

DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM ONKOLOGII
WE WROCŁAWIU

Polskie rekomendacje w zakresie postępowania w przerzutach do mózgu

dr hab. n. med. A. Maciejczyk
Dolnośląskie Centrum Onkologii
Zakład Teleradioterapii

Warszawa, 16.11.18 r.

EPIDEMIOLOGIA PRZERZUTÓW DO MÓZGU

15–20% (6-40%) wszystkich chorych na nowotwory

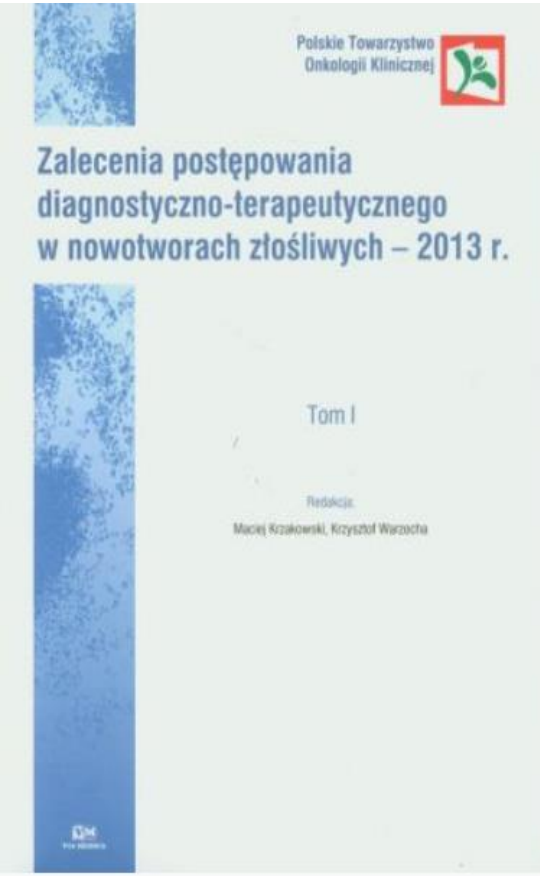
Primary Source	Incidence of BM	Metastastic Features
Lung	40%–50%	Multiple metastatic lesions in the brain parenchyma in the early stages of the disease, and are associated with surrounding vasogenic edema
Breast	15%–25%	Single lesions found in the parenchyma and leptomeninges, with rare occurrences of vasogenic edema
Skin (Melanoma)	6%–11%	Multiple lesions form in the cortex as opposed to the grey-white junction, associated with hemorrhage
Colorectal	3%	Lesions in the supratentorial and cerebellar regions
Unknown	16%	Variable

Trudność w pełnym oszacowaniu liczby pacjentów ze zmianami metastatycznymi do OUN w związku z przypisywaniem kodu ICD 10 rozpoznania będącego ogniskiem pierwotnym, a nie kodu zmiany *meta* do OUN **(częsta praktyka)**

- C79.3 Wtórny nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części układu nerwowego

POLSKIE REKOMENDACJE

AKTUALIZACJA on-line 2014



PŁUCO	• wskazaniem do paliatywnej RTH są także objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) lub kościach • u chorych z pojedynczym przerzutem w mózgu **(wycięcie z późniejszym napromienianiem mózgu).** Jeżeli nie można wyciąć przerzutu w mózgu lub zastosować radykalnego leczenia pierwotnego nowotworu w klatce piersiowej, w pierwszej kolejności wskazana jest **RTH przerzutu (o ile możliwa — radioterapia stereotaktyczna)**, a następnie leczenie ogniska pierwotnego.
PIERŚ	• szczególną techniką napromieniania jest **RTH stereotaktyczna**, polegająca na podaniu jednej/kilku bardzo dużych frakcji napromieniania z wielu wiązek na bardzo ograniczony obszar, co daje efekt zbliżony do resekcji guza. Technika ta może być wykorzystywana w leczeniu pojedynczych lub nielicznych przerzutów do mózgu.
CZERNIAK	• napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych

MIEDZYNARODODWE REKOMENDACJE

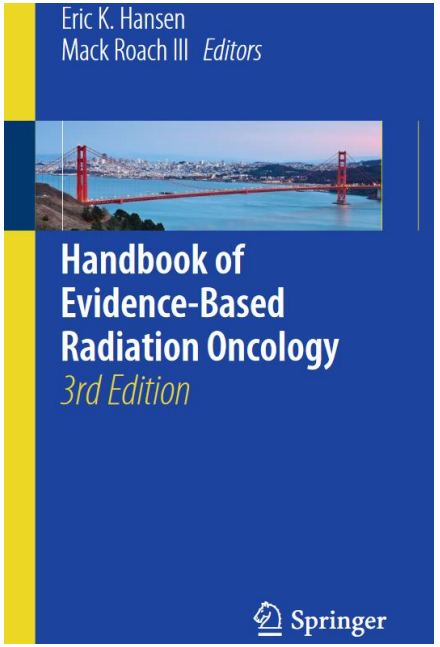
NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Central Nervous System Cancers

Version 1.2018 — March 20, 2018

NCCN.org



International Stereotactic Radiosurgery Society

ISRS

Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)

Riccardo Soffietti, Ufuk Abacioglu, Brigitta Baumert, Stephanie E. Combs, Sara Kinhult, Johan M. Kros, Christine Marosi, Philippe Metellus, Alexander Radbruch, Salvador S.Villa Freixa, Michael Brada, Carmine M. Carapella, Matthias Preusser, Emilie Le Rhun, Roberta Rudà, Joerg C. Tonn, Damien C. Weber, and Michael Weller

EANO EUROPEAN ASSOCIATION OF NEURO-ONCOLOGY

BADANIA DIAGNOSTYCZNE W KIERUNKU PRZERZUTÓW DO MÓZGU

ROZPOZNANIE	ACCP (2013)	PUO (2014)	NCCN (1.2018)
PŁUCO	**MR mózgu (lub TK, jeśli MR niedostępny)** w III i IV st.; czynniki ryzyka – N2 i histologia (adenocarcinoma); MR bardziej czuły – wykrywa więcej zmian i mniejsze W KOMENTARZU – brak danych, że badanie MR mózgu znacząco wydłuża przeżycie i wykrywa przerzuty u większej ilości pacjentów	**badania obrazowe mózgu (najlepiej MR)** wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (przynajmniej — chorzy w stopniach II i III przed resekcją miąższu płucnego oraz **chorzy w stopniu III przed skojarzoną radiochemioterapią**, pozostali chorzy — jedynie w przypadku występowania podejrzanych objawów)	**MR mózgu z kontrastem** w **stopniach II-IV** (opcjonalnie w IB)
PIERŚ	-	-	w przypadku wystąpienia **objawów klinicznych**
CZERNIAK	-	badanie obrazowe w celu wykluczenia przerzutów w mózgu wykonuje się w przypadku **wystąpienia objawów klinicznych**	w stopniu **≥IIIC** MR mózgu

UWAGA - TK z kontrastem jest bardziej czuła niż MR bez kontrastu [Kathleen RF. 2013]

INDEKS PROGNOSTYCZY
RPA-RTOG

Stopień sprawności	Opis[2]
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

	Class I	Class II	Class III
KPS score	≥ 70	≥ 70	< 70
Primary status	Controlled	Uncontrolled	Uncontrolled
Age (yrs)	< 65	> 65	Any
Extracranial disease	Brain only	Brain + other sites	Brain + other sites
Incidence (%)	15	65	20
Median survival (mos)	7.1	4.2	2.3

Data from Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-751.

INDEKS PROGNOSTYCZNY **GPA**

Non–small-cell and small-cell lung cancer

Prognostic Factor	0	0.5	1.0	Patient Score
Age, years	> 60	50-60	< 50	____
KPS	< 70	70-80	90-100	____
ECM	Present	—	Absent	____
No. of BM	> 3	2-3	1	____
Sum total				____

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8

Melanoma

Prognostic Factor	0	1.0	2.0	Patient Score
KPS	< 70	70-80	90-100	____
No. of BM	> 3	2-3	1	____
Sum total				____

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2

Breast cancer

Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	Patient Score
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	____
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	____
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	____
Sum total						____

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3

Renal cell carcinoma

Prognostic Factor	0	1.0	2.0	Patient Score
KPS	< 70	70-80	90-100	____
No. of BM	> 3	2-3	1	____
Sum total				____

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8

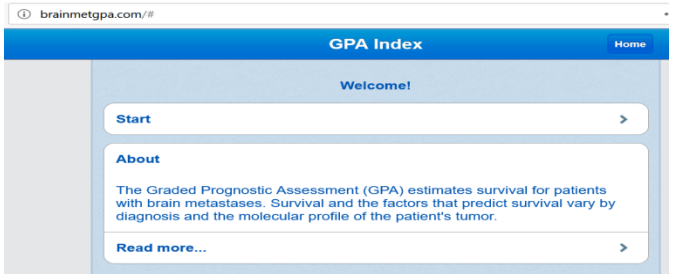
GI cancers

Prognostic Factor	0	1	2	3	4	Patient Score
KPS	< 70	70	80	90	100	____

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5

wiek: < 50 vs 50–59 vs ≥ 60
KPS: 90–100 vs 70–80 vs < 70
przerzuty poza mózgiem: tak vs nie
liczba BM: 1 vs 2–3 vs > 3

http://brainmetgpa.com/



ZABIEG NEUROCHIRURGICZNY

- ustalenie rozpoznania hist.pat / potwierdzenie hist.pat.
- **średnica >3 cm** [EANO, ISRS, Handbook]
- obecność obrzęku (efekt masy)
- objawy neurologiczne
- przerzut(y) w tylnym dole czaszki + hydrocephalus
- lokalizacja poza obszarami elokwentnymi
- nowo zdiagnozowani pacjenci lub kontrolowane ognisko pierwotne lub efektywne leczenie systemowe
- KPS >60

UWAGA: do 20% nieradykalnych zabiegów we wczesnym pooperacyjnym MR.
UWAGA: przy wielu przerzutach możliwa operacja największego ogniska.

UWAGA: operacja w przypadku wznowy:

→ zmiana(y) dostępna chirurgicznie,

→ dobry stan ogólny pacjenta,

→ kontrolowane ognisko pierwotne,

→ czas od pierwotnej terapii mózgu >6 miesięcy.

PALIATYWNA SAMODZIELNA WBRT (ograniczone wskazania)

- **liczne zmiany przerzutowe** (>10; naruszenie komór (?); zmiany w móżdżku (?), ryzyko przerzutów do opon, konieczność kontroli choroby w całym mózgu, przyczyny techniczne, zły stan ogólny **(<2,5 GPA?),** zaawansowany wiek) [NCCN]

- **rozsiew do opon mózgowo-rdzeniowych**

+

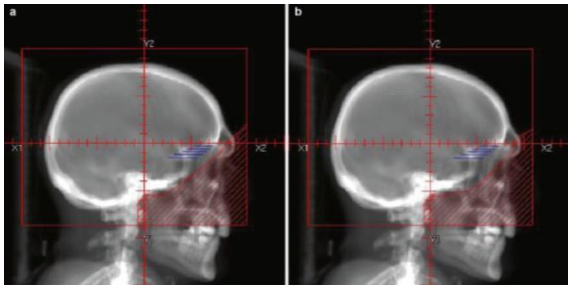
- KPS≥60
- niewielkie deficyty neurologiczne
- minimalna choroba na obwodzie

ADJUWANTOWA WBRT

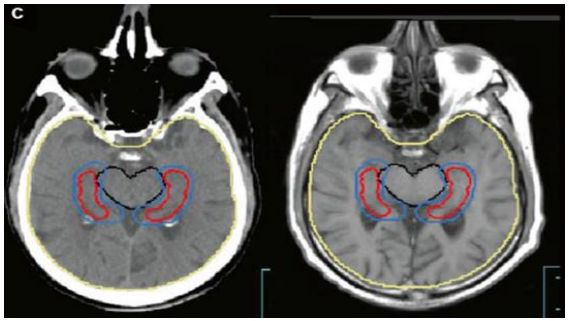
- jako **leczenie ratujące** (w przypadku wznowy)
- po zabiegu neurochirurgicznym (lub SRS loży)

WBRT
DAWKA, TECHNIKA I KONTUROWANIE

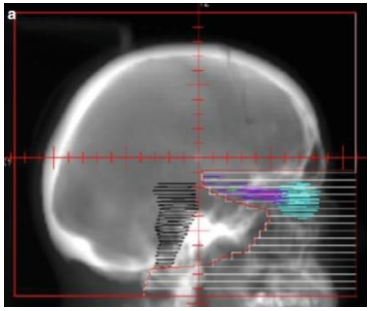
- DAWKA – standardowa 30 Gy w 10 frakcjach (20 Gy w 5 fr. w przypadku gorszego stan ogólnego); brak istotnych różnic w OS, kontroli objawów czy *(f)* neurologicznych pomiędzy porównywanymi schematami dawek [Tsao et al. 2012]
- KONTUROWANIE – mózg z marginesem 3-5 mm, dolna granica do C1 lub C2 (powoduje wzrost dawki w śliniankach)



- TECHNIKA 3D
- IMRT może być wykorzystane przy HA-WBRT (radioterapia z ochroną hipokampa); PTV – mózg-(hipokam+3 mm); hipokamp najlepiej widoczny w sekwencji T1 MR; atlas https://www.rtog.org/corelab/contouringatlases/hippocampalsparing.aspx



- POWTÓRNE napromienianie WBRT – 20–25 Gy w 10 fr. i interwał czasu 4–6 miesięcy od pierwotnego leczenia; osłona na nerwy wzrokowe i skrzyżowanie oraz rdzeń kręgowy [Heidelberg Scharp Radiat Oncol 2014 – u 38% poprawa kliniczna po powtórnej RT]

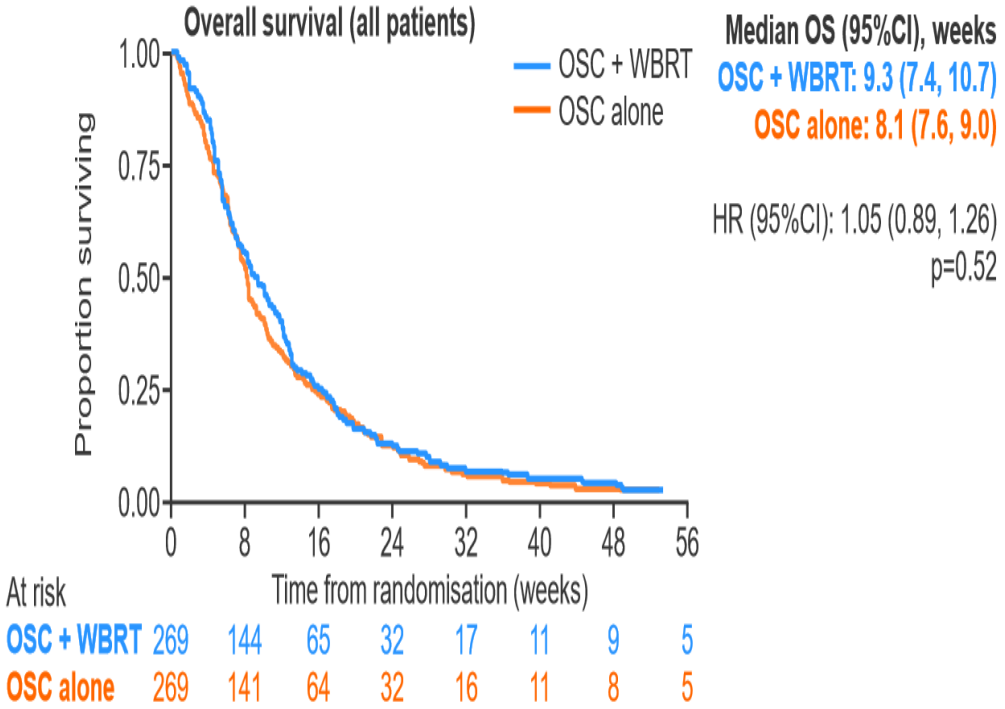


DLACZEGO MALEJE ROLA WBRT?

BRAK ZYSKU W OS?

1. **brak zysku w przeżyciu OS (QUARTZ TRIAL) [Mulvenna P et al. Lancet 2016]**

- badanie randomizowane III fazy
- ocena wpływu WBRT na jakość życia i czas przeżycia w porównaniu z optymalną terapią podtrzymującą (optimal supportive care - OSC) u chorych z NDRP i przerzutami do mózgu
- WNIOSKI: **brak różnicy w czasie przeżycia pomiędzy grupami; podobna długość życia skorygowanego o jego jakość (43,3 vs. 41,4 dni dla OSC+WBRT w porównaniu do OSC)**



DLACZEGO MALEJE ROLA WBRT?

BRAK ZYSKU W OS?

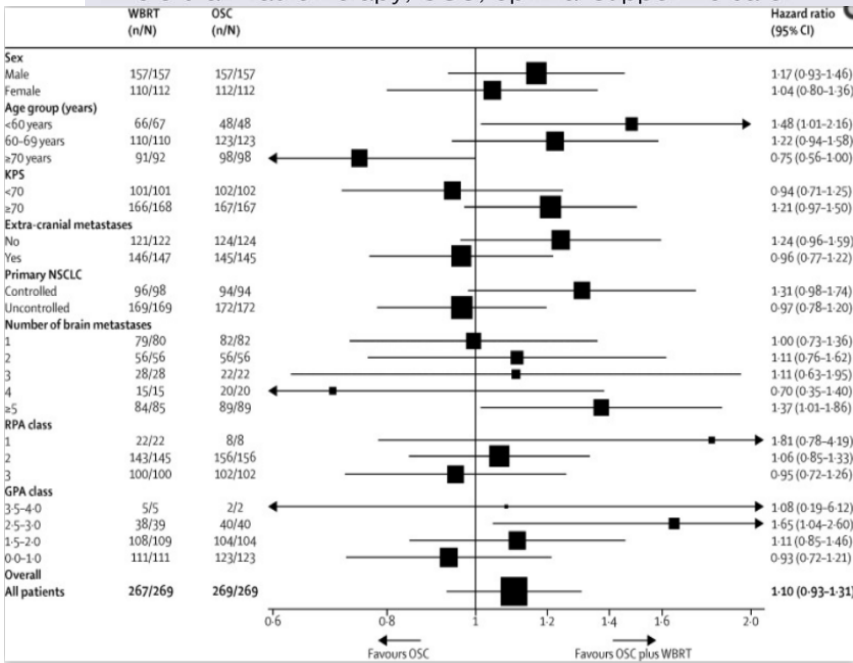
- pacjenci z badania QUARTZ to **<u>grupa o bardzo złym rokowaniu</u>** – przeżycie około 8-9 tygodni; dla porównania przeżycie zgodnie z RPA

- **poprawa przeżycia w podgrupie pacjentów młodszych (<60 rż.), przy wyższym GPA, KPS i z kontrolą ogniska pierwotnego**

Table 1 Median survival results at preliminary analysis of patients on QUARTZ study versus RPA classification median survivals from the initial publication of RPA data

Patient group	Median survival
RPA class I*	7.1 months
RPA class II*	4.2 months
RPA class III*	2.3 months
QUARTZ WBRT + OSC#	1.6 months (49 days)
QUARTZ OSC alone#	1.7 months (51 days)

*, That data is from reference (5); #, that data is from reference (4). RPA, recursive partitioning analysis; WBRT, whole brain radiotherapy; OSC, optimal supportive care.



DLACZEGO MALEJE ROLA WBRT?

NEUROTOKSYCZNOŚĆ

2. działania niepożądane – spadek funkcji poznawczych [CHANG EL et al. Lancet Oncol 2009]

- badanie randomizowane
- pacjenci leczeni SRS+WBRT są bardziej narażeni na znaczące pogorszenie umiejętności nauki i pamięci w ciągu 4 miesięcy od leczenia w porównaniu z samodzielną SRS
- UWAGA - pogorszenie funkcji poznawczych u pacjentów z przerzutami do mózgu ma charakter wieloczynnikowy

	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 HopkinsVerbal Learning Test—Revised**

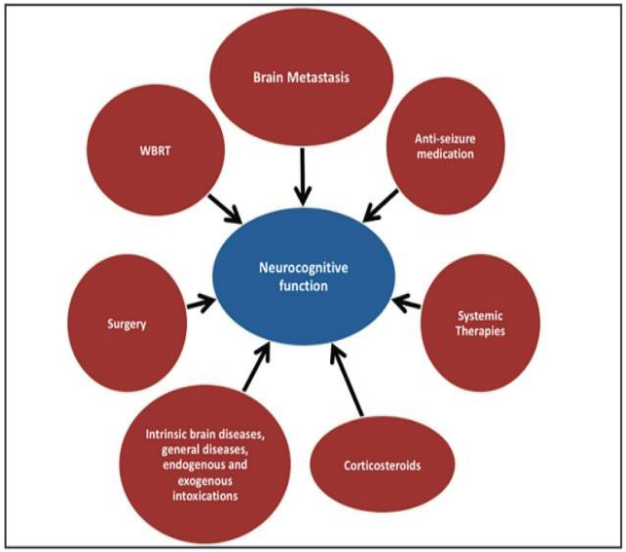


FIGURE 1. *Multifactorial influences of neurocognitive function in patients with brain metastases.*

MOŻLIWOŚCI POPRAWY FUNKCJI POZNAWCZYCH

1. **<u>radioterapia z ochroną hipokampa</u>**

- przerzuty w hipokampie rzadko – 1,1% [Wan et al.]
- **RTOG 0933, badanie II fazy** – ograniczenie dawki na hipokamp na 100% objętości do 9 Gy i maksymalnie do 16 Gy; pogorszenie funkcji poznawczych u 7%vs 30 % w grupie historycznej

2. **<u>memantyna</u>**

- badanie **RTOG 0614 – badanie randomizowane III fazy**; Memantine 2x10 mg od 3 dnia RT przez 6 mies.
- redukcja częstości występowania spadku funkcji poznawczych

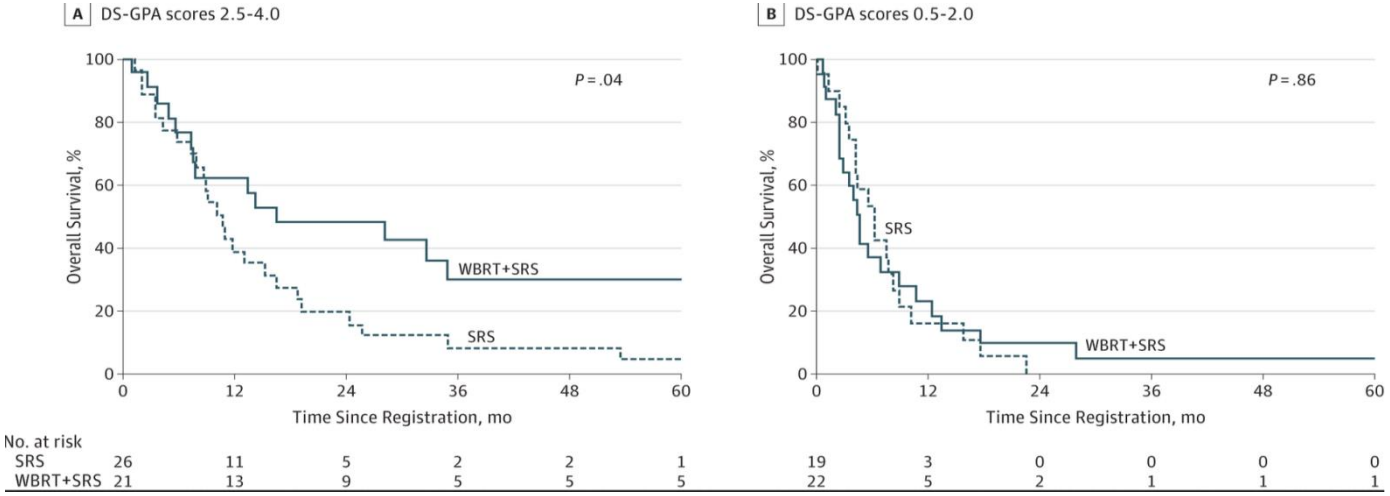
UWAGA:

- wśród radioterapeutów w USA jedynie 11% rozważa mementynę u <10%; 56% nie wdrożyło ochrony hipokampa;
- **<u>wyniki powyższych badań nie zmieniły praktyki klinicznej u większości radioterapeutów w USA</u>** [The impact of RTOG 0614 and RTOG 0933 trials in routine clinical practice. Contemp Clin Trials 2016]

DLACZEGO MALEJE ROLA WBRT?
A MOŻE NIE POWINNA? SRS+/-WBRT

SRS+WBRT POPRAWIA OS W GPA≥2,5

1. **pierwotna analiza JROSG 99–1 (Aoyama JAMA 2006)**; 132 pacjentów z 1-4 przerzutami w OUN i KPS ≥70 randomizowano do SRS+/− WBRT; bad. Rand. III fazy
- bez różnicy w OS, zachowaniu stanu neurologicznego lub KPS i MMSE.
- WBRT redukuje ryzyko nowych zmian meta poprawia 1-letnią LC
2. **powtórna analiza z 2015** badania JROSG 99-1 (Aoyama JAMA 2006); 88 pacj. z NSCLC i 1-4 przerzutami do mózgu
- w grupie DS-GPA 0.5-2 bez różnicy w OS
- w grupie DS-GPA 2.5-4.0 **przewaga OS w ramieniu z WBRT**, ze średnim czasem przeżycia 16,7 mies. vs 10,6 mies.



OPERACJA +/- WBRT

- **BRAK POPRAWY OS, ale:**

Patchell (JAMA 1998) ↑ czasu do wznowy miejscowej (śródczaszkowej)

EORTC 22952–26001(Kocher JCO 2011) ↑ kontrola miejscowa (LC)

RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA

1. **RADIOCHIRURGIA**

- **podstawowa metoda leczenia przerzutów do mózgu**
- **pojedyncza** zmiana metastatyczna
- **2-4** zmiany metastatyczne (możliwa także przy większej liczbie, ale niewielkiej objętości)
- do **3 cm** średnicy (zmiana meta lub loża)

TABLE 3. Summary of ISRS Consensus Statement

Criteria	Consensus statement
Single brain metastasis	SRS alone if surgery is not required; WBRT reserved for salvage
2-4 brain metastases	SRS alone if surgery is not required; WBRT reserved for salvage
Larger (>3 cm) brain metastases	Surgical resection should be considered. If surgery is not offered, may consider SRS. There is emerging data for multisession/staged SRS as a more favorable treatment option as compared to single-session SRS.

2. **FRAKCJONOWANA RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA**

- **> 3cm** (zmiana meta lub loża)
- **> 4** zmian metastatycznych



KONTUROWANIE

- **fuzja MR z TK**; największa dokładność gdy odpowiednia fuzja przekrojów **sagitalnych**
- nazwy – GTVX, gdzie X jest numerem zmiany metastatycznej, **najwyższ**y target powinien być nazwany **GTV1**
- konturujemy zmianę na sekwencji MR **T1 z kontrastem**; konieczne objęcie zmiany widocznej na TK (poza konturem wykonanym na MR)
- zalecane sumowanie targetu PTV_TOTAL_GTV
- margines PTV 2 mm należy rozważyć w przypadku SRS opartej na akceleratorach liniowych (Soltys et al., IJROBP 2008)
- konturowanie narządów krytycznych – jn.

Radiotherapy and Oncology 114 (2015) 230–238

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Dose constrains in brain

Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: A radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice

Silvia Scoccianti [a,*], Beatrice Detti [a], Davide Gadda [b], Daniela Greto [a], Ilaria Furfaro [a], Fiammetta Meacci [a], Gabriele Simontacchi [a], Lucia Di Brina [a], Pierluigi Bonomo [a], Irene Giacomelli [a], Icro Meattini [a], Monica Mangoni [a], Sabrina Cappelli [a], Sara Cassani [a], Cinzia Talamonti [c], Lorenzo Bordi [d], Lorenzo Livi [a]

[a] Radiation Oncology; [b] Neuroradiology Unit; [c] Medical Physics; and [d] Neurosurgery, Azienda Universitaria Ospedaliera Careggi, Florence, Italy

KONTUROWANIE LOŻY

Table 2 Recommendations for CTV contouring for post-operative completely resected cavity SRS

Recommendation
CTV should include the entire contrast-enhancing surgical cavity using the T1-weighted gadolinium-enhanced axial MRI scan, excluding edema determined by MRI
CTV should include entire surgical tract seen on postoperative CT or MRI
If the tumor was in contact with the dura preoperatively, CTV should include a 5- to 10-mm margin along the bone flap beyond the initial region of preoperative tumor contact
If the tumor was not in contact with the dura, CTV should include a margin of 1 to 5 mm along the bone flap
If the tumor was in contact with a venous sinus preoperatively, CTV should include a margin of 1 to 5 mm along the sinus

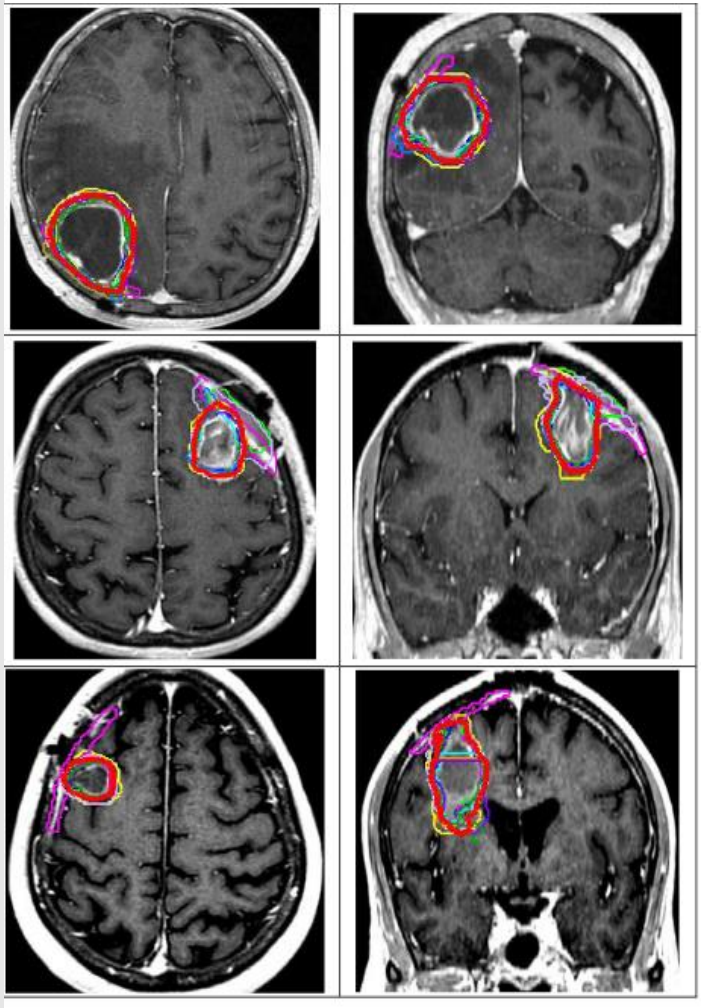
Abbreviations: CT = computed tomography; CTV = clinical target volume; MRI = magnetic resonance imaging; SRS = stereotactic radiosurgery.

International Journal of Radiation Oncology biology • physics
www.redjournal.org

Clinical Investigation

Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases

Hany Soliman, MD,* Mark Ruschin, PhD,* Lilyana Angelov, MD,† Paul D. Brown, MD,‡ Veronica L.S. Chiang, MD,§ John P. Kirkpatrick, MD, PhD,‖ Simon S. Lo, MD,¶ Anita Mahajan, MD,† Kevin S. Oh, MD,# Jason P. Sheehan, MD, PhD,** Scott G. Soltys, MD,†† and Arjun Sahgal, MD*



DAWKI SRS/FSRT

- **radiochirurgia (dawka uzależniona od wielkości zmiany *meta*)** [1]

≤ 2cm	max. 24 Gy /1fr.
2,1cm – 3cm	15 – 18 Gy /1fr.
3,1cm – 4cm	15 Gy / 1fr. **(rozważyć FSRT)**

- **frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna (FSRT)**

27 Gy/3 fr.[2]

25 Gy/5 fr.[3]

30 Gy/5 fr.[3]

[1]Shaw E, et al..Int J Radiat Oncol Biol Phys.2000
[2]Minniti, IJROBP 2013
[3]Samuel RM et al. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(4):564-571. Published 2017 Jul 19.

OBJĘTOŚĆ ZMIAN METASTATYCZNYCH

CZYNNIKI PREDYKCYJNE PRZEŻYCIA PO SRS:

1.CAŁKOWITA **OBJĘTOŚĆ** ZMIAN METASTATYCZNYCH (>2 cm^3) silniej koreluje ze średnim przeżyciem niż **liczba** zmian metastatycznych [1,2]

2.obecność choroby poza OUN [1]

3.wiek[1]

4.GPA[1]

CZYNNIKI PREDYKCYJNE KONTROLI MIEJSCOWEJ PO SRS:

1.CAŁKOWITA **OBJĘTOŚĆ** ZMIAN METASTATYCZNYCH (>2 cm^3) [2]

[1] Likhacheva A et al. IJROBP 2013
[2] Baschnagel AM et al. J Neurosurg 2013

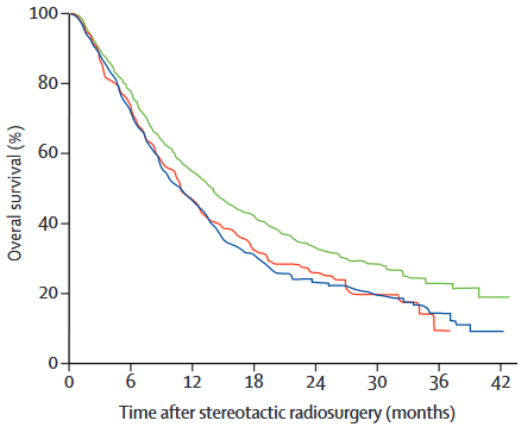
Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study

Lancet Oncol 2014

Masaaki Yamamoto, Toru Serizawa*, Takashi Shuto, Atsuya Akabane, Yoshinori Higuchi, Jun Kawagishi, Kazuhiro Yamanaka, Yasunori Sato, Hidefumi Jokura, Shoji Yomo, Osamu Nagano, Hiroyuki Kenai, Akihito Moriki, Satoshi Suzuki, Yoshihisa Kida, Yoshiyasu Iwai, Motohiro Hayashi, Hiroaki Onishi, Masazumi Gondo, Mitsuya Sato, Tomohide Akimitsu, Kenji Kubo, Yasuhiro Kikuchi, Toru Shibasaki, Tomoaki Goto, Masami Takanashi, Yoshimasa Mori, Kintomo Takakura, Naokatsu Saeki, Etsuo Kunieda, Hidefumi Aoyama, Suketaka Momoshima, Kazuhiro Tsuchiya*

- **SRS zastosowana u pacjentów z 5-10 przerzutami do mózgu nie jest leczeniem gorszym niż u pacjentów z 2-4 przerzutami**

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

***Figure*: Kaplan-Meier curves of overall survival**
HR=hazard ratio.

OBJETOŚĆ	DAWKA (Gy)	
	pień mózgu	pozostałe lokalizacje
<1 ml	20	22
1-<4 ml	18	22
4-10 ml	16	20

OBJĘTOŚĆ ZMIAN METASTATYCZNYCH

Brain Metastasis: It's Not a Numbers Game

BADANIE	**LICZBA PRZERZUTÓW**	**TOTAL TUMOUR VOLUME** **CAŁKOWITA OBJETOŚĆ ZMIAN**	**LARGEST TUMOR VOLUME/DIAMETER** **OBJETOŚĆ/ŚREDNICA NAJWIĘKSZEJ ZMIANY**
Likhacheva	2 (1-9)	0,89 (0,03-**22,9**) cm^3	0,66 (0,03-21,9) cm^3
Yamamoto	1-10	2,84 (0,01–**14,96**) cm^3	10 cm^3 / 3 cm

RADIOCHIRURGIA
OGRANICZENIA DAWEK

NARZĄD KRYTYCZNY	**OGRANICZENIA DAWEK**	**PRIORYTET**
MÓZG	V12 < 5 cc lub V10 < 10 cc[1]	I (ważniejsze od PTV)
PIEŃ MÓZGU	MAX 12,5 Gy[1]	I
SKRZYŻOWANIE	MAX 10 Gy[1]	I
ŚLIMAK	MAX 14 Gy[1]	II (mniej ważne od PTV)
SOCZEWKA	MAX 3 Gy	II
SIATKÓWKA	MAX 5 Gy	II

[1]QUANTEC

HIPOFRAKCJONOWANA RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA OGRANICZENIA DAWEK – 4-6 Gy/fr.

NARZĄD KRYTYCZNY	**OGRANICZENIA DAWEK**	**PRIORYTET**
MÓZG	5 fr. MAX 20 Gy[1]	I (ważniejsze od PTV)
PIEŃ MÓZGU	3 fr. MAX 23 Gy, V18 Gy< 1 cc[2] 5 fr. MAX 31 Gy, V26 Gy< 1 cc[2]	I
SKRZYŻOWANIE	3 fr. MAX 19,5 Gy, V15 Gy< 0,2 cc[2] 5 fr. MAX 25 Gy, V20 Gy< 0,2 cc[2]	I
ŚLIMAK	3 fr. MAX 20 Gy[2] 5 fr. MAX 27,5 Gy[2]	II (mniej ważne od PTV)
SOCZEWKA	MAX 3-7 Gy	II
SIATKÓWKA	MAX 5-15 Gy	II

[1]RTOG7362
[1]Timmerman 2008

POWIKŁANIA PO STEREOTAKSJI PRZERZUTÓW DO MÓZGU

ODSETEK POWIKŁAŃ JEST BARDZO NISKI

OSTRE G3 bóle głowy, nudności i wymioty [Fokas et al.]	**3%**
PRZEWLEKŁE G3 wyłysienie, bóle głowy, deficyty ruchowe i neurokognitywne, wzrokowe i słuchowe [Kim et al.]	**6%**
OBRZĘK WOKÓŁ GUZA z pogorszeniem funkcji neurologicznych, wymagający sterydów) [Flickinger et al.] /bezobjawowy obrzęk wokół zmiany [Sengöz et al., Peterson et al.]	**3,5/4%**
KRWAWIENIE DO GUZA [Sengöz et al., Peterson et al.]	**2,5%**

OPERACJA vs SRS

INDYWIDUALIZACJA LECZENIA

obecnie nie ma jednoznacznych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa operacji w porównaniu z radioterapią stereotaktyczną w zakresie całkowitego przeżycia, zdarzeń niepożądanych, przeżycia wolnego od progresji i jakości życia u osób z jednym lub kilkoma przerzutami do mózgu, a **korzyści należy rozstrzygać w każdym przypadku, dopóki nie będą dostępne dobrze wykonane i zaprojektowane badania kliniczne**

[Fuentes R et al. Cochrane Systematic Review - 20 August 2018]
Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis

OPERACJA+ratująca SRS loży vs OPERACJA+WBRT

RATUJĄCA SRS NIE JEST GORSZA OD WBRT (≤4 zmian)

JCOG0504: badanie randomizowane III fazy

- 271 pacjentów z 1–4 przerzutami do OUN, z których tylko jeden >3 cm - został usunięty randomizowani do WBRT vs ratującej SRS w przypadku guza resztkowego/wznowy
- bez różnicy w średnim przeżyciu (MS)
- WBRT poprawia PFS, ale powoduje więcej dysfunkcji kognitywnych G2–4 po 90 dniach

[Kayama T et al. J Clin Oncol 2018]

WBRT+/-SRS

WARTO ROZWAŻYĆ BOOST Z SRS PO WBRT (zwłaszcza w RPA 1/GPA ≥3,5)

1. **pierwotna analiza - RTOG 9508 (Andrews Lancet 2004):** 331 pacjentów z 1–3 przerzutami i KPS ≥70 randomizowano do WBRT+/− SRS

- SRS poprawia 1 roczną LC 1-year
- SRS poprawia stabilizację KPS po 6 mies.
- SRS poprawia MS w przypadku pojedynczego przerzutu
- SRS poprawia przeżycie w RPA 1 i w przypadku guzów >2 cm

2. **powtórna analiza RTOG 9508 – Sperduto PW et al. JJROBP 2014**

- SRS poprawia średni czas przeżycia (MS) w podgrupie pacjentów z NSCLC i GPA 3,5 to 4,0 bez względu na liczbę przerzutów (1-3)

SRS+/-WBRT

BRAK JEDNOZNACZNYCH REKOMENDACJI DLA SRS+WBRT

- brak jednoznacznych rekomendacji dla zastosowania skojarzenia SRS +WBRT u pacjentów z ograniczoną liczbą (1-4) zmian *meta* z uwagi na brak danych dotyczące ↑OS i wpływ na QoL (funkcje neurokognitywne) [NCCN]
- jeśli leczenie samodzielne (SRS), rekomenduje się kontrolne badania MRI mózgu co 2-3 miesiące wznowa → WBRT

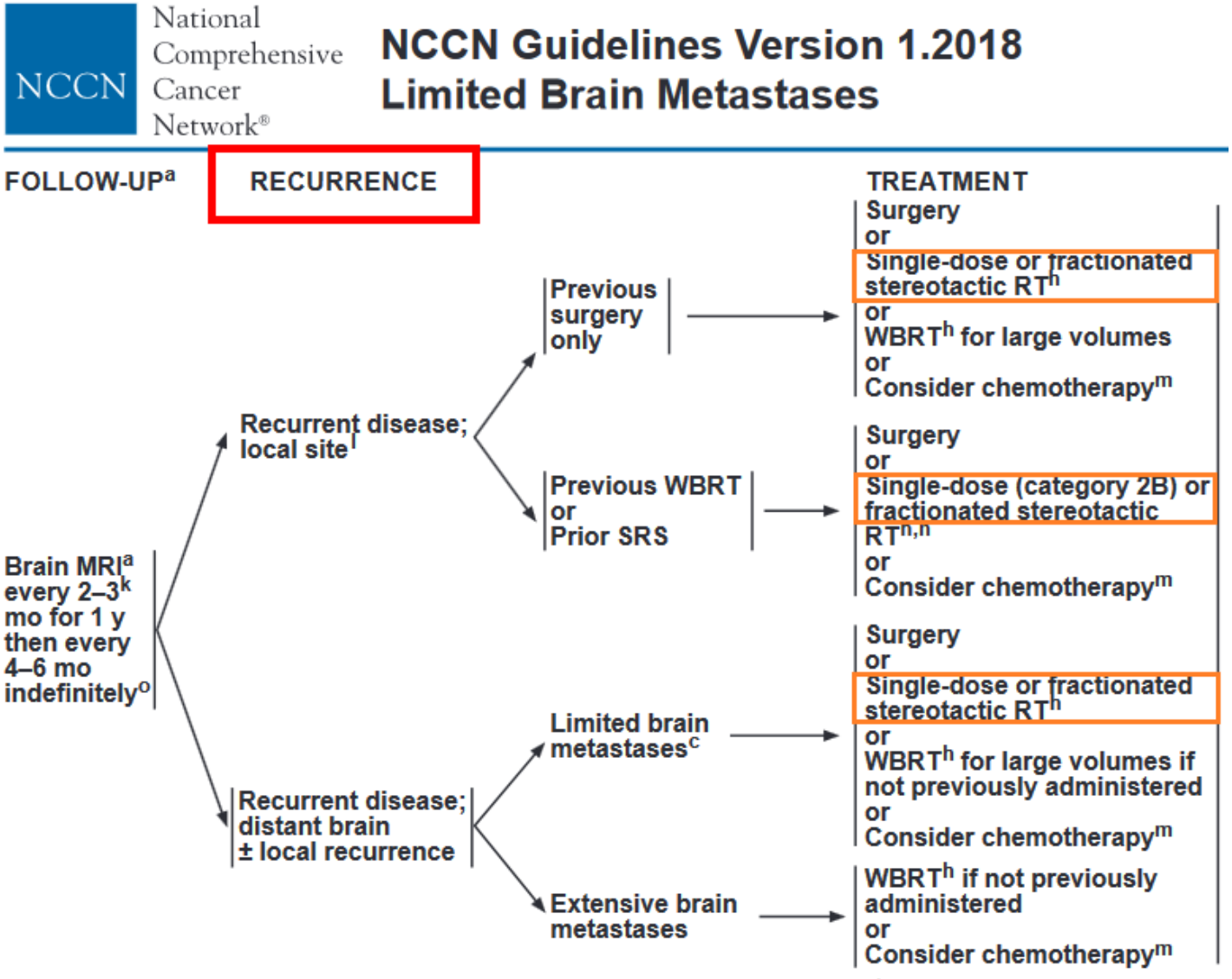
1. **<u>metaanaliza (Sahgal IJROBP 2009):</u>** (JROSG 99–1, MDACC, EORTC 22952) SRS ± WBRT

- **pacjenci ≤ 50 rż. mają lepsze przeżycie przy samodzielnej SRS** i podobną częstość odległej wznowy w mózgu (DBF)
- pacjenci > 50 rż. mają porównywalne przeżycie, WBRT redukuje częstość DBF

2. **<u>NCCTG (Brown JAMA 2016</u>** SRS ± WBRT

- **SRS samodzielna rzadziej powodowała obniżenie funkcji kognitywnych** po 3 i 12 mies.
- gorsza LC i DBF dla SRS
- **bez różnic w MS** 7

WZNOWA PRZERZUTÓW DO MÓZGU



J Neurooncol (2010) 96:103–114
DOI 10.1007/s11060-009-0057-4

INVITED MANUSCRIPT

The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline

Timothy C. Ryken · Michael McDermott · Paula D. Robinson · Mario Ammirati · David W. Andrews · Anthony L. Asher · Stuart H. Burri · Charles S. Cobbs · Laurie E. Gaspar · Douglas Kondziolka · Mark E. Linskey · Jay S. Loeffler · Minesh P. Mehta · Tom Mikkelsen · Jeffrey J. Olson · Nina A. Paleologos · Roy A. Patchell · Steven N. Kalkanis

SYTUACJA KLINICZNA	DAWKA
bezobjawowe przerzuty, bez efektu masy	BRAK REKOMENDACJI
łagodne objawy związane z efektem masy	DXM 4-8 mg/dobę
średnie lub ciężkie objawy związane z efektem masy	DXM ≥16 mg/dobę

KRWOTOCZNE PRZERZUTY DO MÓZGU

EPIDEMIOLOGIA

- około **3-14%** wszystkich przerzutów do mózgu (vs 1-3% glejaków)
- najczęściej: **CZERNIAK, RAK NERKI, CHORIOCARCINOMA**, ale także brodawkowaty rak tarczycy, rzadko rak płuca i piersi (ale duża liczba tych nowotworów), rak wątrobowokomórkowy

RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA CZERNIAKA [dane jedynie retrospektywne[1],[2],[3]]

- nie powoduje wzrostu ryzyka krwawienia
- krwotoczne przerzuty do mózgu (przed i po SRS) wykazują niższą kontrolę miejscową po SRS – **zaleca się wczesną radiochirurgię przerzutów w czerniaku**

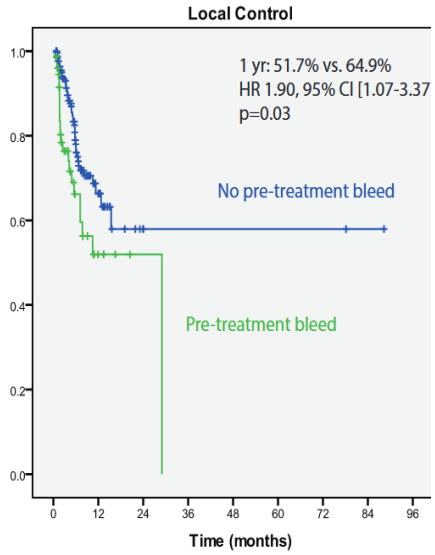


Figure 2. Local control is worse for metastases with pre-treatment hemorrhage (p=0.003

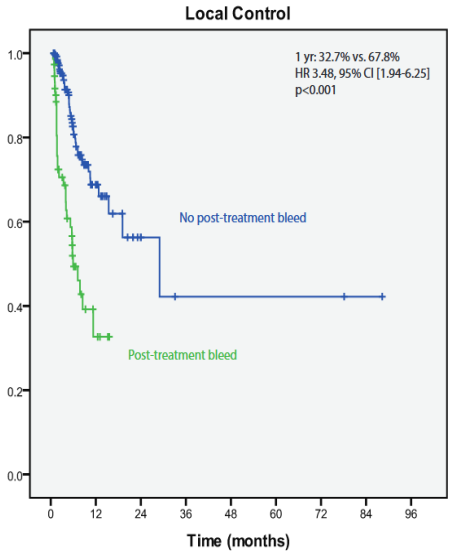


Figure 3. Local control is worse for matastases with post-treatment hemorrhage (p<0.001)

[1j]Klein TJ et al. IROBP 2011
[1]Ghia AJ et al. our. of Radiosurgery and SBRT 2014
[3]Bauer-Nilsen K et al. J Neurooncol 2018

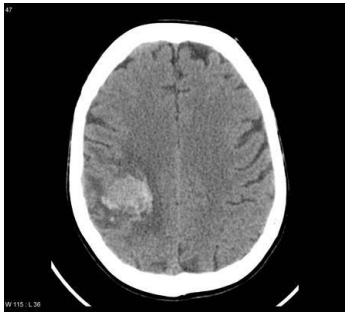
Polskie rekomendacje w zakresie postępowania w przerzutach do mózgu

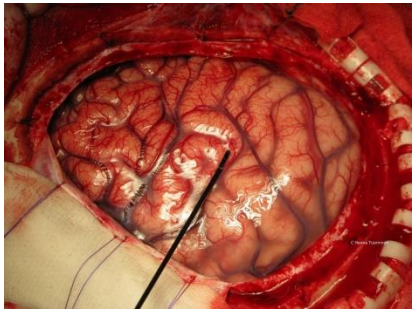
Standard, do którego dążymy

Wielodyscyplinarna koordynacja pomiędzy radioterapeutą, onkologiem klinicznym, neurochirurgiem

i radiologiem







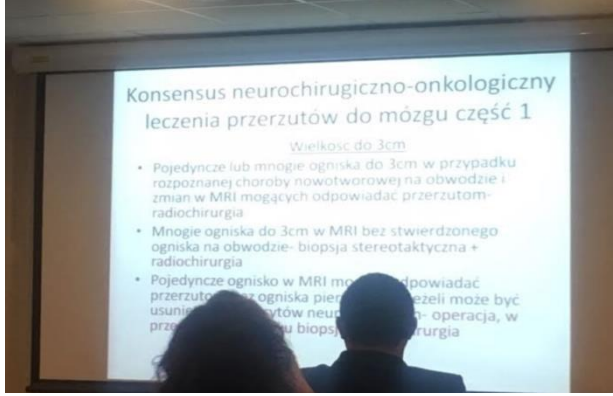


POLSKIE REKOMENDACJE



ROLA SRS ROŚNIE, ROLA WBRT MALEJE

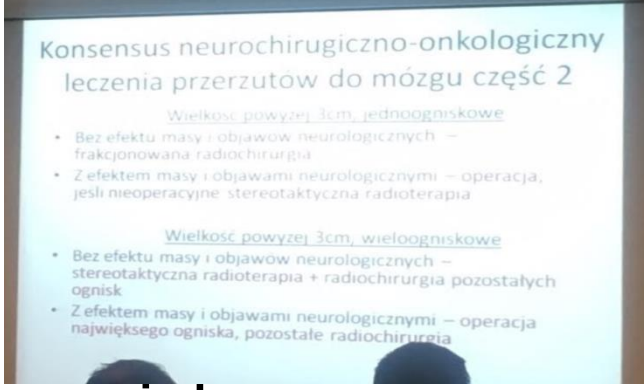
POLSKIE REKOMENDACJE?



wielkość do 3 cm

- pojedyncze lub mnogie ogniska do 3 cm w przypadku rozpoznanej choroby nowotworowej na obwodzie i zmian w MRI mogących odpowiadać przerzutom - radiochirurgia
- mnogie ogniska do 3 cm w MRI bez stwierdzanego ogniska na obwodzie – biopsja stereotaktyczna+radiochirurgia
- pojedyncze ognisko w MRI może odpowiadać przerzutowi bez ogniska pierwotnego, jeżeli może być usunięte bez deficytów neurologicznych – operacja, w przeciwnym przypadku biopsja+radiochirurgia

POLSKIE REKOMENDACJE?



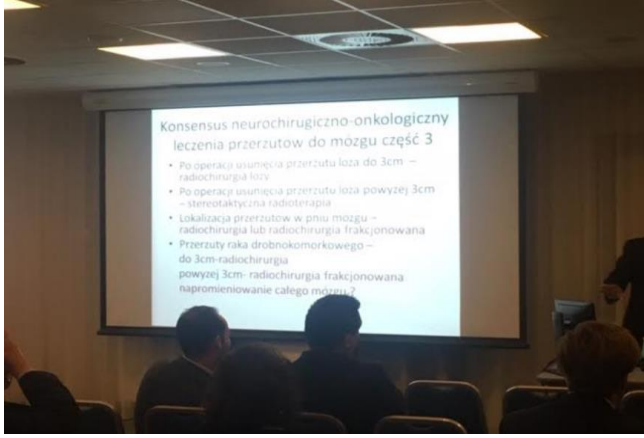
wielkość powyżej 3 cm, jednoogniskowe

- Bez efektu masy i objawów neurologicznych – frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna
- Z efektem masy i objawami neurologicznymi – operacja, jeśli nieoperacyjne stereotaktyczna radioterapia frakcjonowana

wielkość powyżej 3 cm, wieloogniskowe

- Bez efektu masy i objawów neurologicznych – stereotaktyczna radioterapia+radiochirurgia pozostałych zmian
- Z efektem masy i objawami neurologicznymi – operacja największego ogniska, pozostałe radiochirurgia

POLSKIE REKOMENDACJE?



- Po operacji usunięcia przerzutów loża do 3 cm – radiochirurgia loży
- Po operacji usunięcia przerzutu loża powyżej 3 cm – stereotaktyczna radioterapia
- Lokalizacja przerzutów w pniu mózgu – radiochirurgia lub radioterapia stereotaktyczna frakcjonowana



DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM ONKOLOGII
WE WROCŁAWIU

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

