



RadioOnkologie und Strahlentherapie
Fakultät für Medizin
Technische Universität München

IRM.
HelmholtzZentrum münchen

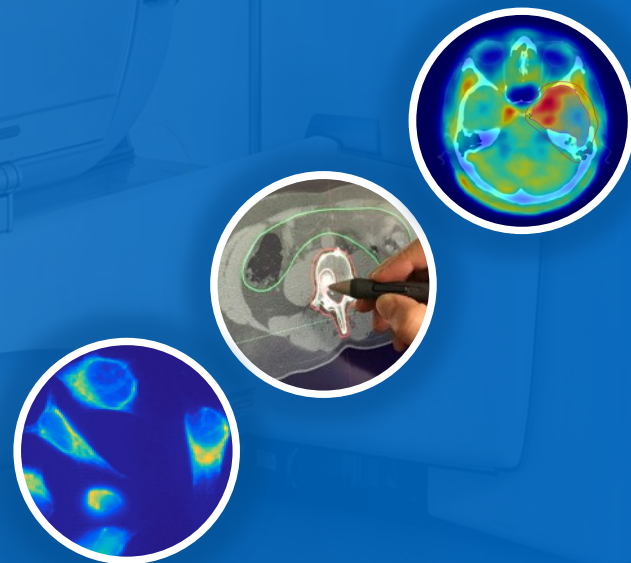
ARI TUM

Optimale Fraktionierungsschemata für die FSRT: Gibt es evidenzbasierte Empfehlungen?

PD Dr. med. Jan C. Peeken

Technische Universität München
Fakultät für Medizin
Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Institut für Strahlenmedizin (IRM)

Erlangen, 30.09.2022





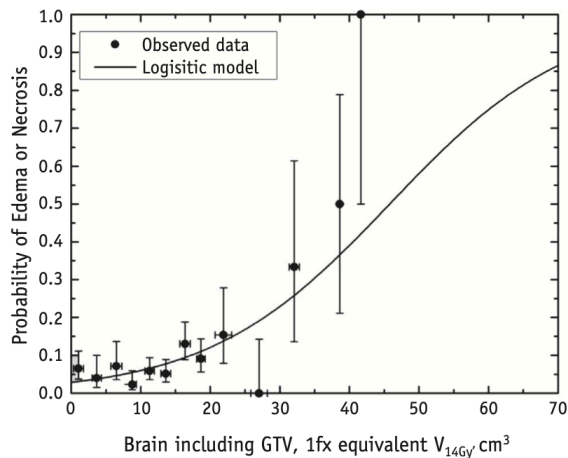
No Conflict Of Interest



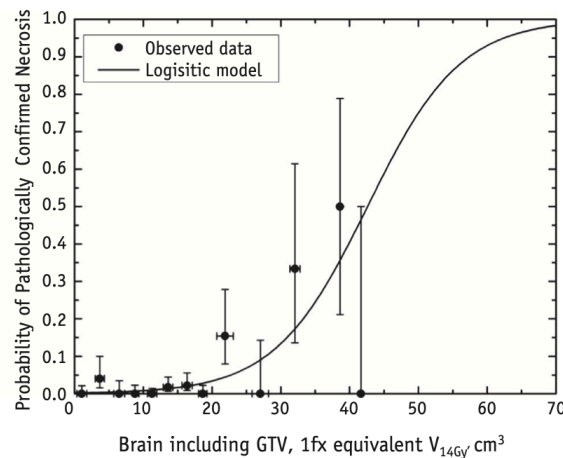
Größendefinition

Größendefinition (RTOG 90-05)	Maximaler Durchmesser	Kugel-Volumen
Klein	< 2 cm	<4 ml
Mittel	2 - 3 cm	4 - 14 ml
Groß	3 - 4 cm	14 - 33 ml
-	4 - 5 cm	33 - 65 ml

HYTEC NTCP



Grad 1 – 3



Grad 4

n Fraktionen **1** **3** **5** **6** **7** **10**

Brain incl GTV

V_x (α/β 2 Gy) V_{14} $V_{23.1}$ $V_{28.8}$ $V_{31.1}$ $V_{33.2}$ $V_{38.4}$

Cut off 20 cc:

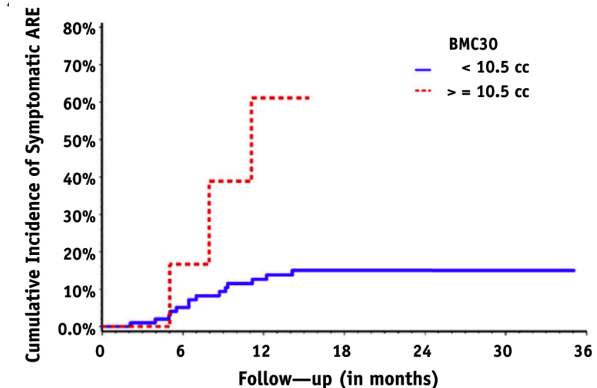
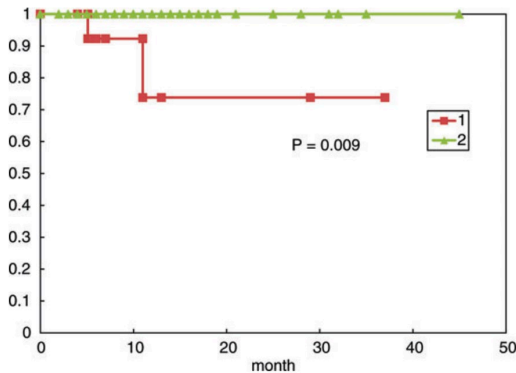
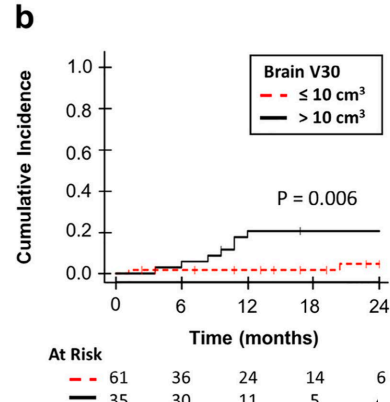
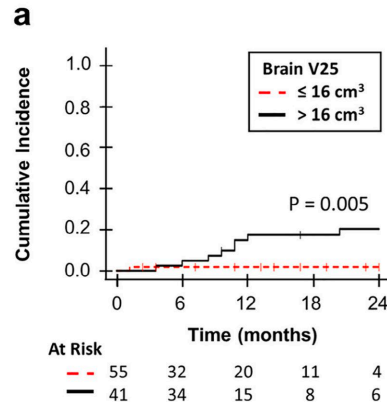
12,1 %

3,4 %

Brain – GTV Constraints für große Metastasen

n	1	3	5	6	7	10	Vx	
Fraktionen								
Vx (α/β 2 Gy)	V14	V23.1	V28.8	V31.1	V33.2	V38.4	< 7 cc	<i>Inoue J Radiat Res 2014</i>
Vx (α/β 2 Gy)	V14,5 V12,2	V24 V20,1	V30 V25	V32.3 V26.9	V34.6 V28.7	V40 V33	< 10 cc < 16 cc	<i>Andruska Radiother Oncol 2020</i>
Vx (α/β 2 Gy)	V14,5	V24	V30	V32.3	V34.6	V40	< 10.5 cc	<i>Faruqi IJROBP 2020</i>

Brain – GTV Constraints für große Metastasen



Prospektive Evidenz 3 - 10 Fraktionen

Cyberknife: Verschreibungsisodose median 57 %
 88 Patienten

Volume	10 ml – 19.9 ml	20 – 30 ml	> 30 ml	Isoeffektiv
Start-Fraktionierung	3 x 9 – 10 Gy	5 x 6.2 – 7 Gy	8 x 4,4 - 5 Gy 10 x 4,2 Gy	1 x 18 / 1 x 20 Gy
BED _{α/β10}	51,3 – 60 Gy	50,2 – 59,5	50,4 – 59,6 Gy	50,2 – 60 Gy

Anpassung der Fraktionierung wenn:

„Brain – GTV“ Single-Dose Äquivalent V14 (α/β 2) > 7 ml

Individuell höhere Fraktionierung V14 < 1-3 ml, wenn eloquente Bereiche betroffen

Prospektive Evidenz 3 - 10 Fraktionen

Table 3 Results of optimal hypofractionation in the three groups divided according to the tumor volumes

Tumor volume (cm ³) (median)	10–19.9 (13.4)	20–29.9 (23.8)	30–74.6 (37.5)
Median isodose (%) (range)	57 (50–70)	56 (51–64)	55 (51–64)
Median fraction Number (range)	5 (3–10)	5 (5–10)	5 (5–8)
Median SDE of the max. dose (Gy) (range)	47.2 (36.8-61.9)	48.5 (38.1-61.5)	46.5 (39.7-56.0)
Median V14 (cm ³)	5.1	4.4	5.2
(range)	(0.3-6.9)	(0.7-6.1)	(0.4-6.1)
Median KPS	70	70	65
(range)	(50–100)	(50–80)	(50–90)
Tumor response			
Reduced (87)	58	17	12
Stable (2)	0	1	1
Enlarged (3)	3	0	0
Marginal recurrences (6)	4/61 (6.6%)	2/18 (11.1%)	0/13 (0%)
Complications (10) (brain edema)	5/61 (8.2%)	4/18 (22.2%)	1/13 (7.7%)

Prospektive Evidenz 5 Fraktionen

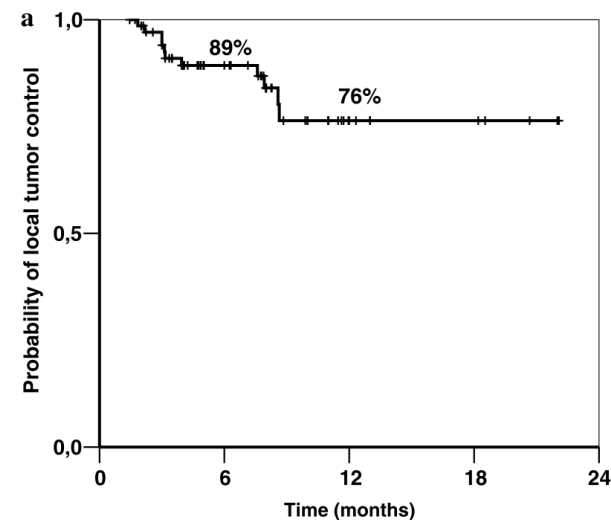
Einschluss: Volumen > 3 ml / eloquente Hirnregionen

Mit WBRT 5 x 6 Gy @ 90 % Isodose, n = 22

Ohne WBRT 5 x 7 Gy @ 90 % Isodose, n = 29

Steroide für zunehmendes Ödem in 52 % notwendig:

GTV 5.2 ml (0.29– 65.57 ml) vs. 3.41 ml (1.2– 9.36 ml)



Retrospektive Evidenz: 5 - 10 Fraktionen

Volume median (range)	1.87 (0.03-13.4)	2.04 (0.02-27.5)	5.93 (0.02-26.8)
Dose	1 x 20 Gy	7 x 5 Gy	10 x 4 Gy
BED _{α/β = 10}	60 Gy	52.5 Gy	56 Gy
LPFS (12 months)	73%	75%	71%
Grad 1-3 Toxizität	14 %	6 %	2 %
Grad 3 Radionekrose	4 %	2 %	0 %

Table 2 Local control after stereotactic radiotherapy

Treatment	SRS (n = 107)	7 × 5 Gy (n = 54)	10 × 4 Gy (n = 53)
CR	27 (25%)	19 (36%)	14 (26%)
PR	48 (45%)	17 (32%)	23 (44%)
SD	20 (19%)	13 (24%)	11 (20%)
LP	12 (11%)	4 (8%)	5 (10%)

SRS stereotactic radiosurgery, CR complete response, PR partial response, PD progressive disease, SD stable disease, LP local progression



Guideline Empfehlungen

Fraktionierung	BED α/β 10	Empfehlungen	Literatur
3 x 9 Gy 3 x 10 Gy	51,3 60	ISRS, EANO HYTEC	Minitti, Murai Inoue
5 x 6 Gy 5 x 7 Gy	48 59,5	ISRS, EANO HYTEC	Ernst-Stecken Inoue

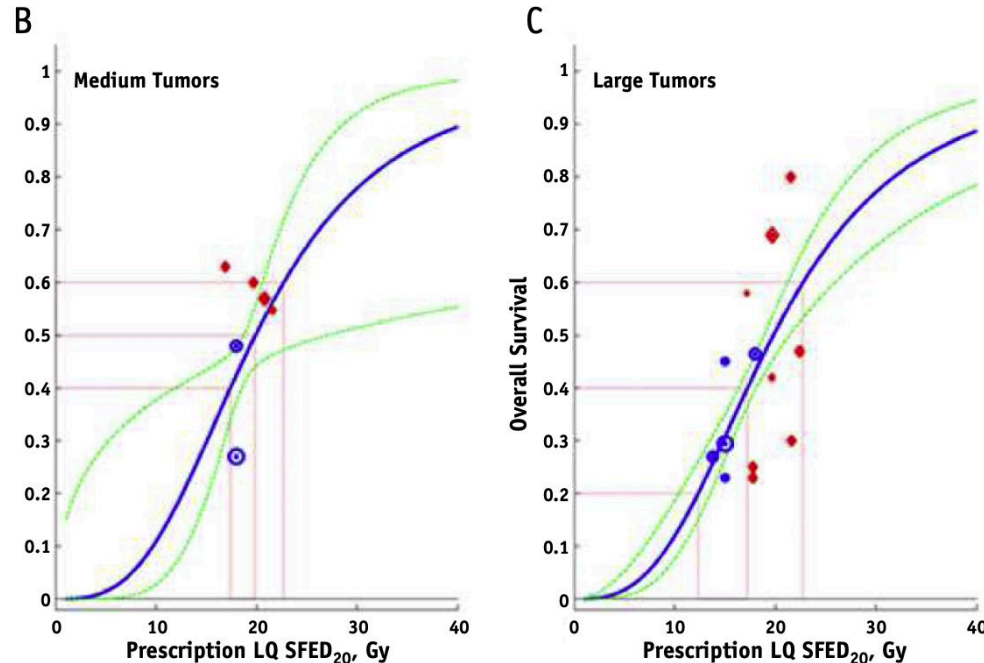
HyTEC Organ-Specific Paper: Brain and Eye

**International Stereotactic Radiosurgery
Society (ISRS) Practice Guidelines**

EANO—ESMO

Tumorcontrol Probability – HYTEC

Maximum-likelihood Analyse für isoeffektive Tumorkontrolle: α/β 20





Tumorcontrol Probability – HYTEC

Fraktionierung	BED $\alpha/\beta = 20$ Gy	SF_ED $\alpha/\beta = 20$ Gy	2y LC < 2 cm	2y LC 2 – 3 cm	2y LC 3 – 4 cm
3 x 9 Gy	39,2 Gy	19,7 Gy	87 %	75 %	69 %
3 x 10 Gy	45 Gy	21,6 Gy	92 %	84 %	75 %
5 x 6 Gy	39 Gy	19,7 Gy	87 %	75 %	69 %
5 x 7 Gy	47,2 Gy	22,3 Gy	93 %	85 %	77 %

Tumorcontrol Probability – HYTEC

Fraktionierung	BED $\alpha/\beta = 20$ Gy	SF_ED $\alpha/\beta = 20$ Gy	< 2 cm	2 – 3 cm	3 – 4 cm
3 x 9 Gy	39,2 Gy	19,7 Gy	87 %	75 %	69 %
3 x 10 Gy	45 Gy	21,6 Gy	92 %	84 %	75 %
5 x 6 Gy	39 Gy	19,7 Gy	87 %	75 %	69 %
5 x 7 Gy	47,2 Gy	22,3 Gy	93 %	85 %	77 %
7 x 5 Gy	43,8 Gy	21,2 Gy	92 %	84 %	75 %
10 x 4 Gy	48 Gy	22,5 Gy	93 %	85 %	77 %
12 x 4 Gy	57,6 Gy	25,4 Gy	> 95 %	> 88 %	> 80 %

Tumorcontrol Probability – HYTEC

Fraktionierung	BED $\alpha/\beta = 20 \text{ Gy}$	SF_ED $\alpha/\beta = 20 \text{ Gy}$	< 2 cm	2 – 3 cm	3 – 4 cm
3 x 9 Gy	39,2 Gy	19,7 Gy	87 %	75 %	69 %
3 x 10 Gy	45 Gy	21,6 Gy	92 %	84 %	75 %
5 x 6 Gy	39 Gy	19,7 Gy	87 %	75 %	69 %
5 x 7 Gy	47,2 Gy	22,3 Gy	93 %	85 %	77 %
7 x 5 Gy	43,8 Gy	21,2 Gy	92 %	84 %	75 %
10 x 4 Gy	48 Gy	22,5 Gy	93 %	85 %	77 %
12 x 4 Gy	57,6 Gy	25,4 Gy	> 95 %	> 88 %	> 80 %



Tumorcontrol Probability – HYTEC

Fraktionierung	BED $\alpha/\beta = 20 \text{ Gy}$	SF_ED $\alpha/\beta = 20 \text{ Gy}$	< 2 cm	2 – 3 cm	3 – 4 cm
3 x 9 Gy	39,2 Gy	19,7 Gy	87 %	75 %	69 %
3 x 10 Gy	45 Gy	21,6 Gy	92 %	84 %	75 %
5 x 6 Gy	39 Gy	19,7 Gy	87 %	75 %	69 %
5 x 7 Gy	47,2 Gy	22,3 Gy	93 %	85 %	77 %
7 x 5 Gy	43,8 Gy	21,2 Gy	92 %	84 %	75 %
10 x 4 Gy	48 Gy	22,5 Gy	93 %	85 %	77 %
12 x 4 Gy	57,6 Gy	25,4 Gy	> 95 %	> 88 %	> 80 %



HYTEC TCP-basierte Empfehlungen

Größe		Fraktionierung	BED $\alpha/\beta = 20$	Empfehlungen	Literatur
2 - 3 cm	4 - 14 ml	3 x 10 Gy 5 x 7 Gy	45 Gy 47,2 Gy	HYTEC	Inoue Minitti, Murai
3 - 4 cm	14 – 33 ml	5 x 7 Gy	47,2 Gy	HYTEC	Ernst-Stecken, Inoue
		7 x 5 Gy	43,8 Gy	-	Fahrig, Fokas
> 4 cm	> 33 ml	10 x 4 Gy	48 Gy	-	Fahrig, Fokas, Jian, Inoue



Resektionshöhlen

References	Pts (No)	Date	Interval between surgery/SRS	SRS modality	Median dose (Gy)/fractions	PTV (cc)	CTV/PTV margins (mm)	Median follow-up (months)	1-Year LC (%)	1-Year DP (%)	1-Year OS (%)	BED Gy ₁₀ (Tumor)	BED Gy ₂ (normal brain)	LMD (%)	Symptomatic RN (%)
Minniti et al. [24]	101	2005–2012	3 w	LINAC	27/3 fr	29.5 (18.5–52.7)	2 mm	16	93	50	69	51.3	148.5	8	9 (7 and 16 at 1 and 2 years)
Ahmed et al. [25]	65	2009–2013	5 w (1–15)	LINAC	25–30/5 fr	16.88 (4.9–128.4)	1–2 mm	8.5	87	49.1	65.2	37.5–48	87.5–120	10	1.5
Keller et al. [26]	187	2008–2015	6.5 w	LINAC	33/3 fr	14.15 (0.8–65.8)	2 mm	15	88.2	39.3	62.5	69.3	214.5	10.6% at 1 year	15.4 at 1 year
Minniti et al., [27]	60	2008–2015	3 w	LINAC	27/3 fr	20.6 (6.1–66.8)	CTV, 1 mm; PTV, 1 mm	13	88	45	58	51.3	148.5	9	15 (13 at 1 year)
Zhong et al. [28]	117	2006–2015	2–4 w	LINAC	15–30 Gy/1–5 fr	SRS 18.6 HSRT 33.7	0–3 mm	22	87.7 (size ≤ 4 cm)	46.7 (size ≤ 4 cm)	80.6 (size ≤ 4 cm)	SRS 46.8 HSRT	SRS 161.5 HSRT	13.1 (≤ 4 cm)	26.9 (≤ 4 cm) 28.4 (> 4 cm)
Jhaveri et al. [29]	133	2006–2016	3–4 w	LINAC	30–35/5 fr	14.7 (1 mm) 20.3 (> 1 mm)	1 mm (25.2%) > 1 mm (74.8%)	17.7	84 (size > 4 cm)	55 (size > 4 cm)	67.6 (size > 4 cm)	35.7–49.2	87.5–147.5	15.1 (> 4 cm)	
Minniti et al. [30]	95	2011–2017	3 w	LINAC	27/3 fr	22.4 (6.3–67.4)	CTV, 1 mm PTV, 1 mm	13	85	45	NR (median 15.6 months)	48–59.5	120–157.5	12.8	21.1 (16.7 at 1 year)
Navarria et al. [31]	101	2015–2018	3–4 w	LINAC	30/3 fr	52.9 (7.6–282.9)	2 mm	26	85.9	32	81.9	60	180	8.9	25.7 (5.9 grade 3)
Soliman et al. [32]	122	2009–2014	3–4 w	LINAC	30/5 fr	30.1	2 mm	16							
El Shafie et al. [33]	101	2015–2019	5.1 w	CK SRS/ HSRT (50); WBRT (51)	30–35/5 fr	18.2	2 mm	22.8	84	45	62	48	120	22	6
Faruqi et al. [34]	118	NR	6 w	LINAC	25–35/5 fr	24.9	2 mm	12	SRS/HSRT 94.9 WBRT 81.7	SRS/HSRT 42 WBRT 35	SRS/HSRT 80 WBRT 50 (p < 0.002)	48–59.5	120–157.5	8	6
Garimall et al. [35]	134	2012–2018	4 w	LINAC	24/3 fr (most frequent)	28 (2.4–149.2)	1–2 mm	14	84	NR	62	37.5–49.5	87.5–157.5	NR	7.6
Eitz et al. [36]	558	2003–2019	5 w (4–6)	LINAC	30/5 fr (most frequent)	23.9 (13.5–36.3)	2–3 mm	12.3	92	NR	NR	43.2	120	NR	2
Shi et al. [37]	422	2007–2018	3 w (2–4)	CK	24–27/3 fr (85%); SRS 16–18 (15%)	14.3 (9.1–22.2)	1–3 mm (76%) 0 mm (24%)	10.1	84	45	65	48	120	13.1	8.6
									93.5	44	13.9	HSRT 43.2–51.3; SRS 41.6–50.4	HSRT 120–148.5; SRS 144–180	15.8 (13 at 1 year)	9

Schlussfolgerung: $BED_{\alpha/\beta 10 Gy} > 40 Gy$ 1 x 16 Gy | 3 x 8 Gy | 5 x 5,5 Gy | 6 x 5 Gy



AG Stereotaxie Umfrage

Number of fractions	Dose per fraction (Gy)		
3	7-8		
5	5.5-6		
7	5		
3 or 7	9		
	5	5	6
6-7	5		
11	3.8	5 or 3	6 or 9
7	5	very large: 12	3
5 or 6	6 or 5	5-10	3
5	6-7	5 or 5	6 Gy 5 Gy
5	6		
3 or 5	8		
5-7	6		
	5		
6	5		



Limitationen

HYTEC:

- Verschreibungsisodose nicht beachtet
- Margingröße nicht beachtet
- Progress heterogen und überwiegend via Bildgebung bestimmt (DD Pseudoprogress / Radionekrose)
- Histologie nicht beachtet
- Kumulation der Daten über das Linear Quadratische Modell (α/β 20 bzw. 2)
- Kaum Daten mit Fraktionierungen > 5 eingeschlossen
- Kein TCP Modell für Resektionshöhlen

Fraktionierung bleibt abhängig von Metastasengröße, -Form, Bestrahlungs-Technik, Margingröße, Prognose, Histologie etc.



Vielen Dank