

Krytycznie o PCI: czy wskazana ochrona hipokampa?

Lucyna Kępka
16.11.2018



Plan wykładu

- PCI w LD SCLC (u kogo nie stosować?)
- PCI w ED SCLC (kontrowersje)
- PCI w NSCLC
- Toksyczność PCI
- Definiowanie obszaru PCI z pomijaniem hipokampa; uzasadnienie i ograniczenia
- Inne sposoby zmniejszania toksyczności WBRT



Napromienianie profilaktyczne mózgu (PCI) w SCLC

Metaanaliza Auperin i wsp. (*NEJM* 1999;341:476) na podst. 7 badań z randomizacją **PCI vs no PCI** u chorych w CR wykazała (85%LD i 15 %ED), że:

- PCI poprawia 3-letnie przeżycie o ok. 5%; 3-letnie przeżycie 21% vs. 15%; $p=0,01$
- PCI zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu o ok. 25%, 3-l. przerz. do mózgu 59% vs. 33%, $p<0,001$.



PCI w LD

Badanie RTOG/EORTC nad dawką PCI: U pacjentów z CR lub „good responders” po RT-CHT;

- Dawka: 25 Gy w 10 fr. vs 36 Gy w 18 fr. lub 24 fr. 2x dz.

Wyniki:

- Brak różnicy w 2-letnim ryzyku przerzutów do mózgu ($p=0.18$)
- Wzrost neurotoksyczności w grupie z wyższą dawką ($p=0.03$) i wiekiem ($p=0.005$)
- Pogorszenie przeżycia w grupie z wyższą dawką ($p=0.05$)
- Dawka 25 Gy/10 fr. pozostaje standardem w LD



PCI w LD-SCLC

Dawka:

- w LD standardem 25 Gy w 10 fr.,:

zakończone badanie EORTC i Intergroup nie wykazało wpływu dawki na wynik (*Le Pechoux i wsp. Lancet Oncol 2009;10:462*)



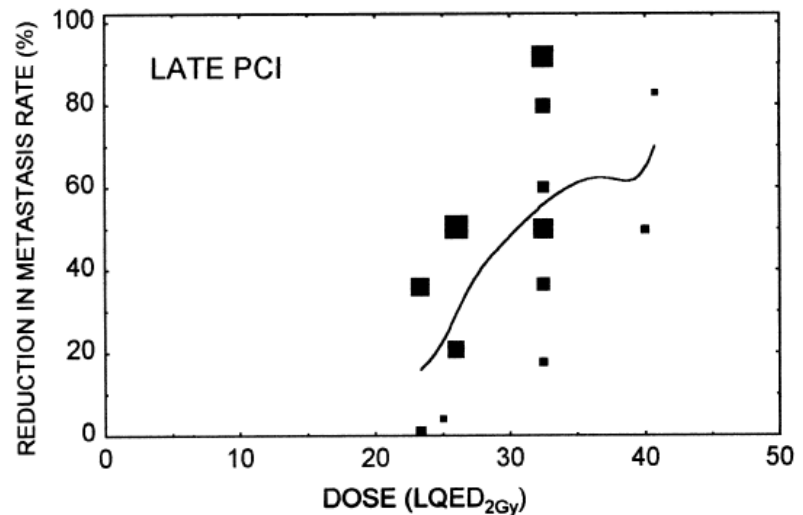
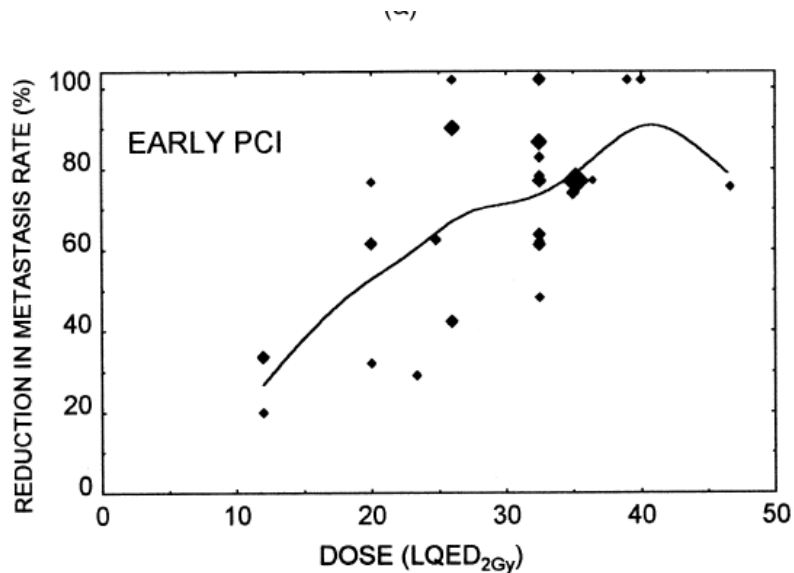
PCI w LD-SCLC: Jak? Kiedy? I dla Kogo?

- Pytania:
 - Czas stosowania w stosunku do RT-CHT
 - Badania obrazowe mózgu
 - Toksyczność neuropoznawcza i QoL
 - Pacjenci w wieku podeszłym
 - Wczesne stopnie zaawansowania / Stosowanie po leczeniu chirurgicznym



Czas stosowania PCI w stosunku do RT-CHT

Nieliczne dane radiobiologiczne na temat PCI: czas podwojenia przerzutów do mózgu SCLC - 4-16 dni



Suwiński, *IJROBP*, 1998



Czas stosowania PCI w stosunku do RT-CHT

- Progresja niewykrytych przerzutów w czasie RT-CHT (Manapov, JTO 2008):
- 13/40 p. stwierdzono przerzuty w pre-PCI MRI
- P. z CR w kl. piers. z przerzutami do mózgu w pre-PCI MRI mieli gorsze przeżycie niż p. bez przerzutów do mózgu w pre-PCI MRI: 1-roczny OS - 17% vs. 74%, $p=.0001$
- Ta różnica wystąpiła mimo wyższej dawki WBRT jaką podano pacjentom ze stwierdzonymi przerzutami
- *Krytyka: PCI stosowana późno: 4-10 m. po rozpoznaniu*



Czas stosowania PCI w stosunku do RT-CHT

IASLC



INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER



IASLC 19th World Conference on Lung Cancer

September 23–26, 2018 Toronto, Canada

WCLC2018.IASLC.ORG

#WCLC2018

Prevalence, Distribution and Risk Factors of Brain Metastases in Limited Stage SCLC Immediately before Prophylactic Cranial Irradiation

Xiao Chu^{1, 2} Xi Yang^{1, 2} Zhengfei Zhu^{1, 2}

¹Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China.

²Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China.



Presenter: Zhengfei Zhu, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



Czas stosowania PCI w stosunku do RT-CHT



INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER



IASLC 19th World Conference on Lung Cancer

September 23–26, 2018 Toronto, Canada

WCLC2018.IASLC.ORG

#WCLC2018

Results: pre-PCI BM prevalence and risk factors

- 110 consecutive LS-SCLC patients receiving PCI after definitive chemoradiotherapy (CRT)
- All with baseline and pre-PCI contrast-enhanced cranial MRI
- **24 (21.8%) harbored pre-PCI BM**
- 23 were asymptomatic
- Median follow-up 2.6 years

Covariates	RR (95% CI)	P
Age at diagnosis	0.966 (0.911 - 1.025)	0.256
Gender	0.358 (0.019 - 6.778)	0.493
Smoking	10.244 (0.567 - 185.146)	0.115
Tumor stage (1-2 vs 3-4)	1.145 (0.424 - 3.093)	0.789
supraclavicular nodes (neg vs pos)	1.354 (0.445 - 4.122)	0.594
CRT-D (months)	1.422 (1.017 - 1.990)	0.040*

CRT-D: chemoradiotherapy duration. Binary logistic regression was employed for analysis.



Czas stosowania PCI w stosunku do RT-CHT

IASLC



INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER



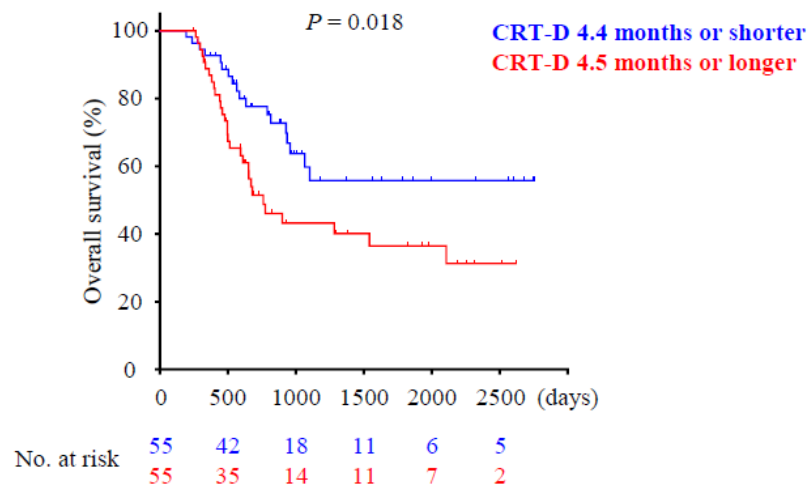
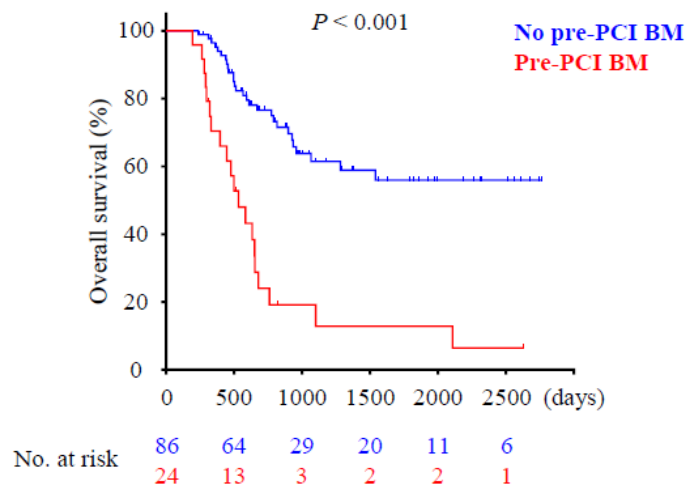
IASLC 19th World Conference on Lung Cancer

September 23–26, 2018 Toronto, Canada

WCLC2018.IASLC.ORG

#WCLC2018

Results: Impact of pre-PCI BM and CRT duration on LS-SCLC survival



Both confirmed by multivariate cox regression



Czas stosowania PCI w stosunku do RT-CHT

IASLC



INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER



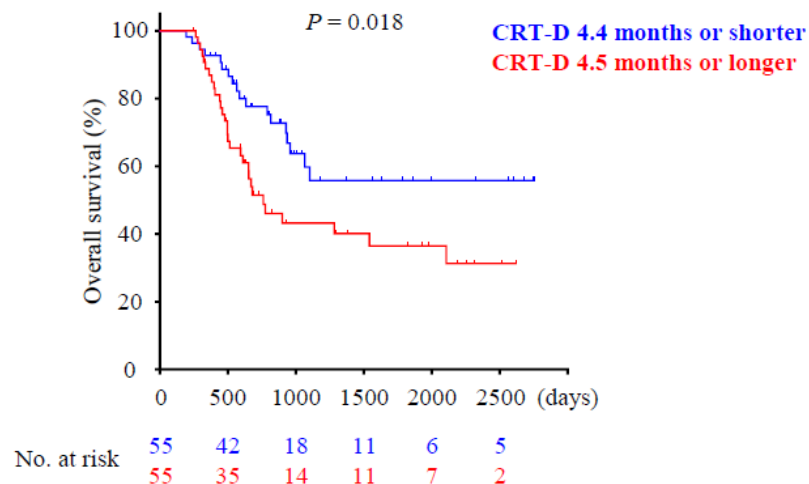
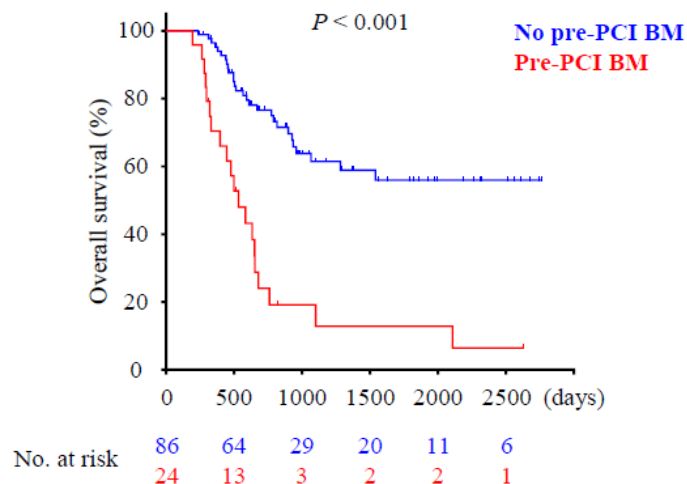
IASLC 19th World Conference on Lung Cancer

September 23–26, 2018 Toronto, Canada

WCLC2018.IASLC.ORG

#WCLC2018

Results: Impact of pre-PCI BM and CRT duration on LS-SCLC survival



Both confirmed by multivariate cox regression



Czas stosowania PCI w stosunku do RT-CHT

IASLC



INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER



IASLC 19th World Conference on Lung Cancer

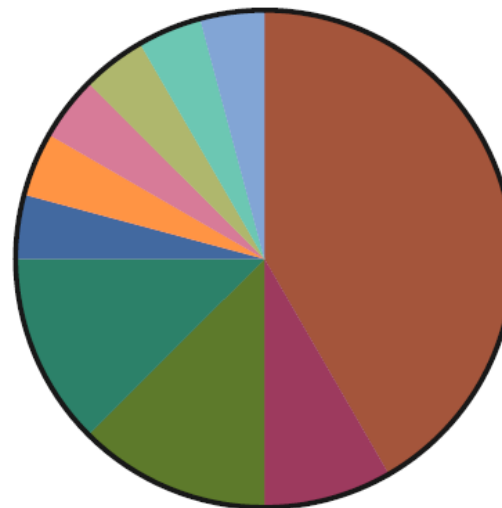
September 23–26, 2018 Toronto, Canada

WCLC2018.IASLC.ORG

#WCLC2018

Results: pre-PCI intracranial lesion number and distribution

- 136 pre-PCI intracranial lesions in 24 patients
- 12 (50%) had 4 or more lesions
- 2 (1.5%) lesions were located in hippocampal-avoidance region (HA, within 5mm of hippocampus)
- These 2 patients within HA region had 5 and 28 lesions, respectively.



Total = 24

	Percentage of total	No. of lesions
	41.67 %	1
	8.33 %	3
	12.50 %	4
	12.50 %	5
	4.17 %	6
	4.17 %	8
	4.17 %	12
	4.17 %	15
	4.17 %	24
	4.17 %	28

Presenter: Zhengfei Zhu, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China.

WCLC
2018

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



Czas stosowania PCI w stosunku do RT-CHT

- Badanie Chu i wsp. potwierdza b. złe rokowanie pacjentów, u których dochodzi do progresji w mózgu w czasie RT-CHT
- **PCI powinno się rozpocząć jak najwcześniej po zakończeniu RT-CHT**



PCI w dobie MRI

Związek obrazowania ze skutecznością PCI

- MRI – większa czułość niż TK w wykrywaniu przerzutów do mózgu
- Zamiana TK na MRI w diagnostyce mózgu (481 p. leczonych w latach 1980- 2004) doprowadziła do wzrostu wykrywania przerzutów z 10% do 24% (Seute, *Cancer* 2008)
- Wraz z używaniem MRI: mniej pacjentów kierowanych do PCI
- W badaniu japońskim nad PCI u pacjentów z ED: nie było korzyści w przeżyciu przy stosowaniu PCI
- Poprawa przeżycia związana z migracją stopnia zaawansowania – większe ryzyko neurotoksyczności
- JAKI JEST REALNY ZYSK Z PCI W DOBIE MRI?



PCI: neurotoksyczność i pogorszenie QoL

- To jest dowiedzione



PCI: neurotoksyczność (NT) i pogorszenie QoL

- NT PCI nie była dowiedziona w starszych badaniach prospektywnych (Arriagada, 1995; Gregor, 1997)
- Badanie EORTC-RTOG porównujące dawkę PCI:
 1. Pogorszenie QoL w obu ramionach
 2. Funkcje neuro-poznawcze (pamięć, komunikacja, sprawność nóg, deficyty intelektualne) ulegały pogorszeniu z czasem (wszystkie, $p < .005$)
 3. Uszkodzenia w badaniach radiologicznych obecne w obu ramionach
 4. NT wzrastała wraz z dawką ($p = .03$) oraz wiekiem ($p = .005$)



PCI u pacjentów w wieku podeszłym

- W meta-analizie Auperin i badaniach populacyjnych SEER (Eaton, *Cancer* 2013): zysk z PCI był również widoczny u osób w wieku podeszłym
- NT wzrastała wraz z wiekiem w badaniu EORTC/RTOG0212 ($p=.005$)
- Wytyczne NCCN zalecają odstępnie od PCI u starszych pacjentów z upośledzonymi funkcjami poznawczymi



PCI w LD po operacji (I/II st. zaawansowania)

- Do meta-analizy Auperin nie włączono pacjentów po leczeniu chirurgicznym
- 69 p., częstość przerzutów do mózgu: 7% - I st. i 25% - II st. (Nakamura, 2004)
- Badanie II fazy, 62 p.: częstość przerzutów do mózgu: 11% - I st. i 38% - II st. (Tsuchiya, 2005)
- Jedno bad. retrospektywne: dłuższe przeżycie u p. z PCI u 39 T1-2N0-1M0 p. leczonych chirurgicznie ($p=.01$) (Bischof, 2007)
- Jedno bad. retrospektywne (193 p.) bez różnicy w przeżyciu u chorych w I st. z PCI (Zhu, *Lung Cancer* 2014)
- Wraz z poprawą przeżycia wzrasta ryzyko NT; wskazania do PCI powinny być wyważone (ryzyko przerzutów do mózgu vs. NT)



PCI w ED

- *Slotman, 2007*

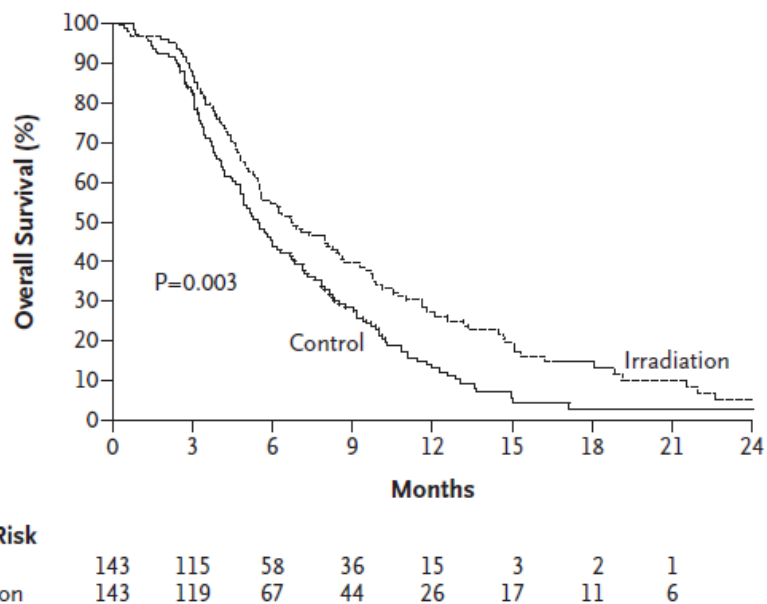
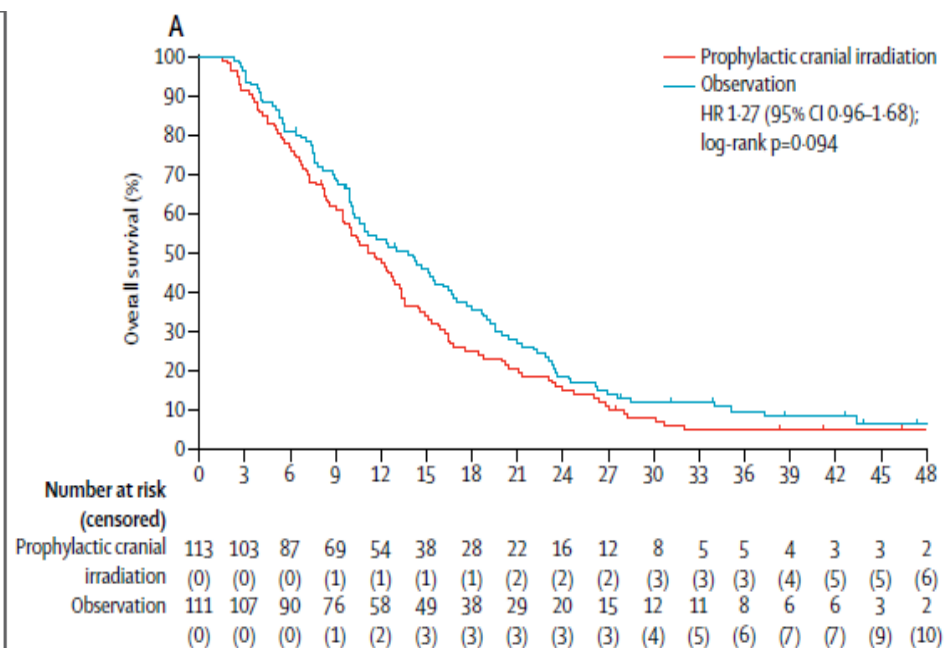


Figure 3. Overall Survival.

- *Takahashi, Lancet Oncol 2017*



PCI w ED

Bad. EORTC, Slotman, 2007

- 246 p. włączono
- Nie mieli MRI przed randomizacją (29% wyjściowo badanie obrazowe)
- Dawka PCI: 5x 4Gy (62%), 10x 3Gy (16%);

Bad. japońskie Takahashi, Lancet Oncol 2017

- 224 p. włączono (niedokończone badanie
- Wszyscy pacjenci mieli wykluczone przerzuty do mózgu w MRI przed włączeniem
- MRI wykonywane co 3 m. regularnie w okresie obserwacji
- PCI: 25 Gy w 10 fr.



PCI w ED

- Jakość życia po PCI (*Slotman, JCO, 2009*)

Table 3. Global Quality-of-Life Results With Data Cut-Off at 9 Months					
Assessment Time	PCI		Control		P for Treatment Difference
	Mean	SD	Mean	SD	
Overall*					.1134
Baseline	66.5	1.68	66.1	1.72	.8633
At 6 weeks	60.2	2.34	67.9	2.25	.0183
At 3 months	51.7	2.85	59.7	3.03	.0554
At 6 months	52.8	3.41	52.8	3.67	.9919
At 9 months	52.4	4.81	54.4	5.21	.7764

Abbreviations: PCI, prophylactic cranial irradiation; SD, standard deviation.
*Multivariate test of no difference at any follow-up time point.

Pogorszenie jakości życia do 3 miesiąca po PCI; Mediana czasu do nawrotu choroby: - 3,5 m. (PCI), 3 m. (r. kontrolne)



PCI w ED

- Wartość PCI w ED wymaga udowodnienia (przy wykonywaniu MRI może być pominięte)
- Pacjent powinien być poinformowany o pogorszeniu jakości życia do 3 m. po leczeniu



PCI w NSCLC

www.oncotarget.com

Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 64), pp: 32274-32275

Editorial

Prophylactic cranial irradiation (PCI) in locally advanced non-small cell lung cancer: time for hope?

Dirk K. De Ruysscher and Harry J. Groen



WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



PCI w NSCLC

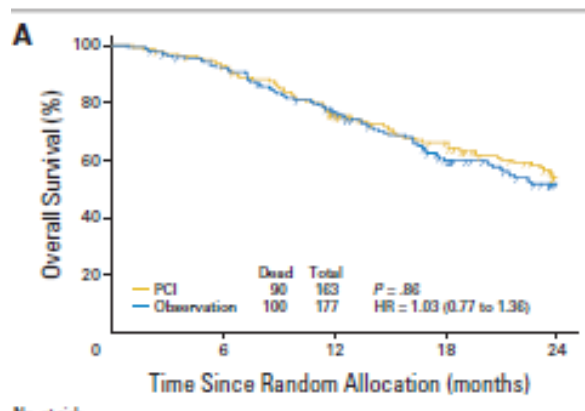
6 badań z randomizacją (PCI vs obserwacja):

- we wszystkich zmniejszenie ryzyka przerzutów do mózgu
- w żadnym nie stwierdzono wpływu na przeżycie.



PCI w NSCLC: RTOG 0214 (JCO, 2011)

- 356 p. LA NSCLC, 30Gy/15 fr. vs. obserwacja;
- BM 8% vs. 17%; $p=0,004$;
- przeżycie 1-roczone: 75%
- Stwierdzono pogorszenie pamięci świeżej w ramieniu PCI



Component by Time Point	PCI				Observation				P*	Adjusted P†
	Deterioration		No Deterioration		Deterioration		No Deterioration			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
3 months										
Recall	28	45	34	55	10	13	66	87	< .001	< .001
Delayed recall	25	44	32	56	7	10	64	90	< .001	< .001
6 months										
Recall	11	19	46	81	3	5	58	95	.02	.045
Delayed recall	8	15	44	85	8	14	50	86	.81	.81
12 months										
Recall	10	26	28	74	3	7	42	93	.01	.03
Delayed recall	10	32	21	68	2	5	38	95	.003	.008

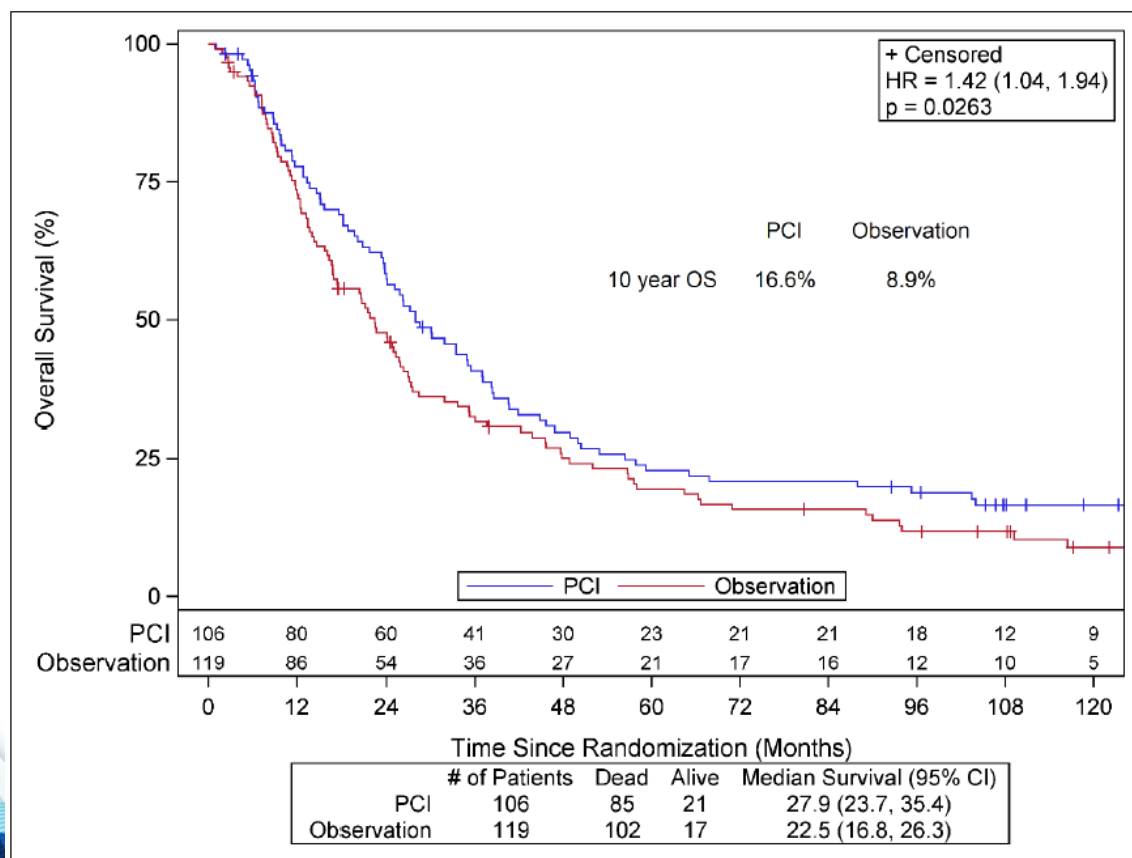
*From two-sample proportional test statistic comparing the percentage of people who deteriorated since baseline.
†Adjusted using the Hommel's method; adjustment is made within time point.



PCI w NSCLC: RTOG 0214 (WCLC, 2018)

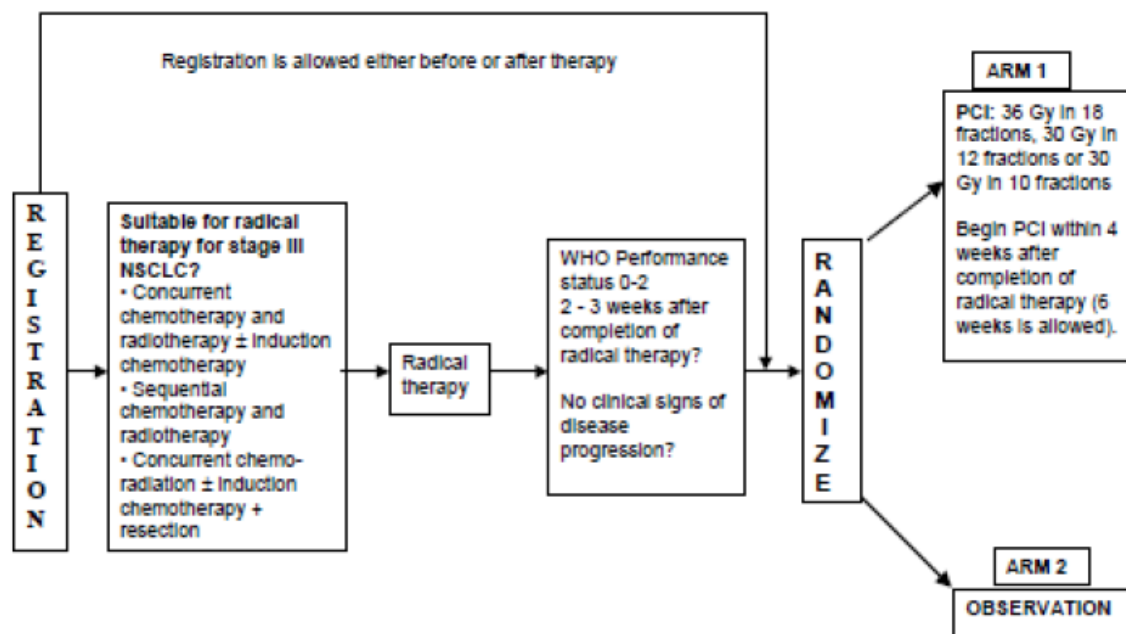
Uaktualnione 10-letnie wyniki: pacjenci, którzy nie mieli leczenia chirurgicznego mieli poprawę przeżycia po zastosowaniu PCI

Overall Survival – No Surgery



PCI w NSCLC: NVALT - 11

Study design



PCI w NSCLC: NVALT - 11

- 174 p. : bez różnicy w przeżyciu, różnica w ryzyku przerzutów do mózgu, pogorszenie jakości życia po 3 m., następnie bez różnicy (Groen, *JCO* 2018)

	PCI (n=86) No of pts (%)	Observation (n=88) No of pts (%)	p
BM by MRI or CT	7 (8.1)	26 (29.7)	0.0004
BM + neuro symptoms*	4 (4.6)	25 (28.4)	< 0.001
Neuro symptoms** without BM	31 (36)	10 (11.3)	0.0001



PCI w NSCLC

- Odnowa zainteresowania
- Meta-analiza przyniesie rozstrzygnięcie
- PCI z ochroną hipokampa jako oczekiwane rozwiązanie



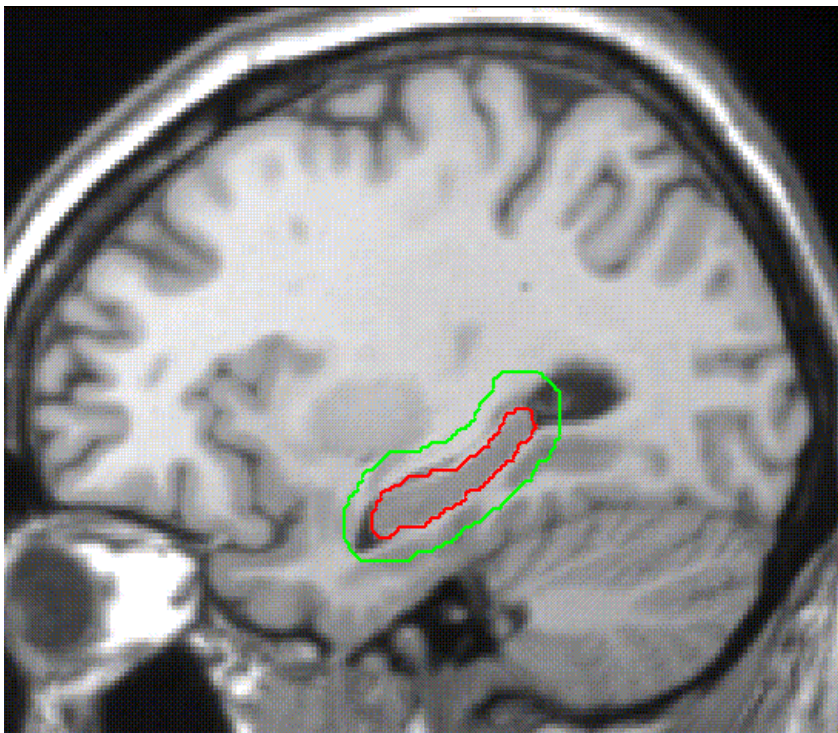
PCI: obszar

- „Whole Brain” z C1-C2 aby włączyć poprawnie podstawę czaszki w technikach 2D.
- **IMRT: Hippocampus-sparing WBRT jako nowa technika - porównywalna skuteczność z redukcją toksyczności?**

<https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/HippocampalSparing.aspx>



PCI z pominięciem struktur hipokampa (SGZ – *Subgranular Zone*, tj. Warstwy Ziarnistej hipokampa



Kolor czerwony: hipokamp

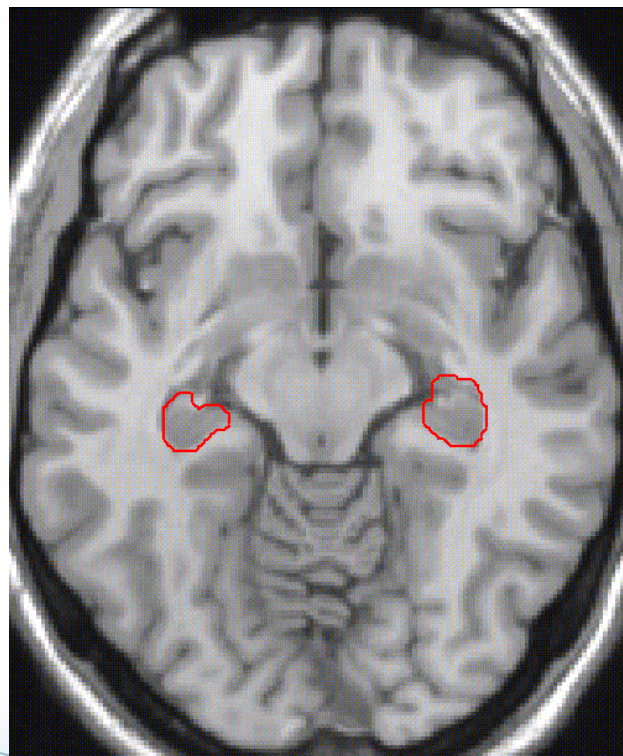
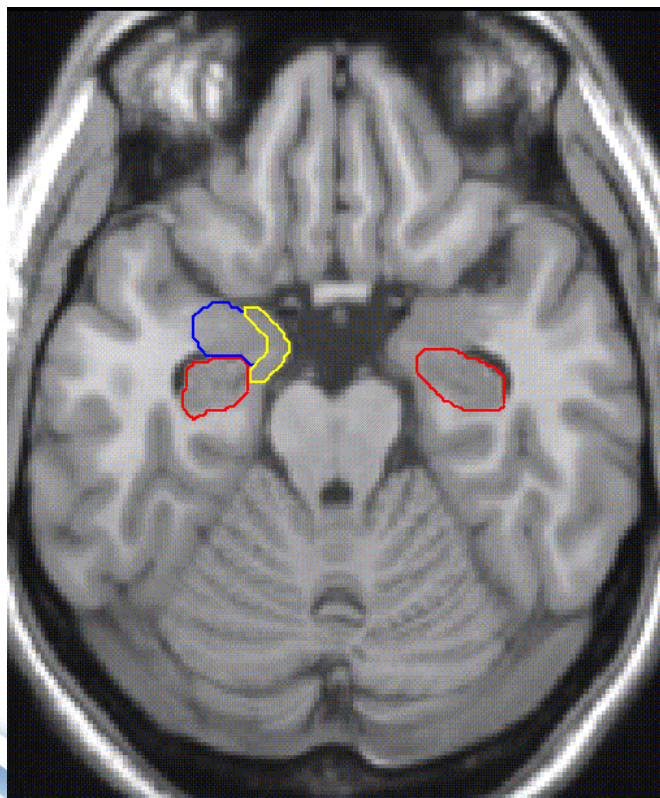
**Kolor zielony: strefa pomijania
hipokampa HA Hippocamp
Avoidance**

**SGZ; radiowrażliwa
struktura odpowiedzialna za
pamięć, uczenie się**



<https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/HippocampalSparing.aspx>

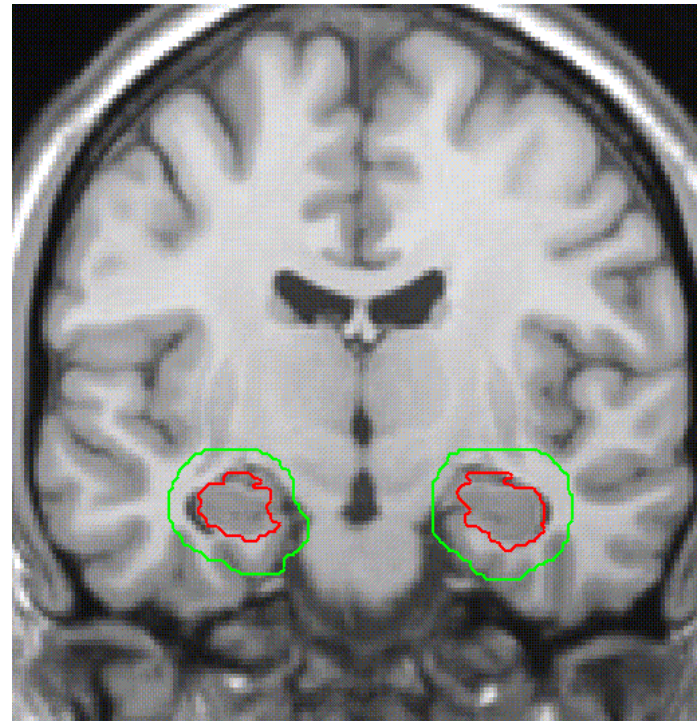
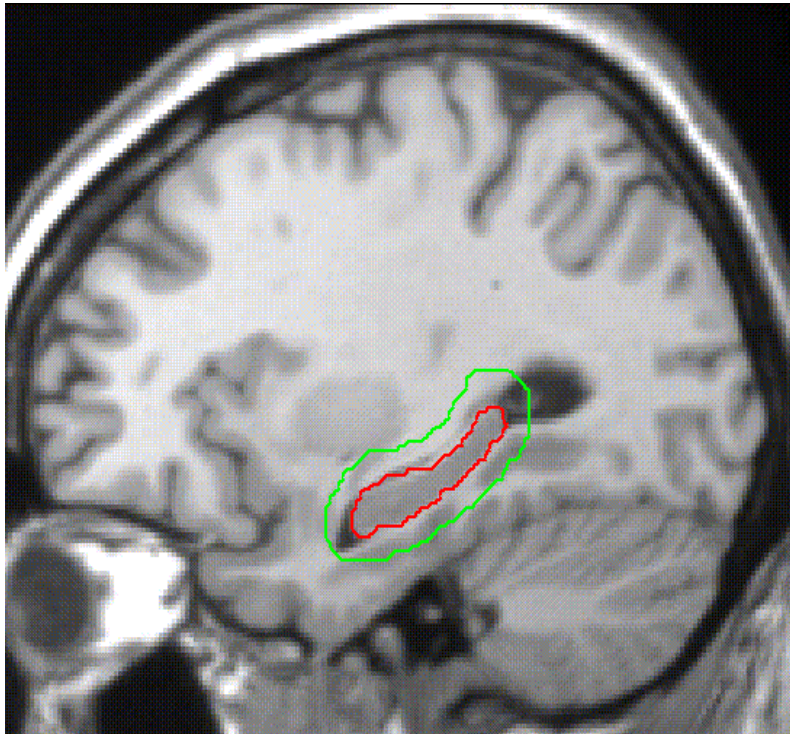
Planowanie w oparciu o MRI z kontrastem, warstwy 1,25-1,5 mm; 5 mm margines



<https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/HippocampalSparing.aspx>

Red: Hippocampus

Green: Hippocampal Avoidance Zone



PCI z pominięciem struktur hipokampa

- Technicznie wymagająca technika
- MRI o dużej gęstości wartw $< 2\text{mm}$ przed leczeniem
- IMRT: należy ominąć małą strukturę w środku targetu, podając na obszar pomijania dawkę średnią zredukowaną do ok. 20-30%
- W badaniu NRG CC003 przy przepisanej dawce 25 Gy dopuszczalna dla HA dawka V_{100} 7,5 Gy; V_{max} 13,5 Gy.



PCI z pominięciem struktur hipokampa

- Nie jest jeszcze standardem:
- Poprawa pamięci odroczonej w jednym badaniu prospektywnym (RTOG0933) w porównaniu z grupą historyczną, 42 p. (WBRT 30 Gy/10 fr.) 7% pogorszenia vs. 30% w grupie historycznej (Gondi, JCO 2014)
- Wyniki badania NRG-CC001 (Gondi, ASTRO 2018): 518 p. (60% ocenianych) z przerzutami do mózgu i wskazaniem do WBRT: WBRT(10 x 3 Gy)-HA+M vs. WBRT (10 x 3 Gy) + M; poprawa funkcji neuropoznawczych u pacjentów 4 i 6 m. po napromienianiu, OS i przeżycie bez nawrotu w mózgu bez różnicy



PCI z pominięciem struktur hipokampa

Aktualnie 3 badania z randomizacją III fazy PCI z HA (hippocampal avoidance) i bez HA (wszystkie PCI 25 Gy, wszyscy pacjenci MRI) w SCLC:

1. NRG CC003 (USA) (304 p.): główny cel: ocena zachowania pamięci (6 m.) (*skuteczność*) i wyleczalność w mózgu (1 r.) (*równoważność*); trwa nabór
2. PREMIER (Hiszpania) (150 p.): główny cel: ocena zachowania pamięci (3 m.); trwa nabór
3. NCT01780675 (Holandia) (168 p.): główny cel: ocena zachowania pamięci (3 m.); zakończony nabór



PCI z pominięciem struktur hipokampa

Pytania:

- Bezpieczeństwo metody: jak często nawroty w SGZ?

<10% w większości prac;

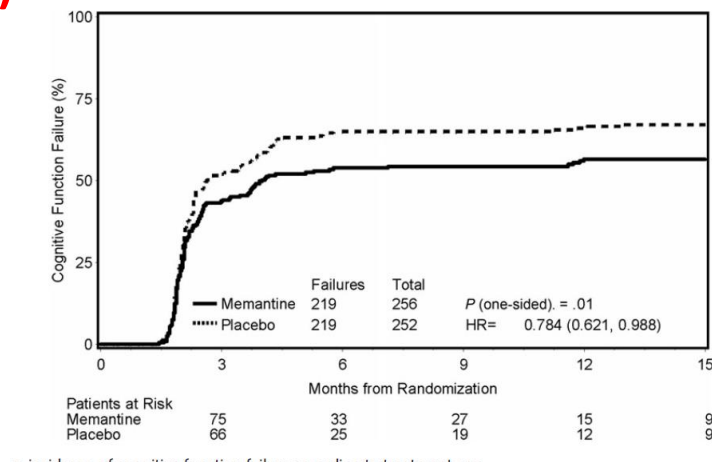
WCLC 2018: Chu 2/24 p. (8%); Effenay (Australia) 21/120 p. (17,5%), w RTOG 0933 (4,5%) (Gondi, 2013).

- Rzeczywista skuteczność metody; 1 bezpośrednie porównanie w badaniu losowym, nieznany zakres korzyści w dłuższym okresie obserwacji, bo poza strukturą hipokampa, uszkodzenie innych struktur mózgu - **demyelinizacja po RT, uszkodzenia naczyniowe** - mogą mieć wpływ na funkcjonowanie neuropoznawcze)



Inne formy zapobiegania neurotoksyczności

- **Memantyna (antagonista receptora NMDA ; stosowany w leczeniu ch. Alzheimerera) przez 24 tyg. z WBRT; poprawa pamięci $p=0,06$ (Brown, Neurooncol 2013)**



- **Methylphenidate *Concerta* (lek stymulujący OUN, stosowany w leczeniu ADHD, gdzie ma efekt uspokajający); nie udowodnione działanie**
- **Donepezil (antagonista esterazy acetycholinowej; stosowany w leczeniu ch. Alzheimerera); nie udowodnione działanie**



Inne formy zapobiegania neurotoksyczności

Badania w toku:

- Chińskie: Memantyna vs. Placebo u pacjentów u uszkodzeniem poznawczym po RT nowotworów reg. głowy i szyi
- USA: pacjenci z przerzutami do mózgu - WBRT + Memantyna (24 tyg.) vs. WBRT-HA + Memantyna (24 tyg.) – NRG- CC001
- USA: NRG- CC003 – PCI SCLC HA-WBRT vs. WBRT (stosowanie Memantyny, jako czynnik stratyfikacji)



**Podsumowując, PCI jako forma WBRT
ciągle stosowana i jest tematem
intensywnych badań**

