

WBRT czy radiochirurgia w przerzutach do mózgu, jako leczenie samodzielne i pooperacyjne: międzynarodowe rekomendacje i polskie realia

**Lucyna Kępka
16.11.2018**



Plan prezentacji

1. Przerzuty do mózgu: RT, chirurgia, leczenie systemowe
2. Grupy prognostyczne
3. WBRT: skuteczność
4. WBRT: toksyczność
5. WBRT: u chorych kwalifikujących się do RS (radiochirurgii)
6. WBRT: u chorych nie kwalifikujących się do RS
7. RS pojedynczego przerzutu
8. RS licznych przerzutów
9. RT w połączeniu z chirurgią przerzutu



Metody leczenia

- RT: tradycyjnie WBRT u wszystkich chorych, jako leczenie objawowe lub w skojarzeniu z chirurgią lub RS; obecnie RS jako leczenie samodzielne lub w skojarzeniu z chirurgią
- Chirurgia: jako leczenie objawowe (dekompresja) lub radykalne, wymaga połączenia z WBRT lub RS z powodu wysokiego odsetka wznów w łoży (60%) i poza łożą (50%)
- Leczenie systemowe: chemioterapia i terapie celowane molekularnie



Chorzy z przerzutami do mózgu to grupa b. heterogenna; leczenie zależy od:

- czcz. związanych z chorym**
- zakresem choroby w mózgu**
- zakresem choroby poza mózgiem**
- typem ogniska pierwotnego**



Klasy prognostyczne wg RTOG RPA

Chorzy z przerzutami do mózgu

$KPS \geq 70$

$KPS < 70$

Wiek < 65 rż
Wyleczone ognisko pierwotne
Brak przerzutów pozaczaszkowych

Tak

Nie

Klasa 1

Klasa 2

Klasa 3

(mediana przeżycia 7 mies.) (4,2 mies.)

(2,3 mies.)

*Gaspar,
1997*



Klasy prognostyczne wg RTOG RPA

- RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) – klasy prognostyczne, które powstały w wyniku 3 kolejnych prospektywnych badań RTOG - 1200 chorych
- Opierają się na obecności 3 czynników prognostycznych:
 - Stan sprawności ogólnej (KPS)
 - Obecność choroby nowotworowej poza mózgiem
 - Wiek (65 lat - wartość progowa)
 -

Gaspar, IJROBP 1997



Klasy prognostyczne GPA

- Graded Prognostic Assessment

Punkty	0	0,5	1,0
Wiek	>60	50-49	<50
KPS	<70	70-80	90-100
Liczba przerzutów do mózgu	>3	2-3	1
Przerzuty pozaczaszkowe	tak	---	nie

- Klasa 2: 3 (6,9 mies.)
- Klasa 3: 1,5 - 2,5 (3,8 mies.)
- Klasa 4: 0 – 1 (2,6 mies.)

Sperduto, IJROBP 2008



Klasy prognostyczne DS (Diagnosis Specific)-GPA

- Czynniki prognostyczne w zależności od rozpoznania:
 - Rak płuca (NSCLC i SCLC) – 4: wiek, **KPS**, przerzuty pozaczaskowe, liczba przerzutów do mózgu
 - Czerniak – 2: **KPS**, liczba przerzutów do mózgu
 - Rak nerki – 2: **KPS**, liczba przerzutów do mózgu
 - Rak piersi – **1: KPS**
 - Raki żołądkowo-jelitowe – **1: KPS**

Sperduto, IJROBP 2010

Sperduto 2010

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY

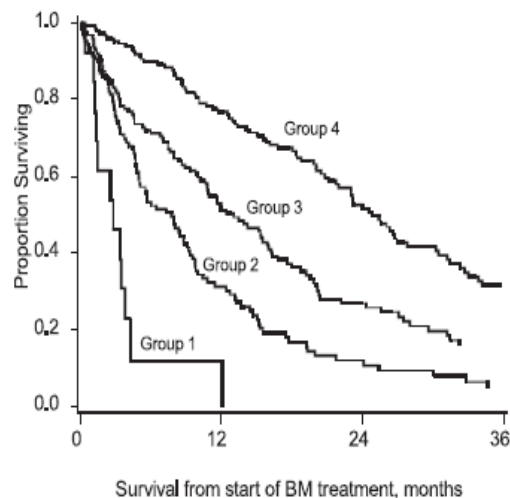


Rak piersi: BREAST - GPA

Table 3. Graded Prognostic Assessment (GPA) index for women with breast cancer and brain metastases

Factor	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
KPS	≤50	60	70–80	90–100	–
Genetic subtype	Basal	–	Luminal A	HER2	Luminal B
Age (y)	≥60	<60	–	–	–

Abbreviation: KPS = Karnofsky performance status.

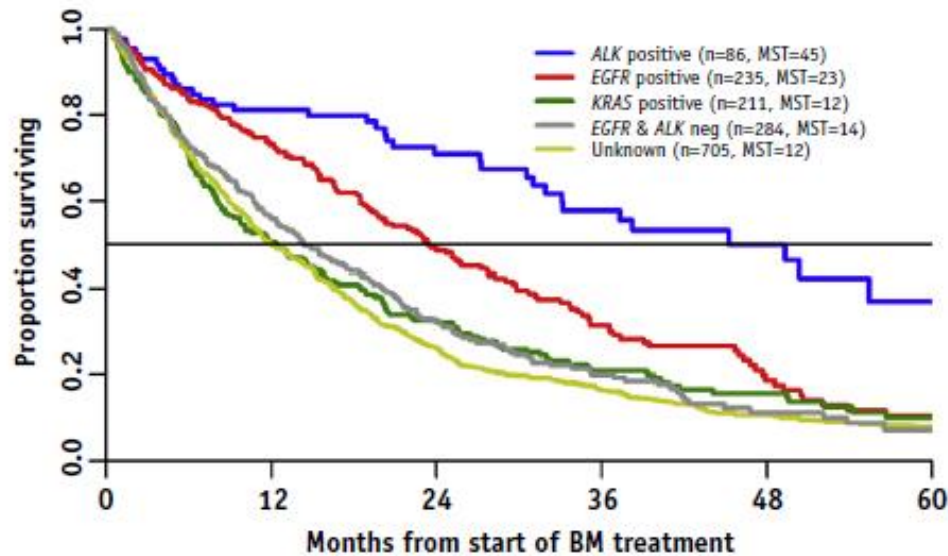


Group	Breast-GPA	N (%)	MST (months) (95% CI)	1 year OS (95% CI)	2 year OS (95% CI)	3 year OS (95% CI)
1	0.0 – 1.0	23 (6%)	3.4 (2.4, 4.9)	15 (4, 33)	0	0
2	1.5 – 2.0	104 (26%)	7.7 (4.8, 9.7)	32 (23, 41)	13 (6, 20)	6 (2, 13)
3	2.5 – 3.0	140 (35%)	15.1 (10.8, 17.9)	55 (46, 63)	29 (21, 37)	19 (11, 27)
4	3.5 – 4.0	133 (33%)	25.3 (20.4, 30.4)	77 (69, 84)	53 (43, 61)	31 (22, 40)

Sperduto, IJROBP 2012



Przerzuty do mózgu z *Adenocarcinoma* płuca i wyniki badań molekularnych



816 p. z Adenocarcinoma z kompletem badań molekularnych;

82% pacjentów, których przyczyna zgonu była znana umierało z przyczyn nieneurologicznych;

Sperduto i wsp., JROBP, 2016



Nowa skala prognostyczna: Lung-molGPA

JAMA Oncology | Brief Report

Estimating Survival in Patients With Lung Cancer
and Brain Metastases

An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung
Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA)

Paul W. Sperduto, MD, MPP; T. Jonathan Yang, MD; Kathryn Beal, MD; Hubert Pan, MD; Paul D. Brown, MD; Ananta Bangdiwala, MS; Ryan Shanley, MS;
Norman Yeh, MD; Laurie E. Gaspar, MD, MBA; Steve Braunstein, MD; Penny Sneed, MD; John Boyle, MD; John P. Kirkpatrick, MD, PhD;
Kimberley S. Mak, MD; Helen A. Shih, MD; Alex Engelman, MD; David Roberge, MD; Nils D. Arvold, MD; Brian Alexander, MD; Mark M. Awad, MD, PhD;
Joseph Contessa, MD; Veronica Chiang, MD; John Hardie, MD, PhD; Daniel Ma, MD; Emil Lou, MD; William Sperduto, BA; Mitesh P. Mehta, MD

JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3834
Published online November 17, 2016.

Pacjenci diagnozowani w latach 2006-2014:
2186 p.,
1521 Adenocarcinoma,
665 non-Adenocarcinoma;
37% miało WBRT



Nowa skala prognostyczna: Lung-molGPA

Table 2. Updated DS-GPA for NSCLC With Brain Metastases (**Lung-molGPA**) Scoring Chart and Worksheet to Estimate Survival

Prognostic Factor	GPA Scoring Criteria ^a			Patient Score ^b
	0	0.5	1.0	
Age, y	≥70	<70	NA	-----
KPS	<70	80	90-100	-----
ECM	Present		Absent	-----
Brain metastases, No.	>4	1-4	NA	-----
Gene status	EGFR neg/unk and ALK neg/unk	NA	EGFR pos or ALK pos	-----
Total	NA	NA	NA	-----

Abbreviations: DS, diagnosis-specific; ECM, extracranial metastases; GPA, graded prognostic assessment; KPS, Karnofsky Performance Status; MS, median survival; NA, not applicable; neg/unk, negative or unknown; NSCLC, non-small-cell lung cancer; pos, positive.

^a Adenocarcinoma MS in months by GPA: 0-1.0, 6.9; 1.5-2.0, 13.7; 2.5-3.0, 26.5;

and 3.5-4.0, 46.8; nonadenocarcinoma MS in months by GPA: 0-1.0, 5.3; 1.5-2.0, 9.8; 2.5-3.0, 12.8.

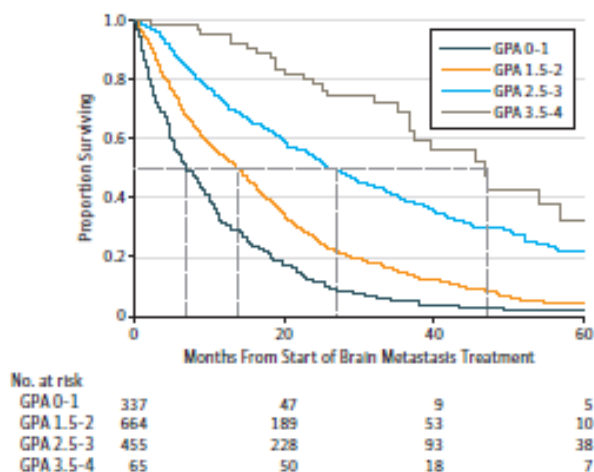
^b Evaluating clinician completes this column.

<http://www.brainmetgpa.com/>

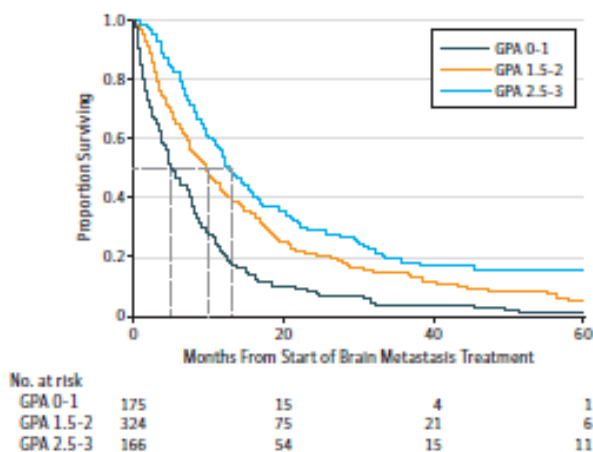


Nowa skala prognostyczna: Lung-molGPA

A Adenocarcinoma



B Nonadenocarcinoma

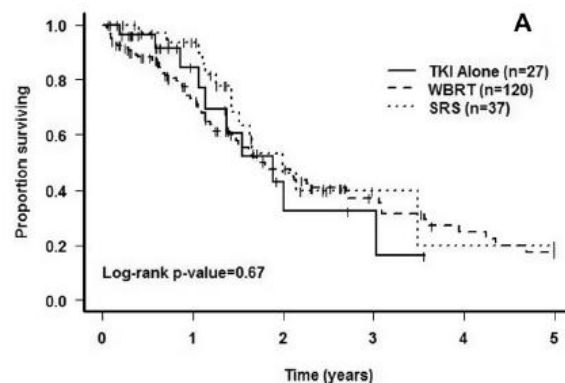
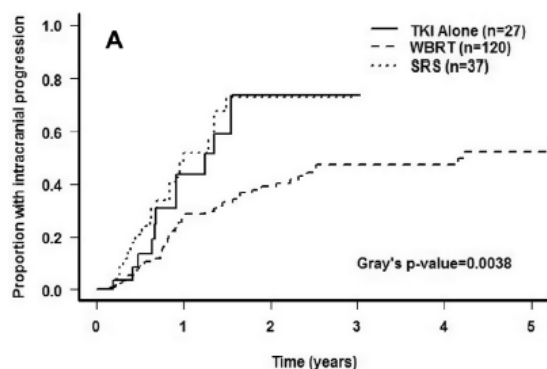


JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3834
Published online November 17, 2016.



WBRT w grupie chorych z mutacją EGFR/ALK

- Retrospektywna analiza 184 p. z przerzutami do mózgu z mutacją EGFR/ALK (Doherty, *RO 2017*)



WBRT: skuteczność

We wszystkich badaniach z randomizacją zastosowanie WBRT prowadziło do:

- poprawy wyleczalności w zakresie leczonych przerzutów do mózgu (redukcja z ok. 60% wznów w obrębie łoża do ok. 30% po WBRT, *Kocher 2010*; **2x poprawa** w zakresie leczonych zmian 40% wznów bez WBRT; 20% z WBRT, *Brown 2017*)
- poprawy wyleczalności w zakresie całego mózgu **2x poprawa** (70% wznów bez WBRT; 30% z WBRT, *Brown 2017*)
- poprawy lub tendencji do redukcji liczby zgonów neurologicznych
- negatywny wpływ na funkcje neuropoznawcze, jeśli oceniane za pomocą rozbudowanych testów psychologicznych (nie w skrótowej ocenie Mini-Mental)



WBRT: skuteczność

Intracranial Brain Control Rates

	Control Estimates (95%CI)		Gray's K-sample p-value
	SRS	WBRT	
Surgical Bed Control			p = 0.00068
at 3 months	95.9% (92.0, 99.9)	93.5% (88.7, 98.7)	
at 6 months	80.4% (72.8, 88.7)	87.1% (80.5, 94.2)	
at 12 months	60.5% (51.3, 71.3)	80.6% (73.0, 89.1)	
Local Control			p = 0.00016
at 3 months	84.7% (77.9, 92.1)	96.7% (93.2, 100)	
at 6 months	69.4% (60.8, 79.1)	92.5% (87.3, 98.0)	
at 12 months	61.8% (52.8, 72.3)	87.1% (80.5, 94.2)	
Distant Brain Control			p = 0.00045
at 3 months	88.7% (82.6, 95.2)	96.8% (93.3, 100)	
at 6 months	72.1% (63.7, 81.6)	94.6% (90.1, 99.3)	
at 12 months	64.7% (55.8, 75.0)	89.2% (83.1, 95.8)	
Leptomeningeal Disease Control			p = 0.62
at 3 months	98.0% (95.2, 100)	97.9% (95.0, 100)	
at 6 months	93.9% (89.2, 98.7)	96.8% (93.3, 100)	
at 12 months	92.8% (87.8, 98.1)	94.6% (90.1, 99.3)	
Total Intracranial Brain Control (based on time to first recurrence of any type)			p < 0.0001
at 3 months	79.6% (72.0, 88.0)	90.4% (84.7, 96.6)	
at 6 months	55.1% (46.1, 65.9)	80.8% (73.1, 89.2)	
at 12 months	36.6% (28.1, 47.8)	72.1% (63.6, 81.8)	

Brown, *Lancet Oncol*
2017



WBRT: skuteczność

Z badań z randomizacją (Patchell 1998, Muacevic 2008, Aoyama 2006, Chang 2009, Kocher 2010, Brown 2016), wynika, że:

- Dodanie WBRT do leczenia miejscowego prowadzi do zmniejszenia ryzyka wznowy w obrębie mózgu, ale nie wpływa na wydłużenie przeżycia.



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychiczne

Dwie koncepcje:

- WBRT ma negatywny wpływ poprzez toksyczność (pogorszenie pamięci; podostry efekt demielinizacji – *somnolence syndrome* oraz późny efekt uszkodzeń naczyniowych i utrwalonych zmian w mózgu)
- WBRT ma korzystny wpływ poprzez opóźnianie progresji w mózgu; progresja w mózgu jako najważniejszy czynnik uszkadzający funkcjonowanie neuropsychiczne.



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychiczne

Korzystny wpływ:



ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 68, No. 5, pp. 1388–1395, 2007
Copyright © 2007 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/07/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.048

CLINICAL INVESTIGATION

Brain

NEUROCOGNITIVE FUNCTION OF PATIENTS WITH BRAIN METASTASIS WHO RECEIVED EITHER WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY PLUS STEREOTACTIC RADIOSURGERY OR RADIOSURGERY ALONE

HIDEFUMI AOYAMA, M.D., PH.D.,^a MASAO TAGO, M.D., PH.D.,^b NORIO KATO, M.D.,^a
TATSUYA TOYODA, M.D., PH.D.,^c MASAHIRO KENJYO, M.D., PH.D.,^d SAEKO HIROTA, M.D., PH.D.,^e
HIROKI SHIOURA, M.D., PH.D.,^f TAISUKE INOMATA, M.D., PH.D.,^g ETSUO KUNIEDA, M.D., PH.D.,^h
KAZUSHIGE HAYAKAWA, M.D., PH.D.,ⁱ KEIICHI NAKAGAWA, M.D., PH.D.,^b
GEN KOBASHI, M.D., PH.D.,^j AND HIROKI SHIRATO, M.D., PH.D.^a



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychiczne

Korzystny wpływ (Aoyama, 2007):

- Przeżycie: RS: 8 m; RS+WBRT: 7,5 m; $p=NS$
- Wyleczalność miejscowa po 1 roku: RS - 73%; RS+WBRT - 89%; $p<0,05$.
- Brak nowych przerzutów w mózgu po roku: RS - 36%; RS+WBRT: 59%; $p<0,05$



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychiczne

Korzystny wpływ (Aoyama, 2007):

Mini Mental State Examination – MMSE (Krótka Skala
Oceny Stanu Umysłowego)

110/132 chorych

**Średni czas do pogorszenia wyniku w MMSE o 3
punkty::**

WBRT+RS: 16,5 mies.

RS: 7,6 mies. ($p=0,05$)



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychologiczne

- Brak wpływu PCI na przeżycie u chorych na NDRP
- Negatywny wpływ na funkcje neuropsychologiczne w testach pamięci

VOLUME 29 • NUMBER 3 • JANUARY 20 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation Compared With Observation in Patients With Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Neurocognitive and Quality-of-Life Analysis

Alexander Sun, Kyoungwha Bae, Elizabeth M. Gore, Benjamin Movsas, Stuart J. Wong, Christina A. Meyers, James A. Bonner, Steven E. Schild, Laurie E. Gaspar, Jeffery A. Bogart, Maria Werner-Wasik, and Hak Choy



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychologiczne

Neurocognitive and Quality-of-Life Analysis of RTOG 0214

Table 4. Testing of Deterioration Status From Baseline in Hopkins Verbal Learning Test During Follow-up Using Reliable Change Index

Component by Time Point	PCI				Observation				P*	Adjusted Pt
	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.

Sun i wsp., JCO 2011



WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychologiczne

Szkodliwy wpływ:



Lancet Oncol 2009; 10: 1037-44

Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial

Eric L Chang, Jeffrey S Wefel, Kenneth R Hess, Pamela K Allen, Frederick F Lang, David G Kornguth, Rebecca B Arbuckle, J Michael Swint, Almon S Shiu, Moshe H Maor, Christina A Meyers



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychiczne

Szkodliwy wpływ (Chang, 2009):

- 58 chorych: 1-3 przerzutów do mózgu, dowolna lokalizacja pierwotna
- **RS:** <2cm:18 Gy; 2-3cm:15 Gy; 3-4cm:12 Gy

vs.

RS+WBRT: RS-tak samo; WBRT: 30 Gy/12 fr.



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychologiczne

Szkodliwy wpływ (Chang, 2009):

- Przeżycie: RS: 15,2 m; **RS+WBRT: 5,7 m**; $p < 0,05$
- Wyleczalność miejscowa po 1 roku: RS - 67%; RS+WBRT - 100%; $p < 0,05$.
- Brak nowych przerzutów w mózgu po roku: RS - 45%; RS+WBRT: 73%; $p < 0,05$



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychologiczne

Szkodliwy wpływ (Chang, 2009):

	Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiotherapy (N=11)	Stereotactic radiosurgery alone (N=20)	p (A>B)
Total recall	52%	24%	96%
Delayed recall	22%	6%	86%
Delayed recognition	11%	0%	86%

p (A>B)=Bayesian probability that the proportion with a significant neurocognitive worsening is higher in stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiotherapy than stereotactic radiosurgery alone.

Table 3: Bayesian posterior mean probability of significant neurocognitive decline at 4 months by treatment group, by Hopkins Verbal Learning Test—Revised

Wyniki dla Total recall utrzymywały się do 6 mies.

Zatrzymano badanie – przewidywalne wyniki.

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychologiczne

- 213 p.: 1-3 przerzutów z max. wymiarem 3 cm;
RS vs. RS + WBRT;

Znamienne pogorszenie funkcji poznawczych po 3 m. od RT w grupie z WBRT (54% RS vs. 92% RS + WBRT, $p < .001$) bez różnicy w przeżyciu (Brown, JAMA 2016)



WBRT: wpływ na funkcje neuropsychologiczne

Szkodliwy wpływ:

- Znany efekt wysokości dawki frakcyjnej i objętości napromienianej na ryzyko demencji
- Prace retrospektywne
- Chang (2009) badanie prospektywne nakierowane na ocenę funkcji poznawczych przerwane po włączeniu 58 chorych
- Pogorszenie w testach pamięci i badaniach szczegółowych w badaniach prospektywnych (nad PCI w NDRP oraz badanie Brown'a, 2016)



W związku z danymi na temat neurotoksyczności i brakiem wykazania wpływu WBRT na przeżycie istnieje tendencja do:

- **POMIJANIA WBRT W LECZENIU PRZERZUTÓW DO MÓZGU: Najistotniejsze dla zachowania funkcji neuropoznawczych odstępnie od WBRT.**



WBRT: pytania

1. Czy stosować u chorych z 1-3 (4?) przerzutami do mózgu, kwalifikujących się do RS?

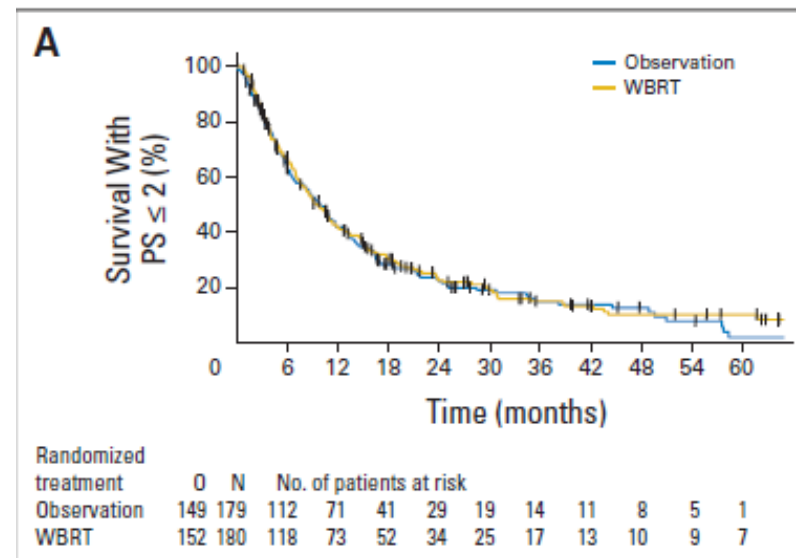
NOWE PYTANIA:

1. Czy stosować u chorych z licznymi przerzutami do mózgu, kwalifikujących się do RS?
2. Czy stosować po usunięciu przerzutu do mózgu?
3. Czy stosować u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia miejscowego (chirurgii i/lub RS)?



1-3 przerzuty do mózgu - badanie EORTC: chirurgia/RS vs. chirurgia/RS + WBRT

- 359 p. Dodanie WBRT do leczenia nie przedłużało przeżycia z zachowaniem funkcjonalnej niezależności (do PS>2); OS również bez różnicy



Kocher, *JCO* 2010



Wniosek

- WBRT przy stosowaniu leczenia miejscowego typu radiochirurgia lub leczenie chirurgiczne może zostać pominięte, pod warunkiem zapewnienia ścisłego monitorowania chorych z zastosowaniem MR*
- *W badaniach prospektywnych co 2-3 miesiące*



Wniosek

REKOMENDACJE:

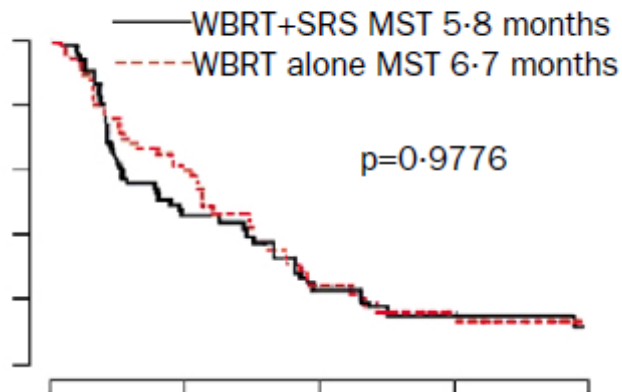
**JEŚLI PACJENT KWALIFIKUJE SIĘ DO
RADIOCHIRURGII, NIE NALEŻY
STOSOWAĆ WBRT w 1ej linii**



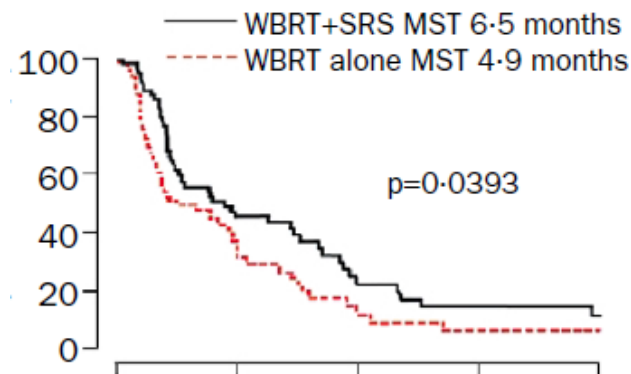
Radiochirurgia: wpływ na przeżycie

- RS: pojedynczego przerzutu po WBRT - poprawa przeżycia (Andrews RTOG 9508, 2004 i metaanaliza [2 badań] Kondziolki); RS > 1 przerzutu bez wpływu na przeżycie

Survival in patients with multiple metastases



Survival in patients with single metastasis

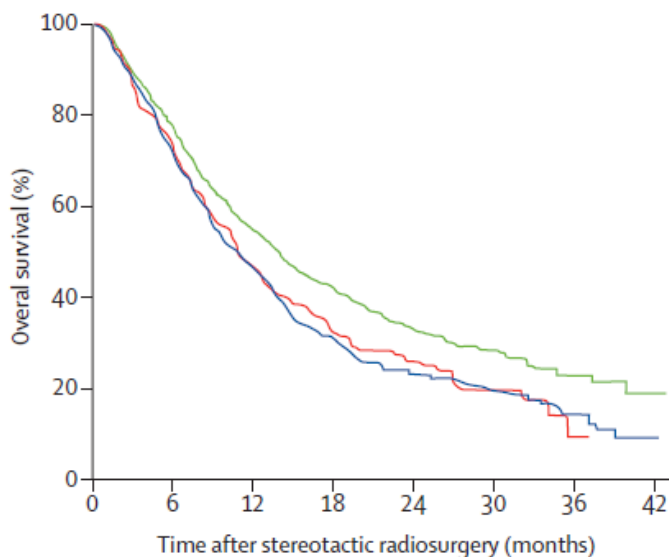


Andrews, *Lancet* 2004



Radiochirurgia licznych przerzutów do mózgu z pominięciem WBRT

Group	Median overall survival, months (95% CI)	HR (95% CI)	p value
1 tumour	13.9 (12.0-15.6)	0.76 (0.66-0.88)	0.0004
2-4 tumours	10.8 (9.4-12.4)	Reference	
5-10 tumours	10.8 (9.1-12.7)	0.97 (0.81-1.18)	0.78



Number at risk				
1 tumour	455	234	97	22
2-4 tumours	531	215	61	16
5-10 tumours	208	84	31	1

RS bez WBRT:
u pacjentów z 5-10
przerzutami do mózgu wyniki
nie gorsze niż u pacjentów z 2-4 przerzutami

Yamamoto, *Lancet Oncol* 2014



Radiochirurgia licznych przerzutów do mózgu z pominięciem WBRT

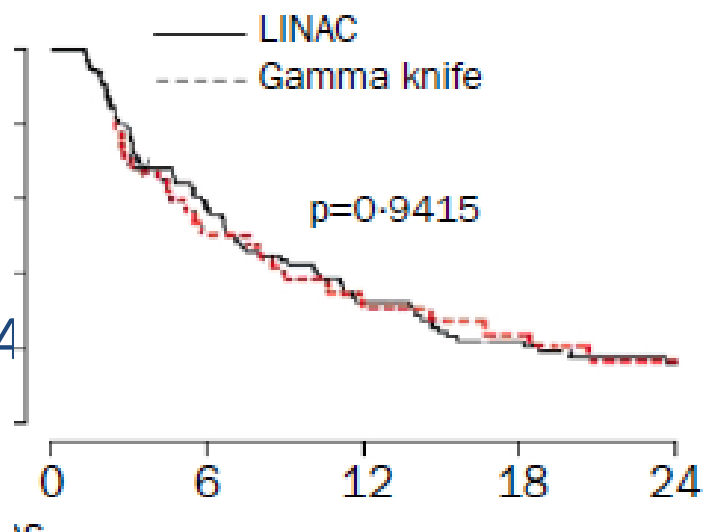
	Total (n=1194)	1 tumour (n=455)	2-4 tumours (n=531)	5-10 tumours (n=208)	p value
Tumour number					
Median (IQR)	2 (1-4)	1 (1-1)	2 (2-3)	6 (5-8)	..
Mean (SD)	3 (2)	1 (0)	3 (1)	7 (2)	..
Age, years					
Mean (SD)	65.8 (10.2)	65.9 (10.7)	65.8 (9.9)	65.4 (9.9)	0.55
Range	30-91	30-91	36-91	37-89	..
≥65	693 (58%)	270 (59%)	310 (58%)	113 (54%)	0.46
Sex					
					0.37
Female	471 (39%)	177 (39%)	203 (38%)	91 (44%)	..
Male	723 (61%)	278 (61%)	328 (62%)	117 (56%)	..
Primary cancer					
					0.35
Lung	912 (76%)	348 (76%)	400 (75%)	164 (79%)	..
Breast	123 (10%)	42 (9%)	57 (11%)	24 (12%)	..
GI tract	85 (7%)	35 (8%)	41 (8%)	9 (4%)	..
Kidney	36 (3%)	15 (3%)	19 (4%)	2 (1%)	..
Other	38 (3%)	15 (3%)	14 (3%)	9 (4%)	..
Extracerebral diseases					
					0.075
Controlled	811 (68%)	325 (71%)	355 (67%)	131 (63%)	..
Not controlled	383 (32%)	130 (29%)	176 (33%)	77 (37%)	..
Cumulative tumour volume, mL					
Mean (SD)	2.84 (2.91)	2.27 (2.38)	3.07 (3.08)	3.54 (3.25)	<0.0001
Range	0.01-14.96	0.01-9.90	0.02-14.96	0.02-13.90	..
≥1.9 mL	601 (50%)	195 (43%)	279 (53%)	127 (61%)	<0.0001
Maximum diameter of the largest tumour (cm)					
Mean (SD)	1.63 (0.68)	1.60 (0.69)	1.66 (0.68)	1.62 (0.64)	0.49
Range	0.08-2.99	0.11-2.98	0.11-2.99	0.08-2.97	..
≥1.6 cm	600 (50%)	221 (49%)	273 (51%)	106 (51%)	0.65

Charakterystyka pacjentów:
Yamamoto, *Lancet Oncol* 2014

Techniki radiochirurgii

- Przyspieszacz równoważny gamma-knife?

Survival by treatment unit



Dane z RTOG 9508, *Lancet* 2004



Konturowanie w radiochirurgii przerzutów do mózgu

- **GTV=CTV**
- Widoczny guz w badaniach obrazowych. Obszar wzmocnienia kontrastowego T1 w MRI oraz w TK do planowania leczenia.
- $PTV = GTV + 1? 2? \underline{3 \text{ mm}}$ (zależy od ośrodka); w WIM 3 mm
- Obowiązuje konturowanie narządów krytycznych:
 - Mózg, pień mózgu, soczewki, gałki oczne, nerwy wzrokowe i ich skrzyżowanie - zawsze
 - Inne nerwy czaszkowe, kora czuciowo-ruchowa, ślimaki, siatkówki - jeśli są blisko obszaru tarczowego i zachodzi możliwość przekroczenia dawki tolerancji.



Przeciwwskazania do radiochirurgii przerzutów do mózgu w WIM

- Wielkość zmiany przekraczająca 4 cm w największym wymiarze.
- Suma objętości przerzutów przekraczająca 15 cm³ (wyjątkowo, więcej).
- Aktywne krwawienie do przerzutu.
- Poważne zaburzenia funkcji poznawczych uniemożliwiające wyrażenie świadomej zgody na leczenie.
- Brak możliwości przeprowadzenia leczenia z powodu braku współpracy chorego.
- Spodziewana długość życia chorego krótsza niż 3 miesiące.
- KPS<70 (względne)
- Brak możliwości wykonania MRI z kontrastem (leczenie do rozważenia w przypadku nawrotu przerzutów do mózgu po WBRT).



Dawka w radiochirurgii przerzutów do mózgu

Dawka zależy od:

- wielkości zmiany
- odległości od struktur krytycznych
- kojarzenia z WBRT
- typ histologiczny ogniska pierwotnego



Dawka w radiochirurgii przerzutów do mózgu

- Zwykle pojedyncza dawka
- Dawki ustalone w badaniu RTOG 95-08 (WBRT vs. WBRT + RS):

Zmiany do 2 cm 24 Gy; od 2 do 2.9 cm – 18 Gy; 3 cm – 15 Gy / na izodozę obejmującą

- Dawki z badania EORTC (Kocher, JCO 2010): 25 Gy/izocentrum lub 20 Gy/izodoza obejmująca w Gamma-knife); jednak, w praktyce dawki zredukowane jak w badaniu RTOG



Dawka w radiochirurgii przerzutów do mózgu w WIM

Dawka jest uzależniona od wielkości przerzutu w największym wymiarze i wynosi odpowiednio:

- Do 20mm - 18 Gy jednorazowo
- 21-30mm - 15 Gy jednorazowo
- 31-40mm - indywidualne ustalenie dawki, np. 25 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5-7 dni lub 2x 7,5 Gy w ciągu 8 dni.

Dawki zwiększone o ok. 2 Gy, jeśli bez WBRT



Kryteria oceny planu

- Współczynnik pokrycia (objęcia)

100% PTV ma otrzymać **90%?-95%** dawki przepisanej

98% PTV ma otrzymać 100% dawki przepisanej

- Współczynnik jednorodności
- Współczynnik konformalności



Dawka w radiochirurgii przerzutów do mózgu

- Dawki przepisywane na izodozę obejmującą
- „Maksimum ma znaczenie”; mózg jest organem seryjnym
- Zwykle izodoza obejmująca nie niższa niż 80%.



Dawki tolerancji w radiochirurgii

- Mózg (definiowany jako: mózg – GTV): $V_{10} \leq 10,5 \text{ cm}^3$, $V_{12} < 8 \text{ cm}^3$
- Pień mózgu: $D_{\text{max}} < 12,5 \text{ Gy}$ w $0,1 \text{ cm}^3$, $D_{\text{max}} < 15 \text{ Gy}$ w punkcie
- Nerwy wzrokowe i skrzyżowanie nerwów wzrokowych: $D_{\text{max}} < 8 \text{ Gy}$
- Inne nerwy czaszkowe: $D_{\text{max}} < 12 \text{ Gy}$
- Kora czuciowo-ruchowa i w obszarze elokwentnym: $D_{\text{max}} < 18 \text{ Gy}$
- Ślimak: $D_{\text{max}} < 4 \text{ Gy}$ (dla zachowania słuchu, możliwe odstępianie)
- Siatkówka: $D_{\text{max}} < 8 \text{ Gy}$
- Soczewka: $D_{\text{max}} < 1 \text{ Gy}$



Dawki tolerancji w radiochirurgii

- Pień mózgu; skrzyżowanie / nn. wzrokowe: 8 Gy/ fr.
 - Inne nn. czaszkowe: 12 Gy/fr.
 - Kora czuciowo-ruchowa: 18 Gy
- (Kocher, rekomendacje EORTC; JCO 2010)*



Podstawy teoretyczne napromieniania łoży z pominięciem WBRT

LOŻA: za

- Wysoki odsetek wznów w łoży przy pominięciu radioterapii (57%-60% w badaniach prospektywnym)
- *Brak wpływu na przeżycie w jednym badaniu prospektywnym: SRT łoży vs. Obserwacja*

WBRT: przeciw

- Toksyczność (neuro-poznawcza) napromieniania całego mózgu (WBRT)
- Brak wykazania wpływu WBRT na przeżycie w 7 (*Patchell 1998, Muacevic 2008, Aoyama 2006, Chang 2009, Kocher 2010, Brown 2016 i 2017*) badaniach prospektywnych



Pułapki związane z napromienianiem łoży z pominięciem WBRT

- Wysoki odsetek wznów w mózgu poza napromienianą łożą (ok. 50%)
- Trudności w konturowaniu oraz napromienianiu stereotaktycznym łoży o nieregularnym kształcie i/lub dużych rozmiarów i związane z tym
- w badaniach prospektywnych: Ryzyko wznowy miejscowej w łoży wyższe niż oczekiwane (26% - 39%)
- Ryzyko rozsiewu do opon (meningitis carcinomatosa)



Pytania

- Czy takie podejście nie doprowadzi do pogorszenia funkcji poznawczych / neurologicznych przez ryzyko rozsiewu w mózgu lub nieadekwatne napromienianie łoży?
- Czy leczenie ratujące będzie skuteczne i czy nie doprowadzi to do pogorszenia przeżycia?





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Randomised trial

Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial



Lucyna Kępka^{a,*}, Dobromira Tyc-Szczepaniak^b, Krzysztof Bujko^b, Marta Olszyna-Serementa^b,
Wojciech Michalski^b, Arkadiusz Sprawka^{b,c}, Berenika Trąbska-Kluch^d, Katarzyna Komosińska^a,
Ewa Wasilewska-Teśluk^a, Beata Czeremsińska^a

^aIndependent Public Health Care Facility of the Ministry of the Interior and Warmian & Mazurian Oncology Centre, Olsztyn; ^bMaria Skłodowska-Curie Memorial Oncology Center and Institute of Oncology, Warsaw; ^cCentre of Oncological Diagnostics and Therapy, Tomaszów Mazowiecki; and ^dDepartment of Radiotherapy, Medical University of Lodz, Poland



Polskie badanie prospektywne - CAVITY

Główny cel badania:

- Czy po operacji przerzutu do mózgu wyłączone stereotaktyczne napromienianie na obszar łoża pooperacyjnej z marginesem nie prowadzi do pogorszenia stanu neurologicznego i/lub funkcji poznawczych chorych w stosunku do zastosowania pooperacyjnego WBRT?



Polskie badanie prospektywne - CAVITY

Główny punkt oceny końcowej:

- Czas przeżycia bez wystąpienia zdarzenia (niepowodzenia) polegającego na:
 1. pogorszeniu stanu neurologicznego o 1 punkt w 5-stopniowej skali oceny stanu neurologicznego według MRC
 2. lub do pogorszenia wyniku testu oceniającego stan intelektualny MiniMental Test o 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowych
 3. lub do zgonu neurologicznego.



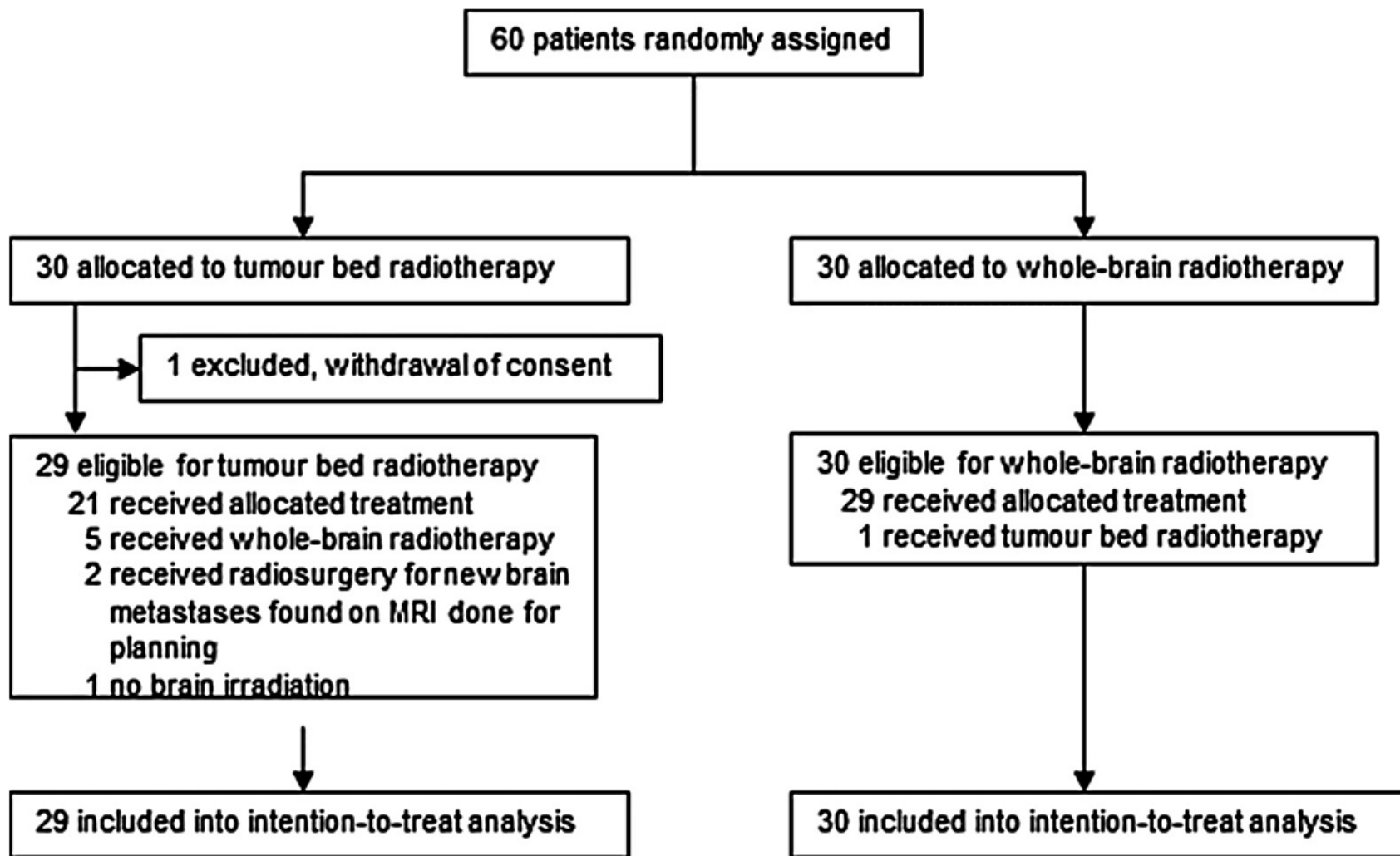


Fig. 1. Consort flow diagram.



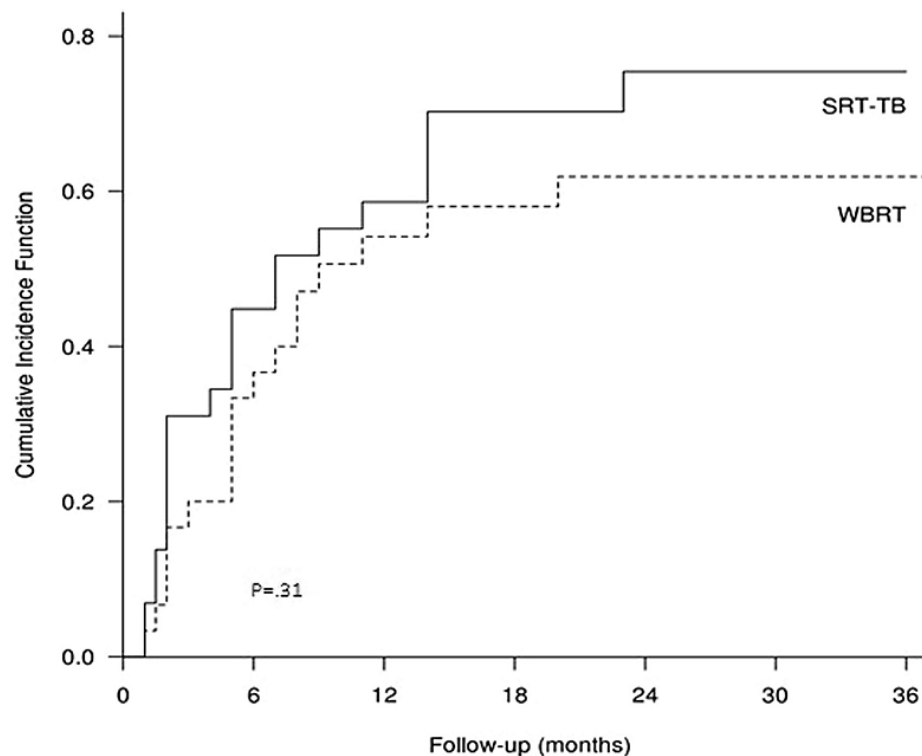
Polskie badanie prospektywne - CAVITY

Mediana czasu obserwacji: 29 m.

Zdarzenia neuro-poznawcze – wykres

Wznowy w łóżu: 26% (Łoża) vs. 25%
WBRT

Wznowy poza łóżu: 42% (Łoża) vs. 21%
WBRT

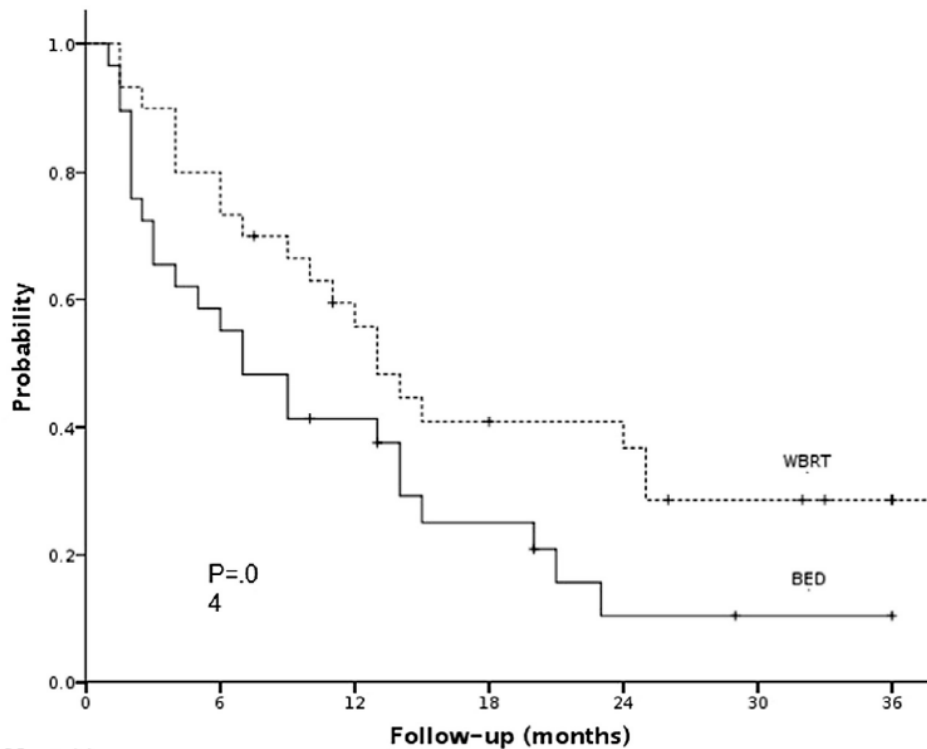


No at risk

WBRT	30	19	11	8	7	6	2
SRT-TB	29	14	9	4	2	1	1



Polskie badanie prospektywne - CAVITY



Przeżycie całkowite

No at risk							
WBRT	30	24	16	11	10	6	4
SRT-TB	29	17	11	6	2	1	1

Fig. 2. Overall survival after stereotactic radiotherapy of the tumor bed (SRT-TB) compared to whole-brain radiotherapy (WBRT).



Radiochirurgia łoży

Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial

Paul D Brown, Karla V Ballman, Jane H Cerhan, S Keith Anderson, Xiomara W Carrera, Anthony C Whitton, Jeffrey Greenspoon, Ian F Parney, Nadia N I Laack, Jonathan B Ashman, Jean-Paul Bahary, Costas G Hadjipanayis, James J Urbanic, Fred G Barker II, Elena Farace, Deepak Khurtha, Caterina Giannini, Jan C Buckner, Evanthia Galanis, David Roberge

Summary

Background Whole brain radiotherapy (WBRT) is the standard of care to improve intracranial control following resection of brain metastasis. However, stereotactic radiosurgery (SRS) to the surgical cavity is widely used in an attempt to reduce cognitive toxicity, despite the absence of high-level comparative data substantiating efficacy in the postoperative setting. We aimed to establish the effect of SRS on **survival and cognitive outcomes** compared with WBRT in patients with resected brain metastasis.

Methods In this randomised, controlled, phase 3 trial, adult patients (aged 18 years or older) from 48 institutions in the USA and Canada with one resected brain metastasis and a **resection cavity less than 5.0 cm** in maximal extent were randomly assigned (1:1) to either postoperative SRS (12–20 Gy single fraction with dose determined by surgical cavity volume) or WBRT (30 Gy in ten daily fractions or 37.5 Gy in 15 daily fractions of 2.5 Gy; fractionation schedule predetermined for all patients at treating centre). We randomised patients using a dynamic allocation strategy with stratification factors of age, duration of extracranial disease control, number of brain metastases, histology, maximal resection cavity diameter, and treatment centre. Patients and investigators were not masked to treatment allocation. The co-primary endpoints were cognitive-deterioration-free survival and overall survival, and analyses were done by intention to treat. We report the final analysis. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01372774.

Findings Between Nov 10, 2011, and Nov 16, 2015, **194** patients were enrolled and randomly assigned to SRS (98 patients) or WBRT (96 patients). Median follow-up was 11.1 months (IQR 5.1–18.0). Cognitive-deterioration-free survival was longer in patients assigned to SRS (median 3.7 months [95% CI 3.45–5.06], 93 events) than in patients assigned to WBRT (median 3.0 months [2.86–3.25], 93 events; hazard ratio [HR] 0.47 [95% CI 0.35–0.63]; $p < 0.0001$), and cognitive deterioration at 6 months was less frequent in patients who received SRS than those who received WBRT (28 [52%] of 54 evaluable patients assigned to SRS vs 41 [85%] of 48 evaluable patients assigned to WBRT; difference –33.6% [95% CI –45.3 to –21.8], $p < 0.00031$). Median overall survival was 12.2 months (95% CI 9.7–16.0, 69 deaths) for SRS and 11.6 months (9.9–18.0, 67 deaths) for WBRT (HR 1.07 [95% CI 0.76–1.50]; $p = 0.70$). The most common grade 3 or 4 adverse events reported with a relative frequency greater than 4% were hearing impairment (three [3%] of 93 patients in the SRS group vs eight [9%] of 92 patients in the WBRT group) and cognitive disturbance (three [3%] vs five [5%]). There were no treatment-related deaths.

Interpretation Decline in cognitive function was more frequent with WBRT than with SRS and there was **no difference in overall survival between the treatment groups**. After resection of a brain metastasis, SRS radiosurgery should be considered one of the standards of care as a less toxic alternative to WBRT for this patient population.

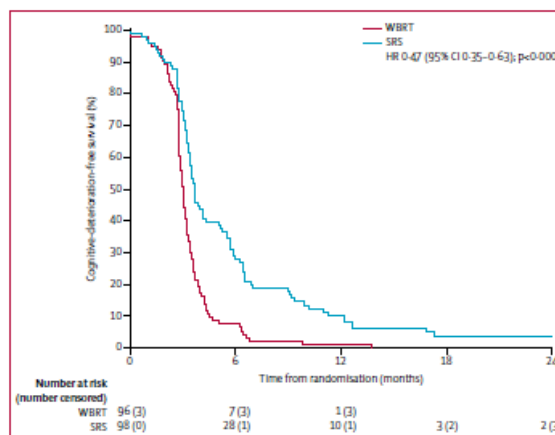


Figure 2: Cognitive-deterioration-free survival
WBRT=whole brain radiotherapy, SRS=stereotactic radiosurgery.

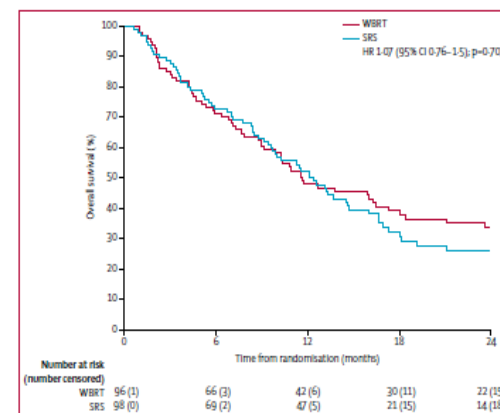


Figure 3: Overall survival
WBRT=whole brain radiotherapy, SRS=stereotactic radiosurgery.

**Czas do pogorszenia funkcji poznawczych
3,7 m (SRT) vs. 3,0 m. (WBRT), $p=0,001$**

Przeżycie całkowite



WBRT: skuteczność

Intracranial Brain Control Rates

	Control Estimates (95%CI)		Gray's K-sample p-value
	SRS	WBRT	
Surgical Bed Control			p = 0.00068
at 3 months	95.9% (92.0, 99.9)	93.5% (88.7, 98.7)	
at 6 months	80.4% (72.8, 88.7)	87.1% (80.5, 94.2)	
at 12 months	60.5% (51.3, 71.3)	80.6% (73.0, 89.1)	
Local Control			p = 0.00016
at 3 months	84.7% (77.9, 92.1)	96.7% (93.2, 100)	
at 6 months	69.4% (60.8, 79.1)	92.5% (87.3, 98.0)	
at 12 months	61.8% (52.8, 72.3)	87.1% (80.5, 94.2)	
Distant Brain Control			p = 0.00045
at 3 months	88.7% (82.6, 95.2)	96.8% (93.3, 100)	
at 6 months	72.1% (63.7, 81.6)	94.6% (90.1, 99.3)	
at 12 months	64.7% (55.8, 75.0)	89.2% (83.1, 95.8)	
Leptomeningeal Disease Control			p = 0.62
at 3 months	98.0% (95.2, 100)	97.9% (95.0, 100)	
at 6 months	93.9% (89.2, 98.7)	96.8% (93.3, 100)	
at 12 months	92.8% (87.8, 98.1)	94.6% (90.1, 99.3)	
Total Intracranial Brain Control (based on time to first recurrence of any type)			p < 0.0001
at 3 months	79.6% (72.0, 88.0)	90.4% (84.7, 96.6)	
at 6 months	55.1% (46.1, 65.9)	80.8% (73.1, 89.2)	
at 12 months	36.6% (28.1, 47.8)	72.1% (63.6, 81.8)	

Brown, *Lancet Oncol*
2017



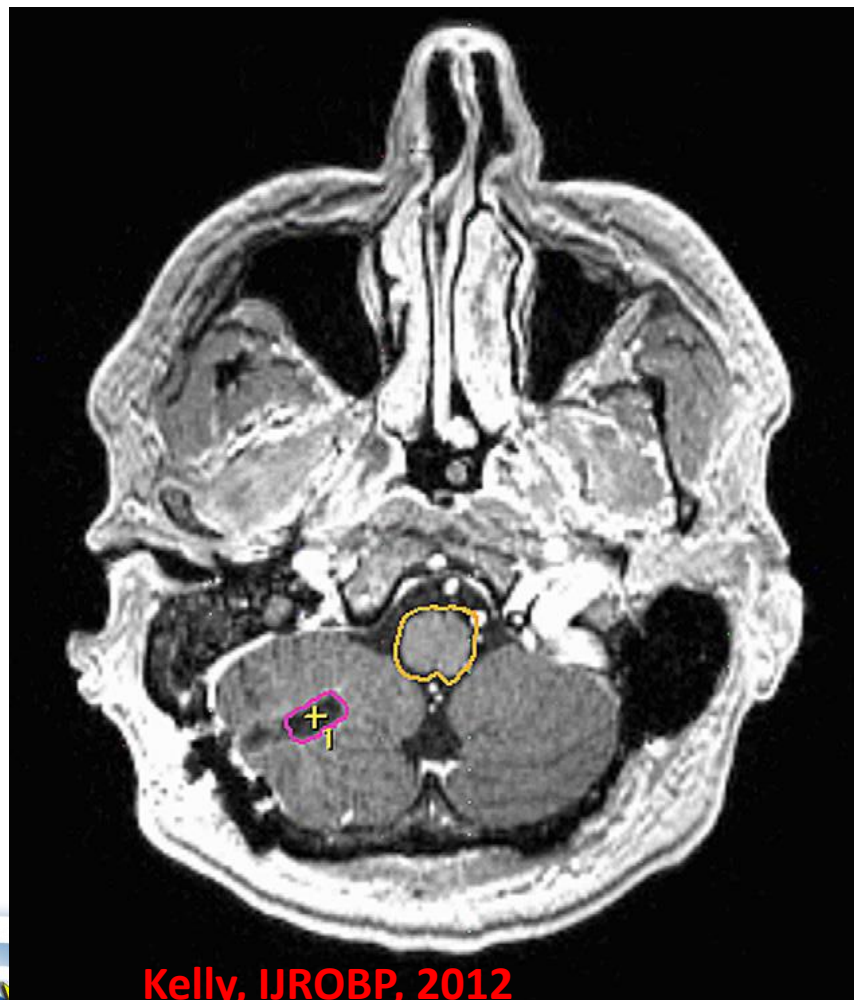
Problemy niedoceniane

- Wzrost ryzyka wznowy w łoży wraz ze wzrostem wymiarów łoży oraz położenia (powyżej 3 cm i kontakt z oponą: >50%);
- Ok. 20% wznów w mózgu w pierwszych 8 tygodniach po operacji

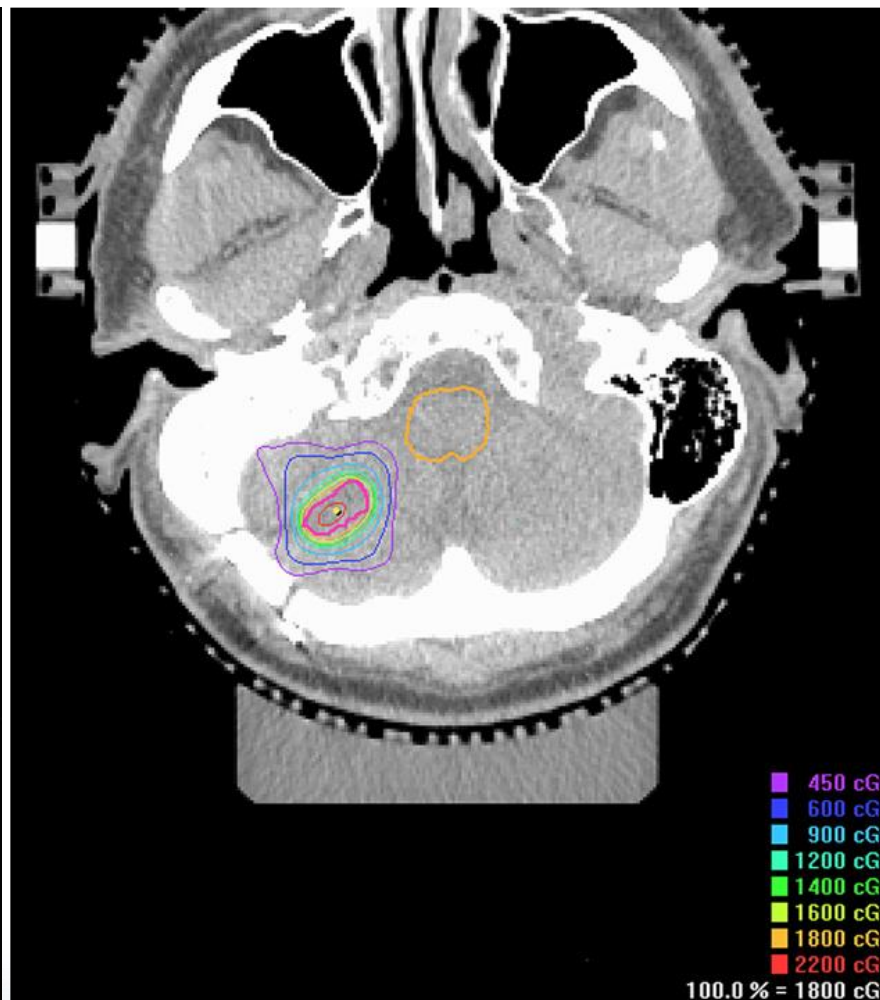
Badanie II fazy; *Brennan, IJROBP 2013*



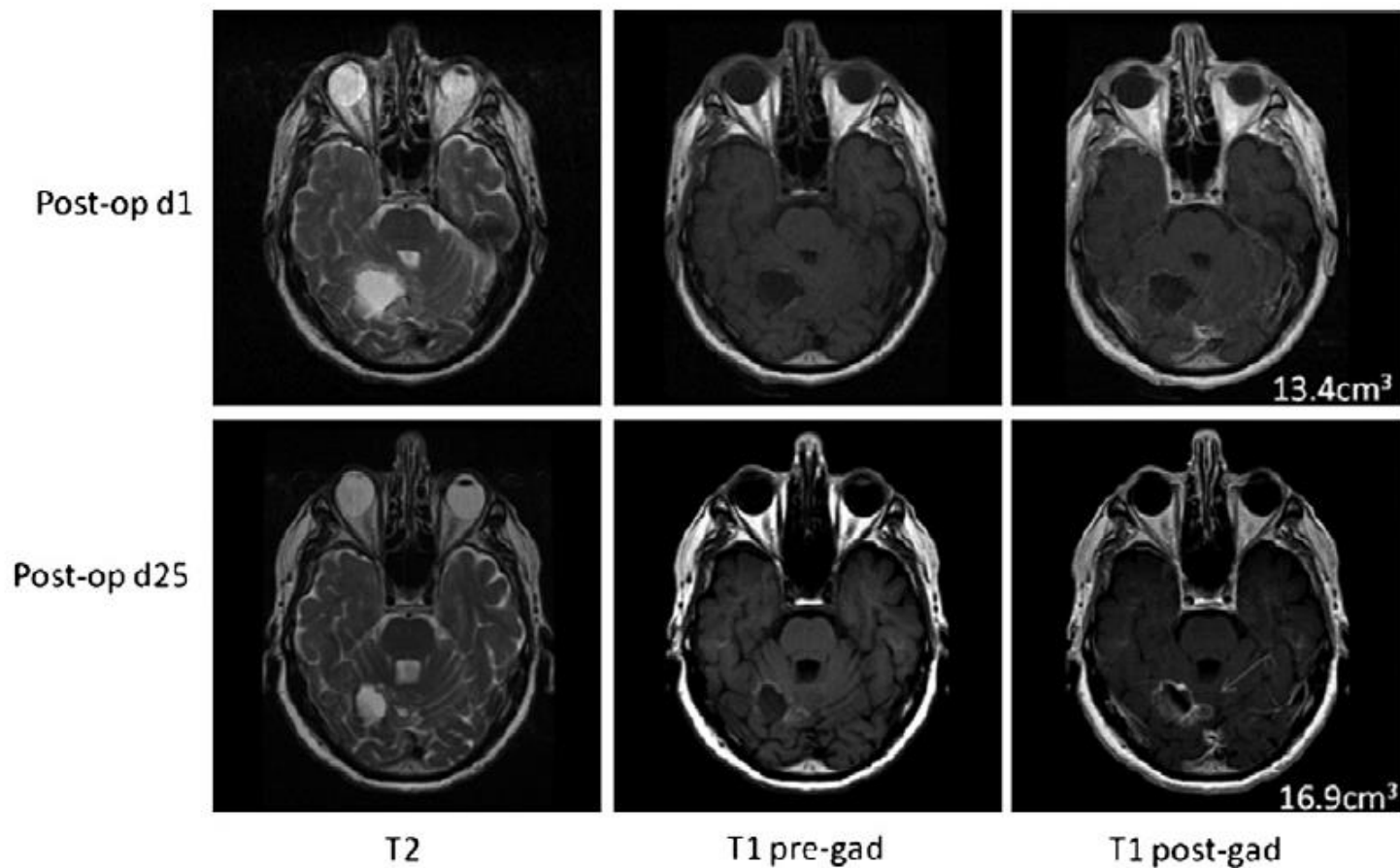
Radiochirurgia łoży



Kelly, IJROBP, 2012



Dynamika loży po operacji



Jarvis, IJROBP, 2012



Czas leczenia

- Do miesiąca – 6 tygodni w badaniach prospektywnych
- Ryzyko rozsiewu do 8 miesięcy (czy należy leczyć szybko?)
- Uwaga na zmiany zachodzące w łożu, leczenie powinno się odbyć zaraz po planowaniu RT



Radiochirurgia łoży: dawka

- Im większe rozmiary łoży, tym mniejsza dawka, np. w badaniu NCCTG:

Arm B (SRS):
Lesions < 4.2 cc receive 20 Gy
Lesions ≥ 4.2 to < 8.0 cc receive 18Gy
Lesions ≥ 8.0 to < 14.4 cc receive 17 Gy
Lesions ≥ 14.4 to < 20 cc receive 15 Gy
Lesions ≥ 20 to < 30 cc receive 14 Gy
Lesions ≥ 30 cc to < 5cm max 12 Gy



Radiochirurgia łoży: dawka

- W polskim badaniu: 15 Gy lub 5 x 5 Gy (łoże duże, o nieregularnym kształcie, w pobliżu struktur krytycznych)
- W badaniu amerykańskim: 12-20 Gy w zależności od wielkości łoży (łoża do 5 cm)
- W badaniu RS łoży vs. obserwacja z zastosowaniem gammaknife: 12-16 Gy w zależności od wielkości łoży (łoża do 4 cm)



Radiochirurgia łoży: zasady konturowania

Pierwotne zasady w badaniach prospektywnych:

Planowanie w oparciu o MRI, 1 mm grubość warstwy,
niewłączanie zmian pooperacyjnych w tym drogi chirurgicznej

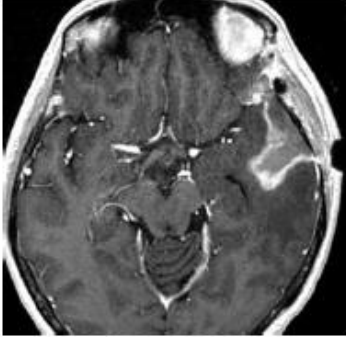
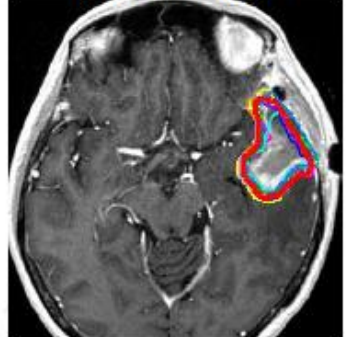
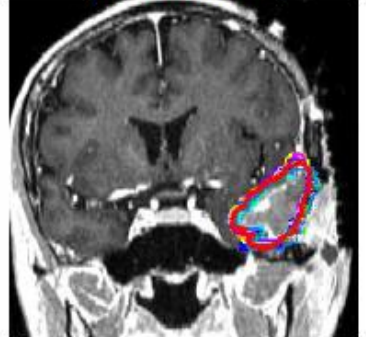
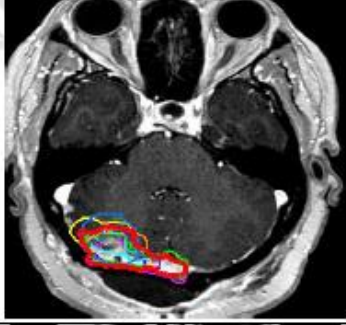
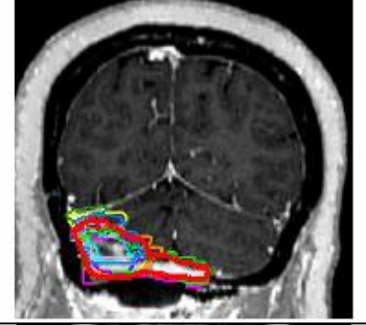
Leczenie do miesiąca – 6 tygodni po operacji

MARGINES:

- W polskim badaniu: 3 mm
- W badaniu amerykańskim: 2 mm
- W badaniu RS łoży vs. obserwacja z zastosowaniem gammaknife: 1 mm + włączanie rąbka opony twardej, jeśli przyleganie



Radiochirurgia łoży: zasady konturowania

Case #	Preoperative axial CT or MRI	Postoperative axial MRI	Postoperative axial MRI (with contours)	Postoperative coronal MRI (with contours)
Case 1: 3.2cm left temporal tumor with dural contact metastatic from triple negative ductal carcinoma of the breast				
Case 2: 3.2cm right cerebellar tumor with dural and venous sinus contact metastatic from adenocarcinoma of the lung				

Soliman et al., *IJROBP* 2017



Radiochirurgia łoży: zasady konturowania

- Przedoperacyjny MRI (T1 z kontrastem); pooperacyjny MRI (T1 z kontrastem, T2 i Flair), TK do planowania (kontrast – tak!, choć brak zgodności wśród ekspertów)
- Konieczne przedoperacyjne obrazowanie, włączanie całej łoży z uwzględnieniem obszarów ryzyka mikroskopowego zajęcia
- Nowe rekomendacje: włączanie marginesu opony i zatoki żyłnej, jeśli zajęte przedoperacyjnie



Zmiany w zasadach konturowania

- Gorszy wskaźnik konformalności, lepsza wyleczalność miejscowa, *Choi, IJROBP 2012*
- Trudności w konturowaniu

OBECNE REKOMENDACJE

- GTV: resztkowy guz
- **CTV: łoża +/- margines w oponie twardej, zatoce;
+/- Zmiany pooperacyjne**
- PTV: 1-3 mm

Soliman, IJROBP 2017



Radiochirurgia łoży: ryzyko nowotworowego zapalenia opon

- Wzrost ryzyka wraz z leczeniem operacyjnym oraz ogniskiem pierwotnym w piersi (465 pacjentów; 16% ryzyko po operacji vs. 5% bez operacji); *Johnson, IJROBP, 2016*
- W badaniu prospektywnym: SRS łoży vs. obserwacja - 16% vs. 28%; *Mahajan, Lancet Oncol, 2017*
- 7% vs. 5% w badaniu NCCTG N107C/CEC3, $p=NS$, *Brown, Lancet Oncol, 2017*
- Typ rozsiewu do opon, głównie guzkowy (ASTRO, 2018)



Napromienianie przedoperacyjne przerzutu vs. **Radiochirurgia łoży – nowy kierunek badań**

Zalety radioterapii przedoperacyjnej:

- Mniejsza objętość napromieniania
- Mniejsze ryzyko rozsiewu okołooperacyjnego?
- Mniejsze ryzyko martwicy?
- Usunięcie problemu dynamiki łoży
- Możliwe napromienienie większej liczby chorych?



Czy standardem jest wyłączne napromieniowanie łoży po usunięciu przerzutu do mózgu?

- Jest możliwą alternatywą w wybranych przypadkach



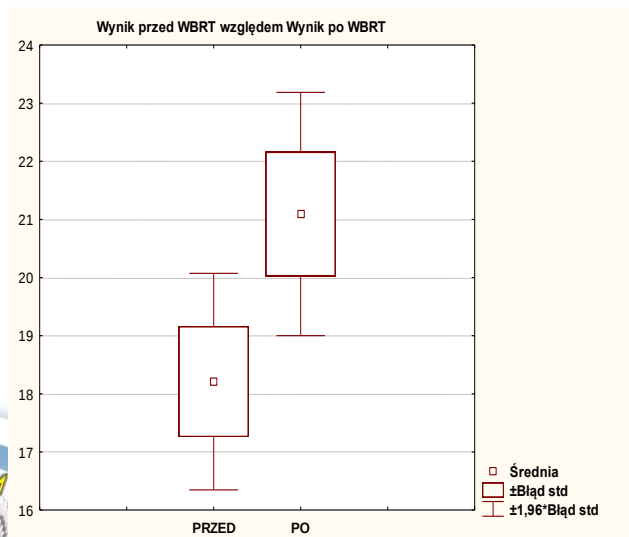
WBRT jako leczenie u pacjentów nie kwalifikujących się do radiochirurgii

- Ciągłe standard, aczkolwiek znaczenie u chorych na NSCLC zakwestionowane
- III klasa prognostyczna: znaczenie wątpliwe
- Wyniki badania wskazujące na poprawę funkcji neuropoznawczych przy pomijaniu struktury hipokampa (ASTRO 2018)
prawdopodobnie wzmocnią zainteresowanie tą metodą



WBRT u chorych w złym stanie sprawności (KPS < 70)

- Bad. prospektywne Komosińskiej i wsp. (*Acta Oncol*, 2010): 91 chorych wypełniało ankietę na temat objawów przed WBRT (5 x 4Gy) i miesiąc po leczeniu



Średnie objawów oceniane przez chorych wyniosły 18.21 **przed** WBRT i 21.09 **po** WBRT, ($p=0.02$).



WBRT u chorych z przerzutami do mózgu z raka płuca nie kwalifikujących się do chirurgii/radiochirurgii przerzutów - QUARTZ



Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial



Paula Mulvenna, Matthew Nankivell, Rachael Barton, Corinne Faivre-Finn, Paula Wilson, Elaine McColl, Barbara Moore, Iona Brisbane, David Ardron, Tanya Holt, Sally Morgan, Caroline Lee, Kathryn Waite, Neil Bayman, Cheryl Pugh, Benjamin Sydes, Richard Stephens, Mahesh K Parmar, Ruth E Langle

Lancet 2016; 388: 2004-14



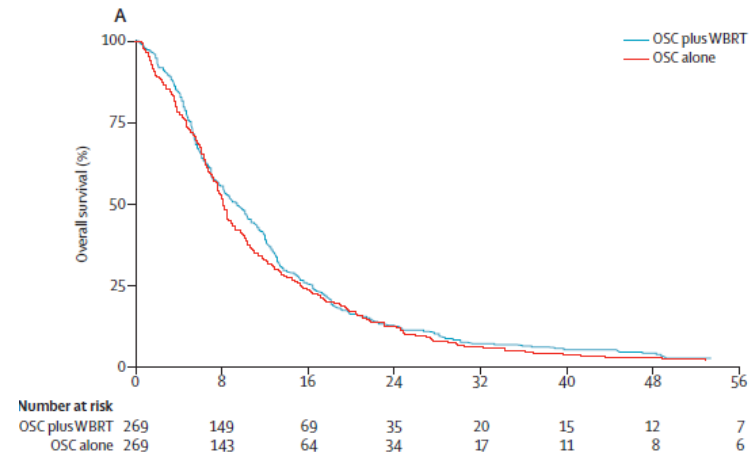
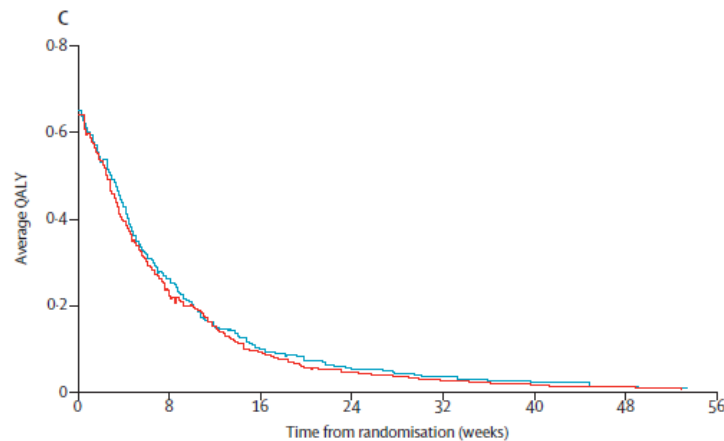
QUARTZ

- 538 p.; WBRT (20Gy/5 fr.) + sterydy vs. Sterydy
- Punkt oceny końcowej: przeżycie bez pogorszenia jakości życia QALY (ocena co tydzień za pomocą EQ-5D)
- Badanie na równowagę: brak różnicy, to różnica <7 dni

GPA prognostic class		
3-5-4-0	5 (2%)	2 (1%)
2-5-3-0	39 (15%)	40 (15%)
1-5-2-0	109 (41%)	104 (39%)
0-0-1-0	111 (42%)	123 (46%)
Data unavailable	5	0



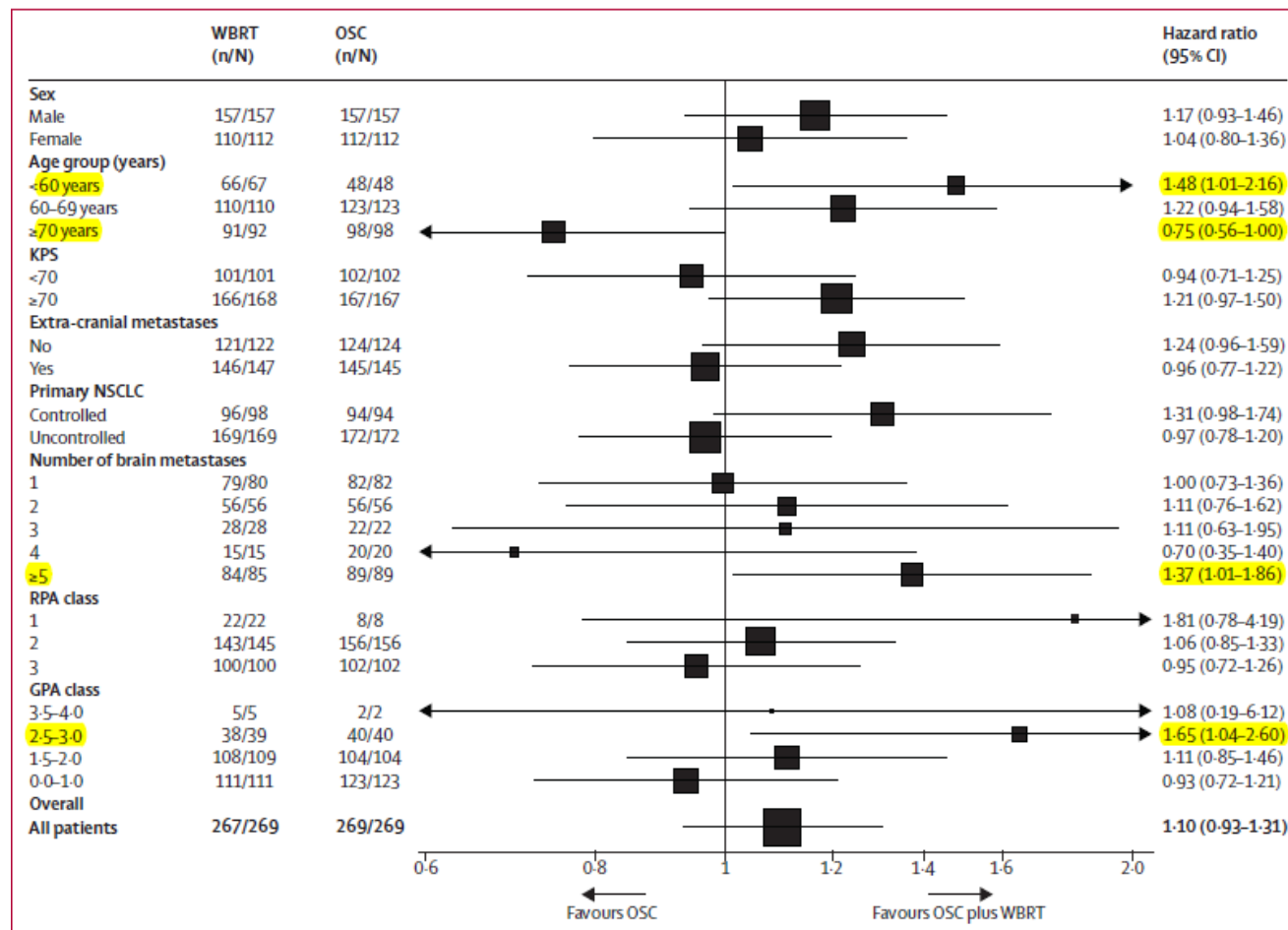
QUARTZ: wyniki



Brak różnicy w konsumpcji sterydów w obu ramionach



QUARTZ: wyniki



WBRT w przerzutach do mózgu

- Uzasadnione odstępnie od WBRT u chorych o najgorszym rokowaniu
- WBRT do odstąpienia przy możliwości zastosowania radiochirurgii i właściwego monitorowania
- Kwalifikacja do odstępowania od WBRT po leczeniu chirurgicznym powinna być bardzo ostrożne
- *WBRT z ochroną hipokampa stanie się standardem przy lepszym rokowaniu niezależnie od stosowania radiochirurgii?*

