

Strålebehandling av CNS-tumores



Kirsten Marienhagen
Seksjonsoverlege på stråle i Tromsø
CNS-ansvarlig

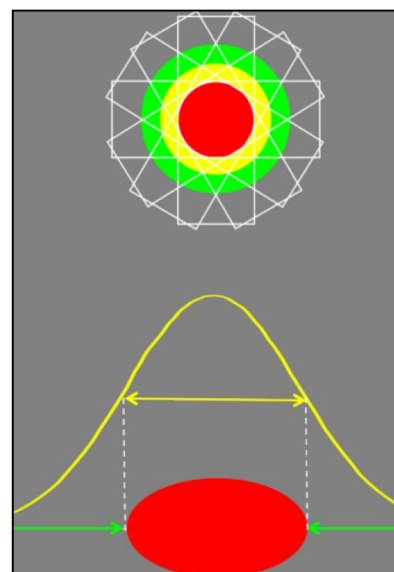
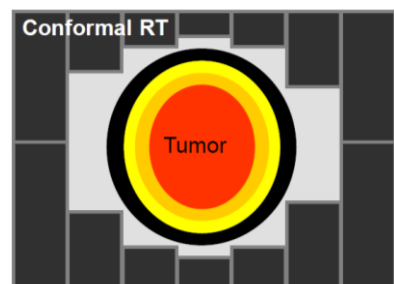
Mye forskjellig man kunne snakket om....

- Generelt om stråleteknikker
 - SRS (og SBRT), SRT, CRT, IMRT, VMAT, PT....
- Strålebehandling av primære hjernesvulster
 - Glioblastom...
 - Høygradige gliomer hos eldre / alternative fraksjonerings
- Praktisk stråleplanlegging
 - Noen generelle tips og tricks
 - Målvolum og marginer
 - Doseplanlegging (gliomer)
 - Risikoorgan: Inntegning og toleransegrenser
- Ev. litt om hjernestereotaksi
- Ikke tid til:
 - Hypofyseadenomer, meningeomer
 - Hjernemetastaser...

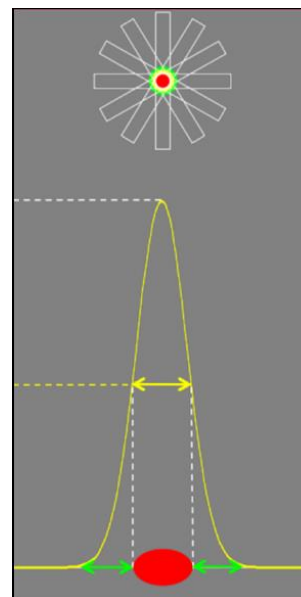
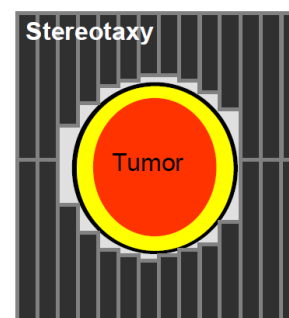
Stereotaktisk strålebehandling



- Karakteristika: Høy stråledose - små målvolum - en eller få behandlinger
 - Teknikk som gir en skarpere doseavgrensning, reduserer dermed friskvevsbelastningen



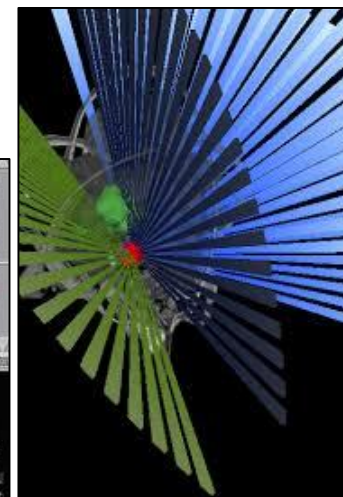
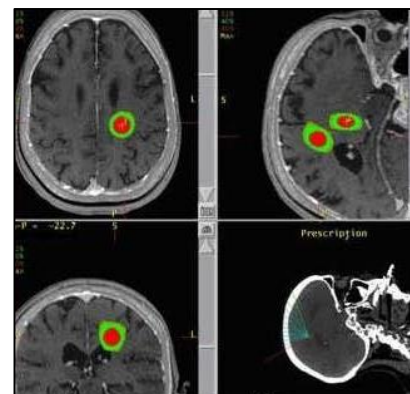
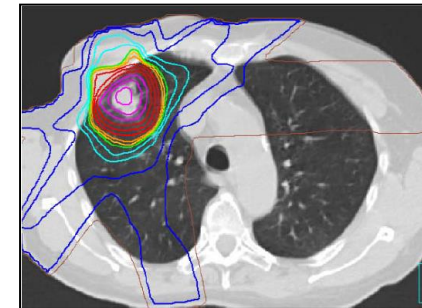
 microscopic disease
 mobility
 patient setup



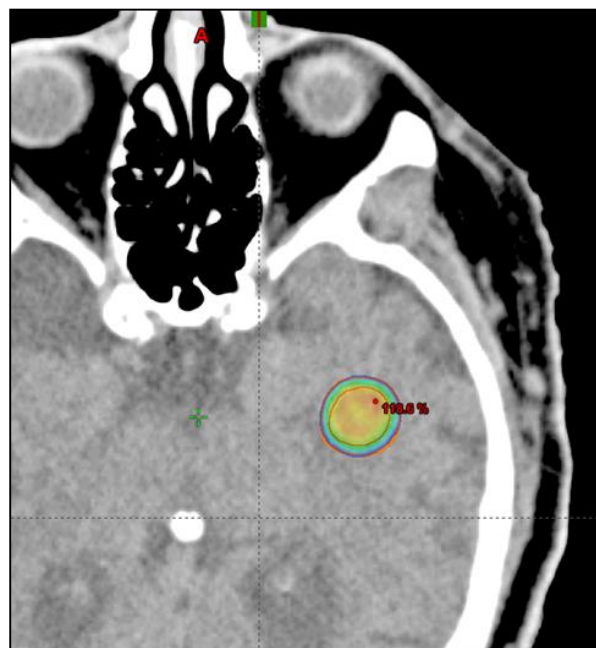
2 hovedtyper stereotaktisk bestråling

- Stereotactic body radiotherapy (SBRT)
 - Primære lunge-Ca ($T_{1-2}N_0$)
 - Solitære lungemetastaser
 - Levermetastaser
 - Truende tverrsnittslesjoner.....

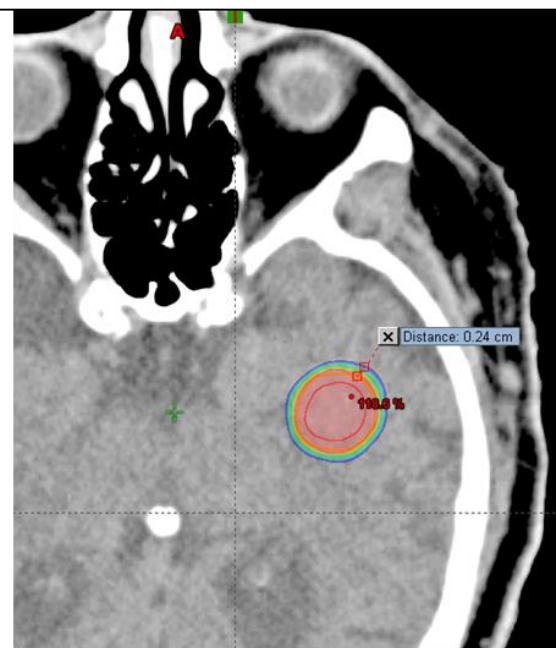
- Hjernestereotaksi (SRS eller SRT)
 - Hjernemetastaser
 - Residivbehandling av primære hjernetumorer
 - Små ikke-maligne tumores
 - Meningeomer
 - Hypofyseadenomer
 - Akustikusnevrinomer
 - Arterio-venøse malformasjoner.....



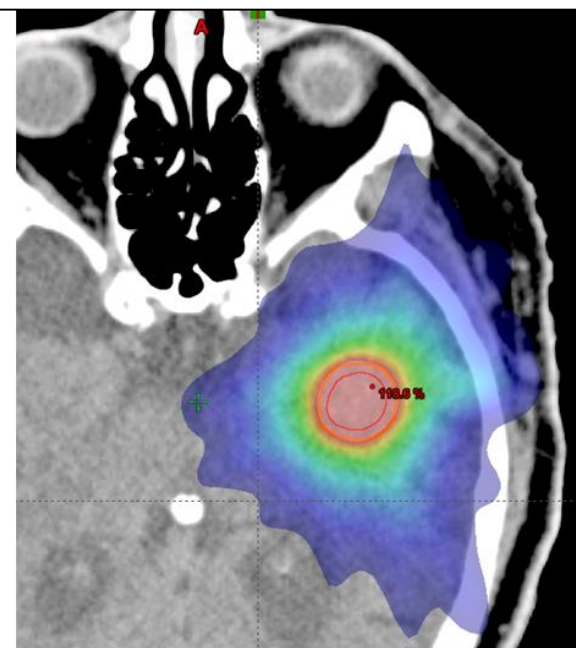
Dosefordeling ved hjernestereotaksi



99% av måldose



80 og 99% av måldose



20% av måldose

Intrakraniell stereotaktisk behandling

Prinsipielt 3 forskjellige teknologier



Gammakniv/strålekniv
Dedikert maskin
Finnes kun i Bergen
Stereotaktisk ramme



Cyberknife
En liten strålemaskin (linac) som
styres av en robot
Ikke tilgjengelig i Norge

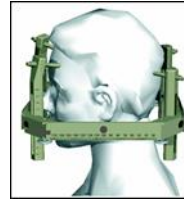


Ekstern stereotaktisk
bestråling med
Lineærakselerator
«frameless»

Hjernestereotaksi

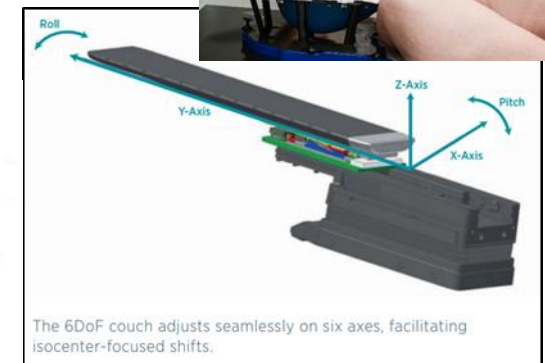
- **SRS: «Radiosurgery»**

- Drives av nevrokirurg
- Fiksering med stereotaktisk ramme
- (Enn så lenge) kun en fraksjon



- **SRT: Stereotactic radiotherapy (hypofraksjonert)**

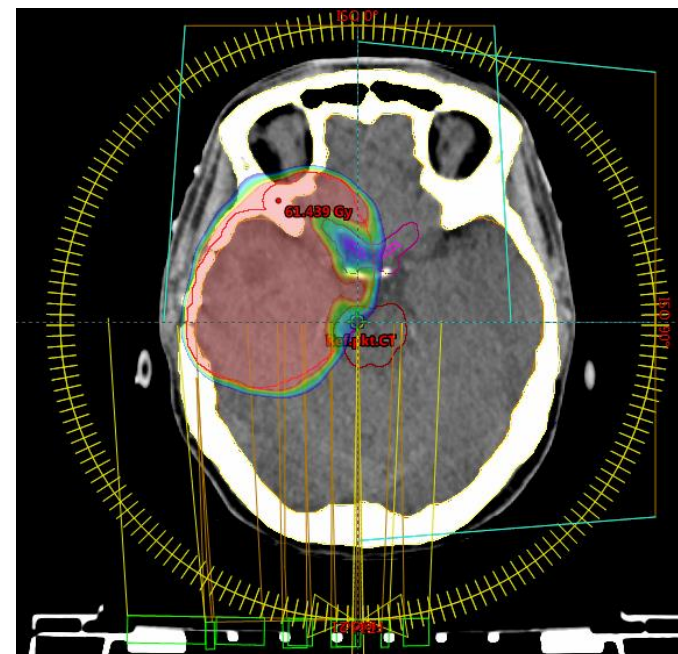
- Linac-basert
- En eller noen få fraksjoner (20 Gy x 1 / 9 Gy x 3...)
- Små målvolum (metastaser, små hypofyseadenom, akustikusnevrinom, små resttumor etter kirurgi...)
- Ved UNN: primært brukt ved hjernemetastaser
 - Egne stereotaksimasker
 - CT med 1 mm snitt
 - 3D-MR (stereotaksiprotokoll)
 - Avansert stråleplanlegging (bruk av mange felt / flere buer)
 - Helst behandling på 6DoF-strålebord
 - Daglig match på maskin, helst med CBCT



Konvensjonell fraksjonert (stereotactic) radiotherapy

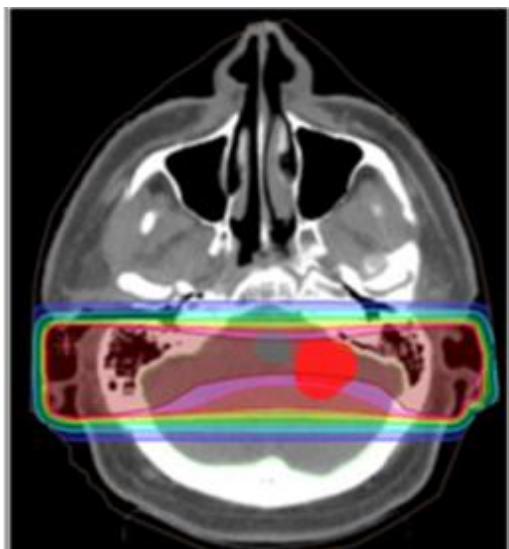
- **fSRT: Fraksjonert stereotactic radiotherapy**

- Linac-basert
- Høypresisjons-strålebehandling, men med konvensjonell fraksjonering
 - For stor tumor for å kunne gi hypofraksjonert behandling
 - eks meningeom i skallebasis, aggressive gliomer i vanskelige lokalisasjoner
- Men bruk av samme «**stereotaktisk teknikk**» som ved SRT
 - Egne stereotaksimasker
 - CT med 1 mm snitt
 - 3D-MR (stereotaksiprotokoll)
 - Avansert stråleplanlegging (bruk av mange felt / flere buer, ev BrainLab)
 - Helst behandling på 6DoF-strålebord
 - Daglig match på maskin, helst med CBCT

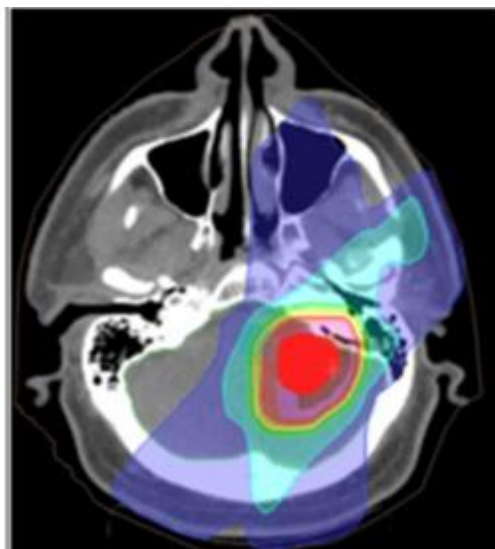


Konvensjonell fraksjonert strålebehandling

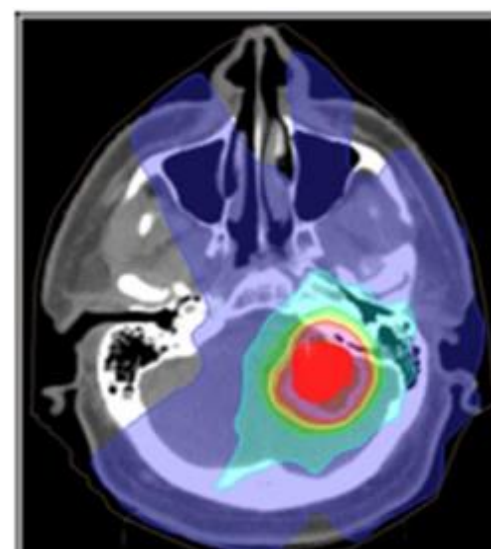
- Forskjellige feltoppsett og dosefordelinger



2D – enkelt feltoppsett
(to motgående felt)

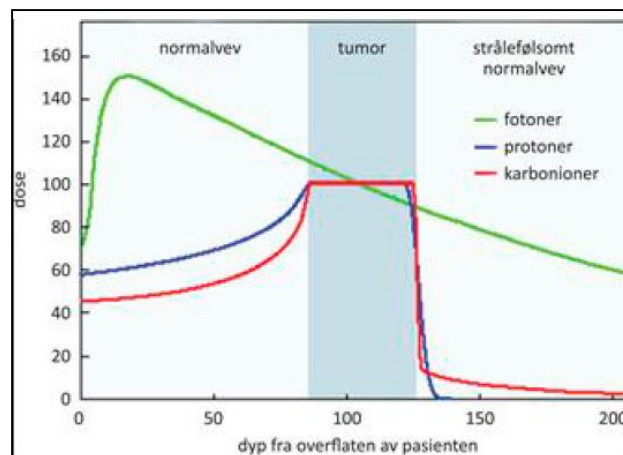


3D-CRT
(flerfeltsbehandling)

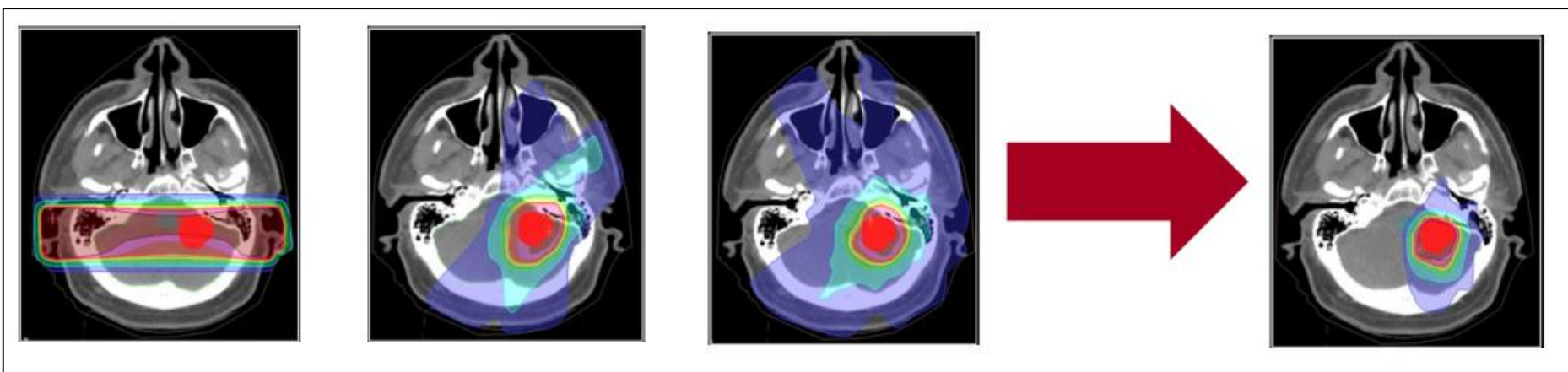


VMAT med avoidance-vinkel

Protonbestråling



- Det jobbes på nasjonalt plan med å etablere dette som tilbud i Norge
- Per i dag sendes aktuelle pasienter til utlandet, såkalt «Protonbro»



Norske handlingsprogram: CNS

- Under utarbeidelse
 - Generelt handlingsprogram
 - Høygradige gliomer
 - Lavgradige gliomer
 - Meningeomer
 - Hypofyseadenomer
 - Metastaser

- Egen stråleappendix...

Stråleappendix: Gliomer

1. Generelt

Ved strålebehandling av diffusegliomer er konvensjonell ekstern strålebehandling den mest brukte formen for strålebehandling. Protonbestråling gis kun unntaksvis. Behandlingen gis som fraksjonert behandling.

Strålebehandling vil alltid være en avveining, med ønske om å gi høyest mulig dose til målvolumet samtidig som doser til omkringliggende friskvevet holdes innenfor akseptable grenser.

Anbefalt tidspunkt for oppstart av strålebehandling er avhengig av diagnose / veksthastighet og målsetting med behandlingen. Etter operasjon for høygradige gliomer (og eventuell også lavgradige gliomer med klar behandlingsindikasjon) anbefales oppstart så snart som mulig - forutsatt at operasjonsarret er grodd (som regel innen 3-4 uker). Etter kun biopsi kan man som regel komme noe tidligere i gang (indisert kun ved høygradige gliomer), dog ikke tidligere enn 2 uker etter operasjon. Det er ikke vist tap av behandlingseffekt ved oppstart inntil 6 uker etter operasjon.

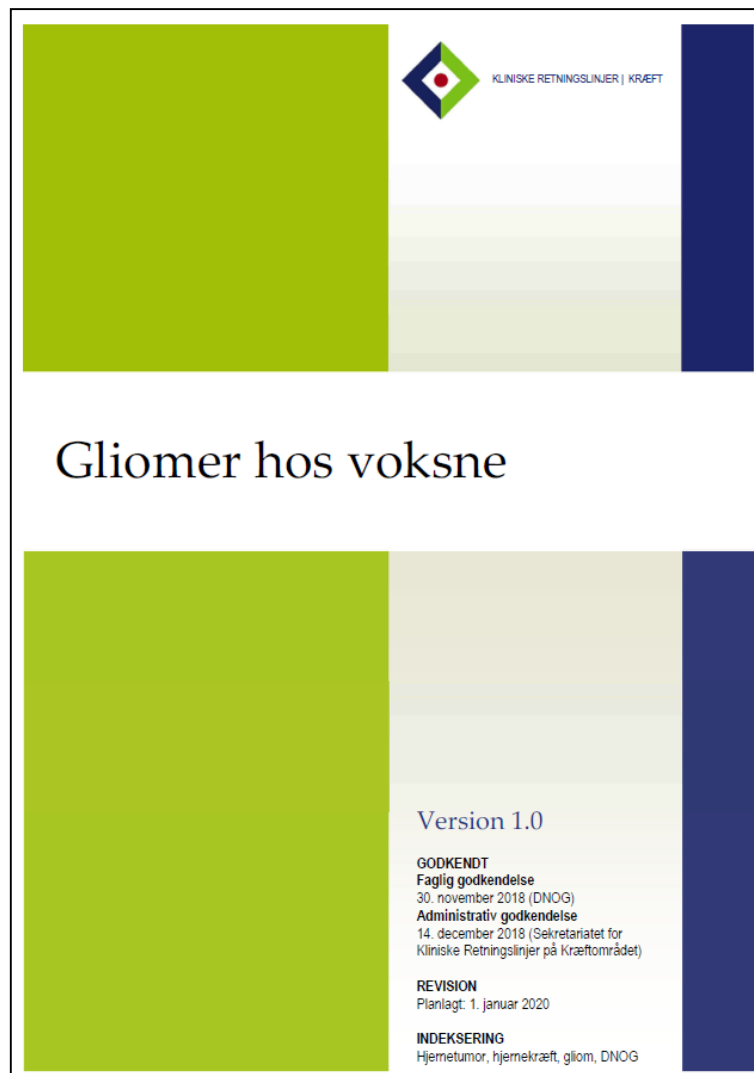
2. Forberedelse av strålebehandling

Det tas CT-doseplan med pasient i ryggeleie, immobilisert i 3-pkt-maske. 1-3 mm snittykkelse, fra vertex til nedre begrensning av C3. Tas rutinemessig uten kontrast, dog kan iv-kontrast gi tilleggsopplysninger. Preoperativ MR (T1 uten og med kontrast og T2, tatt som volumserie med tette snitt) og postoperativ MR (tatt innen 72 timer) bør co-registreres med doseplan-CT. Behov for ny MR for målvolumsinntegning vurderes i hvert tilfelle, spesielt aktuell hvis tilgjengelig MR er eldre enn 3-4 uker eller klinikken / biologien tilsier risiko for progresjon (kan ev erstattes med CT med i.v-kontrast). Behov for supplerende MR-spect og perfusjon for avgrensning av makroskopisk tumor vurderes individuelt.

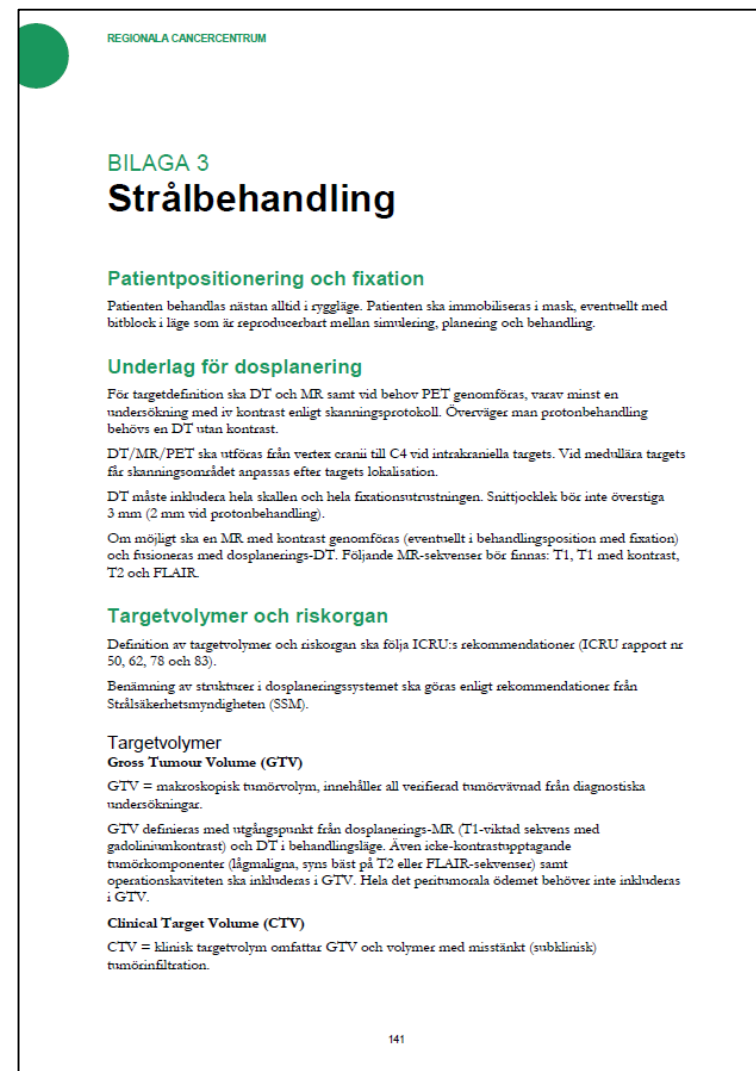
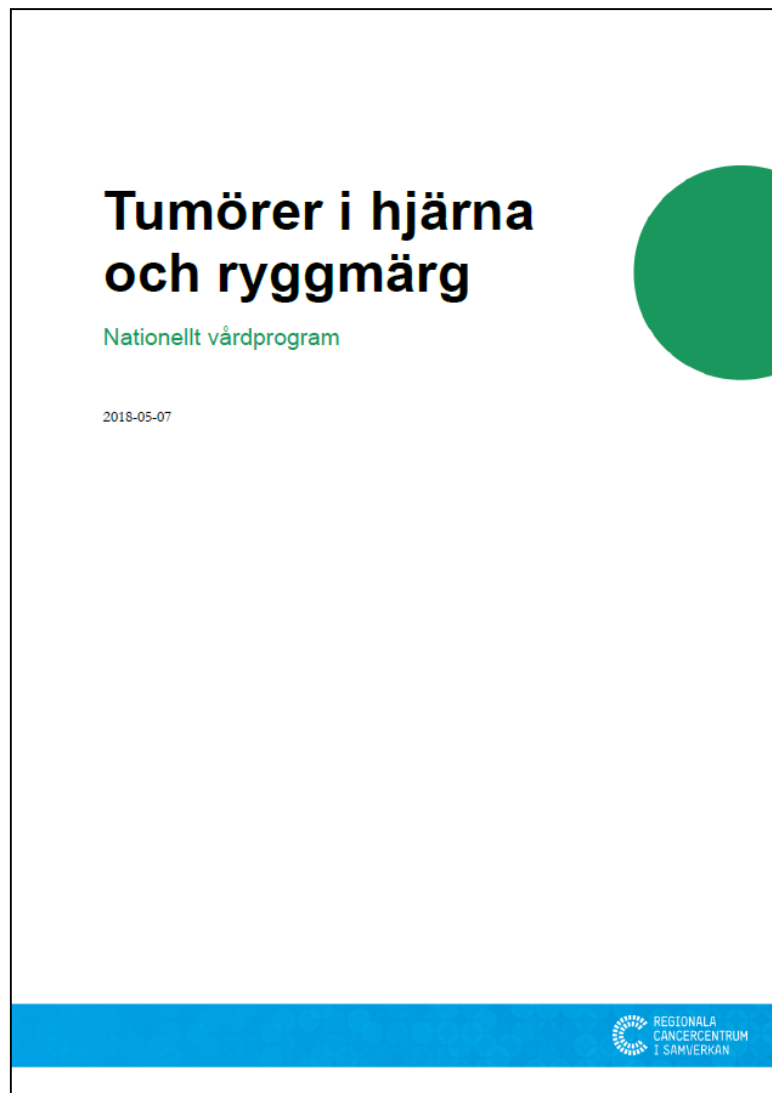
3. Totaldose og fraksjonering

For valg av fraksjonering henvises til de respektive handlingsprogrammer. Kort oppsummert gjelder følgende:

I påvente: Danske retningslinjer...



Svenske retningslinjer



Standardbehandling GBM: Stupp-regime

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma

Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D., Michael Weller, M.D., Barbara Fisher, M.D., Martin J.B. Taphoorn, M.D., Karl Belanger, M.D., Alba A. Brandes, M.D., Christine Marosi, M.D., Ulrich Bogdahn, M.D., Jürgen Curschmann, M.D., Robert C. Janzer, M.D., Samuel K. Ludwin, M.D., Thierry Gorlia, M.Sc., Anouk Allgeier, Ph.D., Denis Lacombe, M.D., J. Gregory Cairncross, M.D., Elizabeth Eisenhauer, M.D., and René O. Mirimanoff, M.D., for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*

ABSTRACT

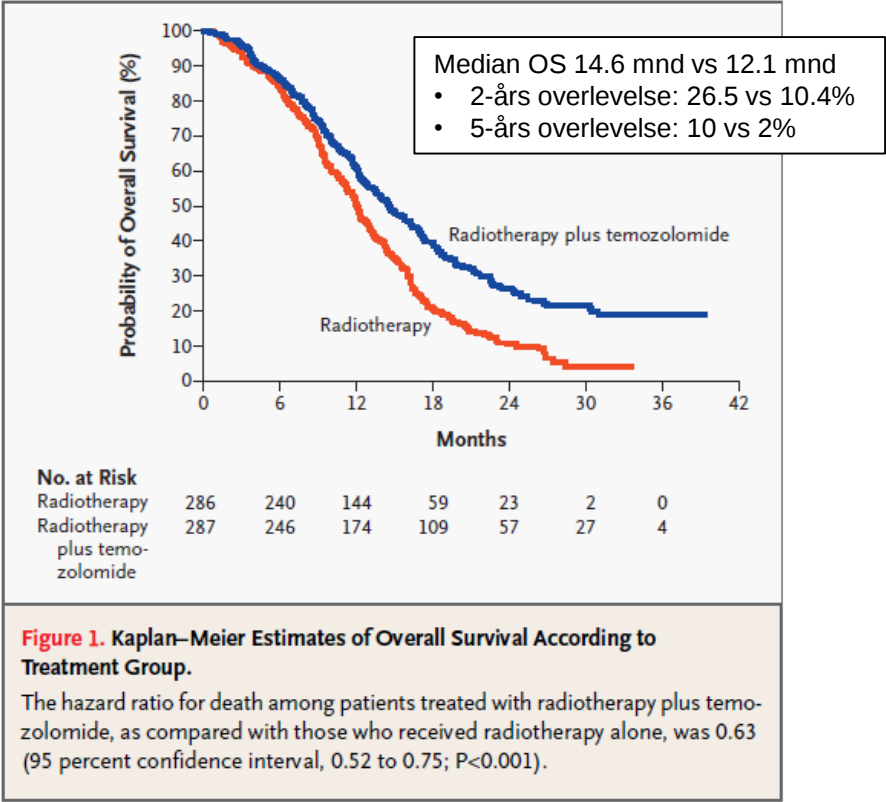
BACKGROUND
Glioblastoma, the most common primary brain tumor in adults, is usually rapidly fatal. The current standard of care for newly diagnosed glioblastoma is surgical resection to the extent feasible, followed by adjuvant radiotherapy. In this trial we compared radiotherapy alone with radiotherapy plus temozolomide, given concomitantly with and after radiotherapy, in terms of efficacy and safety.

METHODS
Patients with newly diagnosed, histologically confirmed glioblastoma were randomly assigned to receive radiotherapy alone (fractionated focal irradiation in daily fractions of 2 Gy given 5 days per week for 6 weeks, for a total of 60 Gy) or radiotherapy plus continuous daily temozolomide (75 mg per square meter of body-surface area per day, 7 days per week from the first to the last day of radiotherapy), followed by six cycles of adjuvant temozolomide (150 to 200 mg per square meter for 5 days during each 28-day cycle). The primary end point was overall survival.

RESULTS
A total of 573 patients from 85 centers underwent randomization. The median age was 56 years, and 84 percent of patients had undergone debulking surgery. At a median follow-up of 28 months, the median survival was 14.6 months with radiotherapy plus temozolomide and 12.1 months with radiotherapy alone. The unadjusted hazard ratio for death in the radiotherapy-plus-temozolomide group was 0.63 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.75; $P < 0.001$ by the log-rank test). The two-year survival rate was 26.5 percent with radiotherapy plus temozolomide and 10.4 percent with radiotherapy alone. Concomitant treatment with radiotherapy plus temozolomide resulted in grade 3 or 4 hematologic toxic effects in 7 percent of patients.

CONCLUSIONS
The addition of temozolomide to radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma resulted in a clinically meaningful and statistically significant survival benefit with minimal additional toxicity.

- Alder 18-70 år (median 56 år)
- Kun WHO grad IV
- WHO PS 0-2



- Økt overlevelse
- Temozolomid tolereres godt
- Lite bivirkninger: Grad 3-4 toksisitet 7%

GBM: Alternativer til standardbehandling

- Vurderes ved dårlig allmenntilstand og / eller alder > 70 år
- Forskjellige former for hypofraksjonering, mange alternativer, ingen gullstandard
 - 2.67 Gy x 15 +/- Temodal konkomitant og ev adjuvant (spreke eldre > 70 år)
 - 3 Gy x 10-13
 - 3.4 Gy x 10 (brukt i "Eldrestudien")
 - 5 Gy x 5
- Bare kjemoterapi (særlig aktuell hos MGMT-metylerte pasienter)
- Bare best supportive care med steroider, antiemetika...

Praktisk stråleplanlegging

MR-cerebrum for inntegning av målvolum

- Postoperativ MR skal tas innen 72 timer !
 -før det tilkommer behandlingsrelatert / postoperativ kontrastopptak
- Sjekk at du har det du trenger
 - Pre- og post-OP-MR
 - Behov for ny MR for planlegging?
 - Ved lang tid til oppstart (>4 uker)
 - Ved rask progresjon
 - Alternativ: CT med "tumorkontrast"

Valg av MR-undersøkelser og -sekvenser

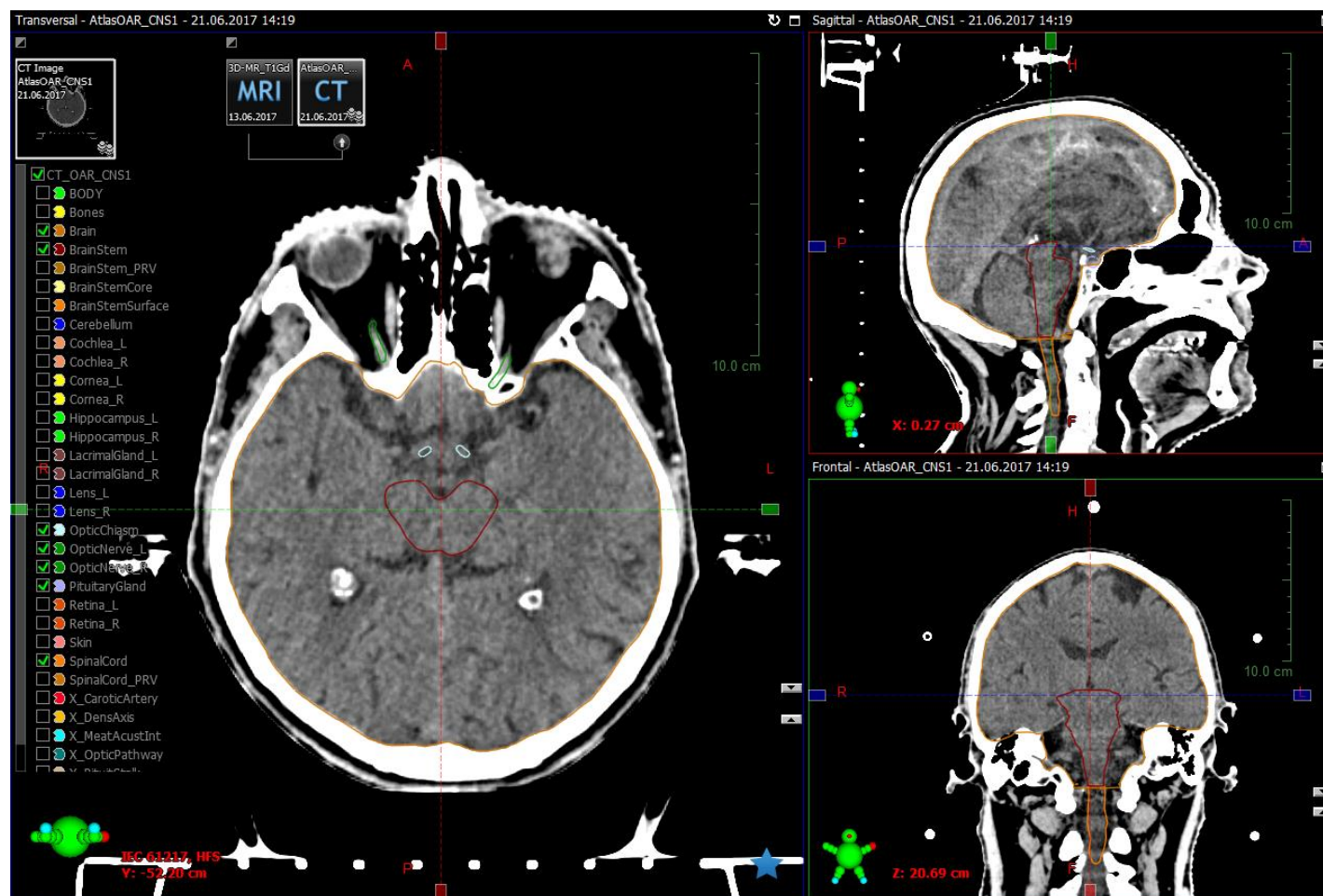
- MR-opptak
 - T1-vektete MR-sekvenser uten og med kontrast
 - T2 / FLAIR
 - Ev diffusjon, perfusjon og MR-spect (utvidet tumorprotokoll)
- Helst 3D-opptak (med tynne snitt), gir best framstilling i alle 3 plan
- Leie: Mest mulig lik planleggings-CT

CT-opptak

- Det anbefales at CT for doseplanlegging tas med 1-2 mm snitt
 - Mest mulig datainformasjon
 - Gjelder spesielt ved stereotaktisk strålebehandling og / eller strålebehandling til høye doser
- Behov for dedikert stereotaksimaske?
- Behov for iv-kontrast?

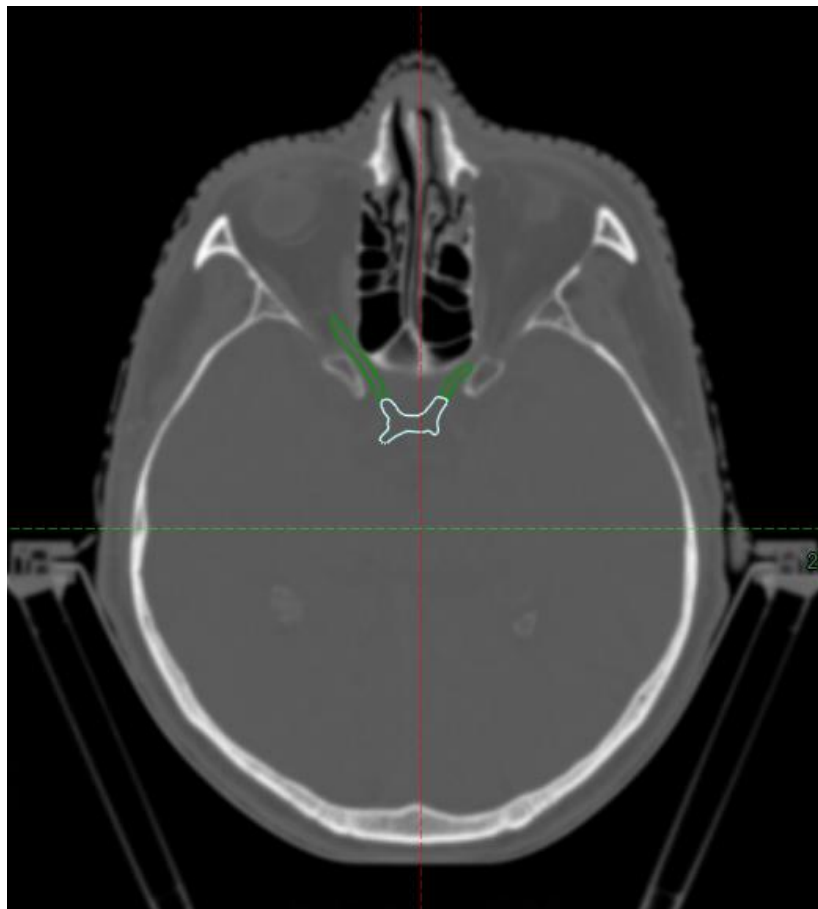
Valg av WW/WL: Brain window

- Soft brain window: WW/WL: 120/40 (tilsvarer -20 til +100)
- Soft tissue window: WW/WL: 350/50 (tilsvarer -125 til +225)

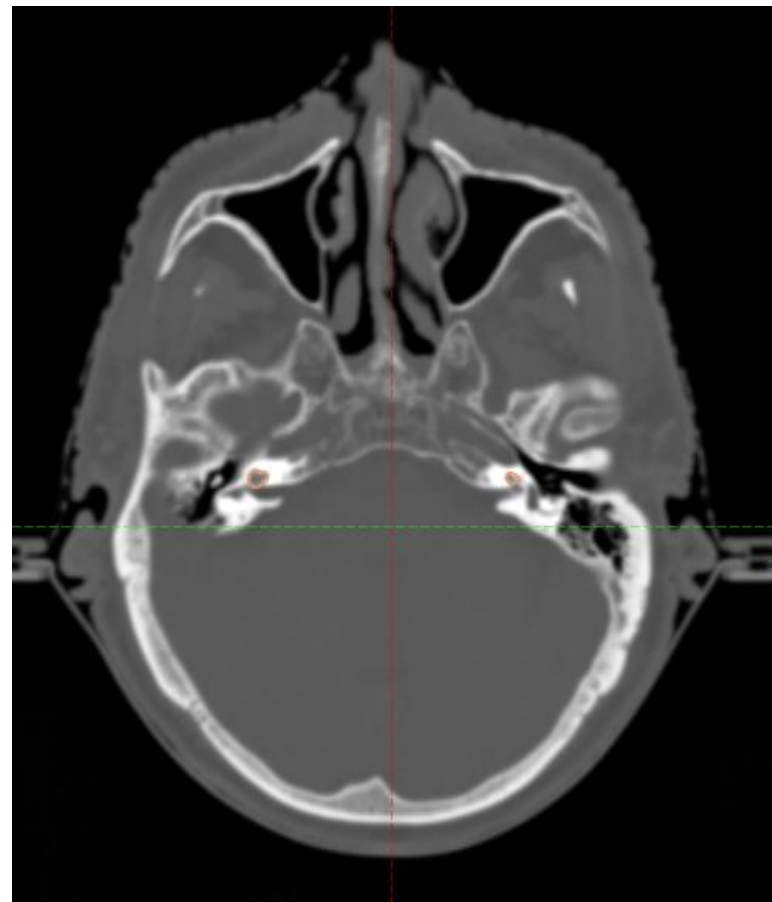


Valg av WW/WL: Bone window

- Bone window: WW/WL: 1500/120 (tilsvarer -1100 til + 1900)



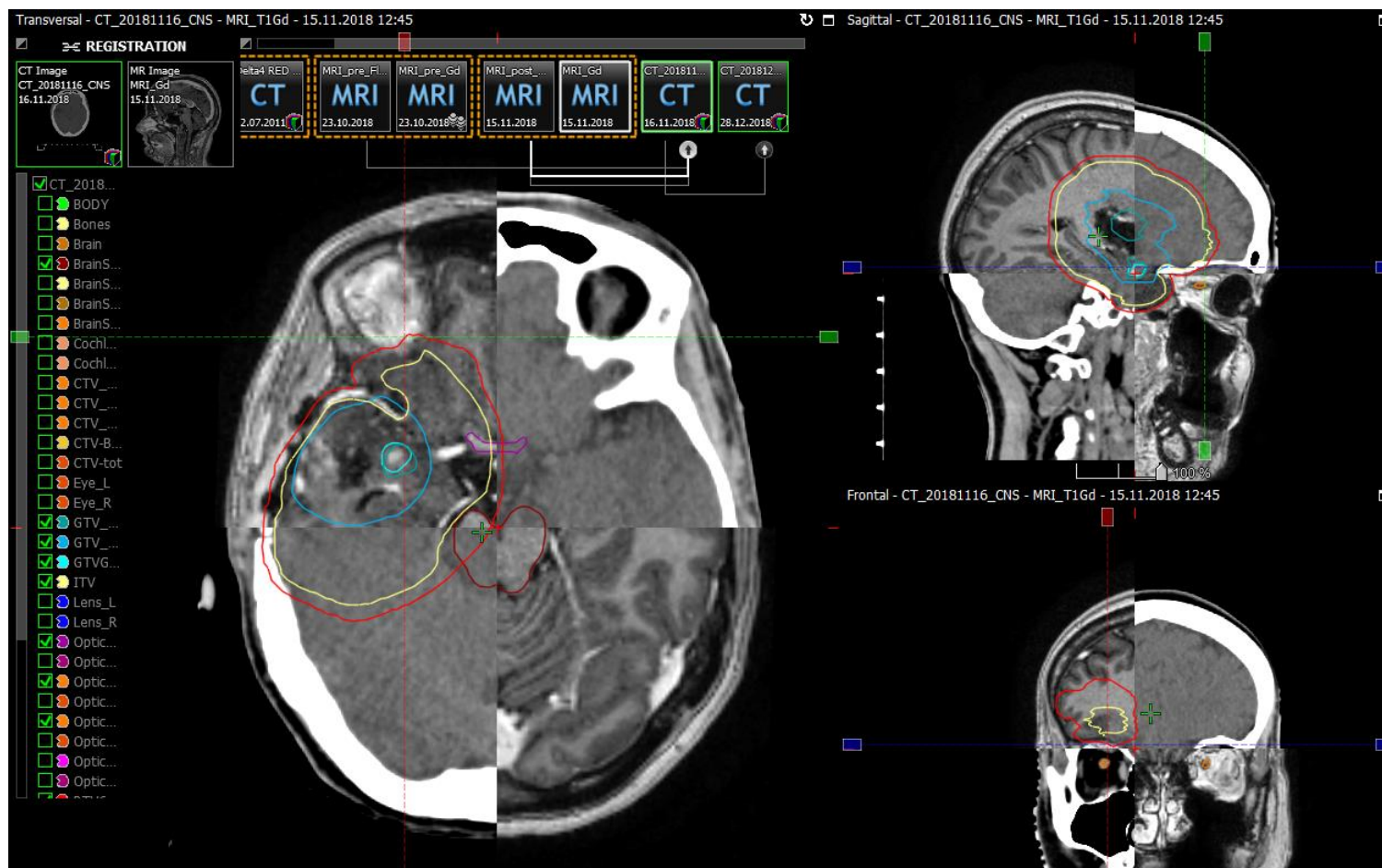
OpticNerve



Cochlea

CT-MR: Co-registrering

- Co-registrering må alltid sjekkes, ha fokus på anatomiske landemerker som
 - Generer gjerne **Bone** og **Brain** først – gjør det lettere å sjekke matchresultatet



CT-MR: Co-registreing

- Sjekk
 - Duraoverflate: Se etter falx cerebri / tentorium cerebelli
 - Ventrikkelsystem: Se etter plexus coroideus (ofte delvis forkalket på CT)
 - Skjelettanatomi: Bruk benvindu, se etter sella / klivus
- Vær oppmerksom på ev masseeffekt
 - Midtlinjeskift som kan «flytte» på målvolum (tumor) og risikoorganer
- Vær oppmerksomt på at pasienten kan ha flyttet seg mellom MR-sekvensene
 - Bruker man en MR-sekvens til å fin-tegne et risikoorgan bør man sikre at co-registreringen med den aktuelle MR-sekvensen er god
 - Vurder behov for å fin-matche den aktuelle sekvensen du bruker til inntegning

Målvoluminntegning ved høygradige Gliomer

- Internasjonalt to tradisjoner: RTOG (2-phase) og EORTC (1-phase)

TABLE III Guidelines (radiotherapy details) from the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) for the treatment of glioblastoma multiforme

Guideline			
RTOG (from RTOG 97-10 ⁶)		EORTC (from EORTC 22981/22961 ⁵)	
<i>Phase 1 of 2</i>		<i>Phase 1 of 1</i>	
Treatment volume	Contrasting enhancing lesion, plus peritumoural edema, plus 2-cm margin to PTV	Treatment volume	Contrast enhancing lesion (GTV), plus 2-cm (or 3-cm) to CTV
Treatment dose	46 Gy in 2.0-Gy fractions	Treatment dose	50–60 Gy in 1.8-Gy to 2.0-Gy fractions
<i>Phase 2 of 2</i>			
Treatment volume	Contrast enhancing lesion (preoperative MR imaging), plus 2.5-cm margin to PTV		
Treatment dose	14 Gy boost in 2.0-Gy fractions		

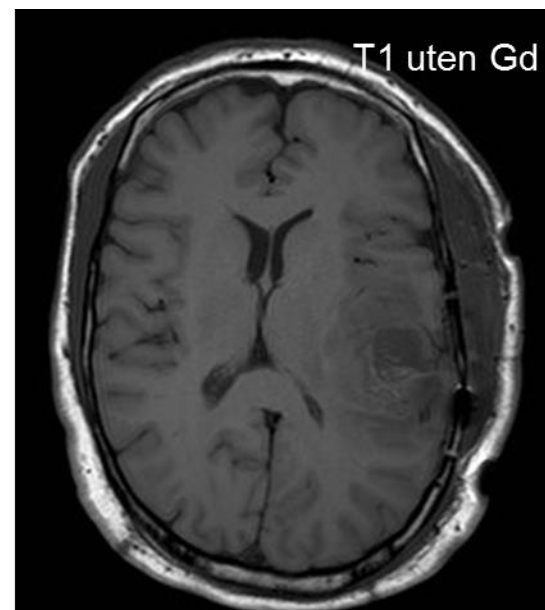
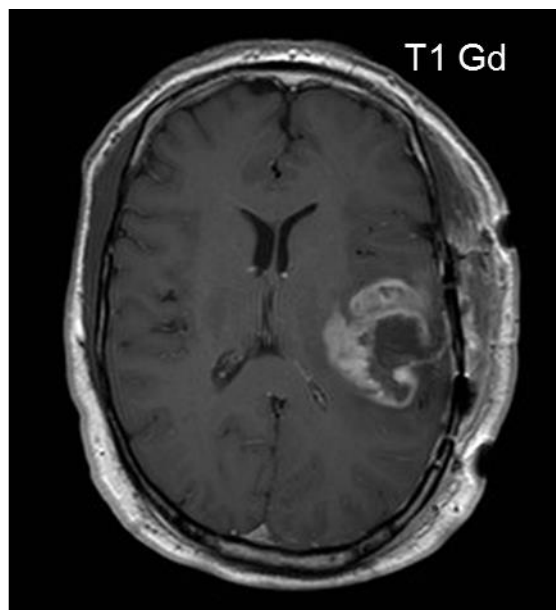
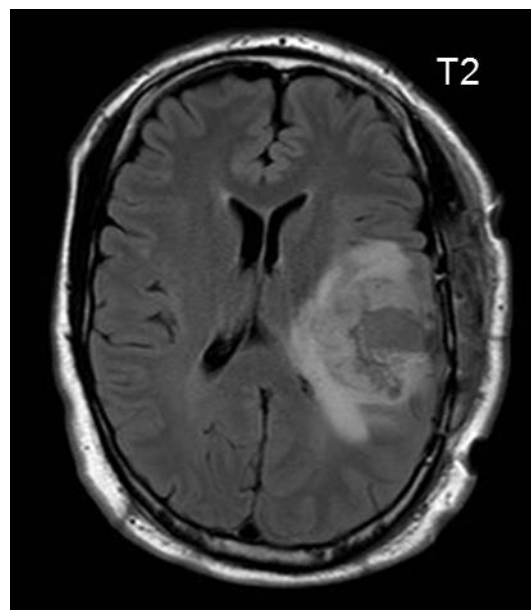
PTV = planning target volume; GTV = gross tumour volume; CTV = clinical target volume; MR = magnetic resonance.

Målvolum: GTV

- **Gross Tumour Volume:** Makroskopisk tumorvolum, inneholder
 - Kontrastladende (definert på T1-MR med kontrast)
 - Ikke-kontrastladende / lavattenuerende tumorkomponenter inkluderes i GTV
 - Peritumoral ødem inkluderes ikke rutinemessig (individuell vurdering)
 - Vanskelig- ved tvil konsulter nevradiolog
 - Gjenstående tumorrester og ev tilkommen tumorvekst
 - I tillegg skal hele operasjonskavitet inkluderes i GTV
- Det er viktig å ta hensyn til eventuell endret anatomi pga endret ødemutbredelse eller tumorreseksjon
- Det anbefales tydelig benevning av de forskjellige GTV
 - GTV_preop / GTV_postop etc.

De vanskelige spørsmålene...

- Hva er GTV / hva betyr ”synlig tumor”?
 - Hvilke MR-sekvenser fremstiller hva? Tumorødem – vasogent ødem?
 - T1 Gd
 - T1 uten kontrast
 - T2 og / eller Flair
- Snakk med nevreradiolog

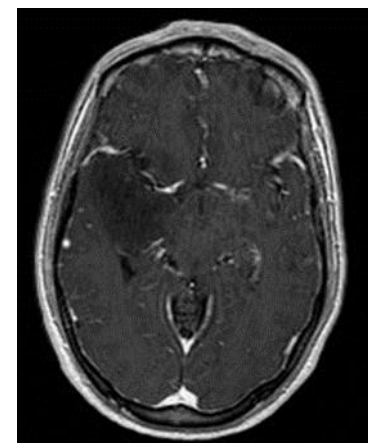
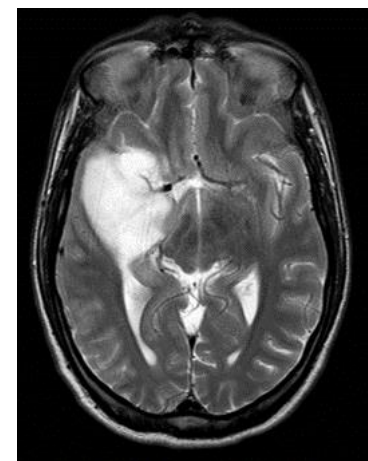


Målvolum ved grad III / delvis kontrastladende tumor

1.1.5.2 High-Grade Gliomas WHO III

Describing target volume delineation for WHO grade III gliomas, Whitfield et al. (2014) mentioned two radiological patterns of such tumours:

1. WHO grade III gliomas that have the radiological characteristics of GBM. These might best be treated based on T1-MRI with gadolinium (see Sect. 5.3).
2. WHO grade III gliomas with low or lack of contrast enhancement on T1-MRI. In these tumours, the GTV should encompass the Gd-T1-MRI plus the hyperintensity area on T2/FLAIR. The CTV should include the GTV plus 1.0–1.5 cm.



Hva tegner vi som "GTV"?

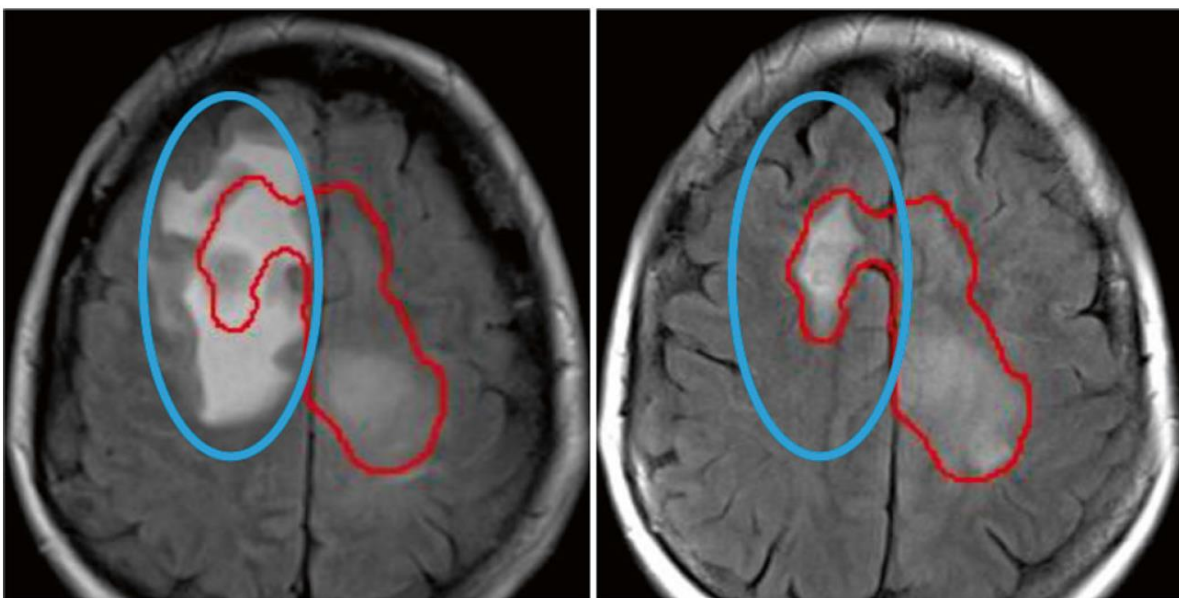
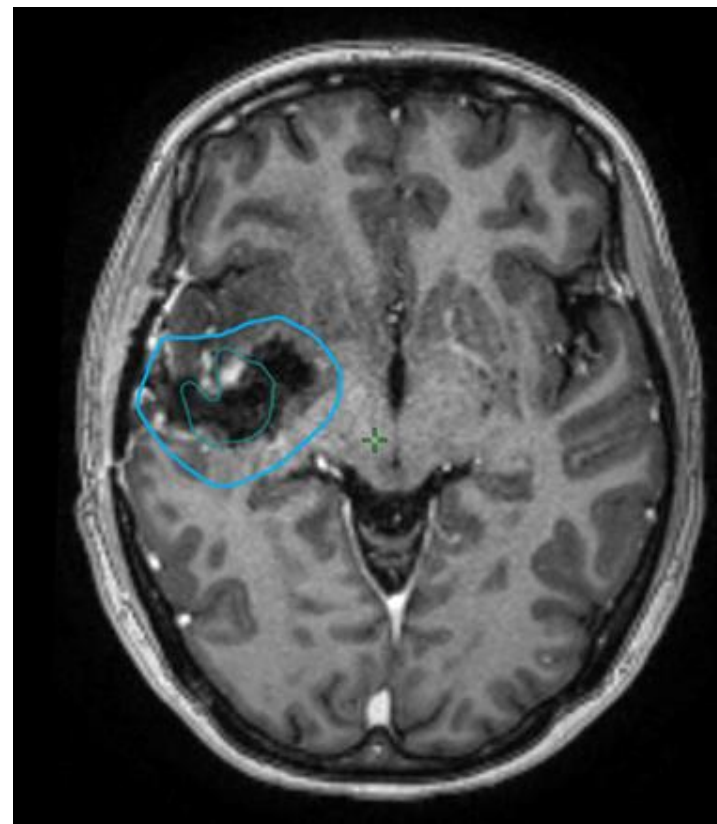


Fig.7 Reduction in FLAIR changes in 3 weeks in a patient with multifocal GBM. The entirety of the initial FLAIR abnormalities (*blue*) was not covered in the GTV1 (*red*) because they improved with steroid therapy alone

- Vanskelig! Må vurderes fra pasient til pasient!
 - Vasogent ødem avhengig av steroidbruk
- Prøv å skille tumorødem fra vasogent ødem ved å sammenligne
 - T1 uten kontrast
 - T1 med kontrast
 - T2 og / eller T2-Flair

Flere vanskelige spørsmål...

- Reseksjonskavitet – ikke alltid så lett å definere
- Viktig (men ofte vanskelig) å skille mellom reell resttumor og kun postoperative forandringer



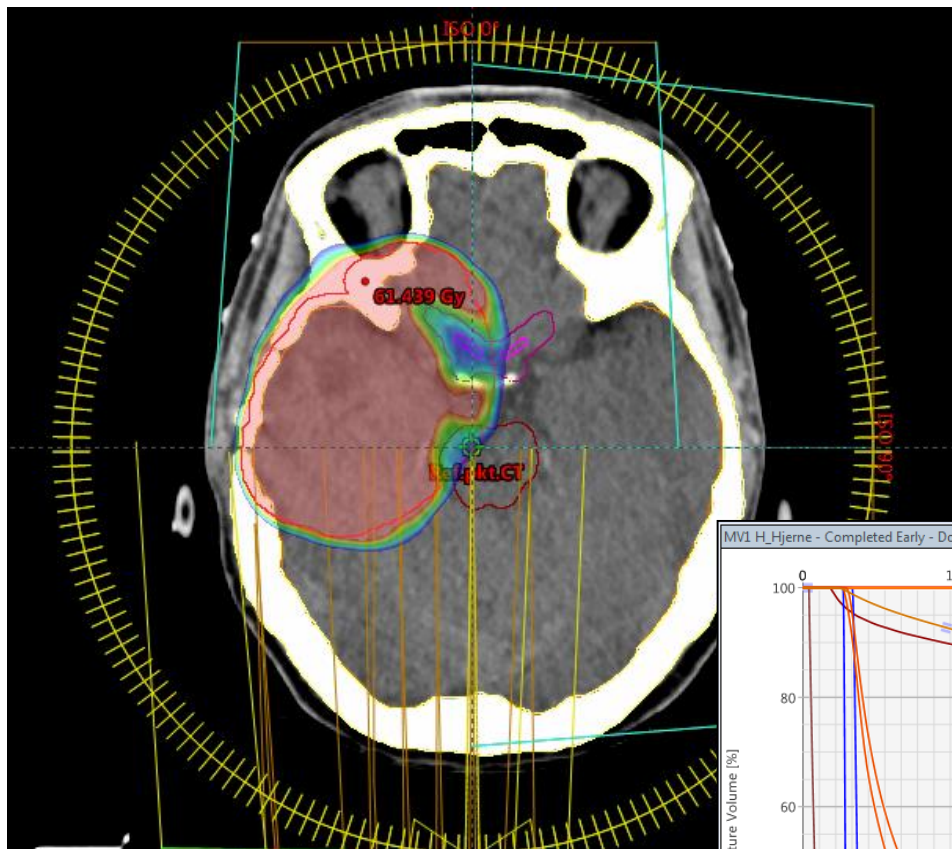
Målvolum: CTV

- **Clinical Target Volume**
 - Omfatter GTV og området for mistenkt (subklinisk) tumorinfiltrasjon
 - Området med høy tetthet av gliomceller
 - Genereres som isotropisk margin til GTV
 - Marginbredde avhengig av
 - Diagnose
 - Grad av kontrastopptak
 - Utbredelse av T2/FLAIR-forandringer
- Denne marginen er ikke absolutt, må vurderes og tilpasses individuelt (skjønn!)
 - Beskjæres i forhold til naturlige barrierer (obs tenk 3D)
 - ...forutsatt tumor ikke følger *white matter tracts* som går inn i disse regioner

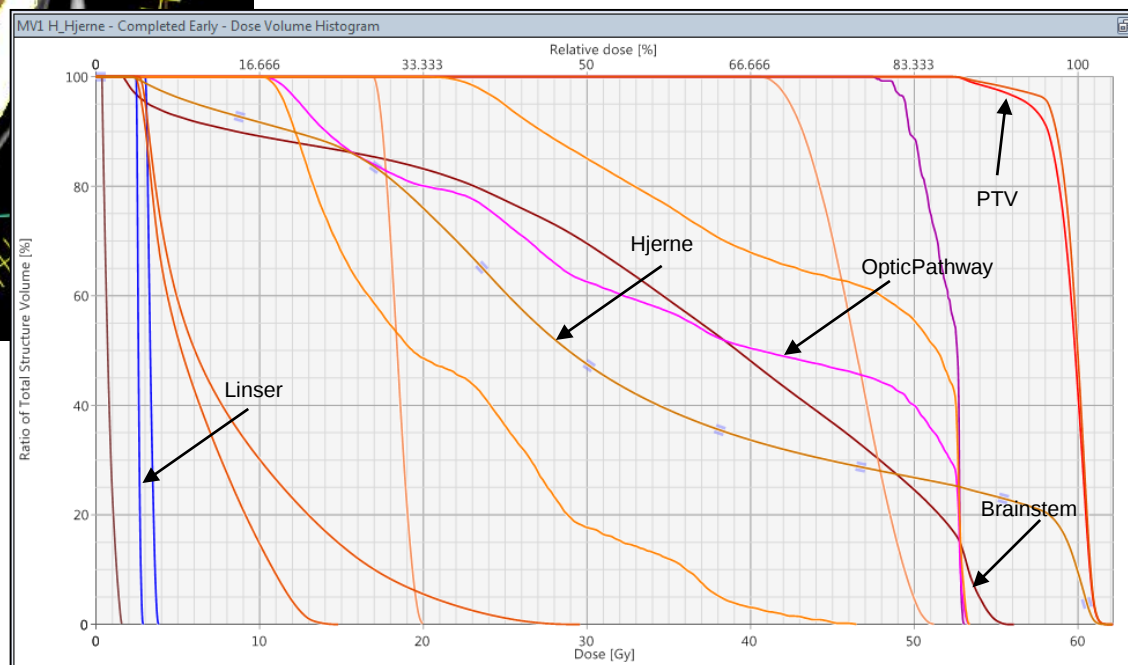
ITV og PTV

- **Internal Target Volume:** $ITV=CTV$ (ingen intern bevegelse)
- **Planning Target Volume (PTV):** Geometrisk margin (setup margin)
 - Skal sikre at CTV/ITV får den forskrevne stråledosen
 - Bestemmes lokalt av hvert enkelt senter
 - Avhengig av fiksering, behandlingsteknikk, posisjonskontroll under behandlingen
 - Som regel 2-5 mm

Avansert stråleplanlegging



- Ønskelig med **inhomogenitet**
 - Variabel dose: 60 Gy og 54 Gy
- Mulig ved hjelp av IMRT / VMAT
- Invers planlegging



Dose-volum-histogram (DVH)

Avansert planlegging: Balanse mellom målvolum og risikoorganer

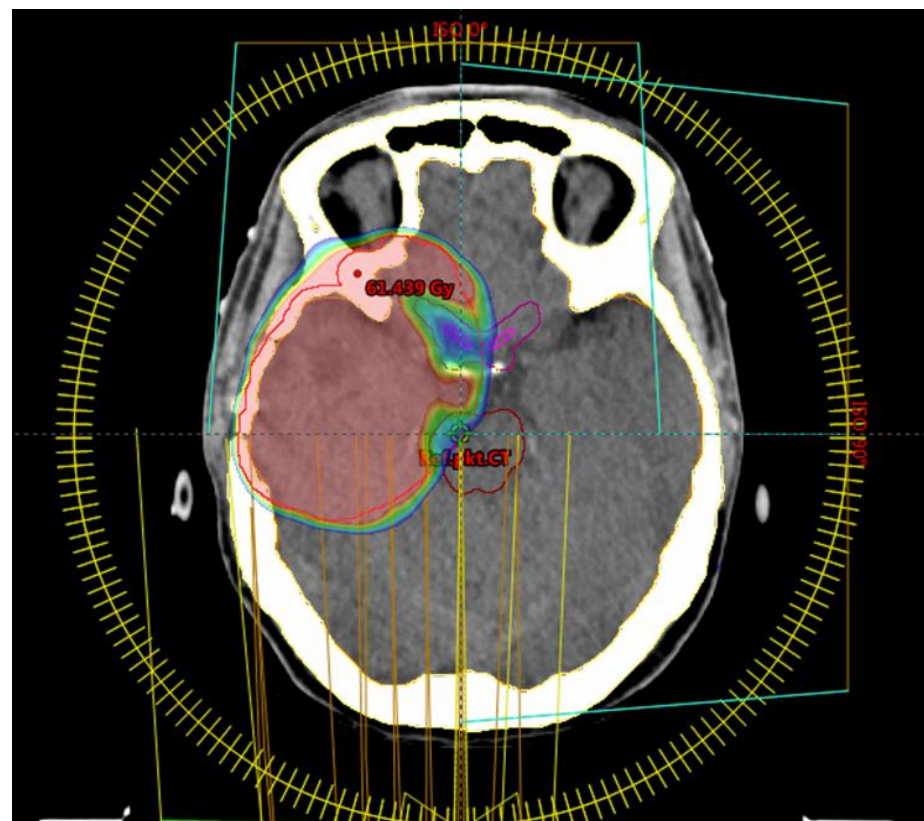
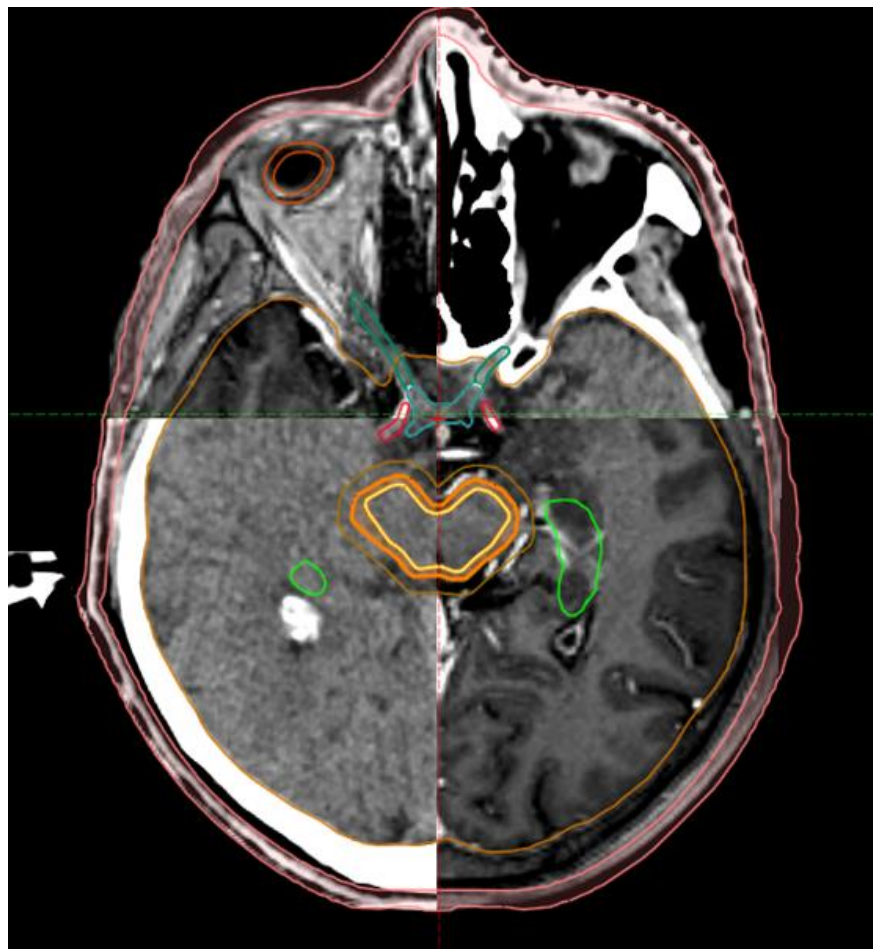
- IMRT / VMAT kan hjelpe å skreddersy dosefordelingen
 - Høyest mulig dose til målvolum
 - Dose til tumor må veies mot **uakseptabel skade** på normalvev

➤ En må være på vakt!



Balanse mellom målvolum og risikoorganer

- Trygg behandling forutsetter nøyaktig inntegning av risikoorganer



Nylig publisert «consensus-based atlas»

Radiotherapy and Oncology xxx (2018) xxx–xxx

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

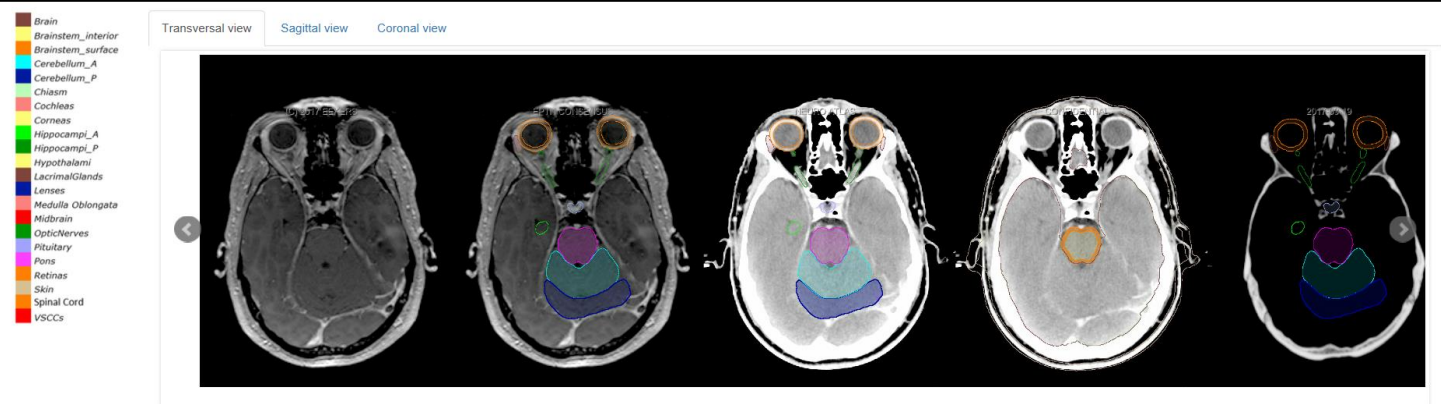
Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Original article

The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology

Daniëlle BP Eekers^a,
Valentin Calugaru^{g,h},
Petra Witt Nyströmⁱ,
Laurette Renard^p, Be
Gillian A. Whitfield^t
“European Particle T

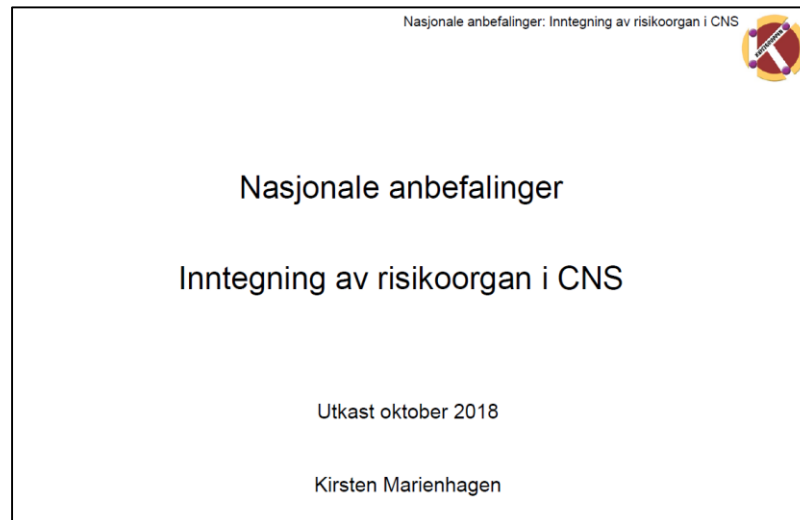
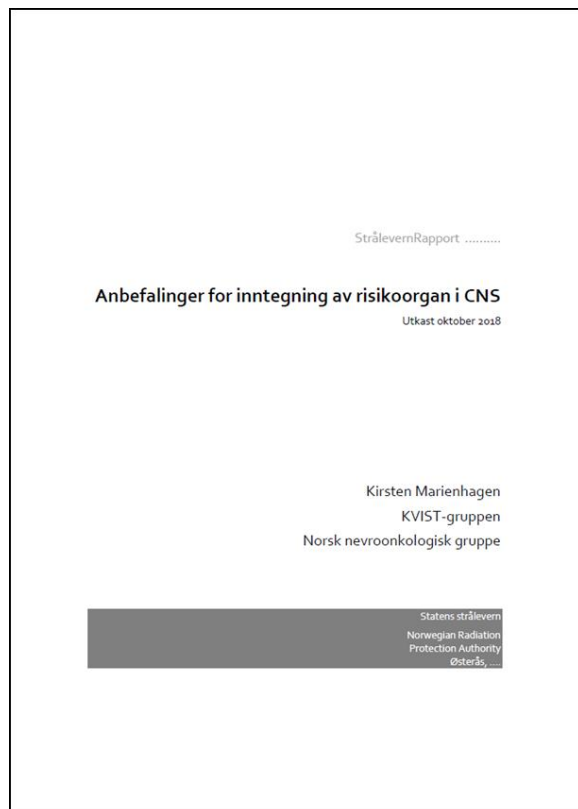


- Med [link til inntegningsatlas](#)
 - Dårlig funksjonalitet, mangler spesifikk forklaring

Pågående prosjekt i regi av KVIST / Strålevernet

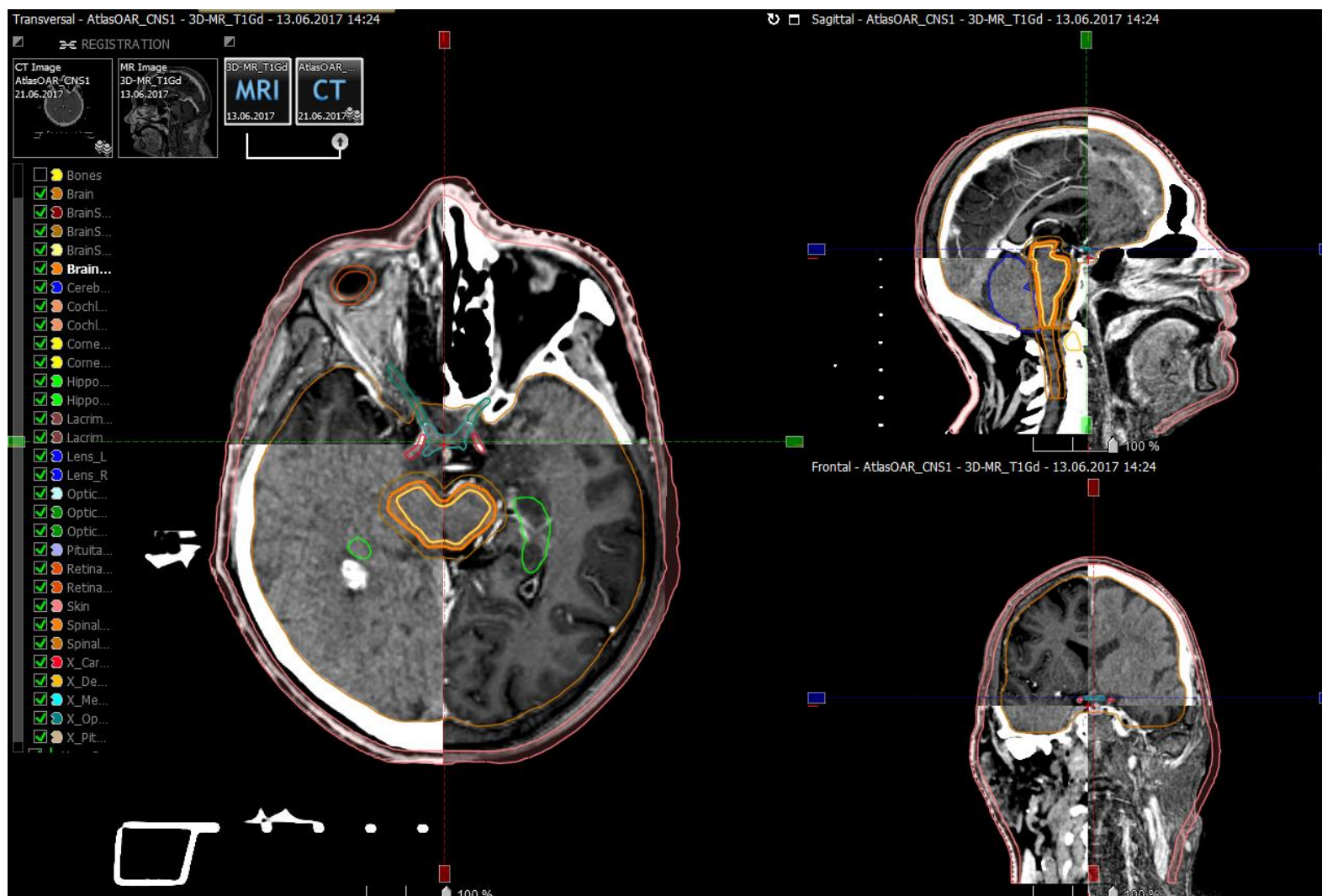
Nasjonale anbefalinger: Inntegning av risikoorgan i CNS

- «Strålevernrapport» og «Inntegningsveiledning»

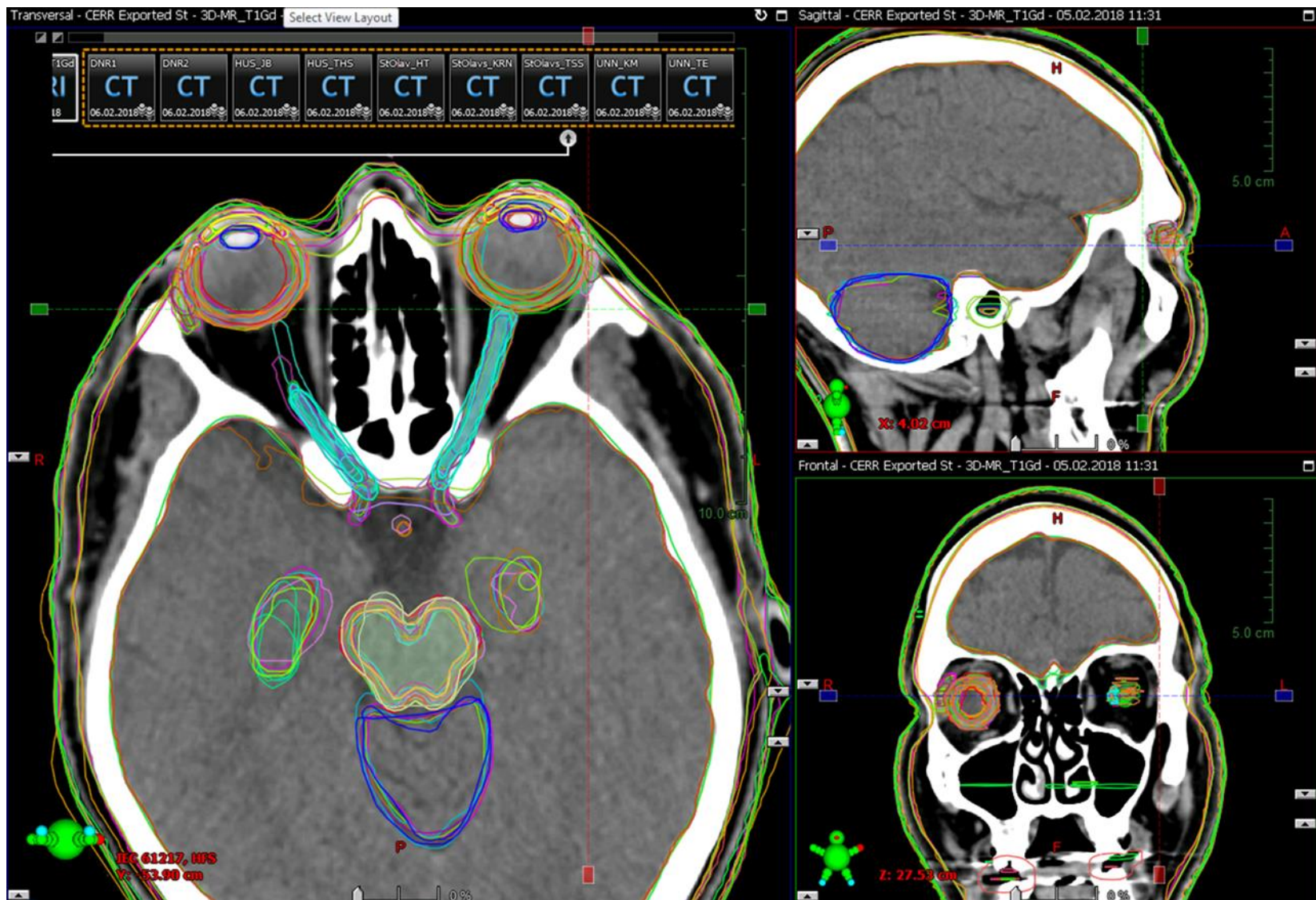


- Inntegningsatlas (CT med 1 mm snitt, MR for matching)

Inntegningsatlas



Testcase



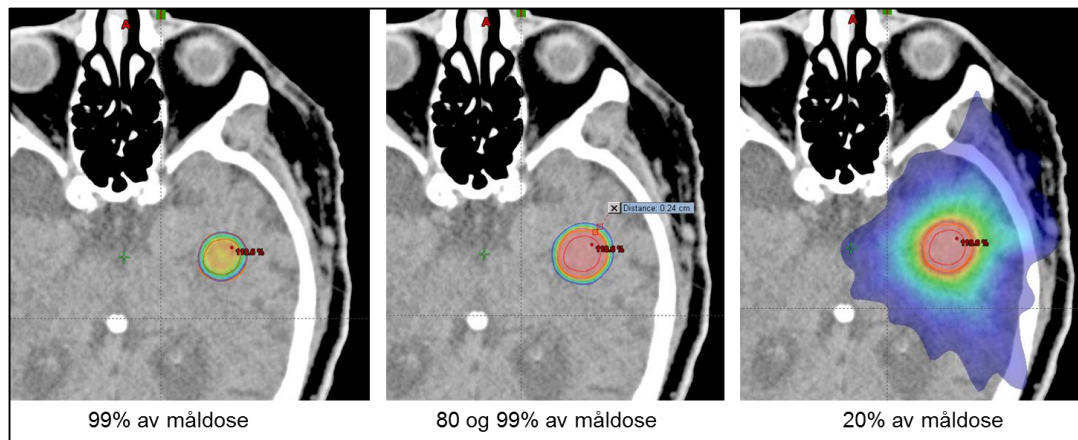
Hvilke risikoorganer skal tegnes når?

- Må vurderes individuelt, avhengig av
 - Diagnose, behandlingsintensjon, fraksjonering og totaldose
 - Behandlingsteknikk og spesifikke krav ved eventuell deltakelse i studier

☒		Brain
☒		BrainStem
☒		BrainStemCore
☒		BrainStemSurface
☒		Cerebellum
☒		Cochlea_L
☒		Cochlea_R
☒		Cornea_L
☒		Cornea_R
☒		Hippocampus_L
☒		Hippocampus_R
☒		LacrimalGland_L
☒		LacrimalGland_R
☒		Lens_L
☒		Lens_R
☒		OpticChiasm
☒		OpticNerve_L
☒		OpticNerve_R
☒		PituitaryGland
☒		Retina_L
☒		Retina_R
☒		Skin
☒		SpinalCord

Risikoorganer ved hjernestereotaksi

- Ved hjernestereotaksi anbefales at man alltid tegner «minimumkrav» (?)
 - Hvilke risikoorgan som bør tegnes ellers vurderes i ut fra metastasens lokalisasjon



Målvolum	Stereotaksi
Brain	x
BrainStem	x
BrainStemInterior	(x)
BrainStemSurface	(x)
Cerebellum	(x)
Cochlea	x
Cornea	(x)
Hippocampus	(x)
LacrimalGland	
Lens	x
OpticChiasm	x
OpticNerve	x
PituitaryGland	(x)
Retina	x
Skin	x
SpinalCord	x
Hypothalamus	



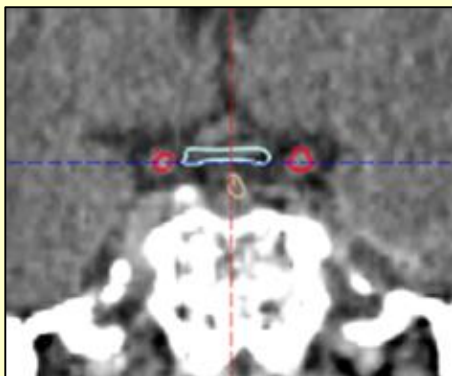
Inntegningsveiledning: OpticNerve

- Forløp gjennom canalis opticus: Lettest å lokalisere ved hjelp av CT-bone window
- Intrakraniell delen av n. opticus: Best synlig på T1-vektet MR (obs – fortutsetter optimal match)

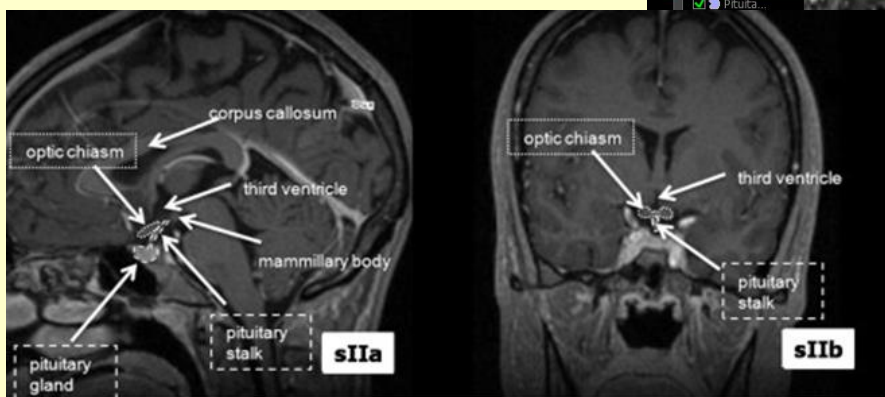
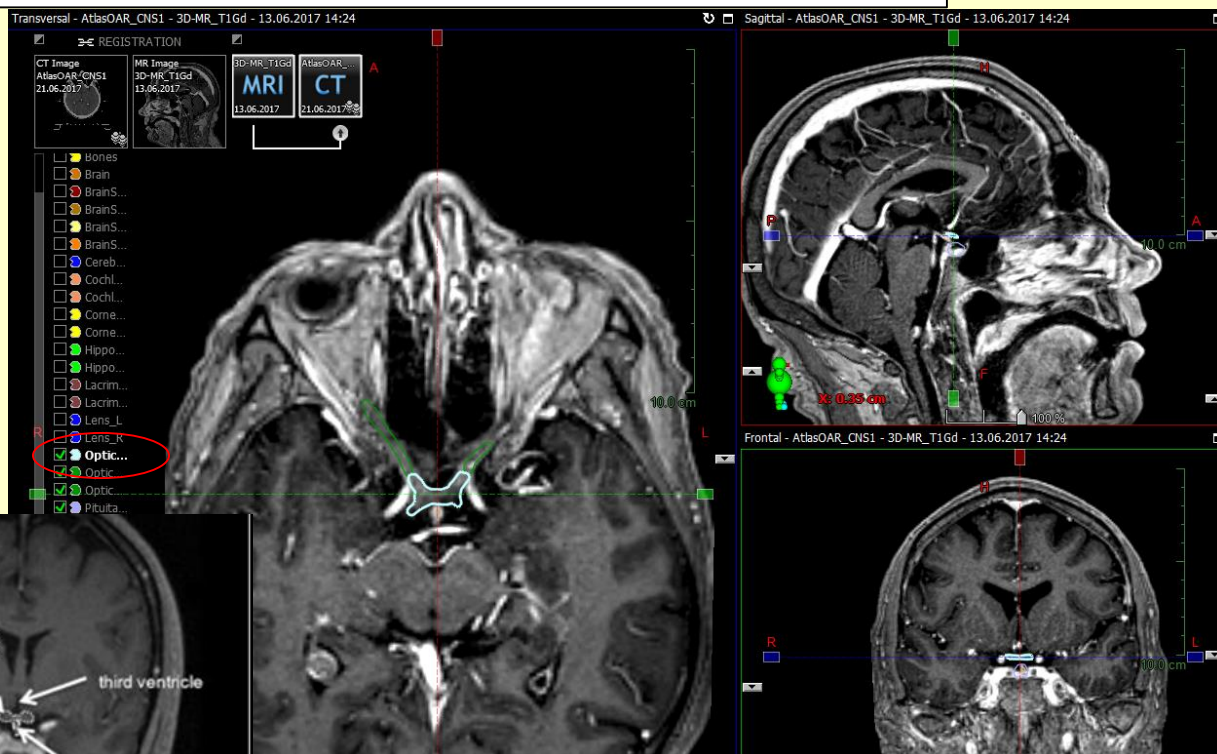


Inntegningsveiledning: OpticChiasm

- Sommerfugl-lignende struktur (14 mm transversal, 8 mm anterior-posterior) lokalisert ca 1 cm kranialt for hypofysegruppen og rett anterior for hypofysestilken, rett medial for a. carotis interna (tegnes ikke som en strek som i Soccianti sine anbefalinger, men som en H slik som EPTN anbefaler)
- Overgang til n. opticus ventral og tractus opticus dorsalt
- **Obs:** Formen er avhengig av snittføringen



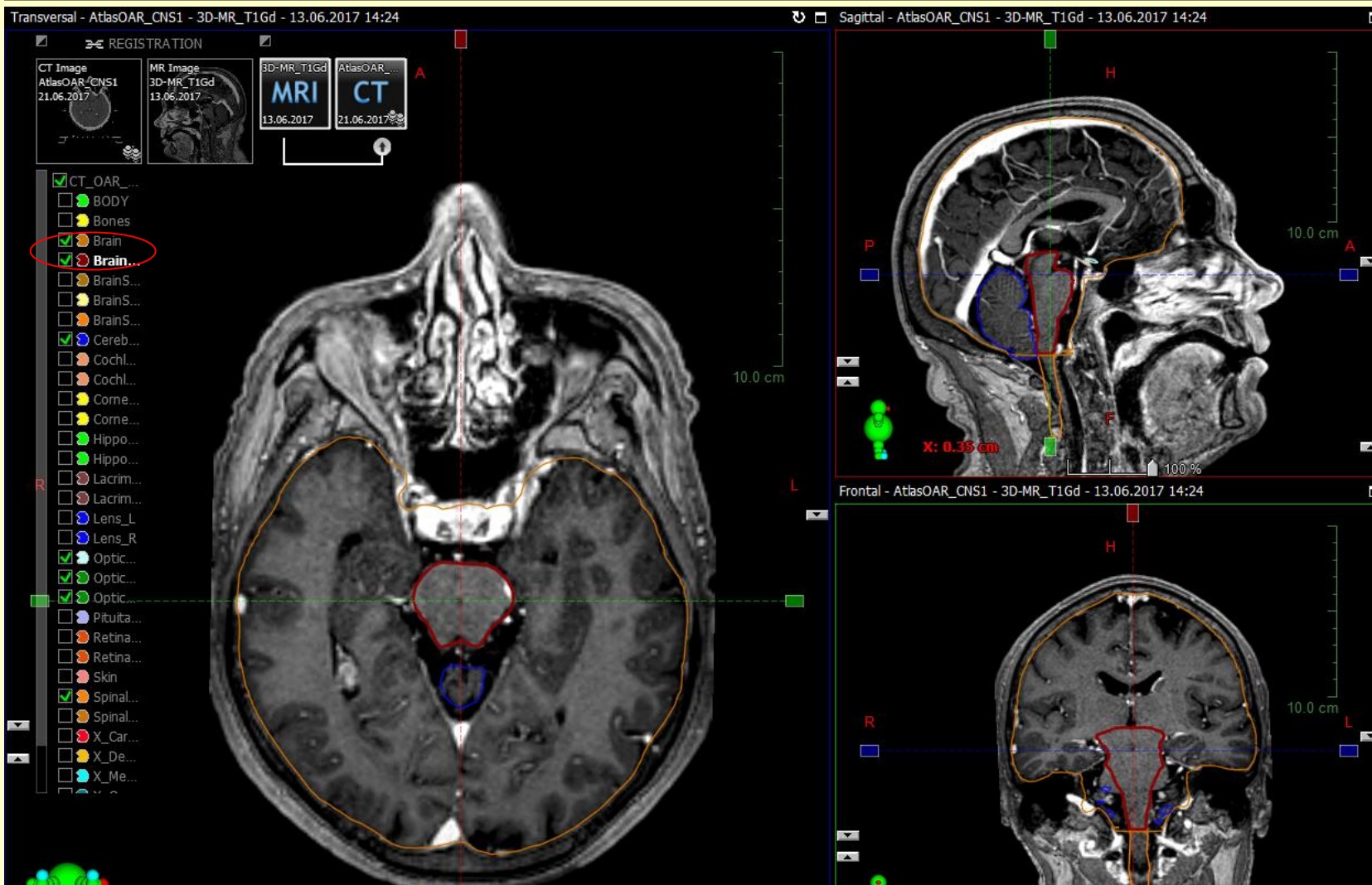
- Oftest lettest å identifisere på coronare snitt, både på CT og på MR, best synlig på T1-vektet MR (obs – fortutsetter optimal match)



Soccianti: Supplementary Fig. 2 Region of the optic chiasm on sagittal and coronal T1-weighted MRI scan.

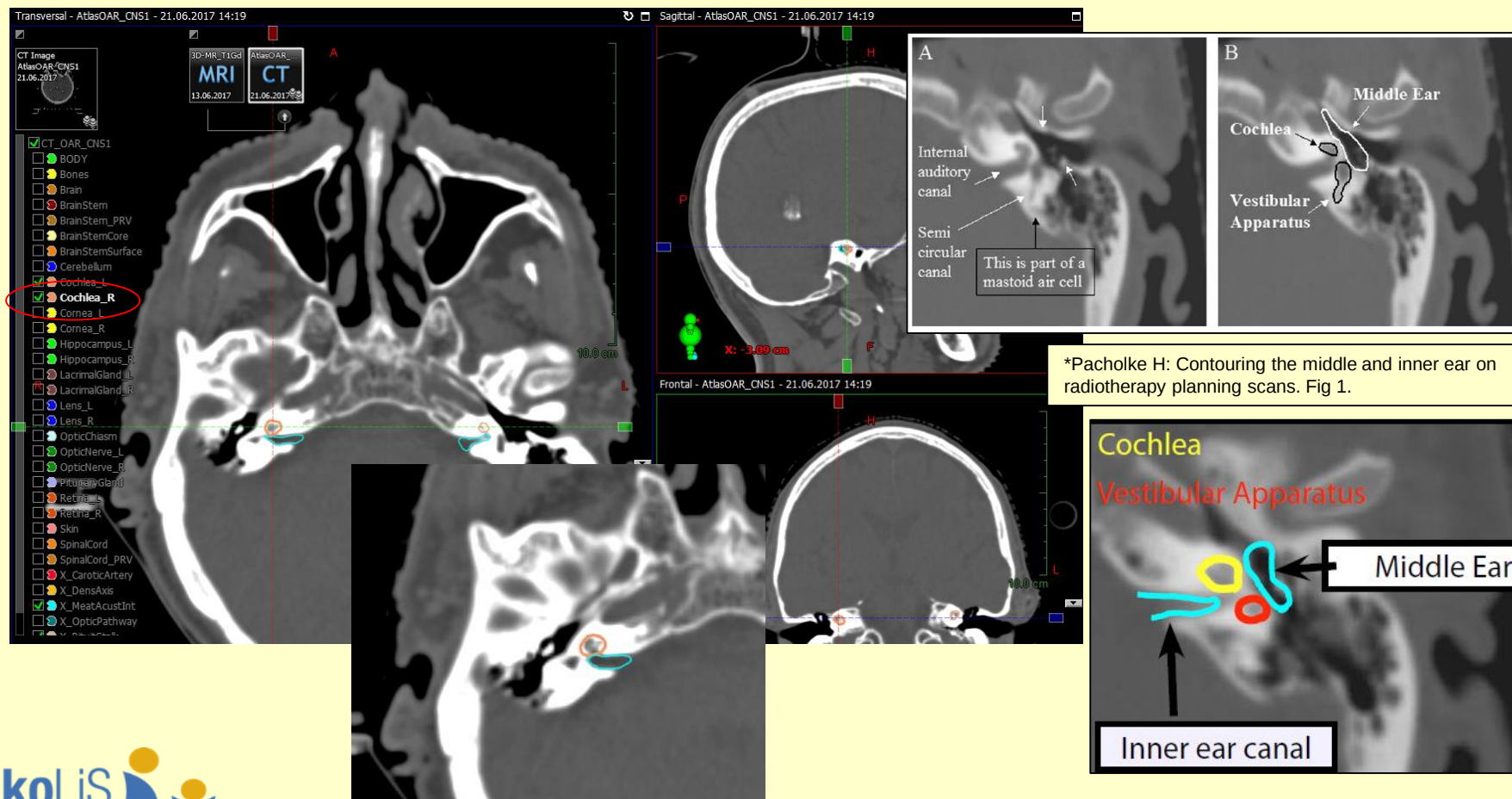
Inntegningsveiledning: Brainstem

- Det er lettest å avgrense hjernestamme på MR (forutsetter optimal co-registrering av CT og aktuell MR)



Inntegningsveiledning: Cochlea

- Cochlea (sneglehus, del av indre øret som er ansvarlig for hørselen) er en bilateralt struktur på 5-10 mm lokalisert i sphenoid ben
- Bruk CT med benvindu for å tegne benet begrensning (selv strukturen er best synlig på T2-vektet MR)
- Se etter canalis auditorius internus, som har forbindelsen med hjernen og som ligger dorsomedial for cochlea
- Se også Pacholke H: *Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans* *



*Pacholke H: Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans. Am J Clin Oncol. 2005 Apr;28(2):143-7

Toleransegrenser

Radiotherapy and Oncology 128 (2018) 26–36

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

EPTN consensus

Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus

Maarten Lambrecht^{a,b,*}, Daniëlle B.P. Eekers^{c,d}, Claire Alapetite^e, Neil G. Burnet^f, Valentin Calugaru^{g,h}, Ida E.M. Coremans^{h,i}, Piero Fossati^j, Morten Hoyer^k, Johannes A. Langendijk^l, Alejandra Méndez Romero^{l,m}, Frank Paulsenⁿ, Ana Perpar^j, Laurette Renard^o, Dirk de Ruyscher^{c,d}, Beate Timmermann^{p,q,r}, Pavel Vitek^s, Damien C. Weber^t, Hiske L. van der Weide^l, Gillian A. Whitfield^{u,v}, Ruud Wiggendaad^w, Erik Roelofs^c, Petra Witt Nyström^{x,y}, Esther G.C. Troost^{y,z,aa,ab,ac}, on behalf of work package 1 of the taskforce "European Particle Therapy Network" of ESTRO

^a Department of Radiotherapy-Oncology, Leuven Kanker Instituut, UZ Gasthuisberg; ^b Particle Therapy Intersubjectivity Center Leuven (PartICLE), Belgium; ^c Department of Radiation Oncology (MAASTRO), GROW – School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre; ^d Proton Therapy Department South-East Netherlands (ZON-PE), Maastricht, The Netherlands; ^e Institut Curie, Radiation Oncology Department, Paris & Proton Center, Orsay, France; ^f University of Cambridge Department of Oncology, Cambridge Biomedical Campus, Addenbrooke's Hospital, United Kingdom; ^g Institut Curie, Centre de Protonthérapie d'Orsay, France; ^h Leiden University Medical Centre, Department of Radiotherapy; ⁱ Holland Proton Therapy Centre, Delft, The Netherlands; ^j EBG MedAustron GmbH, Wiener Neustadt, Austria; ^k Danish Centre for Particle Therapy, Aarhus, Denmark; ^l Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen; ^m Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; ⁿ Department of Radiation

Organ	α/β (Gy)	Dose constraint EQD2	Toxicity
Brain [7,86–89]	2	$V_{60 \text{ Gy}} \leq 3 \text{ cc}$	Symptomatic brain necrosis
Brainstem [52,92–100]	2	Surface $D_{0.03 \text{ cc}} \leq 60 \text{ Gy}$ Interior $D_{0.03 \text{ cc}} \leq 54 \text{ Gy}$	Permanent cranial neuropathy or necrosis
Chiasm & Optic nerve [23,48–54]	2	$D_{0.03 \text{ cc}} \leq 55 \text{ Gy}$	Optic neuropathy
Cochlea [57–60,64–66]	3	$D_{\text{mean}} \leq 45 \text{ Gy}$ $D_{\text{mean}} \leq 32 \text{ Gy}$	Hearing loss Tinnitus
Cornea [13,21]	3	$D_{0.03 \text{ cc}} \leq 50 \text{ Gy}$	Erosion/ulceration
Hippocampus [107,108]	2	$D_{40\%} \leq 7.3 \text{ Gy}$	Memory loss
Lacrimal gland [9,11,14–16]	3	$D_{\text{mean}} \leq 25 \text{ Gy}$	Keratoconjunctivitis sicca
Lens [36,37]	1	$D_{0.03 \text{ cc}} \leq 10 \text{ Gy}$	Cataract
Pituitary [66,76,79,80]	2	$D_{\text{mean}} \leq 45 \text{ Gy}$ $D_{\text{mean}} \leq 20 \text{ Gy}$	Panhypopituitarism Growth hormone deficiency
Retina [13,23,26,31]	3	$D_{0.03 \text{ cc}} \leq 45 \text{ Gy}$	Loss of vision
Skin [113]	2	$D_{0.03 \text{ cc}} \leq 25 \text{ Gy}$	Permanent alopecia

Abbreviations: EQD2 = equivalent dose in 2 Gy per fraction; $D_{3 \text{ cc}}$ = dose to 3 cc of structure/organ; $D_{0.03 \text{ cc}}$ = near maximum dose to 0.3 cc of structure/organ; D_{mean} = mean dose; $D_{40\%}$ = mean dose to 40% of the volume of both hippocampi.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.001>
0167-8140/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Spørsmål...

