

Taller Novalis Circle

Radiocirugía de múltiples metástasis

Silvia Zunino MD PhD
Instituto de Radioterapia – Fundación Marie Curie
szunino@radioncologia-zunino.org

República Dominicana, 6 de Noviembre de 2017



Metástasis Cerebrales

- Incidencia 20 a 40% en pacientes con cáncer avanzado
- Prevalencia  en los últimos 10 años debido al avance de mejores tratamientos locales y sistémicos: cirugía, radioterapia, Trastuzumab, inhibidor de tirosina quinasa e inmunoterapia
- Los pacientes con metástasis cerebrales viven más por lo tanto  la importancia clínica de la toxicidad a largo tiempo  función neurocognitiva y calidad de vida
- Hay evidencia suficiente de WBRT empeora neurocognición con un discutible impacto en aumento de sobrevida



Factores del huésped

Histología

Tumores radiosensibles

Tumores radioresistentes

Organo único cerebro

Tiempo de latencia

Organo de origen

Multiorgánica

Asociación de tratamientos

- Concomitancia con blancos moleculares (TKIs) que atraviesan la barrera hematoencefálica (Adenoca de pulmón EGFR ó ALK mutado)

Fraccionamiento 1 o mas fracciones

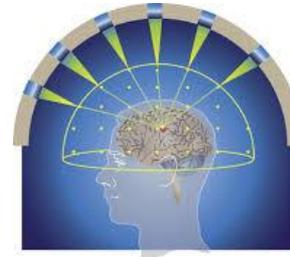
- Unica fracción vs 2-5 (de 1-5 es SRS)
- Dilema SRS + WBRT vs SRS sola

Neuro-Oncology 19, 38-49, 2017



Por qué se impuso en práctica standard SRS 1 Fr?

- ❑ **Nació con Gamma knife concebida y desarrollada por Leksell**



- ❑ **Marco fijo limitante para > 1Fr**



- ❑ **Concepto de ablación en reemplazo de cirugía**

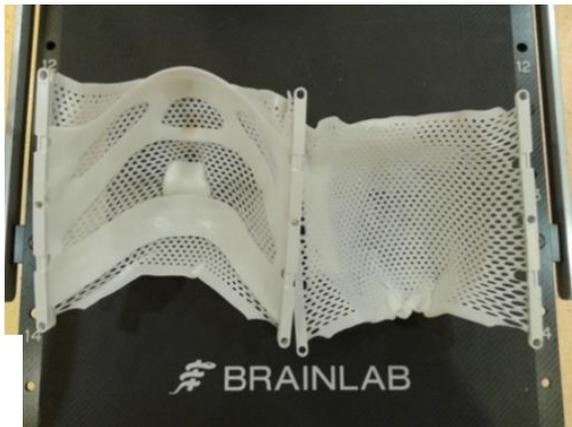
Por qué se puede migrar a múltiples fracciones?

- ❑ Nueva tecnología en nuestra elección Novalis
- ❑ Radiocirugía guiada por imágenes
- ❑ Cambio de sistemas para inmovilización



TrueBeam Novalis STx
Varian - BrainLab

Mascara termofusionable BrainLab



Frame less



BrainLab

Base Radiobiológica para 1 fracción vs hipofraccionamiento

El modelo lineal cuadrático permite estimar la relación entre dosis, tiempo y sobrevida de las células tumorales

En un gráfico L/Q de **células sobrevivientes por fracción (SCF)** vs dosis de radiación (D unidad Gy) muestra que el Log de SCF es inicialmente lineal y proporcional a Dosis

$$SCF = \exp [-\alpha D - \beta D^2]$$

Si la dosis aumenta SCF  más rápido ( muerte celular)



Base Radiobiológica

- La respuesta de los tejidos a la radiación está caracterizada por la relación α/β - en el orden de 2-3 Gy para el tejido cerebral sano y 10 Gy para tumores rápidamente proliferantes
- La respuesta a la radiación esta influenciada por otros factores del microambiente: Re-oxigenación, Reparación, Repoblación y Redistribución del ciclo celular (concepto de fraccionamiento – 4R)
- Múltiples Fr de radiación entregadas en días sucesivos en lugar de una Fr para minimizar la toxicidad del tejido normal esta apoyada por la data pre-clínica y la experiencia clínica



Base Radiobiológica

- El modelo L/Q permite calcular el BED para una particular relación α/β (unidad Gy) Dosis total (D) y dosis por fracción (d, Gy)

$$BED_{\alpha/\beta} = d \cdot n \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

- BED para α/β bajo  más rápido con el  de la dosis por Fr, comparado a BED para tejido de α/β alto

$$\begin{array}{ll} \text{Ej. } 35 \text{ Gy} / 5 \text{ Fr } \alpha/\beta 2 \text{ Gy} & \text{BED} = 157,5 \text{ Gy}_2 \\ 35 \text{ Gy} / 5 \text{ Fr } \alpha/\beta 10 \text{ Gy} & \text{BED} = 59,5 \text{ Gy}_{10} \end{array}$$

Modelo L/Q es seguro para dosis por Fr hasta 7-8 Gy y más de 5 Fr

Modelo L/Q NO es seguro para estimar el BED de 1 a 5 Fr

De 1-5 Fr se usa corrección matemática del modelo L/Q

Se denomina **“modelo L/Q lineal”**



Base Radiobiológica

- **Según QUANTEC la toxicidad del tejido normal es proporcional al volumen irradiado**
- **El volumen de tejido cerebral irradiado que recibe 12 Gy ó más en radiocirugía correlaciona con el riesgo de necrosis**
- **En base a este principio es necesario diseñar y elaborar planes altamente conformados con mínimo margen alrededor del target y robusta QA**



Base Radiobiológica

Efecto Abscopal

- La irradiación de los tumores especialmente con alta dosis en una o pocas fracciones produce antígenos y otros estimulantes del sistema inmune que conduce a mejorar control local y disminuir la aparición de nuevas metástasis a distancia del foco irradiado, en el cerebro y en el cuerpo
- Se ha probado en **cerebro y pulmón**, que cuando existen varios focos metastásicos la irradiación de uno de ellos produce la desaparición de otros focos no irradiados



Base Radiobiológica

- Debate entre SRS 1 Fr vs SRS 2-5 fr desde el punto de vista radiobiológico
- SRS 1 Fr es altamente eficaz en dañar la vasculatura y  control local. Pero este resultado empeora la perfusión y podría limitar el transporte de antígenos y células inmunes inhibiendo el efecto inmunomodulador de la radiación
- SRS 2 -5 Fr podría generar antígenos sin empeorar el transporte produciendo una respuesta inmune más robusta. Si se combina este efecto de la radiación con drogas inmunomoduladoras el aporte puede ser muy importante



Otro aspecto es la dosis limitante de áreas elocuentes

1fracción vs hipofraccionamiento

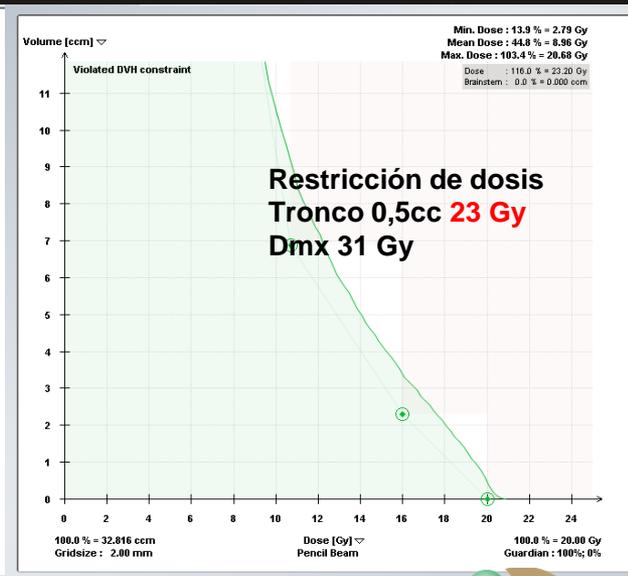
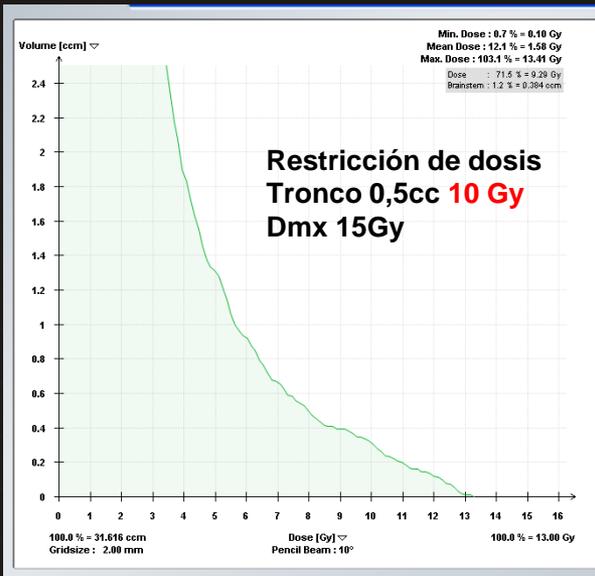
Mayor flexibilidad con 3 fracciones o mas comparada a una fracción

Ejemplo tomado de Neurinoma del VIII par

1 Fracción 13 Gy

3 Fracciones de 6 Gy

5 Fracciones de 4-5 Gy



- **WBRT → declinación neurocognitiva → empeora calidad de vida**
- **ASTRO apoya SRS sin WBRT solo hasta 4 metástasis**
- **Yamamoto et al diseñaron ensayo prospectivo no randomizado y concluyeron que SRS sin WBRT para 5-10 metástasis no es inferior a SRS sola en pacientes con 2-4 metástasis en término de SVG**
- **Aunque faltan ensayos randomizados hay evidencia creciente en favor de SRS sola independiente del número de metastásis**

Neuro-Oncology 19, 38-49, 2017



Radiocirugía Estereotáctica sola para Múltiples Metastásis



Stereotactic radiosurgery alone for multiple brain metastases? A review of clinical and technical issues

Arjun Sahgal, Mark Ruschin, Lijun Ma, Wilko Verbakel, David Larson, and Paul D. Brown

Department of Radiation Oncology, Sunnybrook Odette Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (A.S., M.R.); Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, California (L.M., D.L.); Department of Radiation Oncology, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands (W.V.); Department of Radiation Oncology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota (P.D.B.)

Abstract

Over the past three decades several randomized trials have enabled evidence-based practice for patients presenting with limited brain metastases. These trials have focused on the role of surgery or stereotactic radiosurgery (SRS) with or without whole brain radiation therapy (WBRT). As a result, it is clear that local control should be optimized with surgery or SRS in patients with optimal prognostic factors presenting with up to 4 brain metastases. The routine use of adjuvant WBRT remains debatable, as although greater distant brain control rates are observed, there is no impact on survival, and modern outcomes suggest adverse effects from WBRT on patient cognition and quality of life. With dramatic technologic advances in radiation oncology facilitating the adoption of SRS into mainstream practice, the optimal management of patients with multiple brain metastases is now being put forward. Practice is evolving to SRS alone in these patients despite a lack of level 1 evidence to support a clinical departure from WBRT. The purpose of this review is to summarize the current state of the evidence for patients presenting with limited and multiple metastases, and to present an in-depth analysis of the technology and dosimetric issues specific to the treatment of multiple metastases.

Table 2 Summary of those studies reporting on SRS for patients with ≥ 5 brain metastases that met prespecified inclusion criteria

Author (year)	Range of Metastases/ Total Volume/ Number of Patients	Key Patient Inclusion Criteria	Median Follow-up	Local Recurrence	Distant Brain Failure (DBF)/ Time to DBF	Overall Survival
Yamamoto et al ²² (2014)	<u>5–10</u> mets (median 6)/ mean = 3.54 cc/208	No single met >3 cm or 10 cc Cumulative tumor volume \leq 15 cc KPS \geq 70 (100% no prior WBRT)	12 mo	1 y = 6.5% 2 y = 9.8%	1 y = 63.8% 2 y = 72%/ median = 8.04 mo	Median = 10.8 mo
Salveti et al ²³ (2013)	<u>5–15</u> (median 7)/ median per patient = 6.12 cc/ 96	Histology other than small cell or unknown primary KPS \geq 70 (53% no prior WBRT)	4.1 mo	1 y = 15.2% 2 y = 25.1%	Crude: 41.0% /NR	5–9 mets = median 4.8 mo, 10–15 mets = median 3.4 mo
Rava et al ²⁴ (2013)	<u>10–34</u> (mean 11)/NR/53	KPS \geq 70 (36% no prior WBRT)	NR	Crude: 13.2%	1 y = 90%/ median = 3 mo	median = 6.5 mo
Mohammadi et al ²⁵ (2012)	<u>5–20</u> (median 6)/ median = 3.2 cc/178	KPS \geq 70 (46% no prior WBRT)	6.2 mo	Crude: 3%	Crude: 40%/ median = 2.1 mo	median = 6.7 mo
Grandhi et al ²⁶ (2012)	<u>10–28</u> (mean 13.2)/ median = 4.86 cc/61	77% KPS 90–100 (37.7% no prior WBRT)	4 mo	1 y = 58.3%	1 y = 77.6%/ median = 3 mo	Median = 4 mo
Lee et al ²⁷ (2011)	<u>4–14</u> /NR /36	Median KPS 90 (range, 60–80) (80.6% no prior WBRT)	4.5 mo	9 mo = 15.8%	Crude = 22.2%/ median = 4 mo	Median: 4.5 mo
Chang et al ²⁸ (2010)	Group 2: 6–10/NR /58 Group 3: 11–15 /NR/17 Group 4: >15/NR/33	KPS \geq 70 RPA 1 or 2 (Group 4, 42.4% had prior WBRT)	*Group 2: 10.7 mo Group 3: 12.3 mo Group 4: 8 mo	*Group 2: 1 y = 83% Group 3: 1 y = 92% Group 4: 1 y = 89% (Group 4, 36.8% of the 57.6% developing distant mets were within 3 mo)	*Group 2: 1 y = 47.2%/ median = 8.8 mo Group 3: 1 y = 53.1%/ median = 5.3 mo Group 4: 1 y = 80.3%/ median = 5.0 mo	* Group 2: 1 y = 83% Group 3: 1 y = 92% Group 4: 1 y = 88%
Kim et al ²⁹ (2008)	<u>10–37</u> (mean 16.6)/mean 10.9 cc/26	KPS \geq 70 (69% prior/ adjuvant WBRT)	NR	6 mo = 20.6%	6 mo = 26.9% /NR	Median = 7.8 mo
Bhatnagar et al ³⁰ (2006)	<u>4–18</u> (median 5)/NR/205	>3 brain mets (83% prior or adjuvant WBRT)	Mean = 8 mo	1 y = 29%	1 y = 43%/ median = 9 mo	Median = 8 mo
Nam et al ³¹ (2005)	<u>4–10</u> /NR/46	Not specified for this cohort	Mean = 13.3 mo	1 y = 30.5%	1 y = 78.1%/NR	Median = 5.4 mo

Abbreviations: mets, metastases; NR, not reported; * data provided by corresponding author

Futuro de SRS para múltiples metastásis cerebrales

- ❑ Ensayo randomizado en curso del MD Anderson CC
4-15 metastásis WBRT sola vs SRS sola
Objetivos: control local y función cognitiva a 4 meses**
- ❑ Ensayo randomizado Netherlands 4-10 metastásis
Objetivo: calidad de vida**
- ❑ University of Toronto ensayo 5-20 metastásis
Todos reciben SRS y se randomizan a WBRT si vs no**

Continua el Taller

