Radioterapia loży po usunięciu przerzutu do mózgu

Lucyna Kępka

06.10.2017

Podstawy teoretyczne napromieniania loży z pominięciem WBRT

- Wysoki odsetek wznów w loży (60% w badaniu prospektywnym EORTC)
- Toksyczność napromieniania całego mózgu (WBRT)
- Brak wykazania wpływu na przeżycie WBRT w badaniach prospektywnych

Pułapki związane z napromienianiem loży z pominięciem WBRT

- Wysoki odsetek wznów w mózgu poza napromienianą lożą
- Trudności w konturowaniu oraz napromienianiu stereotaktycznym loży o nieregularnym kształcie i/lub dużych rozmiarów
- 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 loży?
- Czy leczenie ratujące będzie skuteczne i czy nie doprowadzi to do pogorszenia przeżycia?

Polskie badanie prospektywne - CAVITY

Główny cel badania:

- **Czy po operacji przerzutu do mózgu wyłączne stereotaktyczne napromienianie na obszar loży 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:

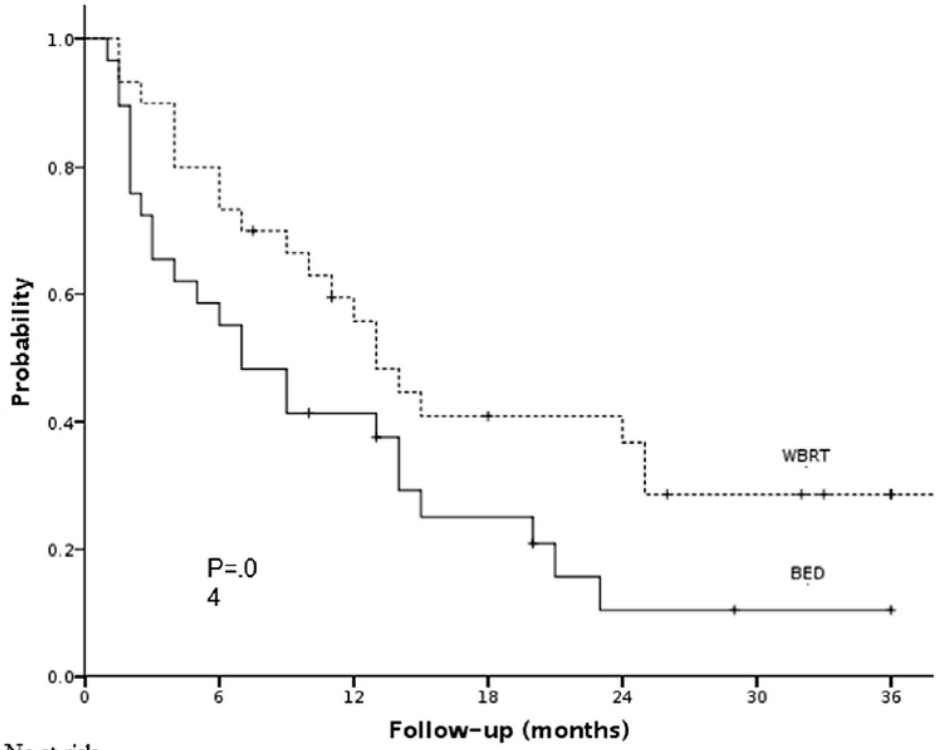
- **Czas przeżycia bez wystąpienia zdarzenia (niepowodzenia) polegającego na:**

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.

Polskie badanie prospektywne - CAVITY



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).

Przeżycie całkowite

Radiochirurgia loży

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 Carrero, 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, Elana Farace, Deepak Khuntia, 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.

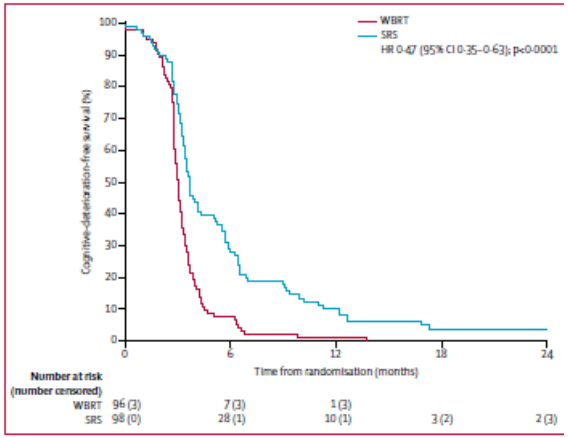


Figure 2: Cognitive-deterioration-free survival
WBRT=whole brain radiotherapy. SRS=stereotactic radiosurgery.

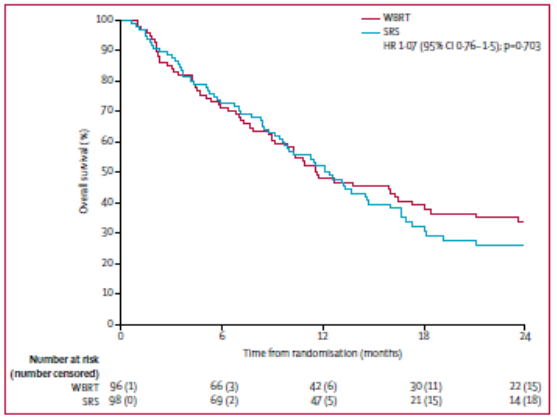
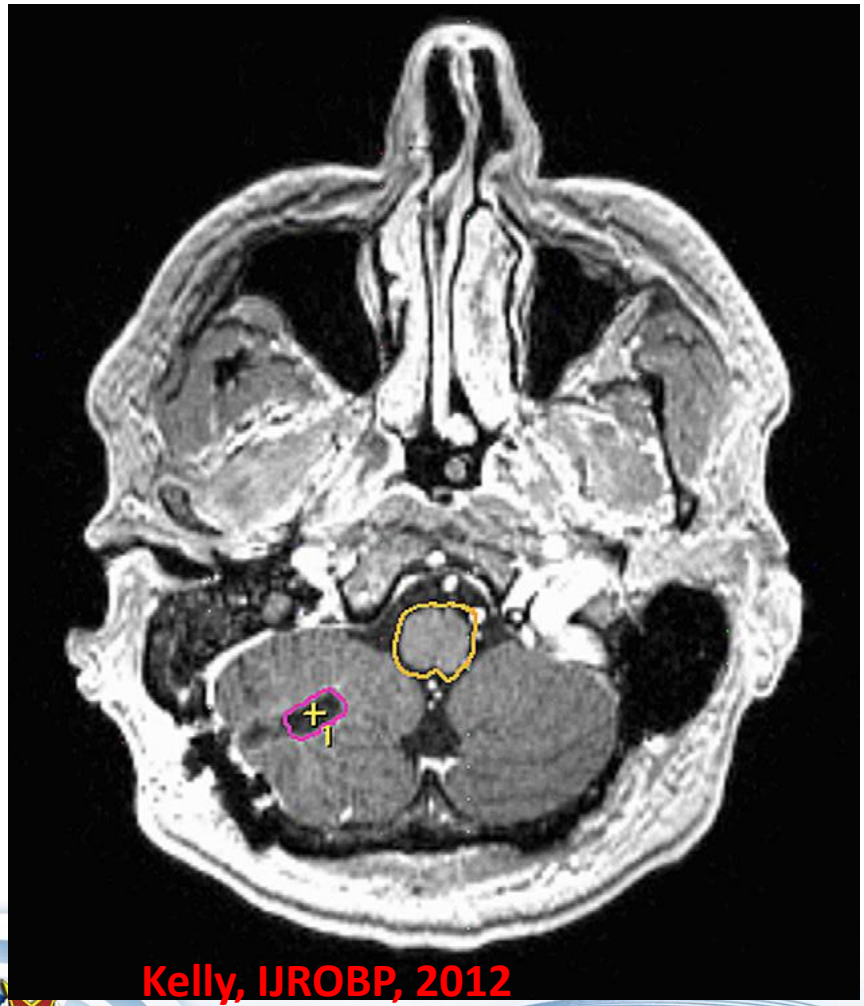


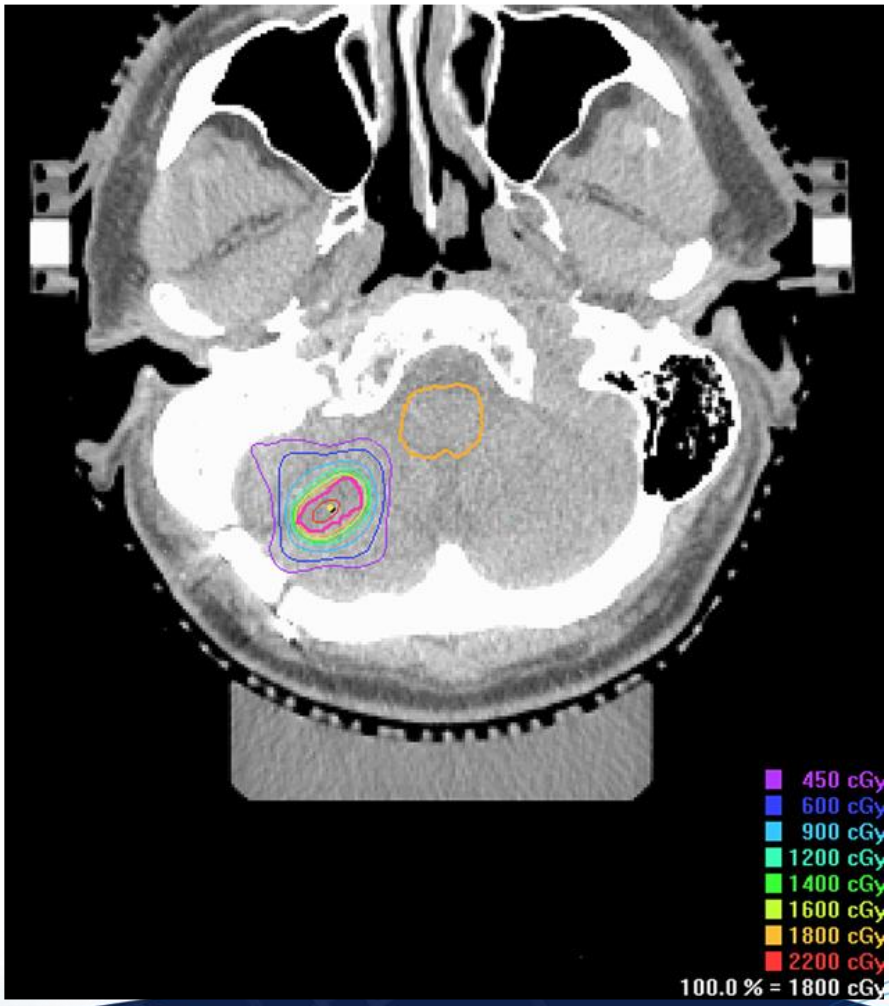
Figure 3: Overall survival
WBRT=whole brain radiotherapy. SRS=stereotactic radiosurgery.

Czas do pogorszenia funkcji poznawczych **Przeżycie całkowite**

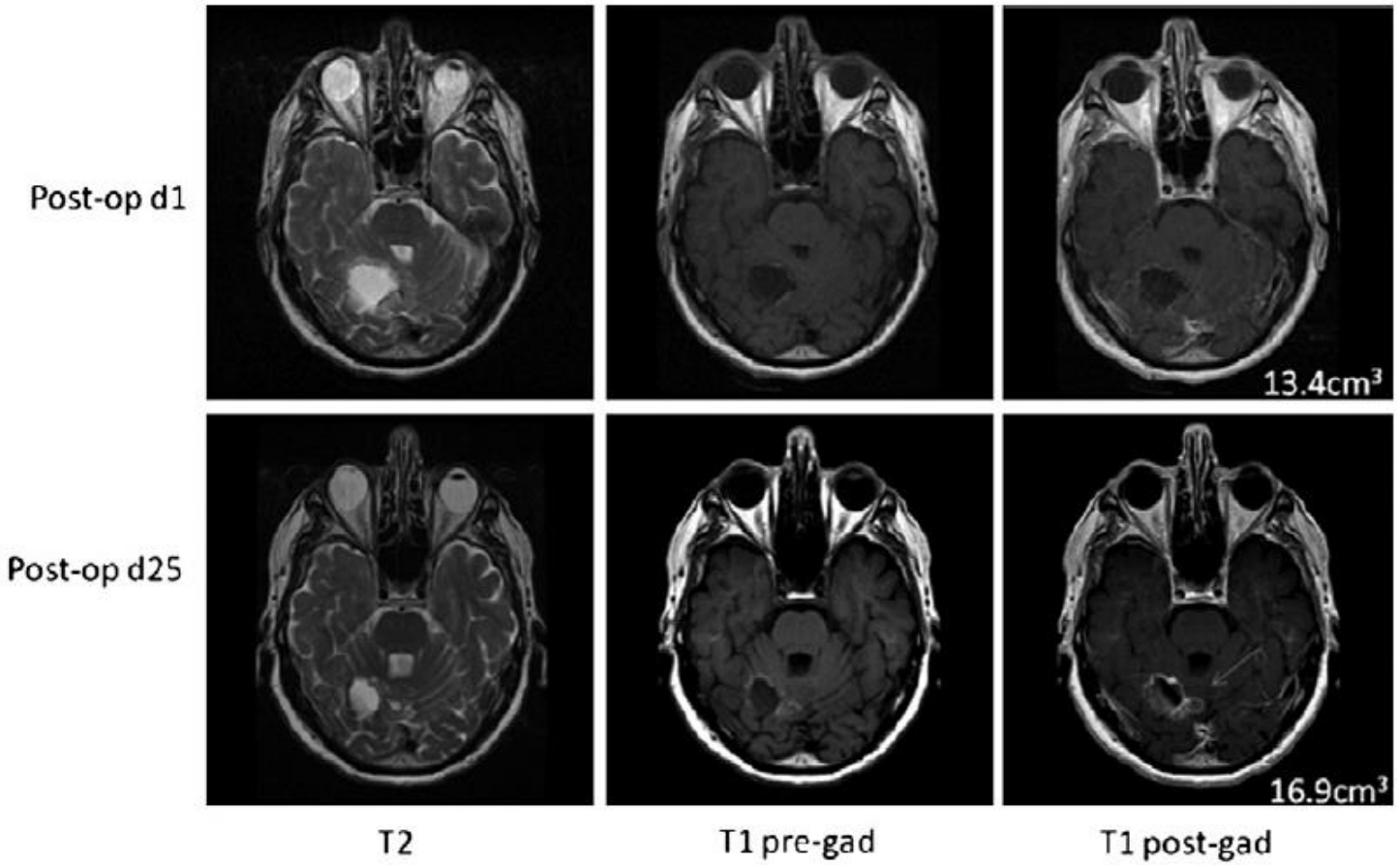
Radiochirurgia loży



Kelly, IJROBP, 2012



Dynamika loży po operacji



Jarvis, IJROBP, 2012

Problemy niedoceniane

- Wzrost ryzyka wznowy w loży wraz ze wzrostem wymiarów loży 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 loży: dawka

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

Radiochirurgia loży: zasady konturowania

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 loży vs. obserwacja z zastosowaniem gammaknife: 1 mm + włączanie rąbka opony twardej, jeśli przyleganie

Radiochirurgia loży: 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*
- Nie wszystkie prace to potwierdzają

Dziękuję za uwagę