

Rekomendacje
Zarządu Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej
i Konsultanta Krajowego w dziedzinie radioterapii onkologicznej
dotyczące funkcjonowania zakładów radioterapii
w warunkach istotnego zmniejszenia zasobów ludzkich,
skutkujących ograniczeniem możliwości prowadzenia leczenia napromienianiem

Autorzy:

Rafał Dziadziuszko, Jacek Fijuth, Dorota Gabryś, Łukasz Kuncman,
Bogusław Lindner, Adam Maciejczyk, Piotr Milecki, Krzysztof Składowski,
Jerzy Wydmański, Andrzej Wygoda, Agnieszka Żółciak-Siwińska

Spis treści

Rekomendacje dotyczące funkcjonowania zakładów radioterapii w warunkach pandemii COVID-19 ze szczególnym uwzględnieniem chorych na raka regionu głowy i szyi 3

Andrzej Wygoda, Krzysztof Skłodowski

Rekomendacje dotyczące radioterapii prowadzonej u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego w czasie pandemii COVID-19..... 9

Jerzy Wydmański

Zalecenia w radioterapii raka piersi w dobie COVID-19 14

Dorota Gabryś, Jerzy Wydmański, pod kierownictwem Krzysztofa Skłodowskiego

Rekomendacje dotyczące radioterapii nowotworów układu urologicznego w sytuacji zagrożenia COVID-19 17

Piotr Milecki

Rekomendacje dotyczące radioterapii prowadzonej u chorych na raka płuca w czasie pandemii COVID-19 21

Rafał Dziadziuszko

Propozycje postępowania z chorymi na nowotwory ginekologiczne w przypadku ograniczenia możliwości prowadzenia leczenia napromienianiem w okresie pandemii COVID-19 25

Agnieszka Żółciak-Siwińska, Bogusław Lindner

Zasady prowadzenia radioterapii u pacjentów pediatrycznych w okresie pandemii COVID-19 28

Adam Maciejczyk

Rekomendacje w zakresie neuroonkologii (radioterapii, radio/chemioterapii) w okresie pandemii COVID-19 30

Jacek Fijuth

Zalecenia dotyczące realizacji radioterapii stereotaktycznej w warunkach znacząco ograniczonych zasobów ludzkich lub sprzętowych..... 34

Łukasz Kuncman

Rekomendacje dotyczące funkcjonowania zakładów radioterapii w warunkach pandemii COVID-19 ze szczególnym uwzględnieniem chorych na raka regionu głowy i szyi

Autorzy: Andrzej Wygoda, Krzysztof Skłodowski

Postępująca od kilku miesięcy koronawirusowa pandemia COVID-19 (**CO**rona **VI**rus **D**isease **19**) spowodowana przez wirusa SARS-CoV-2 uczyniła już dotychczas dramatyczne skutki w odniesieniu do ludzkiego życia i zdrowia oraz światowej gospodarki. Nieomal we wszystkich dotkniętych nią krajach zmusiła do gwałtownej reorganizacji systemów opieki zdrowotnej i sposobu pracy w różnych placówkach medycznych i w funkcjonujących w nich oddziałach. Nie ominęła również konieczności przemodelowania funkcjonowania ośrodków zajmujących się leczeniem chorych na nowotwory i ustalenia stosownych priorytetów w terapii pacjentów onkologicznych w zakresie wszystkich specjalizacji onkologicznych.

Radioterapia onkologiczna jest specjalizacją medyczną zajmującą się leczeniem chorych na nowotwory złośliwe, a także mającą znaczenie w terapii pewnych schorzeń nienowotworowych. Podstawą jej funkcjonowania jest istnienie zakładów radioterapii wyposażonych w nowoczesny sprzęt do leczenia promieniami. Ich prawidłowa działalność wymaga zatrudnienia liczego grona personelu medycznego obejmującego lekarzy specjalistów radioterapii onkologicznej, fizyków medycznych, techników radioterapii, pielęgniarek onkologicznych, sekretarek i rejestratorek medycznych, a także personelu pomocniczego i sprząającego.

Pomimo pandemii COVID-19 istnieje konieczność zapewnienia ciągłości opieki onkologicznej u wszystkich chorych, którzy takiej wymagają. Dotyczy to również radioterapii onkologicznej, jako metody leczenia definitywnego lub będącego składową terapii skojarzonej z postępowaniem chirurgicznym i/lub systemowym. Podczas kwalifikacji chorych do leczenia promieniami należy mieć na względzie zarówno szybkie i optymalne jego wdrożenie, jak i bezpieczeństwo pacjentów i personelu uczestniczącego w jego realizacji.

Aktualna sytuacja epidemiologiczna w Polsce nakłada konieczność opracowania i wdrożenia stosownych zaleceń związanych z zabezpieczeniem potrzeb zdrowotnych pacjentów i ochrony personelu medycznego.

W odniesieniu do radioterapii rekomenduje się, co następuje:

- I. Leczenie promieniami chorych na nowotwory złośliwe jest procedurą ratującą życie, dlatego powinno być zastosowane w każdym przypadku, w którym istnieją do niego wskazania. Wymaga to konieczności zapewnienia ciągłości pracy zakładów radioterapii, stosownie do istniejących warunków.
- II. Szerząca się infekcja wśród personelu zakładów radioterapii może wpłynąć na ograniczenie zakresu ich działalności lub nawet ich wyłączenie. Brak możliwości zidentyfikowania podejrzanego lub zainfekowanego pacjenta/członka personelu gwałtownie zwiększa ryzyko zarażenia innych pacjentów i personelu.

Zaleca się:

1. Niezwłoczne utworzenie punktów kontroli w kierunku narażenia na COVID-19 pacjentów i członków personelu przed wejściem do jednostki ochrony zdrowia, przy której funkcjonuje zakład radioterapii.
2. Zorganizowanie oddzielnych dla pacjentów i personelu punktów wejścia do zakładów radioterapii.

3. Zapewnienie środków odkażających dłonie przy wejściu do zakładów radioterapii oraz na jego terenie.
 4. Noszenie masek ochronnych zasłaniających usta i nos przez wszystkich pacjentów przebywających w zakładach radioterapii (dotyczy zarówno chorych napromienianych, jak i pozostałych) oraz zatrudnionego personelu.
 5. Używanie jednorazowych ubrań medycznych, masek filtrujących co najmniej FFP2 (preferowane FFP3), ochraniaczy na obuwie medyczne przy pracy z pacjentami wysoko podejrzanymi o infekcję COVID-19 lub zainfekowanymi, u których konieczna jest kontynuacja radioterapii.
- III. Istnieje konieczność wdrożenia standardów postępowania w stosunku do podejrzanych lub zakażonych COVID-19.

Zaleca się:

1. Pacjent z objawami kaszlu, gorączki lub duszności spowodowanymi chorobą nowotworową, a nie infekcją COVID-19, powinien nosić maskę ochronną i kontynuować radioterapię, o ile nie ma innych przeciwwskazań.
2. Pacjenci podejrzani o infekcję COVID-19 powinni mieć niezwłocznie wykonane testy potwierdzające lub wykluczające infekcję. Pomimo ujemnego testu pacjent nadal znajduje się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia infekcji do czasu wykonania testu kontrolnego po okresie ustalonym przez SANEPID. W przypadku przeprowadzenia radioterapii w tym okresie powinny być zachowane wszystkie środki ostrożności jak w przypadku pacjenta zainfekowanego.
3. U pacjenta z rozpoznaną infekcją COVID-19 nie należy rozpoczynać radioterapii.
4. U pacjenta będącego w trakcie radioterapii, podejrzanego o początek infekcji COVID-19 na podstawie objawów klinicznych (kaszel i/lub gorączka i/lub duszność), ale oczekującego na wynik badania w tym kierunku, należy przerwać leczenie promieniami.
5. U pacjenta będącego w trakcie radioterapii, u którego uzyskano pozytywny wynik w kierunku COVID-19 i wykazującego objawy infekcji, należy przerwać leczenie promieniami.
6. U pacjenta będącego w trakcie radioterapii, u którego uzyskano pozytywny wynik w kierunku COVID-19 i nie wykazującego objawów infekcji, dopuszcza się kontynuację leczenia promieniami pod warunkiem ścisłej kontroli parametrów procesu zapalnego i morfologii krwi – w każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć jej zasadność w kontekście bezpieczeństwa pacjenta (także innych pacjentów) oraz personelu.
7. U pacjenta z potwierdzoną przebyłą infekcją COVID-19, będącego ozdrowieńcem należy wdrożyć rozpoczęcie lub wznowienie przerwanej radioterapii w zależności od sytuacji klinicznej.
8. Pacjenci podejrzani lub z potwierdzoną infekcją COVID-19, nie wykazujący jej klinicznych objawów a wymagający rozpoczęcia lub kontynuacji radioterapii, powinni być napromieniani jako ostatni w celu ograniczenia ryzyka zarażenia innych pacjentów. W tych przypadkach po zakończeniu seansu radioterapii bunkier terapeutyczny powinien być odpowiednio zdezynfekowany.

- IV. Praca personelu zakładów radioterapii w dobie pandemii COVID-19 wymaga odpowiedniej organizacji w celu unikania wzajemnych, bliskich kontaktów interpersonalnych.
1. O ile nie jest to konieczne, należy zaprzestać wszelkich zebrań, odpraw, spotkań naukowych, itp. Zaleca się zastąpienie ich konsultacjami zdalnymi (telefonicznymi, wideokonferencjami).
 2. W procesie planowania radioterapii (konturowanie, planowanie, akceptacja planów) na każdym możliwym etapie zaleca się pracę zdalną w oddzielnych, dedykowanych pomieszczeniach.
 3. W każdej grupie personelu zakładu radioterapii zaleca się wydzielenie dwóch lub więcej zrównoważonych osobowo podgrup, które pracują w oddzieleniu od siebie.
 4. Osoby zaangażowane w proces planowania radioterapii, których obecność w zakładzie radioterapii nie jest bezwzględnie konieczna (fizycy medyczni), powinni wykonywać pracę zdalną z domu.
 5. W sytuacji wystąpienia infekcji COVID-19 wśród personelu i konieczności jego redukcji wynikającej z kwarantanny/leczenia, która ogranicza poprawne funkcjonowanie zakładu radioterapii, należy:
 - a) powiadomić kierownictwo zakładu/dyrekcję szpitala w celu poszukiwania optymalnych rozwiązań problemu w zakresie dostępnego personelu
 - b) skontaktować się z innym zakładem radioterapii w celu zorganizowania niezbędnego zastępstwa (dotyczy sytuacji wystąpienia braków personelu wpływających negatywnie na zapewnienie ciągłości procesu leczenia)
 - c) rozważyć czasowe zatrudnienie emerytowanego personelu reprezentującego brakującą grupę zawodową.
- V. W sytuacji istotnego ograniczenia możliwości dostępu do zakładów radioterapii należy:
1. O ile to możliwe, zastosować schematy hypofrakcjonowanej radioterapii.
 2. O ile nie jest to konieczne, odłożyć w czasie wizyty kontrolne po zakończonym leczeniu promieniami. Należy zapewnić pacjentom możliwość uzyskania porady zdalnej poprzez kontakt telefoniczny lub e-mailowy.
 3. W przypadku wskazań do radioterapii przeciwbólowej, rozważyć zastosowanie farmakologicznej terapii bólu w warunkach domowych jako alternatywy dla napromieniania.
 4. U pacjentów o korzystnym rokowaniu rozważyć przesunięcie rozpoczęcia radioterapii (np. pooperacyjna radioterapia raka piersi, radioterapia raka prostaty z niskimi lub pośrednimi czynnikami ryzyka).
 5. Odłożyć w czasie radioterapię schorzeń nienowotworowych.

Zalecenia postępowania u pacjentów leczonych z powodu raka regionu głowy i szyi w przypadkach wystąpienia przerwy w radioterapii

Faza leczenia	Wpływ przerwy na wyniki leczenia	Zalecenia
Początkowa: Przerwa po 1 tygodniu radioterapii (ok. 10 Gy), trwająca 2-3 tygodnie lub dłużej	Wysoki	Należy uznać efekt otrzymanej dawki za stracony. Zaleca się podanie pełnej dawki w zakresie 60-70 Gy w momencie ustania przeciwwskazań do radioterapii.
Środkowa: Przerwa występująca po kilku (2-4) tygodniach radioterapii	Wysoki	W przypadku możliwości wznowienia leczenia promieniami, należy rozważyć radioterapię przyśpieszoną i/lub hiperfrakcjonowaną w celu maksymalnego skrócenia całkowitego czasu leczenia i/lub eskalacji dawki promieniowania.
Końcowa: Przerwa występująca po 5-6 tygodniach radioterapii	Bardzo wysoki	Zawsze należy rozważyć opcję leczenia chirurgicznego. Jeśli nie jest to możliwe, należy wziąć pod uwagę reradiację do pełnej dawki pomimo podwyższonego ryzyka późnych powikłań popromiennych. W tej sytuacji należy podać dawkę wysoką (leczenie definitywne) w objętości GTV z możliwością redukcji dawki lub jej wyłączenia z objętości elektywnych. Zaleca się rozważenie SRS.

Zalecenia postępowania u pacjentów leczonych z powodu raka regionu głowy i szyi (RGiSz) w warunkach pandemii COVID-19 w zależności od lokalizacji narządowej

Opracowane na podstawie panelu ekspertów ASTRO, ESTRO i wybranych krajów Azji Południowo-Wschodniej.

Zalecenia ogólne:

- Radioterapia definitywna chorych na RGiSz jest leczeniem wysoce priorytetowym.
- Radioterapia pooperacyjna chorych na RGiSz z obecnością dodatnich marginesów chirurgicznych (zabieg typu R1) jest leczeniem wysoce priorytetowym.
- Radioterapia pooperacyjna chorych na RGiSz z obecnością wąskich, ale ujemnych marginesów chirurgicznych jest postępowaniem zalecanym, ale nie jest leczeniem bezwzględnie priorytetowym.
- Nie należy odkładać rozpoczęcia radioterapii chorych na RGiSz o czas dłuższy niż 4-6 tygodni.

Zalecenia odnoszące się do chorych na RGiSz ze współistniejącą infekcją SARS-COV-2:

- Należy odłożyć rozpoczęcie radioterapii do uzyskania remisji infekcji i uzyskania ujemnego testu SARS-CoV-2.
- Nie należy przerywać radioterapii u pacjentów bezobjawowych lub pacjentów z łagodnym przebiegiem infekcji, o ile nasilenie ostrego odczynu błon śluzowych jamy ustnej, gardła i krtani pozostaje w trakcie leczenia w I-II stopniu nasilenia wg CTC.
- Należy przerwać radioterapię u pacjentów z objawami infekcji o średnim i ciężkim stopniu nasilenia.

Zalecenia dotyczące kojarzenia radioterapii z chemioterapią:

- W uzasadnionych klinicznie przypadkach nie ma przeciwwskazań do kojarzenia w sposób jednoczesny standardowych schematów chemioterapii z radioterapią.
- Należy utrzymać konwencjonalny sposób frakcjonowania dawki promieniowania.
- W przypadkach klinicznie uzasadnionych brak jest bezwzględnych przeciwwskazań do chemioterapii indukcyjnej u chorych na raka gardła. Nie zaleca się natomiast stosowania chemioterapii indukcyjnej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka krtani.

Zalecenia dotyczące postępowania w sytuacjach ograniczonej wydolności zakładów radioterapii:

- Zaleca się stosowanie schematów radioterapii hypofrakcjonowanej w sytuacjach klinicznych usprawiedliwiających takie leczenie.
- W przypadkach konieczności kojarzenia radioterapii z chemioterapią – o ile nie jest możliwe frakcjonowanie konwencjonalne, dopuszcza się zastosowanie tak zwanego „łagodnego” hypofrakcjonowania ($\leq 2,4$ Gy).
- Odłożenie momentu rozpoczęcia radioterapii nie powinno być jedynym wskazaniem do zastosowania chemioterapii indukcyjnej.

Zalecenia postępowania w odniesieniu do przypadków RGiSz wymagających leczenia chirurgicznego w sytuacjach braku jego możliwości (spodziewane długotrwałe [2-3 miesiące] zamknięcie oddziałów chirurgicznych i laryngologicznych):

- U chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej w niskim stopniu zaawansowania, bez przerzutów do układu chłonnego szyi (T1-2N0M0) dopuszcza się możliwość zastosowania radykalnej radioterapii.
- U chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej w pośrednim i wysokim stopniu zaawansowania (T1-4N+M0), bez naciekania kości, dopuszcza się możliwość zastosowania radykalnej, jednoczesnej radio-chemioterapii.
- U chorych na płaskonabłonkowego raka krtani w wysokim stopniu zaawansowania (T4N+) dopuszcza się zastosowanie jednoczesnej radio-chemioterapii po ocenie szerokości drogi oddechowej i, w razie konieczności, zabezpieczeniu jej drożności na czas radioterapii (tracheostomia).
- U chorych na raki gruczołowe, w zależności od stopnia zaawansowania oraz dynamiki choroby, dopuszcza się zarówno radykalną radioterapię, jak i obserwację do czasu pojawienia się możliwości wykonania zabiegu operacyjnego.

- U chorych na płaskonabłonkowego raka szczęki dopuszcza się możliwość zastosowania radykalnej radio-chemioterapii.

Zalecenie dotyczące czasu możliwego oczekiwania na leczenie chirurgiczne u chorych na raka języka, o ile jest gwarancja jego przeprowadzenia w przedstawionym poniżej czasie:

- U chorych na płaskonabłonkowego raka języka w stopniu T2N0M0 dopuszcza się czas oczekiwania na zabieg operacyjny do 8 tygodni, a w stopniu T1N0M0 do 12 tygodni.
- U chorych na płaskonabłonkowego raka języka w stopniu zaawansowania T3-4N+M0 dopuszcza się czas oczekiwania na zabieg do 4 tygodni (maksymalnie – 6 tygodni).

Piśmiennictwo:

1. Thomson DJ, Palma D, Guckenberger M i wsp. Practice Recommendations for Risk-Adapted Head and Neck Cancer Radiotherapy during the COVID-19 Pandemic: An ASTRO-ESTRO Consensus Statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; Apr 14: S0360-3016(20)31034-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.04.016.
2. Combs SE, Belka C, Niyazi M i wsp. First statement on preparation for the COVID-19 pandemic in large German Speaking University-based radiation oncology departments. *Radiat Oncol* 2020; 15: 74. doi: 10.1186/s13014-020-01527-1.
3. Filippi AR, Russi E, Magrini SM i wsp. Letter from Italy: First practical indications for radiation therapy departments during COVID-19 outbreak. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; Mar 19: S0360-3016(20)30930-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.007.
4. Gay HA, Santiago R, Gil B i wsp. Lessons Learned From Hurricane Maria in Puerto Rico: Practical Measures to Mitigate the Impact of Catastrophic Natural Disaster on Radiation Oncology Patients. *Pract Radiat Oncol* 2019; 9: 305-321. doi: 1.

Rekomendacje dotyczące radioterapii prowadzonej u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego w czasie pandemii COVID-19

Autor: Jerzy Wydmański

Radioterapia stanowi podstawę skojarzonego leczenia nowotworów przewodu pokarmowego i jest stosowana u większości chorych. Celem opracowania jest określenie bezwzględnych wskazań do radioterapii oraz przedstawienie możliwych modyfikacji obowiązujących schematów frakcjonowania dawki. Zmniejszenie ryzyka zachorowania na COVID-19 można uzyskać poprzez skrócenie czasu leczenia, wybór schematów leczenia o mniejszej toksyczności oraz uproszczenie schematów leczenia skojarzonego.

I. Rak przełyku

1. Przedoperacyjna czy radykalna radiochemioterapia?

Standardem postępowania jest zastosowanie przedoperacyjnej radiochemioterapii z następową operacją. W badaniu CROSS, które obejmowało chorych na operacyjnego raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazano że przedoperacyjna radiochemioterapia w porównaniu do samodzielnej chirurgii poprawia 5-letnie przeżycia o 13% [1]. W niemieckich rekomendacjach zaprezentowano stanowisko, że jeżeli w oparciu o wyniki badań Bedenna i Stahla, skojarzenie przedoperacyjnej radiochemioterapii i operacji nie wydłuża przeżycia w porównaniu do samodzielnej radiochemioterapii, to należy zastosować wyłącznie leczenie nieinwazyjne [2, 3, 4]. W dobie kryzysu dostępności do świadczeń zdrowotnych pominięcie chirurgii oraz potencjalne ograniczenie potrzeby hospitalizacji w OIOM (9,3% zgonów okołoperacyjnych [4]) wydaje się być korzystne. Ponadto zmniejsza się ryzyko transmisji wewnątrzszpitalnej zakażenia.

2. Radiochemioterapia pooperacyjna

Ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających zasadność pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku leczenie to nie jest wskazane. Natomiast radiochemioterapia pooperacyjna jest zalecana u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołowego wpustu w stopniu zaawansowania patologicznego IB-IVA (tj. T2N0M0-T4N3M0) po resekcji R0-1.

3. Radioterapia paliatywna

Zaleca się schemat 20 Gy w 5 frakcjach.

II. Rak żołądka

1. Radiochemioterapia pooperacyjna

Radiochemioterapia pooperacyjna jest wskazana u chorych na miejscowo zaawansowanego raka żołądka w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-2), w stopniu zaawansowania patologicznego IB-IVA (tj. TN0M0-T4N3M0) po resekcji R0-1 [5]. Standardowe jest skojarzenie radioterapii w dawce całkowitej 45 Gy (podwyższenie dawki do 50,4Gy przy resekcji R1) podanej w 25 frakcjach i chemioterapii w oparciu o 5-Fu i folinian wapnia. Redukcja dawki 5-Fu do 325 mg/m² w trakcie radioterapii pozwala na zmniejszenie częstości odczynów popromiennych 3 i 4 stopnia do poniżej 5%. Zaleca się ograniczenie napromieniania obszarów elektrywnych z pominięciem węzłów okołoaortalnych poniżej poziomu tętnicy kręzkowej górnej. Ponadto sugeruje się planowanie radioterapii w technice wolumetrycznej, która zmniejsza nasilenie limfopenii.

2. Postępowanie w nieoperacyjnym lub nieresekcyjnym raku żołądka

Wytyczne NCCN wskazują na możliwość zastosowania zarówno leczenia systemowego, jak i radykalnej radiochemioterapii [5]. Preferowany schemat leczenia polega na skojarzeniu radioterapii w dawce całkowitej 45 Gy podanej w 25 frakcjach z możliwością podwyższenia dawki do 50,4-54 Gy (SIB) i chemioterapii w oparciu o 5-Fu lub DCF [6].

3. Radioterapia paliatywna raka żołądka

Klasycznie radioterapia jest stosowana w przypadku dysfagii spowodowanej naciekiem wpustu lub odźwiernika, krwotoków z guza oraz silnych dolegliwości bólowych w nadbrzuszu związanych z progresją guza żołądka. Proponowany schemat frakcjonowania to: 20 Gy w 5 frakcjach.

III. Rak odbytnicy

1. Przedoperacyjna radioterapia

Zaleca się hypofrakcjonowaną radioterapię: 25 Gy w 5 frakcjach na obszar guza odbytnicy i regionalnych węzłów chłonnych, ze względu na istotne skrócenie czasu leczenia w porównaniu do konwencjonalnej radiochemioterapii, przy porównywalnych efektach leczenia.

2. Radioterapia radykalna w przypadku nieoperacyjnego lub nieresekcyjnego pierwotnego lub nawrotowego rak odbytnicy

Rekomendowana jest hypofrakcjonowana radioterapia 25 Gy w 5 frakcjach, dopuszczalne jest dopromienienie guza odbytnicy i przerzutowych węzłów chłonnych dodatkową dawką 5 Gy. Po zakończeniu radioterapii chorzy są kwalifikowani do 3 cykli konsolidującej chemioterapii FOLFOX4 [7]. Ten schemat leczenia wykazuje podobną skuteczność i toksyczność jak standardowa radiochemioterapia.

W przypadku nieoperacyjnej lub nieresekcyjnej wznowy po radioterapii przedoperacyjnej zaleca się zastosowanie radioterapii stereotaktycznej 3 x 5-8 Gy.

3. Radiochemioterapia pooperacyjna

Zaleca się odstępnie od pooperacyjnej radiochemioterapii ze względu na jej wątpliwy wpływ na poprawę przeżycia odległego oraz na złą tolerancję leczenia. Rekomendowaną alternatywą w grupie wysokiego ryzyka rozsiewu nowotworu (pT3-4 lub N+) jest zastosowanie uzupełniającej chemioterapii.

4. Paliatywna radioterapia

W grupie chorych na nieoperacyjnego lub nieresekcyjnego raka odbytnicy nie spełniający kryteriów kwalifikacji leczenia radykalnego należy rozważyć radioterapię hypofrakcjonowaną 20 Gy w 5 frakcjach.

IV. Rak odbytu

Radykalna radiochemioterapia jest leczeniem z wyboru u większości chorych na raka odbytu. Ze względu na istotną toksyczność hematologiczną leczenie powinno być prowadzone w warunkach stacjonarnych. Frakcjonowanie konwencjonalne dawki jest optymalnym schematem radioterapii. Pomimo pandemii COVID-19 modyfikacja leczenia polegająca na zwiększeniu dawki frakcyjnej i poprzez to skrócenie czasu leczenia nie wydaje się zasadna.

V. Rak wątroby

1. Radykalna radioterapia

Kandydatami do radioterapii są przede wszystkim chorzy na nieresekcyjnego lub nieoperacyjnego raka wątroby. Zaleca się stosowanie radioterapii stereotaktycznej, nawet w przypadku dużych guzów o średnicy powyżej 5 cm. Leczenie to pozwala na osiągnięcie miejscowej wieloletniej kontroli guza u 78% - 90% chorych, przy medianie przeżycia w zakresie od 9,8 mies. do 54,7 mies. W praktyce klinicznej stosuje się wiele schematów frakcjonowania dawki w zależności od preferencji poszczególnych ośrodków onkologicznych. Zazwyczaj stosuje się od 3 do 10 frakcji do dawki całkowitej od 25 Gy do 60 Gy. Zalecany jest schemat 36 Gy – 45 Gy w 3 frakcjach. Zwiększenie liczby frakcji należy rozważyć u chorych z niewydolnością wątroby w stopniu B według Child-Pugh (CP-B) w przebiegu marskości. Konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia nie jest preferowana ze względu na długi czas leczenia, ale w niektórych ośrodkach onkologicznych jest wciąż jedyną opcją leczenia. Warto rozważyć skojarzenia przetętniczej chemoembolizacji i następowej radioterapii frakcjonowaną konwencjonalnie lub stereotaktycznie w grupie chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego raka wątroby. Dobrymi kandydatami do tego leczenia są chorzy z obwodowo położonym guzem wątroby o średnicy przekraczającej 5 cm.

2. Paliatywna radioterapia

Mnogi wewnątrzwątrobowy rozsiew raka wątroby może być wskazaniem do napromieniania całego narządu, w przypadku odstąpienia od zastosowania sorafenibu lub progresji w trakcie leczenia sorafenibem. Zaleca się stosowanie 21 Gy w 7 frakcjach lub lepiej 20 Gy w 5 frakcjach. Schemat 18 Gy w 10 frakcjach może być wykorzystany jedynie u chorych z marskością wątroby.

VI. Rak dróg żółciowych

1. Pooperacyjna radiochemioterapia

O kwalifikacji do leczenia uzupełniającego decyduje patologiczny stopień zaawansowania raka pęcherzyka żółciowego: pT2-4N0-1 (przy T2N0 zaleca się obserwację). Radioterapia: 45 Gy w 25 frakcjach na obszar łoża po z objęciem regionalnych węzłów chłonnych. Dopromienienie łoża do 50,4 Gy. W przypadku resekcji R2 jest wskazany boost do 54-59,4 Gy. Równoczesowa chemioterapia w oparciu o 5-Fu.

2. Radykalna radiochemioterapia przypadków nieoperacyjnych lub nieresekcyjnych

Dawka 54-59,4 Gy na obszar guza, 45 Gy na obszar regionalnych węzłów chłonnych we frakcjonowaniu konwencjonalnym. Można rozważyć zastosowanie boostu z radioterapii stereotaktycznej. Równoczesowa chemioterapia w oparciu o 5Fu.

3. Radioterapia paliatywna

Hypofrakcjonowanie 20 Gy w 5 frakcjach.

VII. Rak trzustki

1. Pooperacyjna radiochemioterapia

Propozycja polega na ograniczeniu kwalifikacji do grupy chorych, którzy mogą odnosić największą korzyść z pooperacyjnej radiochemioterapii, czyli w przypadku występowania negatywnych czynników prognostycznych takich jak: wielkość guza trzustki powyżej 3 cm, obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, zwłaszcza po resekcjach R1-R2.

Preferowany schemat frakcjonowania: 50,4-54 Gy na obszar łoża po guzie, 45 Gy na obszar regionalnych węzłów chłonnych, we frakcjonowaniu konwencjonalnym w skojarzeniu

z 5-Fluorouracylem lub gemcytabiną. Należy rozważyć równoczesowy boost, co pozwoli na skrócenie czasu leczenia.

Alternatywą dla pooperacyjnej radiochemioterapii jest chemioterapia pooperacyjna.

2. Postępowanie w miejscowo zaawansowanym, granicznie resekcyjnym, nieoperacyjnym lub nieresekcyjnym raku trzustki.

Radykalna radiochemioterapia frakcjonowana konwencjonalnie jest standardową metodą leczenia. Alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie radioterapii stereotaktycznej w obszarze guza trzustki w dawce całkowitej 24-45 Gy podanej w 3-6 frakcjach. Takie leczenie pozwala na istotne skrócenie czasu leczenia przy utrzymaniu zadawalających efektów klinicznych. Natomiast ESMO preferuje chemioterapię w oparciu o gemcytabinę. Zalecenia NCCN wskazują na możliwość zastosowania samodzielnej chemioterapii, indukcyjnej chemioterapii (4-6 mies.) z następową radiochemioterapią lub radioterapią stereotaktyczną. U wybranych chorych, którzy nie mogą otrzymywać intensywnej chemioterapii zaleca się radiochemioterapię lub radioterapię stereotaktyczną.

3. Radioterapia paliatywna raka trzustki.

Wskazania do radioterapii paliatywnej: dolegliwości bólowe w śródbrzuchu związane z progresją miejscową guza trzustki oraz ryzyko niedrożności dwunastnicy, odźwiernika i dróg żółciowych. Zalecany schemat frakcjonowania: 20 Gy w 5 frakcjach. W wybranej grupie chorych możliwe jest zastosowanie radioterapii stereotaktycznej w schemacie 1 x 15 Gy lub 3 x 6-8 Gy.

4. Radioterapia śródoperacyjna

Rekomenduje się rezygnację ze stosowania radioterapii śródoperacyjnej u chorych na raka trzustki, ponieważ nie udowodniono jej wpływu na poprawę przeżycia.

Rekomendacje priorytetów radioterapii nowotworów przewodu pokarmowego na podstawie wskazaniami do leczenia podczas pandemii Covid-19. Adaptacja tabeli Braunstein i wsp. [8].

Poziom 1 wysoki priorytet dla radioterapii	• Radykalna radiochemioterapia raka przełyku • Radiochemioterapia pooperacyjna raka wpustu i raka żołądka • nieoperacyjny lub nieresekcyjny rak żołądka • Radioterapia paliatywna raka żołądka • Radykalna radioterapia raka wątroby • Przedoperacyjna radioterapia raka odbytnicy • Paliatywna radioterapia raka odbytnicy • Radioterapia radykalna w przypadku nieoperacyjnego lub nieresekcyjnego pierwotnego lub nawrotowego raka odbytnicy • Radioterapia stereotaktyczna przerzutów do wątroby • Radioterapia paliatywna przerzutów do mózgu, kości i in.
---	---

Poziom 2 średni priorytet dla radioterapii	• Pooperacyjna radiochemioterapia raka trzustki i pęcherzyka żółciowego • Radioterapia paliatywna raka trzustki i pęcherzyka żółciowego • zaawansowany, granicznie resekcyjny, nieoperacyjny lub nieresekcyjny raka trzustki. • Pooperacyjna radiochemioterapia raka pęcherzyka żółciowego • Radykalna radiochemioterapia nieoperacyjnego/nieresekcyjnego raka pęcherzyka żółciowego • Radioterapia paliatywna raka pęcherzyka żółciowego.
Poziom 3 niski priorytet dla radioterapii	• Paliatywna radioterapia mnogich przerzutów do wątroby (napromienianie całej wątroby) • Paliatywna radioterapia raka wątroby • Radioterapia śródoperacyjna raka trzustki, żołądka, odbytnicy • Pooperacyjna radioterapia raka odbytnicy • Pozostałe

Piśmiennictwo

1. Oppedijk V, van der Gaast A, Van Lanschot JJ i wsp. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. J Clin Oncol 2014; 32: 385-391.
2. Combs SE, Belka C, Niyazi M i wsp. First statement on preparation for the COVID-19 pandemic in large German Speaking University-based radiation oncology departments. Radiat Oncol 2020; 15: 74. doi: 10.1186/s13014-020-01527-1.
3. Bedenne L, Michel P, Bouché O i wsp. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007; 25: 1160-1168.
4. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N i wsp. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 2005; 23: 2310-2317.
5. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem BJ i wsp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2019 Gastric Cancer 2019, www.nccn.org.
6. Liu Y, Zhao G, Xu Y i wsp. Multicenter Phase 2 Study of Peri-Irradiation Chemotherapy Plus Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Weekly Docetaxel for Inoperable or Medically Unresectable Nonmetastatic Gastric Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017; 98: 1096-1105.
7. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A i wsp. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol 2016; 27: 834-842. doi: 10.1093/annonc/mdw062.
8. Braunstein LZ, Gillespie EF, Hong L i wsp. Breast radiotherapy under COVID-19 pandemic resource constraints – approaches to defer or shorten treatment from a Comprehensive Cancer Center in the United States. Adv Radiat Oncol 2020 Apr 1. doi:10.1016/j.adro.2020.03.013 (epub ahead of print).

Zalecenia w radioterapii raka piersi w dobie COVID-19

Autorzy: Dorota Gabryś, Jerzy Wydmański, pod kierownictwem Krzysztofa Składowskiego

Radioterapia odgrywa integralną rolę w leczeniu raka piersi. Zgodnie z zaleceniami Ministerstwa Zdrowia schematami rekomendowanymi w radioterapii są: 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni, 50 Gy w 25 frakcjach [1]. Uwzględniając obecną sytuację związaną z pandemią COVID-19, jak najbardziej rozsądne jest wdrożenie krótkich schematów radioterapii w leczeniu promieniami pacjentek z rakiem piersi w celu skrócenia czasu ich przebywania w zakładach radioterapii. Pojawia się pytanie czy możemy jeszcze bardziej bezpiecznie ograniczyć i skrócić czas napromieniania? W niektórych przypadkach mamy już badania, które potwierdzają zarówno bezpieczeństwo jak i skuteczność krótkiej radioterapii niemniej jednak brakuje długich czasów obserwacji. Do tej pory pojawiły się rekomendacje krajowe np. Kanady, Wielkiej Brytanii, czy Stanów Zjednoczonych, międzynarodowe, jak również organizacji takich jak WHO, ESTRO, ASTRO, ESMO [2-12]. Poniżej znajdują Państwo rekomendacje, które powstały w oparciu o dostępną wiedzę.

1. Należy dokładnie rozważyć czynniki związane z pacjentem (wiek, choroby współistniejące) przyczyniające się do zwiększonego ryzyka zakażenia i ciężkiego przebiegu zakażenia COVID-19, a ryzykiem wystąpienia wznowy miejscowej i korzyści w przeżyciu całkowitym po zastosowaniu radioterapii.
2. Do rozważenia odstępnie od radioterapii u pacjentek ≥ 70 roku życia lub młodszych z dodatkowymi schorzeniami towarzyszącym, w przypadku występowania inwazyjnego raka piersi średnicy do 30 mm z dużymi ujemnymi marginesami, cechą G1-2, N0, podtypem luminalnym A, u których planowane jest leczenie hormonalne. Do rozważenia przeprowadzenie samodzielnej radioterapii śródoperacyjnej (IORT) u tych pacjentek dawką jednorazową 15-20 Gy.
3. Do rozważenia ograniczenie radioterapii w przypadku raka przewodowego in situ (DCIS), również w zależności od indywidualnego ryzyka i korzyści np. u pacjentek ze zmianami wykrytymi w mammografii $< 2,5$ cm, niski lub średni stopień, marginesy > 2 mm.
4. Zastosowanie skróconej radioterapii na obszar piersi u pacjentek, u których nie ma konieczności napromieniania obszaru węzłów chłonnych, 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu 1 tygodnia. Schemat ten jest zastosowany w badaniu FAST-Forward, w którym wykazano, że 26 Gy w 5 frakcjach jest równoważne z podaniem 40 Gy w 15 frakcjach w odniesieniu do 3-letniej toksyczności w obrębie zdrowych tkanek. Wyniki odnośnie 5-letniej kontroli miejscowej są jeszcze niedostępne, ale w trakcie opracowywania. Do rozważenia zastosowanie tygodniowego lub 3 tygodniowego schematu przy częściowym napromienianiu piersi oraz jeżeli konieczne jest przeprowadzenie radioterapii w przypadku DCIS, aczkolwiek w tych grupach najmniej jest danych odnośnie efektów takiego frakcjonowania.

Wytyczne rozkładu dawki w badaniu Fast-Forward 26 Gy w 5 frakcjach [2]:

Dmax $< 110\%$

V107% $< 2\%$ objętość piersi

V105% $< 5\%$ objętość piersi

Płuco V8Gy $< 15\%$ ($< 17\%$ akceptowalne)

Serce V7Gy $< 5\%$, V1,5Gy $< 30\%$

5. Decyzja odnośnie podania boostu powinna być podjęta indywidualnie z rozważeniem wskazań, korzyści i ryzyka podczas pandemii COVID-19. Z postępowania tego można zrezygnować w grupach o niskim ryzyku nawrotu (np. doszczętnie wycięty mały guz ER+ bez przerzutów

w węzłach chłonnych i bez rozległej komponenty DCIS u chorych powyżej 60 roku życia). Natomiast nie powinno się rezygnować z podania boostu w grupach o wysokim ryzyku nawrotu (np. dodatnich marginesach bez możliwości radykalizacji). Zalecana dodatkowa dawka na obszar łoża to 10-15 Gy (technika SIB lub sekwencyjnie, wiązka fotonowa lub elektronowa w 4-5 frakcjach, lub IORT). Nie zaleca się stosowania boostu z brachyterapii ze względu na konieczność hospitalizacji pacjentki co zwiększa możliwość narażenia i wystąpienia infekcji COVID-19.

6. U pacjentek które wymagają radioterapii na obszar ściany klatki piersiowej oraz obszaru węzłów chłonnych w tym zamostkowych należy zastosować umiarkowane hypofrakcjonowanie np. 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni. Ze względu na COVID-19 można rozważyć ten schemat również u pacjentek po rekonstrukcji piersi, niemniej jednak nieznane są skutki uboczne takiego leczenia w tej grupie. Nie ma twardych dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo skróconego do tygodnia schematu napromieniania u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych u których wymagane jest napromienianie tego obszaru [3].
7. Nie ma potwierdzonego naukowo dowodu na skuteczność i bezpieczeństwo skróconego schematu napromieniania u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem piersi z powodu zaawansowania jak i innych przyczyn uniemożliwiających przeprowadzenie leczenia operacyjnego [3].
8. Bez względu na sposób frakcjonowania, zaleca się wykonanie trójwymiarowego planowania w oparciu o obrazy TK w odpowiedniej pozycji terapeutycznej, a przy lewostronnej lokalizacji z uwzględnieniem ruchomości oddechowej klatki piersiowej (napromienianie na wstrzymanym głębokim wdechu). Leczenie powinno być przeprowadzone z zastosowaniem odpowiednich protokołów do radioterapii sterowanej obrazem.
9. Pacjentki z zaawansowaną chorobą należy napromieniać w krótkich np. 20 Gy w 5 frakcjach, paliatywnych schematach radioterapii lub z zastosowaniem radioterapii stereotaktycznej.

Preferencje w radioterapii raka piersi na podstawie wskazania do leczenia podczas pandemii Covid-19. Tabela zaadoptowana z Braunstein i wsp. [4].

Poziom 1 wysoki priorytet dla radioterapii	• Zapalny rak piersi • N+ po chemioterapii neoadjuwantowej • 4 lub więcej dodatnich węzłów chłonnych • Wznowa choroby • Cecha N+ w potrójnie ujemnym raku piersi • Rozległa inwazja naczyń chłonnych • Leczenie paliatywne
Poziom 2 średni priorytet dla radioterapii	• Cecha N1 • N0 po chemioterapii neoadjuwantowej • Inwazja naczyń • N0 w potrójnie ujemnym raku piersi
Poziom 3 niski priorytet dla radioterapii	• Niskie zaawansowanie ER+, starsze pacjentki • DCIS • Pozostałe

Piśmiennictwo:

1. Dziennik urzędowy Ministra Zdrowia, obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi, <http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/legalact/getActPdf/2018/0/53>.
2. Fast-Forward, Randomised clinical trial testing a 1 week course of curative whole breast radiotherapy against a standard 3 week schedule in terms of local cancer control and late adverse effects in patients with early breast cancer, https://www.icr.ac.uk/our-research/centres-and-collaborations/centres-at-the-icr/clinical-trials-and-statistics-unit/clinical-trials/fast_forward_page.
3. RCR, UK, Coronavirus (COVID-19): cancer treatment documents, <https://www.rcr.ac.uk/college/coronavirus-covid-19-what-rcr-doing/coronavirus-covid-19-resources/coronavirus-covid-19-1/>
4. Braunstein LZ, Gillespie EF, Hong L i wsp. Breast radiotherapy under COVID-19 pandemic resource constraints - approaches to defer or shorten treatment from a Comprehensive Cancer Center in the United States. Adv Radiat Oncol 2020 Apr 1. doi:10.1016/j.adro.2020.03.013.
5. Coles CE, Aristei C, Bliss J i wsp. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic, Clin Oncol 2020; 32: 279-281. doi: 10.1016/j.clon.2020.03.006
6. NICE, COVID-19 rapid guideline: delivery of radiotherapy, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng162>
7. ESTRO, COVID-19 Resources, <https://www.estro.org/About/Newsroom/COVID-19-and-Radiotherapy>
8. ESMO clinical practice guidelines: Breast cancer, <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>
9. Ontario Health, Cancer Care Ontario, "Pandemic Planning Clinical Guideline for Patients with Cancer", https://www.accc-cancer.org/docs/documents/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guideline_final_2020-03-10.pdf
10. World Health Organization. COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak, <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak>
11. ASTRO. COVID-19 Recommendations to Radiation Oncology Practices <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>
12. National comprehensive cancer network. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for the Cancer Care Community, <https://www.nccn.org/covid-19/>

Rekomendacje dotyczące radioterapii nowotworów układu urologicznego w sytuacji zagrożenia COVID-19

Autor: Piotr Milecki

I. Rak stercza

Radioterapia w raku stercza jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia miejscowego we wszystkich stadiach zaawansowania, tj. od niskiego ryzyka progresji nowotworu, poprzez pośrednie, wysokie i bardzo wysokie ryzyka progresji oraz w sytuacji przerzutów do regionalnego układu chłonnego. Ponadto radioterapia jest stosowana w przypadku przerzutów odległych przede wszystkim w układzie kostnym i chłonnym. Radioterapia jest także stosowana jako leczenie pooperacyjne po radykalnej prostatektomii w przypadku stwierdzonego wysokiego ryzyka progresji choroby lub w sytuacji wystąpienia progresji nowotworu.

Należy podkreślić, że rak stercza jest heterogenną jednostką chorobową biorąc pod uwagę agresywność przebiegu klinicznego i w związku z tym charakteryzuje się dużą rozpiętością zagrożenia dla życia chorego, tj. od bardzo małego do bardzo dużego. Poza charakterystyką przebiegu klinicznego nowotworu bardzo dużą rolę w procesie decyzyjnym odgrywa wiek biologiczny chorego i w związku z tym szacowana jego długość życia.

W sytuacji epidemii koronawirusem któremu towarzyszy zagrożenie chorobą COVID-19 należy w algorytmie decyzyjnym uwzględnić zyski/straty wynikające z zastosowania lub odroczenia radioterapii. Niestety brak wiarygodnych wyników badań klinicznych charakteryzujących chorobę COVID-19 w heterogenicznej grupie chorych z rakiem stercza (agresywność nowotworu, wiek biologiczny, wiek metrykalny) oraz dynamiczna sytuacja epidemiologiczna nie pozwala jednoznacznie wskazać najlepsze postępowanie terapeutyczne. Ostatnio opublikowane dane z Chin wskazują na relatywnie ciężki przebieg choroby COVID-19 u chorych onkologicznych w porównaniu do ogólnej populacji.

Należy podkreślić, że zalecenia towarzystw naukowych które się ostatnio pojawiły dotyczą przede wszystkim Stanów Zjednoczonych i krajów Unii Europejskiej, które zostały bardzo dotknięte doświadczone epidemią koronawirusa. W związku z tym proste przeniesienie wspomnianych zaleceń na realia naszego kraju jest bardzo trudne i obarczone pewną niedokładnością. Ponadto trzeba pamiętać, że sytuacja epidemiczna jest sytuacją dynamiczną i również w naszym kraju może ulec istotnej zmianie, co niewątpliwie może wpłynąć zarówno na ryzyko wystąpienia infekcji u chorego, jak i wpłynąć na stan zasobów kadrowych leczącego zespołu (zakażenia personelu). W związku z tym w każdym przypadku podejmowania decyzji terapeutycznej należy podchodzić bardzo indywidualnie do wyboru opcji leczenia uwzględniając również pewne oczekiwania pacjenta, zysk z proponowanej terapii, zasoby kadrowe oraz sytuację epidemiczną w danym czasie.

Chorzy z chorobą w stadium zaawansowania choroby wg NCCN:

- **Bardzo niskie-ryzyko, niskie-ryzyko i korzystne pośrednie** (ang. *Favorable intermediate-risk*) **ryzyko progresji raka stercza:**
 - Zaleca się generalnie odroczenie radioterapii w zależności od sytuacji epidemicznej i przy braku progresji raka stercza. W przypadku progresji choroby należy rozważyć wdrożenie aktywnego leczenia.
 - Wskazane jest u chorego będącego w czasie obserwacji (odroczenia RT) do rozpoczęcia radioterapii wykonanie oznaczenia minimum kontrolnego stężenia PSA co minimum 6 miesięcy jako formy tzw. Aktywnego Nadzoru (Active Surveillance).

- Nie stosujemy hormonoterapii jako sposobu na odroczenie Radioterapii z tego względu, że w tej grupie chorych takie leczenie jest związane z większym ryzykiem powikłań aniżeli zysku - nie przynosi korzyści.
- **Niekorzystne pośrednie-ryzyko** (unfavorable intermediate), **wysokie-, bardzo wysokie ryzyko progresji raka stercza:**
 - W tej grupie chorych ze względu na istotne ryzyko progresji choroby leczenie rozpoczynamy od terapii hormonalnej odraczając radioterapię na okres od 3 do 6 miesięcy, (można zastosować analog LHRH depot uwalniający dawkę leku przez 6 miesięcy = mniej wizyt).
 - W przypadku nie możliwości rozpoczęcia terapii hormonalnej (np. brak zgody chorego, większe ryzyko terapii hormonalnej aniżeli potencjalny zysk) należy w oparciu o ocenę czasu podwojenia PSADT (PSA doubling time) oraz sytuację epidemiczną wając zyski i straty odroczenia lub rozpoczęcia radioterapii podjąć decyzję indywidualnie, niemniej rozpoczęcie radioterapii jest rekomendowane w sytuacji kiedy PSADT $\leq$ 3 miesięcy.
- **Radioterapia po Radykalnej Prostatektomii**
 - Nie stosujemy wczesnej uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej dla której są wskazaniem klasyczne czynniki ryzyka wznowy biochemicznej.
 - **Stosujemy wczesną Ratującą Radioterapię**, czyli odraczamy napromienianie do sytuacji, kiedy dochodzi do progresji biochemicznej lub stwierdzamy ognisko wznowy miejscowej raka stercza w łożu pooperacyjnej w badaniu obrazowym.
 - Stosujemy wczesną Ratującą Radioterapię; radioterapii nie rozpoczynamy wcześniej aniżeli 120 dni od operacji.
 - W okresie pandemii mamy dodatkową możliwość odroczenia ratującej Radioterapii w wyniku zastosowania neoadjuwantowej Hormonoterapii przez czas od 3 do 6 miesięcy.
 - Stosujemy skrócone schematy radioterapii; 20 frakcji.
- **Przerzut do układu chłonnego miednicy**
 - Odraczamy rozpoczęcie Radioterapii poprzez zastosowanie Hormonoterapii na czas 6 miesięcy. Stosujemy bardzo krótkie schematy napromieniania (do 5 frakcji) w technice SBRT/Ultrafrakcjonowanej RT, a jeżeli nie mamy możliwości jej zastosowania, to np. w 20 frakcjach.
- **Przerzuty odległe – leczenie objawowe**
 - Radioterapia nie jest odraczana.
 - Stosujemy radioterapię w jak najkrótszym schemacie leczenia (1 frakcja, 3 frakcje, 5 frakcji) w następujących sytuacjach:
 - przerzutu kostnego któremu towarzyszy ból kostny słabo odpowiadający na leki przeciwbólowe,
 - objawów ucisku rdzenia kręgowego,
 - krwawienia spowodowanego naciekaniem nowotworu kiedy inne metody leczenia są mało skuteczne lub trudne do zastosowania.

- **Choroba oligometastatyczna**

- Ognisko pierwotne w sterczu: stosujemy krótkie schematy napromieniania 5-6 frakcji; 5 x 7,0 Gy lub 6 x 6 Gy. W sytuacji stabilnej w celu krótkiego odroczenia radioterapii możemy zastosować Hormonoterapie, zwykle na czas 3-6 miesięcy.
- Ognisko przerzutowe poza sterczem: Nie odraczamy radioterapii w sytuacji obecności objawów nowotworu. W celu krótkiego odroczenia możemy zastosować Hormonoterapie, zwykle na czas 3 miesięcy.

Zalecenia dotyczące dawki całkowitej, frakcjonowania radioterapii, objętości napromienianej

Radioterapia powinna być przeprowadzona w jak najkrótszym czasie i w związku z tym zarówno planowanie jak i realizacja napromieniania na aparacie terapeutycznym powinna być podporządkowana temu celowi:

- nie ma uzasadnienia do stosowania tzw. środków (radio-spacer) zwiększających odległość pomiędzy gruczołem krokowym a odbytnicą,
- leczenie dla wszystkich stadiów zaawansowania klinicznego powinno się opierać na schematach wykorzystujących ultra-wysokie dawki frakcyjne z zastosowaniem techniki IGRT (obrazowanie wykorzystujące CBCT lub w oparciu o zastosowanie markerów do stercza) w celu najkrótszego zakończenia leczenia napromienianiem,
- implantacja markerów do stercza jest zarezerwowana dla techniki SBRT lub w sytuacji kiedy nie ma możliwości wykonania CBCT,
- rekomendowane schematy napromieniania: 5 frakcji a 7,0 Gy – 7,25 Gy do dawki całkowitej 35 Gy lub 36,25 Gy realizowane w technice SBRT,
- w sytuacji kiedy ośrodek nie ma możliwości realizacji radioterapii SBRT/Ultrafrakcjonowanej RT alternatywnie można zastosować umiarkowane hypofrakcjonowanie w 20 frakcjach do dawki całkowitej 60 Gy,
- nie stosujemy elektywnego napromieniania układu chłonnego miednicy,
- nie stosujemy eskalacji dawki ponad 78 Gy (równoważne dla dawki frakcyjnej 2 Gy) z tego względu, że leczenie takie wydłuża czas terapii (brak dowodów z EBM, że wydłuża przeżycia całkowite lub specyficzne dla raka),
- etapowe leczenie; tj. teleradioterapia + boost brachyterapii (zabieg inwazyjny) w 2-gim etapie generalnie powinno być stosowane po zakończeniu epidemii.

Jednak leczenie etapowe rozważamy w sytuacji klinicznej kiedy wiek biologiczny chorego oraz agresywność nowotworu może wskazywać na uzyskanie zysku klinicznego z takiego leczenia przy zasobach ośrodka pozwalającego na bezpieczne przeprowadzenie leczenia pomimo ryzyka związanego z pandemią.

II. Rak pęcherza moczowego

Naciekający rak pęcherza moczowego (cT2-4aN0-1) jest nowotworem o dużej dynamice wzrostu, w związku z tym:

- nie stosuje się odraczania radioterapii poza rutynowy czas oczekiwania na leczenie sprzed okresu pandemii.

- w celu uzyskania większej efektywności radioterapii (redukcja wznowy miejscowej o około 50%) radioterapia jest kojarzona z radiouczulaczem – cytostatykiem i nadal powyższa zasada obowiązuje z tym zastrzeżeniem, że każdorazowo oceniamy szczegółowo potencjalny negatywny i pozytywny wpływ leczenia systemowego w czasie epidemii, stanu ogólnego chorego i dynamiki nowotworu.
- w tym kontekście należy uwzględnić immunosupresyjny wpływ chemioterapii, który może się rozciągać na wiele miesięcy po leczeniu.
- Z tego względu próba stosowania neoadjuwantowej chemioterapii jako metody odraczającej radioterapię nie jest rekomendowana.
- generalnie nie stosujemy skróconych schematów radioterapii ale w sytuacji indywidualnej takie leczenie może być realizowane.
- w zależności od stanu chorego, zaplecza personalnego można rozważyć samodzielną radioterapię w miejsce skojarzonej z chemioterapią.
- w radioterapii mającej na celu ograniczenie progresji nowotworu i objawów z tym związanych (przerzuty regionalne, przerzuty odległe) stosujemy skrócone schematy napromieniania od 1 frakcji do kilku. Jednym z rekomendowanych w odniesieniu do guza w pęcherzu moczowym w Wielkiej Brytanii jest 36 Gy realizowane w 6 frakcjach. Nie stosujemy odraczania napromieniania.
- nie stosujemy pooperacyjnej radioterapii po radykalnej cystektomii.

III. Nowotwory jądra

Nasieniaki i nienasieniaki; ze względu na bardzo dobre rokowanie we wczesnych stadiach zaawansowania oraz efektywność terapii ratującej we wczesnym stadium stadium zaawansowania:

- I, low/risk NGCT (LVI-), CSI – preferowanym postępowaniem jest Aktywny Nadzór, a w sytuacji braku akceptacji przez chorego chemioterapia.

W bardziej zaawansowanym stadium klinicznym:

- IIA – rekomendowana radioterapia lub chemioterapia: po ocenie za/przeciw obu metod. Nie stosujemy odroczenia terapii.
- IIB i IIC – rekomendowana chemioterapia. Nie stosujemy odroczenia terapii.

Piśmiennictwo:

1. Guidance for management of urothelial cancer during COVID-19 pandemic. www.nice.org.uk/guidance/NG162.
2. www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/.
3. Zaorsky NG, Yu JB, McBride SM i wsp. Prostate cancer radiotherapy recommendations in response to COVID-19. *Advances in Radiation Oncology* 2020; w druku.
4. Management of Prostate cancer during the COVID-19 pandemic. www.nccn.org/covid-19/.
5. Simcock R, Thomas TV, Estes C i wsp. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020; 22: 55-68.
6. Demsky I. How Should Radiation Oncologists Manage Prostate Cancer Patients During the COVID-19 Pandemic? University of Michigan Health. March 26, 2020. <https://labblog.uofmhealth.org/rounds/how-should-radiation-oncologists-manage-prostate-cancer-patients-during-covid-19-pandemic>. Dostęp: 31.03.2020.
7. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Covid-19-EAU-NMIBC-Recommendations.pdf>.

Rekomendacje dotyczące radioterapii prowadzonej u chorych na raka płuca w czasie pandemii COVID-19

Autor: Rafał Dziadziuszko

I. Rak niedrobnokomórkowy (NDRP)

1. Radioterapia stereotaktyczna NDRP w I stopniu zaawansowania

Radioterapia stereotaktyczna (SBRT) w I stopniu zaawansowania jest stosowana u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego z powodu ograniczonej wydolności oddechowej, innych znaczących chorób współistniejących, wysokiego ryzyka powikłań pooperacyjnych – przede wszystkim w starszym wieku, lub braku zgody na leczenie operacyjne. W dużych seriach chorych leczonych z wykorzystaniem SBRT, prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego i węzłowego jest na poziomie 70% - 80%, natomiast mediana czasu przeżycia wynosi 3-4 lata [1]. Główną przyczyną zgonów są choroby współistniejące. Ze względu na radykalny charakter, SBRT pozostaje leczeniem wysokiego priorytetu w dobie pandemii COVID19. Spośród różnych schematów frakcjonowania, dopuszczalne jest zastosowanie pojedynczej frakcji w dawce 30-34 Gy, zgodnie z wynikami badania RTOG 0915 oraz doświadczeniami poszczególnych europejskich ośrodków [2]. Przy wyborze frakcjonowania należy jednak mieć na uwadze indywidualną lokalizację obszaru tarczowego, pozostawiając schematy 5-frakcyjne lub 8-frakcyjne w zależności od indywidualnej oceny ryzyka w przypadku zmian zlokalizowanych bezpośrednio przy ścianie klatki piersiowej lub w odległości 10-20 mm od struktur śródpiersia (<10 mm jest przeciwwskazaniem do SBRT).

W warunkach szczególnego przeciążenia Zakładu Radioterapii w związku z pandemią COVID19, dopuszczalne wydaje się odroczenie SBRT do 8 tygodni u chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania z grupy bardzo niskiego ryzyka – guzów pierwotnych o charakterze litym do 10 mm lub zmian nielitych z komponentem litym nie przekraczających 10 mm.

2. Radiochemioterapia lub radioterapia radykalna w II i III stopniu zaawansowania NDRP

Wyniki jednoczasowej radykalnej radiochemioterapii prowadzonej wg obecnych protokołów terapeutycznych pozwalają na osiągnięcie mediany czasu przeżycia w zakresie ok. 24-30 miesięcy i 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia na poziomie ok. 30% [3]. Równoczesowa radiochemioterapia jest leczeniem skuteczniejszym od radiochemioterapii sekwencyjnej, o ile jest możliwa do zastosowania ze względu na ryzyko powikłań, które jest przedmiotem indywidualnej oceny u każdego chorego. Ze względu na brak dobrze udokumentowanych danych dotyczących hypofrakcjonowania radioterapii w leczeniu równoczesowym, wskazane jest konwencjonalne lub nieznacznie hypofrakcjonowane leczenie w zakresie 60-66 Gy/30 fr (2,0-2,2 Gy/fr.). W przypadku decyzji dotyczącej skojarzenia radioterapii i chemioterapii radykalnej w sposób sekwencyjny lub rezygnacji z chemioterapii (przeciwwskazania do chemioterapii, osoby w wieku podeszłym), wskazane jest rozważenie zastosowania hypofrakcjonowanej radioterapii (proponowane schematy to 66 Gy/24 fr. lub 55-60 Gy/20 fr.) [4]. Decyzje dotyczące wyboru sposobu frakcjonowania powinny być indywidualizowane, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka popromiennego uszkodzenia przełyku.

3. Radioterapia paliatywna NDRP i DRP

Radioterapia jest stosowana w przypadku duszności, krwioplucia, bólu w klatce piersiowej, zespołu żyły głównej górnej czy dysfagii związanej z naciekiem miejscowym nowotworu. Proponowane schematy frakcjonowania to 20 Gy/4 fr. codziennie, 16 Gy/2 fr. w odstępie tygodnia [5], w warunkach szczególnego przeciążenia zakładu radioterapii dopuszczalne jest również zastosowanie 8-10 Gy w jednej frakcji [4]. W przypadku nasilonych objawów lub bezpośredniego zagrożenia życia chorego, radioterapia paliatywna pozostaje wysokim priorytetem. W przypadku nieznacznych dolegliwości, radioterapia może być odroczone pod warunkiem zastosowania efektywnego leczenia farmakologicznego i możliwego szybkiego przyjęcia chorego w razie nasilenia dolegliwości.

4. Radioterapia pooperacyjna NDRP

Wskazania do pooperacyjnej radioterapii w NDRP obejmują dodatni margines po leczeniu operacyjnym (cecha R1 lub R2) oraz zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia (cecha pN2). To ostatnie wskazanie jest obecnie rzadziej spotykane (precyzyjna ocena stopnia zaawansowania przed leczeniem operacyjnym, szczególnie PET/TK) oraz pozostaje kontrowersyjne, ze względu na udowodniony wpływ radioterapii jedynie na czas do progresji choroby, ale nie na czas przeżycia. W wielu ośrodkach, radioterapia uzupełniająca na obszar śródpiersia u chorych z cechą pN2 jest indywidualizowana, w zależności od liczby zajętych węzłów chłonnych i naciekania torebki węzłów, z alternatywnym postępowaniem w postaci ścisłej obserwacji i późniejszego leczenia radykalnego izolowanych nawrotów węzłowych. W przypadkach konieczności zastosowania, radioterapia jest wówczas na ogół łączona w sposób sekwencyjny lub równoczesowy z chemioterapią.

Biorąc powyższe przesłanki pod uwagę, radioterapię uzupełniającą u chorych z dodatnim marginesem po leczeniu operacyjnym należy uznać za leczenie o wysokim priorytecie, z zaleceniami klasycznego frakcjonowania (dawka całkowita: 54-60 Gy, dawka frakcyjna: 2,0-2,2 Gy). W przypadku radioterapii uzupełniającej na obszar śródpiersia u chorych z cechą pN2, należy rozważyć rezygnację z radioterapii na rzecz wyłącznej chemioterapii uzupełniającej i ścisłej obserwacji, rozważyć odroczenie radioterapii do zakończenia chemioterapii, lub zastosować tradycyjne leczenie skojarzone (grupa najwyższego ryzyka nawrotu miejscowego).

II. Rak drobnokomórkowy (DRP)

1. Radiochemioterapia równoczesowa chorych z postacią ograniczoną

Obecnie stosowane schematy radioterapii na obszar klatki piersiowej u chorych z ograniczoną postacią DRP zostały potwierdzone w wyniku badania CONVERT (66 Gy/33 fr. vs. 45 Gy/30 fr. dwa razy dziennie) [6]. W badaniu tym nie stwierdzono znamiennych różnic czasu przeżycia chorych pomiędzy grupami, leczenie rozpoczynano wraz z drugim cyklem chemioterapii. Leczenie powyższe, pozostaje standardem wysokiego priorytetu w trakcie pandemii COVID19; dopuszczalne jest zastosowanie obu schematów radioterapii wraz z pierwszym, drugim lub najpóźniej trzecim cyklem chemioterapii. Doświadczenia polskie wskazują również na możliwość zastosowania hypofrakcjonowanego schematu 42 Gy/15 fr. (dawka frakcyjna 2,8 Gy), co wydaje się wartościową opcją zwłaszcza w przypadku znacznego nasilenia pandemii COVID19 [4, 7].

2. Profilaktyczne napromienianie mózgowia (PCI) w postaci ograniczonej DRP.

Celem PCI w leczeniu ograniczonej postaci DRP jest redukcja ryzyka objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego i poprawa bezwzględnego prawdopodobieństwa odległego przeżycia o ok. 5%. Leczenie to jest prowadzone w dawce 25 Gy/10 fr., tuż po zakończeniu radiochemioterapii. W ostatnich latach pojawiła się również opcja ścisłego monitorowania chorych za pomocą kontrolnych badań MR mózgowia z pominięciem PCI, jednak wymaga ona przeprowadzenia badania MR u chorego przed rozpoczęciem radiochemioterapii [8]. Konsensus ekspertów ESTRO/ASTRO dopuszcza możliwość opóźnienia PCI w leczeniu postaci ograniczonej DRP w sytuacji nasilonej pandemii (niski priorytet) lub możliwość rezygnacji z tego leczenia na rzecz aktywnej obserwacji, jednak warunkiem takiej opcji jest wykonanie badania MR przed leczeniem i jego późniejszego zastosowania do monitorowania leczenia. Hypofrakcjonowane schematy radioterapii PCI nie są zalecane.

3. Profilaktyczne napromienianie mózgowia oraz konsolidujące napromienianie na obszar klatki piersiowej w postaci rozległej DRP.

Zasadniczą korzyścią z zastosowania PCI po zakończeniu chemioterapii w postaci rozległej DRP jest redukcja objawowych przerzutów do OUN oraz nieznaczna poprawa czasu przeżycia chorych (mediana – o ok. 6 tygodni) [9]. Ze względu na względnie niewielki zysk kliniczny, wydaje się uzasadnione odroczenie lub rezygnacja z tego postępowania w przypadku nasilonej pandemii COVID19 (niski priorytet). Z tego samego powodu uzasadniona jest rezygnacja z konsolidującego napromieniania klatki piersiowej, której stosowanie rutynowe pozostaje przedmiotem kontrowersji i na ogół jest stosowane w sposób wybiórczy.

Piśmiennictwo:

1. Senth S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ i wsp. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 802-809.
2. Videtic GM, Paulus R, Singh AK i wsp. Long-term follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103: 1077-1084.
3. Senan S, Brade A, Wang LH i wsp. PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 953-962.
4. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A i wsp. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiother Oncol* 2020; in press; doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.001
5. Sekus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednaruk-Mlynski E i wsp. A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2005; 92: 1038-1045.
6. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L i wsp. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1116-1125.
7. Socha J, Guzowska A, Tyc-Szczepaniak D i wsp. Accelerated hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer: comparison with the results of conventionally fractionated radiotherapy. *J BUON* 2015; 20: 146-157.

8. Ozawa Y, Omae M, Fujii M i wsp. Management of brain metastasis with magnetic resonance imaging and stereotactic irradiation attenuated benefits of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer. BMC Cancer 2015; 15: 589.

Propozycje postępowania z chorymi na nowotwory ginekologiczne w przypadku ograniczenia możliwości prowadzenia leczenia napromienianiem w okresie pandemii COVID-19

Autorzy: Agnieszka Żółciak-Siwińska, Bogusław Lindner

Decyzję o kwalifikacji chorych na nowotwory ginekologiczne do leczenia napromienianiem (wiązkami zewnętrznymi lub brachyterapią) podejmujemy ze szczególnym uwzględnieniem stanu ogólnego chorych, informacji dotyczącej chorób towarzyszących oraz obecności infekcji wirusem COVID-19.

Zasada ogólna regulująca kwalifikacje do leczenia za priorytetowe uznaje napromienianie radykalne chorych na zaawansowane miejscowo raki szyjki macicy, pochwy, trzonu macicy, sromu. Leczenie adjuwantowe chorych operowanych jest uważane za postępowanie o mniejszym znaczeniu. Jeżeli leczenie pooperacyjne obniża odsetek wznów miejscowych bez wpływu na odsetek przeżyć całkowitych to rezygnujemy z takiego leczenia.

W sytuacjach klinicznych dopuszczających stosowanie hypofrakcjonowanego napromieniania należy je stosować ograniczając czas leczenia. Wybieramy procedury łatwe do zaplanowania przez fizyka i do przeprowadzenia przez technikę. Zmieniamy sposób frakcjonowania brachyterapii raka szyjki macicy na krótsze np. z 4 frakcji po 7 Gy na 3 frakcje po 8 Gy. Rezygnujemy z uzupełniającej brachyterapii na szczyt pochwy u chorych na raka trzonu macicy w I stopniu zaawansowania.

Stopnie pierwszeństwa/priorytetu podczas kwalifikacji chorych do leczenia zalecane do stosowania adekwatnie do braków kadrowych w Zakładzie Radioterapii (Brachyterapii, Anestezjologii):

Poziom 1.

Radykalne leczenie chorych na miejscowo zaawansowane raki szyjki macicy, trzonu macicy, pochwy, sromu, jeśli wskazane stosujemy jednocześnie chemioterapię (rak szyjki macicy, sromu), brachyterapia dla raka szyjki macicy.

Poziom 2.

Paliatywne napromienianie ze wskazań życiowych, np. kompresja rdzenia kręgowego, silne krwawienie.

Poziom 3.

Pooperacyjne napromienianie, gdy stwierdza się agresywną histopatologię, operację nieradykalną R+, cechę N+.

Poziom 4.

Paliatywne napromienianie masy guza w miednicy lub przerzutów.

Poziom 5.

Pooperacyjne napromienianie chorych na raka trzonu macicy z grupy wysokiego ryzyka po operacji R0.

1. Możliwe odstępianie od leczenia

Chore na raka trzonu macicy, po leczeniu operacyjnym

- w stopniu zaawansowania FIGO I i II – ze względu na brak udowodnionej wysokiej korzyści w postaci przeżyć całkowitych, wynikającej z zastosowania uzupełniającej pooperacyjnej

radioterapii. W przypadkach uzasadnionych stopnia II do rozważenia pozostawać może brachyterapia.

Chore na raka trzonu macicy, bez możliwości leczenia operacyjnego

- w klinicznym I stopniu zaawansowania, przy płytkim naciekanu nowotworowym mięśnia macicy – do rozważenia jest brachyterapia, jako metoda samodzielna.

Chore na zaawansowanego raka szyjki macicy o złym rokowaniu

- w stopniu zaawansowania FIGO III z obustronnym wodonerczem, masywnym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych, gdy szansa powodzenia leczenia wynosi <20% – należy rozważyć rezygnację z leczenia o założeniu radykalnym na rzecz terapii paliatywnej lub objawowej. Terapia paliatywna powinna być zastosowana w zależności od istniejących wskazań.

Chore na raka sromu o złym rokowaniu, bez możliwości leczenia operacyjnego

- ze względu na upośledzony stan ogólny i choroby współistniejące
- ze względu na zaawansowanie nowotworu, szczególnie FIGO IV (T3, N3)
- bez możliwości zastosowania jednoczasowej chemioterapii

Gdy szansa powodzenia leczenia wynosi <20% - należy rozważyć rezygnację z leczenia o założeniu radykalnym na rzecz terapii objawowej. Paliatywna radioterapia na ogół nie jest stosowana.

Chore na nowotwory ginekologiczne niezależnie od lokalizacji

Leczenie paliatywne u chorej po kilku rzutach leczenia chemioterapią, radioterapią i/lub chirurgicznie przy spodziewanych niewielkich szansach na uzyskanie dobrego efektu łagodzenia objawów postępującej choroby

2. Możliwe odroczenie leczenia o 6-12 tyg.

Chore z rozpoznaniem raka szyjki macicy, trzonu macicy, pochwy, sromu kwalifikowane do pooperacyjnej uzupełniającej radioterapii lub radiochemioterapii oraz brachyterapii.

Chore na raka trzonu macicy, po leczeniu operacyjnym

- w stopniu zaawansowania FIGO III C lub z niekorzystnym typem histologicznym raka (rak surowiczo-brodawkowaty, jasnokomórkowy, mięsakorak) – możliwość rozpoczęcia leczenia uzupełniającego od adjuwantowej chemioterapii i brachyterapii

Chore na raka trzonu macicy i sromu bez możliwości leczenia operacyjnego

- o niewielkim zaawansowaniu klinicznym i małej dynamice wzrostu nowotworu, szczególnie u chorych w zaawansowanym wieku, z upośledzonym stanem ogólnym i licznymi chorobami współistniejącymi.

- konieczne leczenie z gradacją ważności wskazań (w ośrodku dedykowanym)

Chore z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy, trzonu macicy, pochwy, sromu kwalifikowane do radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii oraz brachyterapii.

- guzy o dużym potencjale proliferacji, dla których napromienianie jest pierwszą podstawową metodą leczenia, z wysokim prawdopodobieństwem wyleczenia >50%
- pacjentki w trakcie radioterapii, u których nie istnieje możliwość kompensacji przerwy w napromienianiu.

Leczenie paliatywne ze wskazań pilnych

- krwawienie z dróg rodnych – napromienianie hypofrakcjonowane prostą techniką (np. 5 x 4 Gy, 3D lub VS)
- naciek nowotworowy z wysokim ryzykiem lub objawami kompresji rdzenia kręgowego, z perspektywą przywrócenia funkcji neurologicznych po napromienianiu (np. pojedyncza frakcja 8 Gy, 3D lub VS)
- przerzut do kości grożący złamaniem, lub gdy leczenie przeciwbólowe jest nieskuteczne (np. pojedyncza frakcja 8 Gy, 3D lub VS)

Zasady prowadzenia radioterapii u pacjentów pediatrycznych w okresie pandemii COVID-19

Autor: Adam Maciejczyk

1. Z uwagi na to, że odstąpienie lub opóźnienie radioterapii u dzieci może wpłynąć znacząco na pogorszenie wyników leczenia, zaleca się, żeby radioterapię u dzieci realizować zgodnie z obowiązującymi w Polsce protokołami terapeutycznymi.
2. Ośrodki prowadzące radioterapię pediatryczną powinny na bieżąco monitorować sytuację kadrową, żeby zadbać o możliwość przeprowadzenia terapii w znieczuleniu ogólnym.
3. Wyłącznie przypadku, gdy dostęp do radioterapii jest ograniczony i nie ma możliwości skierowania pacjenta do innego ośrodka, można rozważyć modyfikację leczenia:
 - Hypofrakcjonowanie u wybranych pacjentów z nowotworami o złym rokowaniu (rozłany glejak pnia mózgu, glejaki o wysokim stopniu złośliwości, przerzuty w przebiegu RMS lub mięsaka Ewinga o złym rokowaniu).
 - W ściśle określonych sytuacjach, po decyzji konsylium, można odroczyć radioterapię i zastosować leczenie systemowe.
 - Odroczenie radioterapii, jeśli jest to bezpieczne i ścisła obserwacja jest opcją dopuszczalną, w przypadku guzów łagodnych i o niskiej proliferacji (grupa 5).

Priorytet	Definicja	Wskazania
1	Terapia radykalna, odroczenie lub przerwa w radioterapii wiąże się z ryzykiem pogorszenia wyników leczenia	• Rdzeniak płodowy • Guzy embrionalne mózgu • RMS, mięsak Ewinga (leczenie radykalne/nieradykalny zabieg operacyjny) • Wewnątrzczaszkowe guzy germinalne • Wyściółczaki G2/G3 • Guzy nosogardła/głowy i szyi • TBI • Siatkówczak • ATRT
2	Pilna radioterapia paliatywna w stanach zagrożenia życia	• Kompresja rdzenia kręgowego • Krwawienie z guza • Rozłany glejak pnia mózgu, guzy mózgu o wysokiej złośliwości
3	Leczenie uzupełniające guzów o wysokim stopniu złośliwości lub po nieradykalnych zabiegach operacyjnych	• RMS/mięsak Ewinga – zabieg R0 • Guz Wilmsa • Neuroblastoma • Struniak/chrzęstniakomięsak • Guzy kości • Mięsaki tkanek miękkich (inne niż RMS) • Chłoniak Hodgkina • Esthesioneuroblastoma • Rozsiany RMS/mięsak Ewinga • Oponiak G3/anaplastycznym

4	Radioterapia paliatywna poprawiająca jakość życia	• Objawowe przerzuty • Objawowe wznowy/powtórna radioterapia
5	Radioterapia radykalna guzów łagodnych i o niskiej proliferacji	• Czaszkogardlak • LGG • Fibromatosis • Gruczołak przysadki • Oponiak G1/G2 • Wyściółczak śluzakowobrodawkowaty (ependymoma myxopapillare)

Opracowano na podstawie wytycznych CCLG Radiotherapy Group z 9.04.2020.

Rekomendacje w zakresie neuroonkologii (radioterapii, radio/chemioterapii) w okresie pandemii COVID-19

Autor: Jacek Fijuth

Opracowane na podstawie rekomendacji kolegium brytyjskich szpitali m.in.: *Guy's i St Thomas* w Cambridge, *UCLH, Imperial i Bart's*, opublikowanej *on-line* w dniu 27.03.2020 na stronie www.rcr.ac.uk/cancer-treatment-documents z modyfikacjami ekspertów Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej

Strategia postępowania powinna być ustalana przez Zespół Wielodyscyplinarny. Decyzja o podjęciu leczenia operacyjnego spoczywa przede wszystkim na neurochirurgu. Decyzja neurochirurga jest z kolei uwarunkowana możliwością przeprowadzenia dalszego leczenia uzupełniającego.

Decyzja o ustalonym sposobie postępowania powinna być przekazana choremu przez konsultanta specjalistę i prawidłowo udokumentowana.

I. Triage

- Najwyższy priorytet:

duże, łagodne nowotwory z towarzyszącymi ostrymi objawami klinicznymi zagrażającymi życiu (wzmożone, niekontrolowane ciśnienie wewnątrzczaszkowe, ostro narastające wodogłowie, zagrożenie utraty wzroku, sytuacje wymagające pilnej dekompresji), guzy tylnego dołu czaszki (bez względu na stopień złośliwości).

- Wysoki/Pośredni priorytet:

rdzeniak płodowy, glejaki WHO G3 u młodych chorych

- Pośredni priorytet:

glejaki o wysokim stopniu złośliwości u młodych chorych w dobrym stanie sprawności

- Niski priorytet:

guzy łagodne o małej objętości, glejaki o wyższej złośliwości u osób starszych, glejaki o niższej złośliwości

II. Czynniki wpływające na podejmowanie decyzji terapeutycznych

- Praca oddziałów neurochirurgii może być znacznie ograniczona, niemniej zakres resekcji chirurgicznej ma zasadnicze znaczenie dla oceny rokowania i podejmowania decyzji terapeutycznych
- U niewielkiego odsetka chorych, pomimo niskiego stopnia złośliwości guza, mogą istnieć wskazania do pilnej interwencji chirurgicznej (dekompresja chirurgiczna) z powodu zagrożenia życia przez wzrastający guz (j.w.)
- Wiek chorych ma znaczenie predykcyjne i prognostyczne i powinien być brany pod uwagę w określaniu priorytetu (triage)
- Chemioterapia ma ograniczone znaczenie w wielu nowotworach OUN

- Wskazania do chemioterapii i ryzyko objawowego przebiegu infekcji COVID-19 wzrastają z wiekiem chorych (np. GBM)
- Większość dorosłych chorych z guzami mózgu nie wymaga opieki w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM)
- Należy rozważyć balans pomiędzy ryzykiem progresji guza i priorytetami triagu
- W radioterapii należy rozważyć hypofrakcjonowanie dawki, co skraca czas pobytu chorego w zakładach radioterapii (umożliwia zwiększenie liczby leczonych chorych w jednostce czasu) i zmniejsza ryzyko transmisji koronawirusa. Rozważane schematy hypofrakcjonowania to 40 Gy/15 fr. i 30 Gy/6 fr.

III. Rekomendacje szczegółowe, w zależności od typu nowotworu

1. GBM

Wiek >65 lat:

do rozważenia odstępnie od leczenia, zwłaszcza u osób w gorszym stanie sprawności, odstępnie od radioterapii w przypadku częściowej resekcji lub biopsji.

Wiek <65 lat:

Podjęcie leczenia gdy WHO 0-1, leczenie chirurgiczne w zależności od zasobów, bez wyprzedzającej biopsji. Do rozważenia samodzielna hypofrakcjonowana radioterapia. Uzupełniająca chemioterapia u chorych z metylacją MGMT, według indywidualnych wskazań. Możliwe podjęcie RT w przypadku jednoznacznego obrazu klinicznego i radiologicznego.

2. Glejaki WHO G3

Kodelecja 1p19q (anaplastyczny skąpodrzewiak):

Do rozważenia odstępnie od RT i CHTH do okres 4-6 mies. w przypadku CHTH do rozważenia monoterapia CCNU w dawce obniżonej do 80% dawki należnej, do rozważenia monoterapia temozolomidem.

Brak kodelecji (anaplastyczny gwiaździak):

Samodzielna RT i opóźnienie CHTH o 4-6 mies. decyzja o wdrożeniu CHTH w zależności od obrazu w badaniu RM/TK wykonanym po 3 mies. od zakończenia RT

3. Glejaki WHO G2

Odroczenie pooperacyjnej radioterapii na 6-12 tyg. przy stabilnym obrazie RM wykonywanym co 6 tyg., decyzja o wdrożeniu CHTH w zależności od obrazu w badaniu RM/TK wykonanym po 3 mies. od zakończenia RT.

Pooperacyjna radioterapia u młodszych chorych po subtotalnej resekcji guza, bez mutacji IDH1, decyzja o wdrożeniu CHTH w zależności od obrazu w badaniu RM/TK wykonanym po 3 mies. od zakończenia RT.

4. Pierwotny chłoniak mózgu

Jeżeli kwalifikacja do agresywnego leczenia - wskazane wykonanie biopsji (badanie MATRIX), w innym przypadku, jeżeli obraz radiologiczny charakterystyczny dla chłoniaka, wyłącznie WBRT

5. Przerzuty do mózgu

Omówione w osobnym opracowaniu

IV. Leczenie systemowe

Chemioterapia jedynie u młodych chorych z glejakami WHO G3, po doszczętnej resekcji guza i w rzadkich przypadkach *malignant intracranial non-germinoma germ cell tumors (NGGCT)* i innych PNET.

W pozostałych przypadkach wskazania do jednoczesnej i uzupełniającej CHTH ograniczone w stosunku do standardu, uzależnione od wieku, stanu sprawności, statusu metylacji MGMT, obecności mutacji IDH1.

V. Radioterapia

Radioterapia powinna być kontynuowana u chorych w trakcie leczenia napromienianiem.

W przypadku kwalifikacji do radioterapii należy rozważyć schematy RT hypofrakcjonowanej:

- 40 Gy/15 fr.
- 30 Gy/6 fr.

w zależności od indywidualnych czynników takich jak: wiek, rokowanie, choroby współistniejące, ryzyko infekcji COVID-19.

Chorzy w trakcie leczenia i przed podjętym leczeniem onkologicznym powinni być wyczerpująco poinformowani o ryzyku związanym z odstąpieniem, odroczeniem lub modyfikacją leczenia w kontekście pandemii COVID-19.

W indywidualnych przypadkach należy rozważyć odesłanie chorego do ośrodka prowadzącego leczenie w sposób nieograniczony utratą zasobów ludzkich.

Rekomendacje Zarządu EANO, autorstwa Martina van den Bent'a i współpracowników [2]

- Pacjenci z guzami mózgu powinni skrupulatnie przestrzegać zaleceń epidemicznych w zakresie higieny
- Pacjenci z guzami mózgu powinni bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, w przypadku podejrzenia zakażenia Covid-19
- Badania kontrolne chorych po zakończonym leczeniu powinny się odbywać w zaleconych odstępach czasu, ale z wykorzystaniem z teleporad, jeśli jest to bezpieczne i wykonalne
- Możliwe jest rozrzedzenie wykonywania kontrolnych badań RM u chorych bezobjawowych, pozostających w długoterminowej obserwacji, zwłaszcza w przypadku guzów mózgu o małej złośliwości, na przykład oponiaków i ośtoniaków nerwu słuchowego
- Należy rozważyć hypofrakcjonowaną radioterapię u pacjentów, u których prawdopodobnie nie ma to znaczącego wpływu na wynik leczenia, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku ze złośliwym glejakiem (GBM)
- Należy rozważyć odłożenie radioterapii, jeśli wydaje się to bezpieczne i wykonalne
- W niektórych przypadkach należy rozważyć powstrzymanie się od procedur inwazyjnych, na przykład biopsji u starszych pacjentów z typowymi cechami radiologicznymi glejaka lub odłożyć w czasie operację u niektórych pacjentów, jeśli jest to bezpieczne
- Ze względu na ryzyko immunosupresji należy rozważyć unikanie chemioterapii w podgrupach pacjentów, u których skuteczność jest niepewna, takich jak pacjenci w podeszłym wieku

z glejakiem bez metylacji MGMT, pacjenci z glejakiem o niższym stopniu złośliwości bez progresji lub dorosłych z rozpoznaniem rdzeniaka płodowego z grupy standardowego ryzyka

- Należy zoptymalizować leczenie przeciwpadaczkowe w porozumieniu z konsultantem neurologiem
- Jeśli to możliwe, należy zmniejszyć dawkę steroidów do najniższej skutecznej dawki
- Należy rozważyć metody udzielenia dodatkowego wsparcia i informacji, na przykład usługi telefoniczne świadczone przez pielęgniarki, internetowe porady medyczne i współpracę z organizacjami pacjenckimi.

Piśmiennictwo:

1. Lian W, Guan W, Chen R i wsp. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
2. Statement from the EANO board: <https://www.eano.eu/>.

Zalecenia dotyczące realizacji radioterapii stereotaktycznej w warunkach znacząco ograniczonych zasobów ludzkich lub sprzętowych

Autor: Łukasz Kuncman

Radioterapia (RT) stereotaktyczna jest nieinwazyjną formą leczenia radykalnego, umożliwiającą uzyskanie trwałej remisji nowotworu. Realizacja radioterapii stereotaktycznej w ciągu jednej do pięciu frakcji umożliwia uzyskanie efektu ablacyjnego. Niewielka liczba frakcji pozwala na minimalizację ryzyka zakażenia pacjentów i personelu.

Radioterapia stereotaktyczna może stanowić alternatywę leczenia chirurgicznego w warunkach ograniczonego dostępu do leczenia zabiegowego części nowotworów. W tych warunkach należy spodziewać się wzrostu zapotrzebowania na tę metodę leczenia. Decyzja o zastąpieniu leczenia chirurgicznego radioterapią stereotaktyczną powinna być podejmowana przez zespół wielospecjalistyczny.

Ze względu na ryzyko powikłań, nieakceptowalnym jest realizacja procedur radioterapii stereotaktycznej z pominięciem procedur zapewniających bezpieczną realizację radioterapii stereotaktycznej (np.: odstępnie od adekwatniej diagnostyki (PET-TK, MRI) odpowiedniego unieruchomienia, obrazowania przed frakcją RT, kontroli ułożenia przez lekarza). W warunkach ograniczonych zasobów w danej jednostce i braku możliwości zapewnienia dostępu do radioterapii stereotaktycznej leczenie powinno być realizowane w innej krajowej jednostce.

I. Radioterapia stereotaktyczna zmian OUN

1. Zmiany łagodne

Zaleca się odroczenie realizacji stereotaktycznej radiochirurgii (SRS) do czasu zapewnienia wystarczających zasobów ludzkich/sprzętowych, poza przypadkami zmian zagrażającymi życiu i ograniczeniu funkcji życiowych.

2. Zmiany przerzutowe OUN

Zaleca się realizację RT dla zmian (również łoża po resekcji) <10cc w jednej frakcji napromieniania (dawki: 18-24 Gy). W przypadku zmian większych realizacja w jednej frakcji uzależniona powinna być od lokalizacji i objętości zmiany (ewentualnie dawki: 12-16 Gy).

Zaleca się staranny dobór pacjentów pod względem spodziewanych korzyści klinicznych z zastosowania SRS/stereotaktycznej frakcjonowanej radioterapii (SFRT) w stosunku do leczenia paliatywnego. Pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności, choroba nowotworowa powinna być kontrolowana lub posiadać skuteczne opcje leczenia systemowego (w warunkach pandemii) i spodziewane przeżycie powyżej 3 miesięcy.

Nie zalecanym jest odroczenie SRS zmian przerzutowych OUN.

II. Radioterapia stereotaktyczna zmian płuc

1. Zmiany pierwotne

Radioterapia stereotaktyczna wczesnych guzów pierwotnych nie powinna być odraczana z uwagi na ryzyko progresji i ograniczone możliwości leczenia związane z progresją (konieczność zastosowania RT frakcjonowanej RCHT). Może stanowić alternatywę dla leczenia chirurgicznego

Akceptowalnym jest zastosowanie schematu 1 frakcyjnego (30-34 Gy) dla zmian położonych obwodowo zamiast schematów 3-4 frakcyjnych [3].

Akceptowalnym jest zastosowanie schematu 5 frakcyjnego dla zmian położonych centralnie [4].

2. Zmiany wtórne

Radioterapia stereotaktyczna zmian przerzutowych płuc w chorobie oligometastatycznej może być odroczone w przypadku prowadzenia skutecznego leczenia systemowego i prowadzona jako leczenie konsolidujące [5].

III. Radioterapia stereotaktyczna zmian przerzutowych kości i kręgosłupa

Zaleca się staranny dobór pacjentów pod względem spodziewanych korzyści klinicznych z zastosowania SRS/SBRT zmian przerzutowych kości i kręgosłupa w stosunku do leczenia paliatywnego. Radioterapia paliatywna jest podstawową metodą leczenia u tych chorych. Pomocnym przy kwalifikacji do SRS kręgosłupa jest nomogram NOMS.

Jednym z zalecanych schematów radioterapii stereotaktycznej zmian przerzutowych kręgosłupa jest schemat 1 frakcyjny, schematy 2-3 frakcyjne mogą być wykorzystywane, jeśli takie jest doświadczenie ośrodka. Priorytetem jest zapewnienie wysokiej jakości realizacji radioterapii, dostęp pacjentów do leczenia powikłań może być ograniczony w warunkach pandemii (np. kompresyjne złamanie kręgosłupa).

Zalecanym schematem napromieniania stereotaktycznego zmian przerzutowych kości w warunkach ograniczonych zasobów jest schemat 1 frakcyjny (12-16 Gy) [6].

IV. Radioterapia stereotaktyczna gruczołu krokowego

U większości pacjentów radioterapia stereotaktyczna gruczołu krokowego może być odroczone, w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka z zastosowaniem hormonoterapii (wg zasad w odpowiednim podrozdziale).

Zalecanym schematem napromieniania jest schemat 5 frakcyjny (5 x 7-7,25 Gy) dla grupy niskiego i pośredniego ryzyka progresji.

Radioterapia stereotaktyczna może być rozważana w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka bez cechy N+ u chorych z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka progresji (7 x 6,1 Gy) [7,8].

V. Radioterapia stereotaktyczna zmian nowotworowych innych lokalizacji

Kwalifikacja do radioterapii stereotaktycznej zmian pierwotnych i wtórnych wątroby zależy od lokalizacji/objętości zmian/stanu chorego. Wybór metody leczenia miejscowego zależy od dostępności metod w czasie pandemii i powinien być omówiony w zespole wielospecjalistycznym. Bezpieczeństwo zastosowania SBRT zostało potwierdzone u chorych z dobrą czynnością wątroby - stopień A wg. skali Child-Pough (granicznie B (7 pkt.)).

Radioterapia stereotaktyczna innych lokalizacji (izolowanych przerzutów węzłowych, zmian przerzutowych nadnerczy) powinna być rozważona w chorobie oligometastatycznej, również jako alternatywa metod chirurgicznych (mniejsze ryzyko powikłań) w zespole wielospecjalistycznym. Gdy prowadzone jest leczenie systemowe z obserwowaną obiektywną odpowiedzią zmian przerzutowych radioterapia stereotaktyczna może być odroczone.

Piśmiennictwo:

1. Grundy P, Sanghera P, Bulbeck H i wsp. Guidance for Stereotactic Radiosurgery (SRS) During COVID-19 Pandemic 6/04/2020 <https://www.rcr.ac.uk/sites/default/files/stereotactic-radiosurgery-srs-covid19.pdf>.
2. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A i wsp. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement 06/04/2020 <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.001>.
3. Videtic GM, Paulus R, Singh AK i wsp. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103: 1077-1084.
4. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE i wsp. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1316-1325.
5. Gomez DR, Tang C, Zhang J i wsp. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1558-1565.
6. Nguyen Q-N, Chun SG, Chow E i wsp. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 872-878.
7. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L i wsp. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 385-395.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer Ver. 1.2020 16/03/2020.