болести
Палијативна радиотерапија	<ul style="list-style-type: none"> • Локално у IV стадијуму болести • На удаљене метастатске фокусе (кости, ендокранијум, лимфатици и сл) • Зрачење у хемостатске сврхе
Неопходне претраге пре индикованја радиотерапије ректума	<ul style="list-style-type: none"> • MR карлице (опционо CT, EUS), MR абдомена (опционо CT или UZ), налаз колоноскопије са биопсијом и РН налаз. • Патохистолошки налаз оперативног третмана (хистолошки тип тумора, градус, TNM стадијум, присуство лимфоваскуларне и перинеуралне инвазије, туморско пупљење)

Оптимальни период за почетак постоперативне радиотерапије је 6–8 недеља након хируршког лечења

Оптимальни период за почетак постоперативне радиотерапије је након 2–3 циклуса хемиотерапије. Уколико пацијент не може због одређених околности да започне постоперативну RT на време, могуће је додати још један циклус хемиотерапије.

- Ако је прошло више од два месеца после завршене хемиотерапије а у међувремену није започета радиотерапија, сматра се да надале радиотерапија није индикована.
- Статус перформансе ECOG ≥ 3
- СТ или RTG грудног коша
- KKS, SE, ALP, трансаминазе, опционо туморски маркери CEA, CA 19-9

Информисани пристанак

Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након добијања комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.

Пре почетка лечења, потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном хигијенско-дијететском режиму током третмана зрачењем.

3D конформална радиотерапија — стандард

Позиција и имобилизација:

- Супинација (препука за IMRT/VMAT) или пронација (уз *bellyboard* имобилизациони систем)
- Подметачи за колена и фиксатор за стопала
- **Опционо:** термопластичне маске и сл.

Имиџинг за планирање радиотерапије

СТ симулација

Пацијент се поставља у одговарајући положај уз примену средстава за имобилизацију.

Иницијални изоцентар обележава се маркерима на месту укрштања ласера по x, y и z оси у нивоу канцером захваћене регије.

Обележавање референтних тачака:

1. тачка: пројекција бочног ласера на десном боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + оловни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола)

2. тачка: пројекција бочног ласера на левом боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + оловни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола)

3. тачка: место укрштања x и y равни (сагиталног ласера) у нивоу супрапубичне

4. тачка: врх процесус ксифоидеуса (опционо)

- СТ пресеци на 2–5 mm
- СТ пресеци се стандардно врше од горње ивице L1 пршљена до 5 cm испод малог трохантера бутне кости
- Скенирање се обавља са пуном мокраћном бешиком (или индивидуалним репродукцибилним волуменом бешике) уз празан ректум (препука је да максимални дијаметар ректума не прелази 4 cm)
- Радиосентитивним материјалом (куглица) се обележава анус или најповршнији део перинеума
- Опционо се примењује i.v. јодни контраст

Оцртавање циљних Општи принципи:

волумена за 3D конформалну RT/IMRT/VMAT

- Волумени које је потребно дефинисати су: GTV (код преоперативне), CTV, PTV и OAR
 - Делинеација волумена се обавља на основу клиничког, оперативног, патохистолошког налаза, као и података добијених на основу урађених имиџинг анализа: UZ, CT, MRI, EUS
-

Табела: Границе поља за лимфатике са препоруком за укључивање у СТВ

	Подрегиони	Анатомске границе	Клиничке препоруке
PS	Абдоминални	<p>Кран: бифуркација аорте или 5 mm изнад најкранијалнијег позитивног LNN</p> <p>Кауд: сакрални промоторијум</p> <p>Ант: 1 cm испред лумбалних пршљенова</p> <p>Пост: предња ивица лумбалних пршљенова</p> <p>Мед: –</p> <p>Лат: латерална површина заједничких илијачних крвних судова</p> <p>Укључити у случају позитивних LNN</p>	
	Пелвични	<p>Кран: бифуркација заједничке илијачне артерије/промоторијум</p> <p>Кауд: каудална граница М</p> <p>Ант: 1 cm испред сакрума</p> <p>Пост: предња ивица сакрума</p> <p>Мед: –</p> <p>Лат: сакро-илијачни зглобови</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Представља виртуелни простор који је обично укључен у М и LLN подрегион када је PS у нивоу ове две структуре. У свим осталим случајевима, PS се контуришу одвојено • Неурофорамине се не укључују осим у случају директне инфилтрације или непосредне близине тумора.

<p>М</p>		<p>Кран: бифуркација IMA у SA и SRA</p> <p>Кад: инсерција <i>m. levator ani</i> у мишиће спољашњег сфинктера (нестајање мезоректалне масти око ректума)</p> <p>Ант. суп: 7 mm изнад SRA, искључујући црева</p> <p>Ант. мид/инф: мезоректална фасција и пост. граница предњих пелвичних органа</p> <p>Пост: предња површина сакрума и кокцигеалне кости до нивоа IRF (укључујући медијални део PS)</p> <p>Мед: –</p> <p>Лат □ горња и средња трећина: мезоректална фасција или медијална граница LLN и EIN</p> <p>Лат □ доња трећина: медијална ивица <i>m. levator ani</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Размотрити анизотропске CTV □ PTV маргине антериорно због померања бешике и утеруса.
<p>LLN</p>	<p>Постериорни (ex унутрашњи илијачни нодуси)</p>	<p>Кран: бифуркација заједничке илијачне артерије у унутрашњу и спољашњу илијачну артерију</p> <p>Кад: инсерција <i>m. levator ani</i> у спољашње сфинктере (пелвични под)</p> <p>Ант:</p> <p>Горња карлица: 7 mm око крвног суда</p> <p>Средња карлица: виртуелна коронална раван која пролази кроз предњи зид уретера на месту где се уливају у бешику, као и постериорни аспект екстерних илијачних крвних судова кранијално</p>	<p>Кранијална граница:</p> <ul style="list-style-type: none"> cT3N0, MRF-, кранијална граница може бити спуштена на ниво бифуркације доње мезентеричне артерије у сигмоидну артерију и горњу ректалну артерију (што одговара кранијалној граници M) У свим осталим случајевима (MRF+, cT4 ili N+) анатомска граница је бифуркација заједничке илијачне артерије

		<p>Доња карлица: постериорна ивица оптураторне фосе</p> <p>Пост: латерална ивица сакроилијачног зглоба</p> <p>Мед □ горња трећина: изнад М и 7 mm око крвних судова искључујући нормалне анатомске структуре</p> <p>Мед □ средња и доња трећина: мезоректална фасција, пелвични органи</p> <p>Лат – горња трећина: <i>m. iliopsoas</i> пелвичне кости</p> <p>Лат – средња и доња трећина: медијална ивица мишића пелвичног зида (пириформни и унутрашњи оптураторни мишић)</p>	
	Антериорни (ex оптураторни нодуси)	<p>Ант:</p> <p>Средња карлица: задњи зид EIN</p> <p>Доња карлица</p> <p>(где спољашњи илијачни крвни судови напуштају карлицу): предња површина оптураторне артерије</p>	<p>Укључити у случају:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позитивни нодуси у постериорним LLN (унутрашњи илијачни) • сТ4 <p>Бројни мезоректални нодуси (сN2)</p>
	EIN	<p>Кран: бифуркација заједничке илијачне артерије у унутрашњу и спољашњу илијачну артерију</p> <p>Кауд: где се дубока циркумфлексна вена укршта са спољашњом илијачном артеријом, алтернативно ако се не види на СТ-у између крова ацетабулума и супериорног пубичног рамуса</p>	<p>Укључити у случају:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сТ4 • Позитивни антериорни LLN (оптураторни)

		<p>Ант: 0,7 cm испред крвних судова. 1,5 cm антеро-латерално дуж <i>m. iliopsoasa</i> да би се укључили антеро-латерални нодуси</p> <p>Пост: постериорна граница спољашње илијачне вене</p> <p>Мед: 7 mm медијално од крвних судова искључујући пелвичне органе</p> <p>Лат: <i>m. iliopsoas</i></p>	
	IN	<p>Кран: на месту где се дубока циркумфлексна вена укршта са спољашњом илијачном артеријом алтернативно ако се не види на СТ-у између крова ацетабулума и супериорног пубичног рамуса</p> <p>Кауд: 2 cm испод где се вена сафена магна улива у феморалну вену или губитак малог трохантера</p> <p>Ант: бар 20 mm маргина око ингвиналних крвних судова укључујући све видљиве LLN или лимфокеле</p> <p>Лат: мед. ивица <i>m. sartoriusa</i> или <i>m. iliopsoasa</i></p>	<p>Укључити у случају:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позитивних IN • Инфилтрација аналног канала/спољашњег аналног сфинктера сТ4 са инфилтрацијом доње трећине вагине
	IRF	<p>Кран: на месту где доња пудендална артерија напушта карлицу (исхијални тубероситас, унутрашњи оптураторни мишић <i>m. gluteus maximus</i>)</p> <p>Кауд: коса равна која повезује доњи ниво SK и исхијални тубероситас.</p> <p>Пост. – горња и средња трећина: <i>m. gluteus maximus</i></p>	<p>Укључити у случају инфилтрације спољашњег аналног сфинктера или исхио-ректалне фосе</p>

		<p>Пост. – доња трећина: виртуелна линија □ тангента на постериорни ниво сфинктера.</p> <p>Мед: <i>m. levator ani</i></p> <p>Лат: исхијални тубероситас, унутрашњи оптураторни мишић, <i>m. gluteus maximus</i>.</p>	
	SK	<p>Од аноректалног споја.</p> <p>Око сфинктера.</p>	Укључити у случају инфилтрације сфинктера

Легенда:

Кран □ кранијално, Кауд □ каудално, Пост □ постериорно, Ант □ антериорно, Мед □ медијално, Лат □ латерално, Суп □ супериорно, Инф □ инфериорно, PS □ пресакрални, М □ мезоректални, LLN □ латерални лимфни нодуси, ИИН □ интерни илијачни нодуси, ОН □ оптураторни нодуси, ЕИН □ екстерни илијачни нодуси, ИРФ □ исхиоректалне фосе, ИРР □ инфериорна пелвична регија, ИИН □ ингвинални нодуси SK – сфинктерски комплекс; ИМА – инфериорна мезентерична артерија; СА – сигмоидна артерија; SRA – супериорна ректална артерија

Преоперативна (хемио-ирадијација)

GTV обухвата: примарни тумор и макроскопски увећане лимфне чворове и екстранодалне депозите, уз додавање следећих маргина (што чини волумен на који се испоручује *boost* доза):

- $CTV_{boost} = GTV + 1,5 \times 2 \text{ cm}$ (T2–T4)
- $CTV_{boost} = GTV + 1 \times 2 \text{ cm}$ (T1)
- $PTV_{boost} = CTV + 0,5 \times 1 \text{ cm}$

* уколико се врши дневни СВСТ имиџинг, дозвољене су мање маргине

* волумени се могу именовати и према дози на коју се односе, нпр. CTV54, PTV45 и сл.

CTVn обухвата: тумор ректума, мезоректум, пресакрални простор, уз додаток CTV контура по 2–3 cm у кранио-каудалном правцу од описаних граница тумора или клинички релевантан ниво.

Доња граница мезоректума је припој *m. levator-а ani* за зид ректума, а горња граница ниво рачвања заједничке илијачне артерије (ректо-сигмоидни прелаз тј. промоторијум).

* **Опционо**, код T3N0, MRF □ горња граница може да се спусти на S1-S2

CTVn обухвата лимфатике следећих регија:

- Мезоректални лимфатици
- Лимфатици уз унутрашње илијачне крвне судове
- Лимфатици уз спољашње илијачне крвне судове код T4 стадијума и код локализације тумора испод зупчасте линије
- Оптураторне лимфатике ако је тумор локализован испод 10 cm од анокутане линије
- Ингвинални лимфатици код локализације тумора испод зупчасте линије

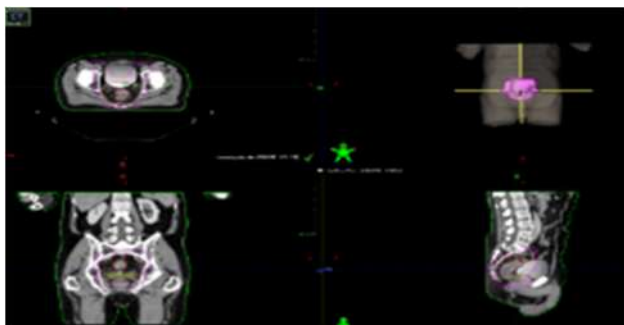
Напомена: CTV се модификује прилагођавањем анатомским ентитетима (мишићи, кости и сл) и неопходно је укључити први суседни ниво за позитивне лимфатике.

Опционо: Након ирадијације CTVn, *boost* доза се може спровести са 2–3 апликације брахитерапије, овоидима или интерстицијално.

- *Boost* на примарни тумор је индикован увек уколико су поштована дозна ограничења за органе од ризика

Симултани *boost* на тумор и лимфатике индикован је код присуства N+ стадијума према клиничкој процени

Преоперативна радиотерапија (кратак курс)

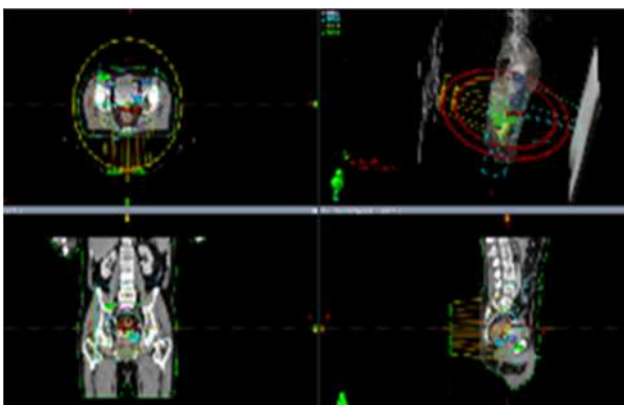


Слика 1. Волумени за хемиоирадијацију
карцинома ректума

- CTV
- PTV= CTV + 0,7□1 cm

CTV обухвата тумор ректума, мезоректум, пресакрални простор, уз додатак CTV контура по 2□3 cm у кранио-каудалном правцу од описаних граница тумора или клинички релевантан ниво, као и групе лимфатика према горе наведеним критеријумима.

Постоперативна радиотерапија (хемиоирадијација)



Слика 2. RapidArc план радиотерапије
карцинома ректума

CTV обухвата сегмент црева 2□3 cm проксимално и дистално од анастомозе, мезоректум и пресакрални простор, као и лимфатике према горе наведеним критеријумима.

- CTV
- PTV= CTV + 0,7□1 cm

Дозе и фракционисање

Преоперативно 3DRT 45□50 Gy/25 фракција + *boost* 5,4□9 Gy/3□5 фракција, 1,8□2 Gy дневно уз 5-флуороурацил/леуковорин на 1, 2, 11, 12, 21. и 22. дан или капецитабин дневно *per os*

Опционо: брахитерапијски *boost* 6 Gy у 2 фракције

Преоперативно IMRT/VMAT 45□46 Gy, 1,8□2 Gy дневно уз SIB 54□55 Gy/25 фракција или 57,5 Gy/23 фракције са 2,2□2,5 Gy дневно + горе наведена хемиопотенцијација

Преоперативно кратки курс 25 Gy/5 фракција

Опционо код инкомплетног клиничког одговора: брахитерапијски *boost* 6 Gy у 2 фракције

Постоперативна 45□50 Gy/1,8□2 Gy дневно у 25 фракција + хемиопотенцијација

Палијативна RT коштаних метастаза:

- TD 30 Gy у 10 фракција
- TD 20 Gy у 5□8 фракција
- TD 16 Gy у 4 фракције
- TD 8 Gy у 1 фракцији

Палијативна RT метастаза у ендокранијуму:

- TD 30 Gy у 10 фракција
- TD 20 Gy у 5 фракција

Табела: Препоруке за дозна ограничења код 3DRT^{23, 24}

Дозна ограничења	
Мокраћна бешика	D < 50 Gy
Танко црево	Само танко црево контурисано V15 < 120 ml <i>Bowel bag</i> контурисан V45 < 180 ml
Главице фемура	D < 50 Gy

Табела: Препоруке за дозна ограничења код IMRT ректума²⁴

Регија од интереса (ROI)	Циљ	Дозвољено
PTV50	V50 > 95%	
PTV50	V55 < 5%	V55 < 10%
PTV45	V45 > 95%	
<i>Bowel Bag</i>	V35 < 180 ccm	V35 < 230 ccm
<i>Bowel Bag</i>	V40 < 100 ccm	V40 < 130 ccm
<i>Bowel Bag</i>	V45 < 65 ccm	V45 < 90 ccm
Главе фемура	V40 < 40%	V40 < 65%
Главе фемура	V45 < 25%	V45 < 40%
Бешика	V40 < 40%	V40 < 55%
Бешика	V45 < 15%	V45 < 30%

**Одобрење RT
плана и
верификација
позиције пацијента**

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе на органе у ризику у границама толеранције (анализа хистограма доза □ волумен DVH)

Стандардно. У току третмана зрачењем, верификација позиције пацијента се врши поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним имицингом (портал имицинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току првих 3 □ 6 фракција, а затим најмање једном недељно

Опционо: Верификација ИМРТ/*RapidArc* плана се врши СВСТ порталима

- Учесталост верификације позиције порталима прописује се на основу комплексности плана зрачења
- У случају знатног (великог) одступања позиције, потребно је репланирање.

**Стереотаксична
радиотерапија
(SBRT)**

Индикације: Олигометастатска болест

- Метастазе у плућима
- Метастазе у јетри
- Солитарне метастазе у кичменом стубу
- Метастазе у ендокранијуму
- Метастазе у лимфним нодусима
- Ретретман претходно зрачених метастаза у кичменом стубу и CNS-у

У случајевима када пацијенати нису кандидати за оперативно лечење због коморбидитета или су метастазе нересектабилне због локализације, а код индолентне болести, повољног биолошког профила тумора, за третирање 1 □ 5 промена дијаметра ≤ 5 cm.

Контраиндикације за SBRT:

- PS ≥ 3
- Очекивано кратко време преживљавања

**Дозе и
фракционисање**

48 □ 60 Gy у 3 □ 4 фракције

25 □ 70 Gy у 3 □ 7 фракција

30 □ 45 Gy у 3 фракције

14 □ 30 Gy у једној фракцији

-
- Праћење пацијента у току третмана**
- Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у зрачном третману у случају појаве акутне токсичности високог градуса, гр. III-IV
 - Контрола комплетне крвне слике према клиничкој индикацији
 - Клинички преглед једном недељно.

-
- Праћење пацијента након радиотерапије**
- 6-10 недеља након завршене радиотерапије: анамнеза, клинички преглед, MR карлице и абдомена, ректоскопија са евентуалним биопсијама (опционо СТ или UZ абдомена), лабораторијски налази (KKS, SE, уреа, креатинин, ALP, трансаминазе), СЕА, СА 19-9
 - Остали прегледи се индикују спрам клиничких индикација, препоручује се 1-4 пута годишње у првих пет година (према клиничком интересу) а затим једном годишње код надлежног онколога

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Literatura

1. Republička komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma. Beograd 2013. Izdavač Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova
2. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base (Internet). Lyon,France:International Agency for Research on Cancer;2012.Available from:<http://globocan.iarc.fr>
3. Lu JJ, Brady LW (eds.) Decision Making in radiation oncology, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer – Verlag; 2011.
4. Nenad Šolajić, doktorska disertacija 2016. Prognostički značaj gustine tumorskih pupoljaka i citoplazmatskih pseudofragmenata u tumorskom tkivu karcinoma kolona kod bolesnika u stadijumu II, Medicinski fakultet Novi Sad
5. Rodriguez-Salas N, Domunguez G, Barderas R, Mendiola M, Garzia-Albeniz X, Maurel J et al. Clinical relevance of colorectal cancer molecular subtypes. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017; 109:9–19.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (2009) American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual*, 7th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
7. Barbaro B, Vitale R, Leccisotti L et-al. Restaging locally advanced rectal cancer with MR imaging after chemoradiation therapy. *Radiographics*. 2010;30 (3): 699–716.
8. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. (2007) *Radiology*. 243 (1): 132–9. doi:10.1148/radiol.2431051825 -Pubmed
9. ESMO clinical guideline 2016.
10. O'Connor OJ, McDermott S, Slattery J, Sahani D, Blake MA. The use of PET-CT in the assesment of patients with colorectal carcinoma. *International Journal of Surgical Oncology* vol. 2011, Article ID 846512, 14 pages,2011 doi:10.1155/2011/846512.
11. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography-computed tomography in low rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13(3):397–404.
12. Squillaci E, Manenti G, Mancino S, Ciccio C, Calabria F, Danieli R. Staging of colon cancer: Whole-body MR vs. whole-body PET-CT-initial clinical experience. *Abdom Imaging* 2008;33:676–88.

13. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR Imaging, FDG PET and/or FDG PET-CT: A meta analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257(3):674–84.
14. Maas M, Rutten IJG, Nelemans PJ, Lambregdts DMJ, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assesment of local and distant reccurent disease in colorectal cancer? A meta analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1560–71.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines [Internet]. Fort Washington: NCCN eBulletin; 2017 Available from: www.nccn.org
16. Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979–94.
17. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR Imaging, FDG PET and/or FDG PET-CT: A meta analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257(3):674–84.
18. Galandiuk S, Wieland HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJJ, Pemberton JH, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:27–32.
19. Krivokapić ZV. Karcinom rektuma. 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012.
20. Lu JJ, Brady LW (eds.) *Decision Making in radiation oncology*, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer – Verlag; 2011.
21. Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, Cilio G, Coco C, Das P, et al. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2016;120(2):195–201.
22. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):9–10.
23. Kavanaugh BD, Pan CC, Dawson L et al. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:101–7.
24. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109–22.

25. RTOG 0822 trial: A Phase II Evaluation of Preoperative Chemoradiotherapy Utilizing Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Combination with Capecitabine and Oxaliplatin for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer
26. Picardi V, Macchia G, Guido A, Giaccherini L, Deodato F, Farioli A. Preoperative chemoradiation with VMAT-SIB in rectal cancer: A phase II study. *Clinical Colorectal Cancer* 2017; 16(1):16–22.
27. Venselaar et al. *Comprehensive brachytherapy. Physical and Clinical aspects*. 1th ed Taylor & Francis group LLC; 2013. Boca Raton FL
28. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* 2006;8 Suppl 3:21–24.
29. Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29:135–151.

XIII

**РАДИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛ ЗА
КАРЦИНОМ АНАЛНОГ КАНАЛА**

Радна група за израду националног протокола

Руководилац: Оливера Иванов

Чланови Радне групе:

Љиљана Васић

Дејан Јовановић

Никола Милошевић

Душан Митић

Наташа Симоновић

Сузана Стојановић-Рундић

Оливера Увалић

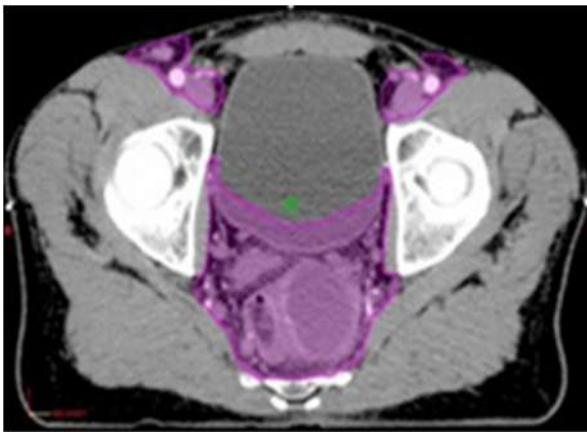
Ана Шолкотовић

<p>Радикална радиотерапија ± хемиотерапија (НТ)</p>	<p>У стадијуму Т2–Т4, N0–N1, M0</p> <p>Уз хемиопотенцијацију митомицин C/5FU или цисплатин</p> <p>* Опционо брахитерапија као самосталан модалитет у T1N0M0 стадијуму или као <i>boost</i> у вишим стадијумима уколико је тумор дистално локализован и није удаљен више од 1 cm у радијалном смеру од цревног зида</p> <p>* Хемиопотенцијација се може изоставити у стадијуму I (T1N0M0)</p>
<p>Ађувантна радиотерапија ± НТ</p>	<p>Индикације:</p> <ul style="list-style-type: none"> • У стадијуму T1N0M0 након локалне ексцизије ако је позитивна хируршка маргина или постоји комбинација лоших прогностичких фактора (мушки пол, ≥65 година, Hgb<10 g/l, ECOG>2, висок градус тумора, >40% циркумференције захваћено тумором) • T3N0M0, било који T, N+ M0
<p>Палијативна радиотерапија</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Локално у IV стадијуму болести • На удаљене метастатске фокусе (кости, ендокранијум, лимфатици и сл.) • Хемостатска код крварећих тумора
<p>Неопходне претраге пре индиковања радиотерапије карцинома аналног канала</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Клинички преглед, дигиторектални преглед, MR карлице (опционо CT, ERUS), MR абдомена (опционо CT или UZ), аноректоскопија са колоноскопијом и биопсијом уз РН налаз • Патохистолошки налаз оперативног препарата (хистолошки тип тумора, градус, TNM стадијум) • Статус перформансе ECOG ≥3 • CT или RTG грудног коша • ККС, SE, ALP, трансаминазе, опционо туморски маркери CEA, СА 19-9

Информисани пристанак	<p>Пацијент даје писмени пристанак на радиотерапију након добијања комплетне информације о дијагнози, припреми за лечење, току и трајању лечења, могућим акутним и касним секвелама радиотерапије.</p> <p>Пре почетка лечења, потребно је пацијента детаљно информисати о прописаном хигијенско-дијететском режиму током третмана зрачењем.</p>
3D конформална радиотерапија или IMRT/VMAT (преорука): позиција и имобилизација	<ul style="list-style-type: none"> • Супинација (преорука за IMRT/VMAT) или пронација (уз <i>bellyboard</i> имобилизациони систем, опционо за 3D CRT) • Подметачи за колена и фиксатор за стопала • Опционо: термопластичне маске, вакуум јастук и сл.
Имицинг за планирање радиотерапије	<p>СТ симулација</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацијент се поставља у одговарајући положај уз примену средстава за имобилизацију • Иницијални изоцентар обележава се маркерима на месту укрштања ласера по <i>x</i>, <i>y</i> и <i>z</i> оси у нивоу захваћене регије • Обележавање референтних тачака: <ol style="list-style-type: none"> 1. тачка: пројекција бочног ласера на десном боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + оловни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола) 2. тачка: пројекција бочног ласера на левом боку у нивоу 1/2 AP дијаметра (тетоважа + оловни маркер, документовати удаљеност тачке од површине СТ симулатор стола) 3. тачка: место укрштања <i>x</i> и <i>y</i> равни (сагиталног ласера) у нивоу супрапубичне регије (тетоважа + оловни маркер) 4. тачка: врх процесус ксифоидеуса (опционо)

- СТ пресеци на 2□5 mm
- СТ пресеци од горње ивице L1 пршљена до 5 cm испод малог трохантера бутне кости
- Скенирање се обавља са пуном мокраћном бешиком (или индивидуалним репродукцибилним волуменом бешике) уз празан ректум (препука је да максимални дијаметар ректума не прелази 4 cm)
- Радиосензитивним материјалом (куглица) се обележава анус или најповршнији део перинеума
- Опционо се примењују i.v. јодни контраст и орални јодни контраст
- Опционо презервација фертилитета и вагинална дилатација

Оцртавање циљних волумена за 3D конформалну RT/IMRT/VMAT



*Слика 1. CTV код карцинома
аналног канала*

Општи принципи:

**Волумени које је потребно дефинисати су:
GTV (код радикалне), CTV, PTV и OAR**

- Делинеација волумена се обавља на основу клиничког, оперативног, патохистолошког налаза, као и података добијених на основу спроведених имидинг претрага (анализа): UZ, CT, MRI, EUS.

**Дозе и
фракционисање**

I 3D конформална хемиоирадијација

- **Стандардно поље/радикална 3DRT** 45□50 Gy/25 фракција + *boost* до 50,4□59,4 Gy уз 5-флуороурацил/цисплатин једном недељно или митомицин C/5 FU
- **Опционо:** брахитерапијски *boost* 6 Gy удве фракције
- 45 Gy: CTV (анални канал, периректални лимфатици, унутрашњи илијачни, спољашњи илијачни, оптураторни, пресакрални и ингвино-феморални лимфатици, исхиоректалне фосе код инфилтрације)
- **CTV+** 7□10 mm = PTV
- 50,4□54 Gy: GTV (тумор и увећани лимфатици) + 2□2,5 cm = CTV *boost* + 7□10 mm = PTV *boost* код T1 или T2, N0
- 54□59,4 Gy: *boost* код било којег T, N+

II IMRT/VMAT хемиоирадијација

1. Аноректум

- PTV (CTV пелвични лимфни нодуси + 5□10 mm) – 46 Gy/23 фракције, 2 Gy дневно
- PTV (GTV позитивни лимфни нодуси + 5□10 mm = CTV + 5□10 mm = PTV) – 57,5 Gy/23 фракције, конкомитантни *boost* од 2,5 Gy дневно

2. Анални канал

N0 или T2 N0 (и T2N1 према процени лекара)

- Елективно – 40 Gy/28 фракција (1,43 Gy по фракцији) у 5,5 недеља
- *Gross* анални тумор – 50,4 Gy у 28 фракција (1,8 Gy по фракцији) у 5,5 недеља
- *Gross* лимфатици – 50,4 Gy у 28 фракција (1,8 Gy по фракцији) у 5,5 недеља

T3/T4N0 или било који TN+ (и T2N1 према процени лекара)

- Елективно (PTV_Elec) = 40 Gy/28 фракција (1,43 Gy по фракцији) у 5,5 недеља
- *Gross* лимфни нодуси (PTV_N) = 50,4 Gy у 28 фракција (1,8 Gy по фракцији) у 5,5 недеља
- *Gross* анални тумор (PTV_Anal) = 53,2 Gy/28 фракција (1,9 Gy по фракцији) у 5,5 недеља

3. Водич Аустралијско-азијске групе за гастроинтестиналне туморе (*Australasian Gastrointestinal Trials Group – AGITG*)

- 45 Gy/25 фракција на нодусе, елективно
- 54 Gy/30 фракција SIB на сам тумор и видљиве нодусе

III *Cone down* техника

Ова техника подразумева да се RT до 30,6 Gy спроводи на шире карлично поље, а потом да се поље смањи и 36□45 Gy испоручи на тако смањено поље. Овакав режим је индикуван када нису захваћени лимфни нодуси.

- 30,6 Gy: CTV (анални канал, периректални лимфатици, унутрашњи илијачни, спољашњи илијачни и оптураторни □ опционо, пресакрални и ингвино-феморални лимфатици □ горња граница за CTV промоторијум + 7□10 mm = PTV
- 36 Gy или 45 Gy: CTV *cone down* (анални канал, периректални лимфатици, унутрашњи илијачни, спољашњи илијачни и оптураторни лимфатици опционо, пресакрални и ингвино-феморални лимфатици) □ горња граница за CTV доња ивица сакроилијачног зглоба 50,4□54 или 59,4 Gy: *boost* код било ког T, N0

IV Split course

Терапија зрачењем се спроводи са TD 36 Gy у 20 сеанси на туморски волумен и све регионалне лимфатике у малој карлици, укључујући и ингвиналне лимфне чворове. Након паузе у третману зрачењем по *split course* шеми од две недеље, зрачење се наставља са *boost* дозом на само лежиште тумора и непосредну околину са TD 23,4 Gy у 13 фракција. Код пацијената са радиолошки позитивним ингвиналним лимфним чворовима *boost* на предео ингвинума са TD 14,4 Gy у 8 фракција.

GTV-P обухвата тумор аналног канала на основу радиолошке слике или физикалног прегледа

GTV-N: сви LN $\geq 1,5$ cm, PET позитивни или биопсијом потврђени, или суспектни LN у одсуству потврде биопсијом

CTV (low risk) (36 Gy) одговара волумену CTV (*high risk*) са искључивањем ингвиналних лимфних чворова код пацијената код којих радиолошке методе нису указале на позитивност ингвиналних лимфних чворова

CTV (high risk) (45 Gy) (GTV-P са 1,5–2,5 cm маргине и GTV-N са 1–1,5 cm маргине)

- Укључити цео мезоректум и незахваћене ингвиналне, екстерне и интерне илијачне LN кранијално од најинфериорније границе SI зглоба
- Илијачни LN се обухватају маргином 0,7 mm око илијачних крвних судова (искључујући мишић и кост)
- Екстерне илијачне LN, потребно је 0,7 cm маргине око KS
- Антериорно, маргина треба да буде 1–1,5 cm унутар мокраћне бешике
- Волуменом између интерних и екстерних крвних судова обухватају се оптураторни LN

PTV 36□45 Gy = CTV +0,5□1 cm маргине у свим правцима

PTV 50,4□59,4 Gy - GTV + 2□2,5 cm

Први део иде до TD 36 Gy уз I циклус НТ, а онда пауза од две недеље, па наставак до пуне дозе уз још један циклус НТ.

Схема хемиопотенцијације:

Конкомитантна хемиотерапија по шеми 5-FU-ММС-5-Fu у дози од 1000 mg/m² од 1 до 4 дана у првој недељи првог и првој недељи другог дела терапије зрачењем (или: радиотерапије), а ММС у дози од 12 mg/m² првог дана првог и првог дана другог дела терапије зрачењем.

V Палијативна RT коштаних метастаза:

- TD 30 Gy у 10 фракција
- TD 20 Gy у 5□8 фракција
- TD 16 Gy у 4 фракције
- TD 8 Gy у 1 фракцији

Палијативна RT метастаза у ендокранијуму:

- TD 30 Gy у 10 фракција
- TD 20 Gy у 5 фракција

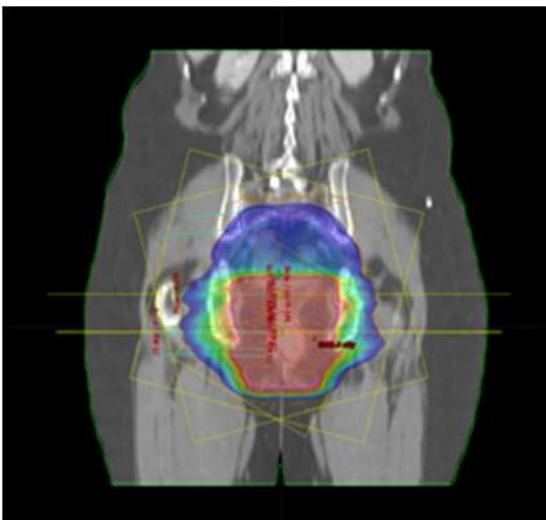
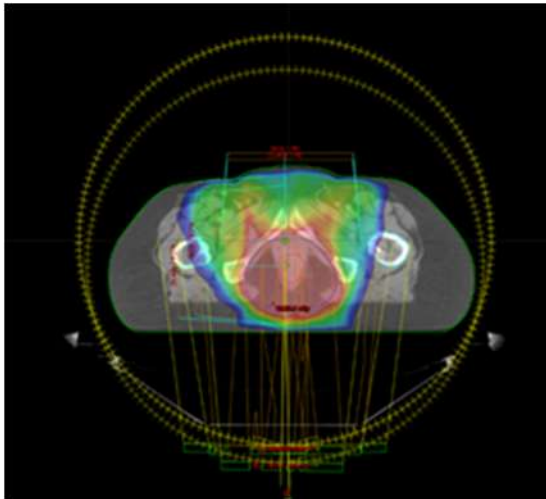
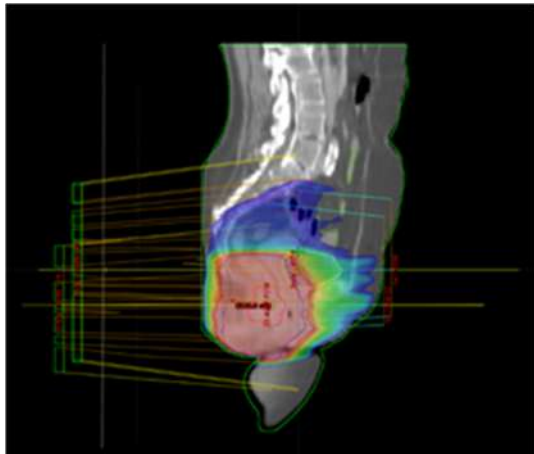
Табела: Квантек препоруке за дозно-волуменска ограничења органа у 3D радиотерапији аналног канала

Дозна ограничења	
Мокраћна бешика	V60 <= 50% (60 Gy може да прими до 50% волумена бешике) V70 <= 35%
Танко црево	V45 Gy <= 195 ccм V30 Gy <= 300 ccм
Главице фемура	V50 <= 10%
Ректум	V50 < 50% V60 < 35%

Табела: Препоруке за дозно-волуменска ограничења органа у IMRT аналног канала

ROI	Циљ	Дозвољено
PTV50	V50 > 95%	
PTV50	V55 < 5%	V55 < 10%
PTV45	V45 > 95%	
<i>Bowel Bag</i>	V35 < 180 ccm	V35 < 230 ccm
<i>Bowel Bag</i>	V40 < 100 ccm	V40 < 130 ccm
<i>Bowel Bag</i>	V45 < 65 ccm	V45 < 90 ccm
Главе фемура	V40 < 40%	V40 < 65%
Главе фемура	V45 < 25%	V45 < 40%
Бешика	V40 < 40%	V40 < 55%
Бешика	V45 < 15%	V45 < 30%
Гениталије	V20 < 50%	V35 < 50%
ROI = захваћена регија		

Одобрење RT плана и верификација позиције пацијента



Слика 2. Радикална радиотерапија карцинома аналног канала (сагитални, трансверзални и коронарни пресек)

План одобрава лекар специјалиста радиологије/радијационе онкологије уколико су аранжманом поља задовољени прописани параметри за покривеност циљних волумена дозом, а дозе на органе у ризику у толерантним границама (анализа хистограма доза \square волумен DVH).

- **Стандардно.** У току третмана зрачењем, позиција пацијента се верификује поређењем актуелне позиције снимком мегаволтажним имицингом (портал имицинг) са дигитално реконструисаном радиографијом (DRR) као референтном позицијом, у току првих 3 \square 6 фракција, а потом најмање једном недељно.
- **Опционо.** Верификација IMRT/*RapidArc* плана се врши СВСТ порталима
- Учесталост верификације позиције порталима прописује се на основу комплексности плана зрачења.
- У случају знатног одступања позиције, потребно је репланирање.

Стереотаксична радиотерапија (SBRT)	Индикације: олигометастатска болест
	<ul style="list-style-type: none"> • Метастазе у плућима • Метастазе у јетри • Солитарне метастазе у кичменом стубу • Метастазе у ендокранијуму • Ретретман претходно зрачених метастаза у кичменом стубу и CNS-у
	<p>У случајевима када пацијенти нису кандидати за оперативно лечење због коморбидитета или су метастазе нересектабилне због локализације, а код индолентне болести, повољног биолошког профила тумора, за третирање 1 □ 5 промена дијаметра ≤ 5 cm.</p>
	Контраиндикације за SBRT:
	<ul style="list-style-type: none"> • PS ≥ 3 <p>Очекивано кратко време преживљавања</p>
Дозе и фракционисање	<ul style="list-style-type: none"> • 48 □ 60 Gy у 3 □ 4 фракције • 25 □ 70 Gy у 3 □ 7 фракција • 30 □ 45 Gy у 3 фракције • 14 □ 30 Gy у 1 фракцији
Праћење пацијента у току третмана	<ul style="list-style-type: none"> • Континуирано праћење могућих пропратних акутних ефеката радиотерапије, ординирање адекватне неге и симптоматско-супортивне терапије и индиковање паузе у третману зрачењем у случају појаве акутне токсичности високог градуса, гр. III □ IV. • Контрола комплетне крвне слике према клиничкој индикацији • Клинички преглед једном недељно

**Праћење пацијента
после
радиотерапије**

- 8–10 недеља након завршене радиотерапије: анамнеза, клинички преглед, MR карлице (опционо СТ) и абдомена (опционо СТ или UZ абдомена), ректоскопија са евентуалним биопсијама, лабораторијски налази KKS, SE, уреа, креатинин, ALP, трансаминазе, СЕА, СА 19-9
- Препорука: код комплетног клиничког одговора, у првој години првих 6 месеци на два месеца контрола (MR карлице, ректоскопија, дигиторектални преглед, UZ абдомена), након 6 месеци од завршетка радиотерапије контроле на три месеца.
- Након 6 месеци од завршетка радиотерапије уколико нема комплетног клиничког одговора, пацијент се упућује хирургу.

Остали прегледи се индикују према клиничким индикацијама, препоручује се 1–4 пута годишње у првих пет година (према клиничком интересу) а потом једном годишње код надлежног онколога.

Напомена: У случају посебне или ретке хистологије и различитих контраиндикација за спровођење дијагностике и терапије по протоколу, конзилијум може предложити прилагођен начин дијагностике и лечења, а надлежни лекар може да прилагоди – оптимизује терапијски план и начин лечења (маргине, дозе и сл).

Литература

1. Lu JJ, Brady LW (eds.) Decision Making in radiation oncology, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer – Verlag; 2011.
2. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (2009) American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. AJCC cancer staging manual, 7th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
4. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party (1996) Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of RT alone versus RT, 5FU and mitomycin. *Lancet* 348:1049–54.
5. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. CRT is superior to RT alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the EORTC Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040–9.
6. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. RTOG trial 9811: A Phase III Randomized Study of 5-Fluorouracil, Mitomycin-C, and Radiotherapy Versus 5-Fluorouracil, Cisplatin and Radiotherapy in Carcinoma of the Anal Canal. *J Clin Oncol* 2006;24:4009.
7. Niehoff P, Kovacs G. HDR brachytherapy for anal cancer. *J Gastrointestinal Oncol* 2014; 5(3):218–22.
8. Oblak I, Petric P, Anderluh F, Velenik V, Fras PA. Long term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol Oncol* 2012;46(2):145–52.
9. Tuan Falk A. et al. Interstitial high dose brachytherapy as boost for anal canal cancer. *Radiation Oncology* 2014; 9:240. DOI: 10.1186/s13014-014-0240-4
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines [Internet]. Fort Washington: NCCN eBulletin; 2017 Available from: www.nccn.org
11. Picardi V, Macchia G, Guido A, Giaccherini L, Deodato F, Farioli A. Preoperative chemoradiation with VMAT-SIB in rectal cancer: A phase II study. *Clinical Colorectal Cancer* 2017; 16(1):16–22.
12. Muirhead R, Adams RA, Gilbert DC, Harrison M, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. National Guidance for IMRT in anal cancer. UK: version 3; 18.04.2016.
13. Oehler-Jänne C, Seifert B, Lütolf UM, Studer G, Glanzmann C, Ciernik IF. Clinical outcome after treatment with a brachytherapy boost versus external beam boost for anal carcinoma. *Brachytherapy*. 2007 Jul-Sep; 6(3):218–26.

14. Ng, M., et al., Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83(5): p. 1455–62.
15. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109–22.
16. RTOG 0822 trial: A Phase II Evaluation of Preoperative Chemoradiotherapy Utilizing Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Combination with Capecitabine and Oxaliplatin for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer
17. Venselaar et al. *Comprehensive brachytherapy. Physical and Clinical aspects*. 1th ed Taylor&Francis group LLC; 2013. Boca Raton FL
18. Lee NY, Lu JJ. *Target Volume Delineation And Field Setup*. Springer; 2013. ISBN 978-3-642-28859-3. DOI 10.1007/978-3-642-28860-9
19. Lee NY, Lu JJ, Riaz N. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Springer; 2015. ISSN 0942-5373. ISBN 978-3-319-05725-5. DOI 10.1007/978-3-319-05726-2

