1-n solitaaria aivometastaasia

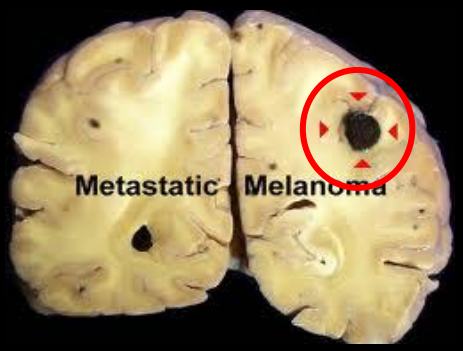
Sädehoitopäivät 10.4.14

El Hanna Mäenpää

Tays, Syövänhoidon vastuualue

Käytettyjä lyhenteitä

- WBRT =koko aivoston sädehoito
- SRS =stereotactic radiosurgery, kertahoito
- fSRT =fraktioitu (hypofraktioitu) stereotaktinen sädehoito
- LC =lokaalikontrolli
- OS =kokonaiselinaika
- BSC =best supportive care

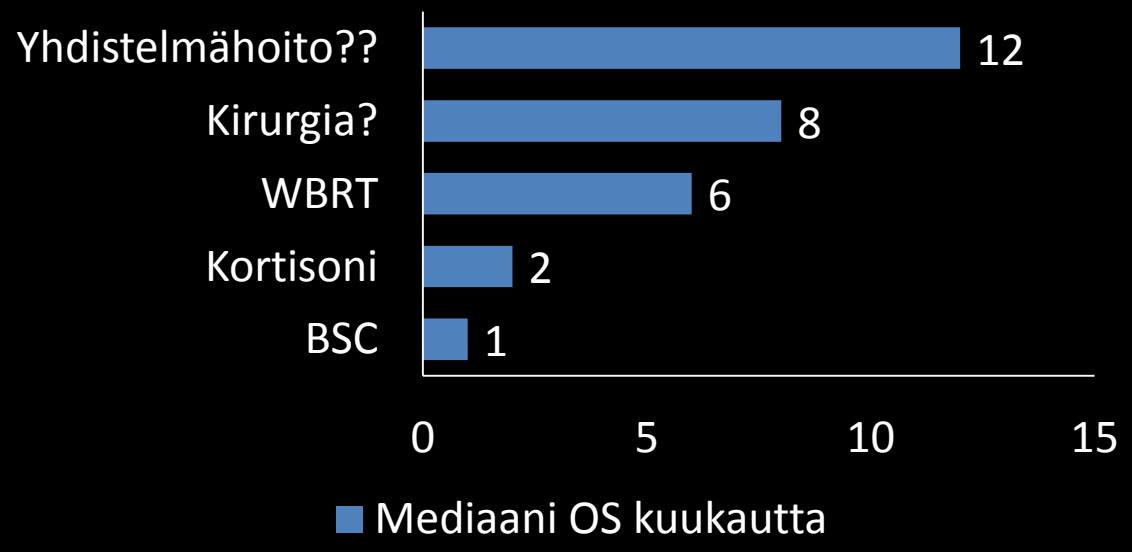


Yleistä

- 25 %:lla potilaista syöpäsairauteen liittyy aivometastasointi sairauden jossakin vaiheessa
- Määrää lisänneet kehittyneet kuvantamismenetelmät
- Yksittäinen - oligometastaasit (2-4 kpl) –multippeli
- Lähtökodat: keuhko, rinta, suolisto, munuainen, melanooma ym.
- Tyypillisiä oireita: päänsärky (49%), paikallinen lihasheikkous (30%), psyykkiset häiriöt (32%), kohtausoireet (18%)
- 85% aivometastaaseista todetaan isoaivojen alueella, 10-15% pikkuaivojen alueella ja 1-3 % aivorungon alueella

Aivometastasointi

- Heikentää elämänlaatua
- Aivometastaasi-potilaan ennuste on huono



Muutama % elää >5v

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Central Nervous System Cancers

Version 1.2014

NCCN.org

Practical Radiation Oncology (2012) 2, 210–225

CME ASTRO pro practical radiation oncology www.practicalradonc.org

Special Article

Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline

May N. Tsao MD[a,*], Dirk Rades MD[b], Andrew Wirth MD[c], Simon S. Lo MD[d], Brita L. Danielson MD[e], Laurie E. Gaspar MD, MBA[f], Paul W. Sperduto MD, MPP[g], Michael A. Vogelbaum MD, PhD[h], Jeffrey D. Radawski MD[i], Jian Z. Wang PhD[n], Michael T. Gillin PhD[j], Najeeb Mohideen MD[k], Carol A. Hahn MD[l], Eric L. Chang MD[m]

- **NCCN:**
  - **1-3 metastaasia:**
    - **Leikkaus/SRS/fSRT yksinään**
    - **Leikkaus +WBRT/SRS**
    - **SRS +WBRT**
    - **WBRT yksinään**
  - **>3 metastaasia: WBRT tai SRS**
    - **SRS, jos hyvä yleiskunto ja tuumorivolyymi kohtuullinen**

ASTRO:

- **1 metastaasi <3-4cm**
  - **Leikk/SRS +WBRT**
  - **SRS yksin**
  - **Leikk +SRS (±WBRT)**
- **1metastaasi >3-4cm**
  - **Leikk +WBRT**
  - **Leikk +SRS (±WBRT)**
  - **WBRT**
- **Multippelit metastaasit**
  - **SRS + WBRT**
  - **SRS**
  - **WBRT**
  - **Leikkaus (massa?) +WBRT**

Perinteinen koko aivoston sädehoito 5x4Gy tai 10x3Gy

- Puolesta
  - Metastaasi tekee oireita → oireiden lievitys
  - Multippeleiden pesäkkeiden käypä hoito deksametasonin kanssa
  - Lisää elinaikaa muutaman kuukauden
- Vastaan
  - Kognitiiviset haitat
  - Mikrometastaasien hoidoksi ei riitä 5x4/10x3?
  - Ei hyötyä huonokuntoisella potilaalla, jolla syöpä pitkälle edennyt

Leikkaushoito

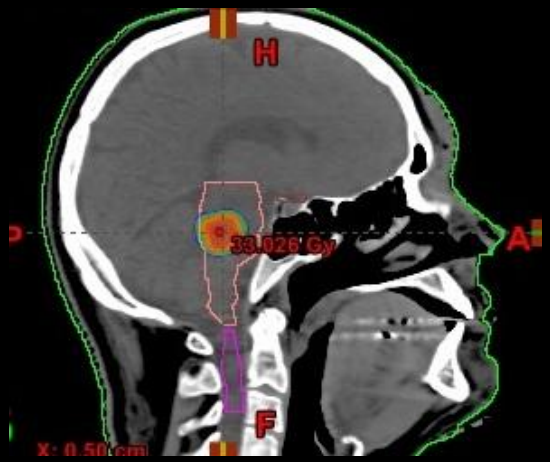
- Halutaan histologinen diagnoosi
- Isot metastaasit (>4cm), jotka aiheuttavat ödeemaa ja oireita
- Stereotaktinen sädehoito yksittäisen metastaasin hoitona on yleistymässä
- Kirurgia yksinään ei riittävä hoito?

Stereotaktinen sädehoito
SRS, fSRT

El Hanna Mäenpää, TAYS

Stereotaktinen sädehoito, SRS

- Huomattavan korkea sädeannos **pieneen** aivometastaasiin millimetrin tarkkuudella
- Niukka marginaali ja jyrkkä annosgradientti suojaavat ympäröivää tervekudosta
- Nopea, kivuton, ei-invasiivinen
- Erityisesti hankalassa paikassa sijaitseviin metastaaseihin
- Jos potilas ei ole leikkauskelpoinen
- Gamma knife, lineaarikiihdytinpohjaiset menetelmät, Cyber knife

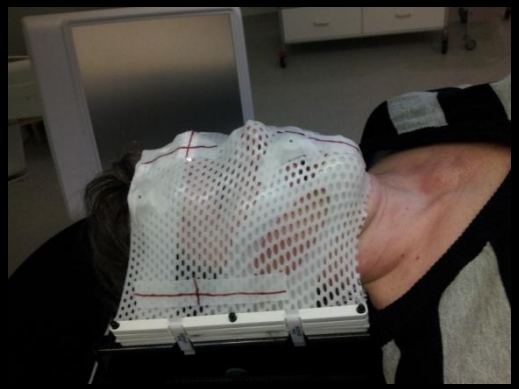


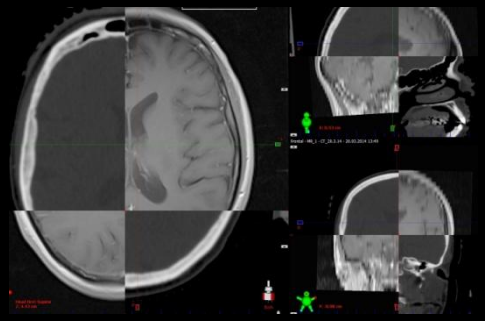
Fraktioitu stereotaktinen sädehoito (fSRT)

- kun annetaan useampi fraktio stereotaktisella toteutuksella
  - **Herkillä alueilla ja isoissa*) kohdealueissa** pienempi toksisuus kun hoito on jaettu osiin
  - Suurempi kokonaisannos hoitokohteeseen
  - Hyvä paikalliskontrolli ja pienempi riski neurokognitiivisiin ongelmiin (verrattuna WBRT)

*) Metastaasi >3cm tai useita metastaaseja

Stereotaktisen hoidon toteutus





- Annos-ct 1mm leikkein
- Kuvafuusio (MRI)
- GTV =tuumori T1-kuvasarjassa
- PTV = GTV +marginaali 0-2mm
- CBCT

Fraktiointi ja ”annosvastaavuuksia”

Fraktio(t)	BED_{10} (LQ)	SFED	BED_{10} (LQC)
1x22Gy	70 Gy	(22)	76 Gy
1x18Gy	50 Gy	(18)	41 Gy
3x9Gy	51 Gy	23.4 Gy	48 Gy
3x7Gy	36 Gy	17.4 Gy	---
5x7Gy	60 Gy	27.8 Gy	---
5x6Gy	48 Gy	22.8 Gy	---

BED = biologically effective dose, SFED = single fraction equivalent dose

$BED = D * (1+d/(\alpha/\beta))$ $\alpha/\beta = 10Gy$, $Dq=1.8$ Gy, $\alpha/\gamma = 648\ Gy^2$

$SFED = D - (n-1)*Dq$

$BED(LQC) = D*(1 + d/(\alpha/\beta) - d^2/(\alpha/\gamma))$

Eaton ym 2013
Wiggenraad 2011

SRS ja hoidon teho

ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 47, No. 2, pp. 291–298, 2000
Copyright © 2000 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/00/$–see front matter

PII S0360-3016(99)00507-6

CLINICAL INVESTIGATION Brain

SINGLE DOSE RADIOSURGICAL TREATMENT OF RECURRENT PREVIOUSLY IRRADIATED PRIMARY BRAIN TUMORS AND BRAIN METASTASES: FINAL REPORT OF RTOG PROTOCOL 90-05

EDWARD SHAW, M.D.,* CHARLES SCOTT, PH.D.,† LUIS SOUHAMI, M.D.,‡ ROBERT DINAPOLI, M.D.,§ ROBERT KLINE, PH.D.,‖ JAY LOEFFLER, M.D.,¶ AND NANCY FARNAN, B.S.†

- RTOG 90-05 (Shaw ym. 2000)
- **Aiemmin sädehoidon saaneet potilaat** (aivomet /primaari aivokasvain) n=156, määritettiin stereotaktiselle kirurgialle MTD (maximum tolerated dose)
- Yksittäinen uusima max 40mm läpimittainen (monta leesiota: vain yksi hoidettaisiin)
- Linac (80%) tai Gamma knife

RTOG 90-05

Metastaa-sin läpimitta	SRS (MTD)	Tuumori Koko (med)
≤20 mm	24 Gy	3.6 cm3
21-30 mm	18 Gy	6.6 cm3
31-40 mm	15 Gy	17.9 cm3

Lokaalikontrolli 85 % pienissä (<2cm), 45% isommat (Vogelbaum 2006)

- **24 Gy oli enimmäisannos, jonka lääkärit olivat suostuvaisia antamaan**
- **Max 2cm tuumoreissa ei tavattu toksisuutta 24Gy annoksella**
- **Metastaasi-potilaat: mediaani elinaika 7.5kk, 1v 26%, 2v 8%**
- **Radionekroosi:**
  - **6kk 5%**
  - **12kk 8%**
  - **18 kk 9%**
  - **24kk 11%**

Jos monta metastaasia →SRS?

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

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*

Lancet Oncol 2014

- Yamamoto et al : 1-10 metastaasia, suurin <3cm läpimittainen ja vol <10cm3, kokonaismetastaasitilavuus ≤15 cm3
- 22Gy, jos metastaasi <4cm3 ja 20Gy, jos 4-10 cm3. Gammaveitsi.
- Toimiiko huonommin, jos 5-10 metastaasia vs 2-4 metastaasia?
  - N=1194, mediaanielinaika **13.9 kk** (1 metastaasi), **10.8 kk** (2-4 met) ja **10.8 kk** (5-10 met)
  - Haitat vähäiset myös usean metastaasin hoidossa

SRS vai fSRT? 1-3-5 fraktiota?

- Vaihtelevat toteutukset, pieniä aineistoja:
  - ”large” metastaasi? Usein raja 3cm
  - Yksittäinen tai monta metastaasia
  - Aiempi WBRT, aiempi leikkaus

- Feuvret et al. 2014 Cancer/Radiothérapie, in press
  - 24 pot SRS (1x14Gy), 12 pot fSRT (3x7.7Gy)
  - Metastaasi: yksittäinen >3cm
  - GTV:n halkaisija ja tilavuus (mediaani):
    - 3.7cm ja 15.6cm3 (1x14Gy)
    - 4.4cm ja 29.4 cm3 (3x7.7 Gy)
  - Toksisuus gr 1-2: 6(SRS), 2(fSRT)

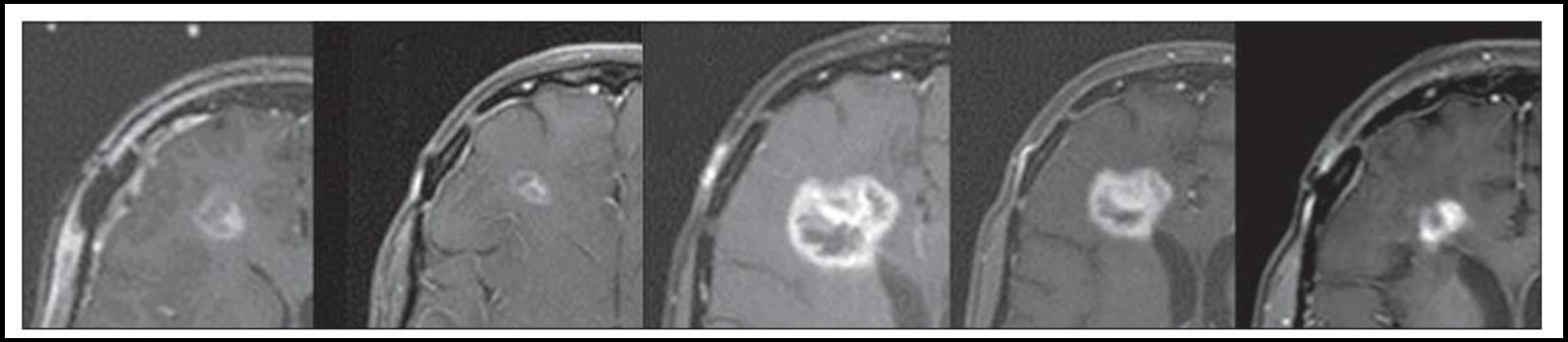
	1x14 Gy	3x7.7 Gy
LC 1v	58%	100%
LC 2v	48%	64%
mOS	164 pv	504 pv

Julkaisu	N/ Met (kpl)	Halkaisija/ Tilavuus	Annos	LC 12kk	OS	WBRT/ leikkaus	Toksi-suus
Wiggen-raad ym (2012)	41/46 51/65	PTV <13cm3 27% 13-20 30% >20 cm3 43%	1x15 Gy 3x8 Gy	54% 61%	mOS 5.3kk 12kk 23%	WBRT 30% WBRT 37%	?
Fahrig ym (2007)	150/228	Med PTV 6.1cm3 (0.1-96cm3) 9.5cm3 6.4cm3 2.4cm3	 5x6-7 Gy 10x4Gy 7x5 Gy	CR 42% PR 30% SD 21% PD 7% (28kk)	mOS 16kk 12kk 66%	20 oli resekoitu, 71 sai hoidon yhteyd WBRT (20x2)	 22% 0% 7%

fSRT ~~SRS~~

- Jos metastaasi ei sijaintinsa tai kokonsa (>3cm, vol >3-5cm3) vuoksi sovellu kertafraktio-hoitoon
- Oligometastaaseissa merkittävää muutosten kokonaisvolyymi, raja-arvo 15cm3
- Ehdotettu 5-6 x 6 Gy tai 3 x 8-9 Gy käytettäväksi isoihin metastaaseihin (>3-4 cm läpimitta)

Stereotaktinen sädehoito: haittavaikutukset

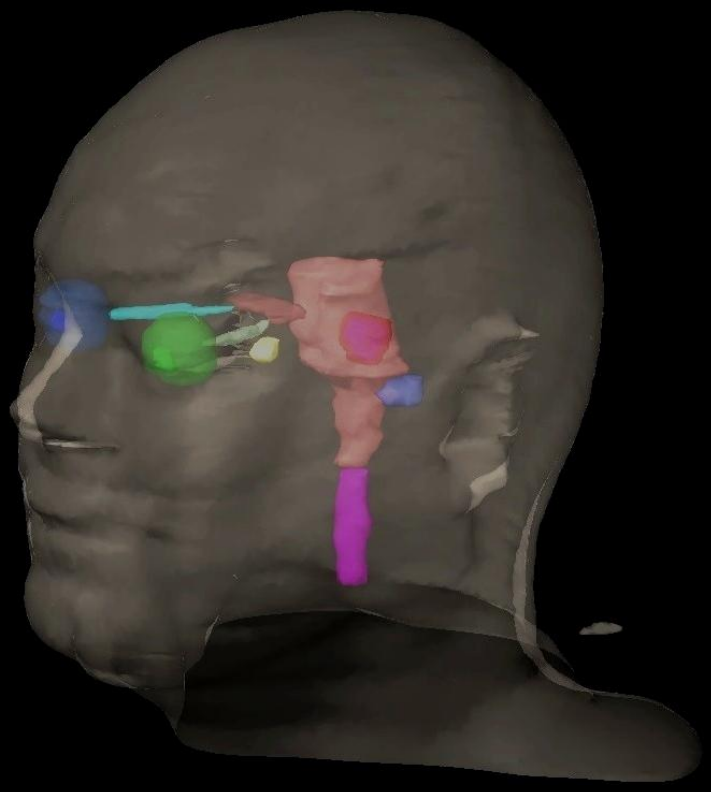


Kuva: Halasz & Rockhill (2013) Surg Neurol Int

Haittavaikutukset

- Stereotaktisessa sädehoidossa neurologisia komplikaatioita raportoidaan 2-14%:lla, radionekroosia 5-20%:lla

- Seuranta kuvantamisineen tulisi järjestää
  - Kliininen kontrolli
  - MRI 3kk välein



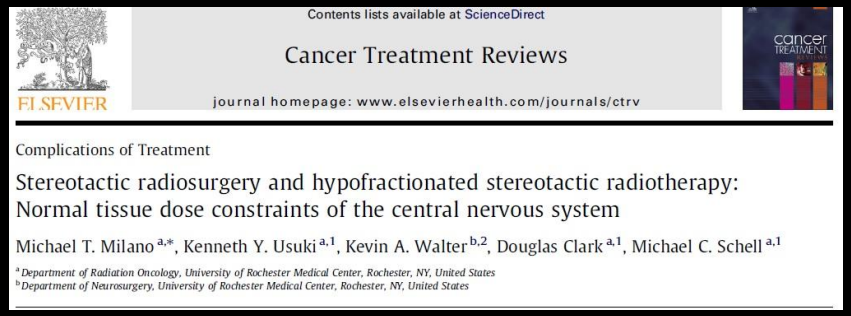
Tervekudosrajoitteet

- Optikukset, kiasma: <10 Gy (1fr) tai yht 15 Gy/3fr
- Sisäkorva <6Gy (1fr), tai yht 21-30 Gy/3-7fr

- Aivorunko max <10-12 Gy (1fr)

- Aivot V10<10ml, V12<5-10ml
- Aivot > 4Gy/fraktio saava tilavuus (V4Gy) 5fr:n hoidossa kasvaa→ sädenekroosiriski kasvaa (V4Gy <16-20cm3??)

- Aivorunkometastaasi: Kaikkiaan hoitoannokset matalampia kuin muualla aivoissa


Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv

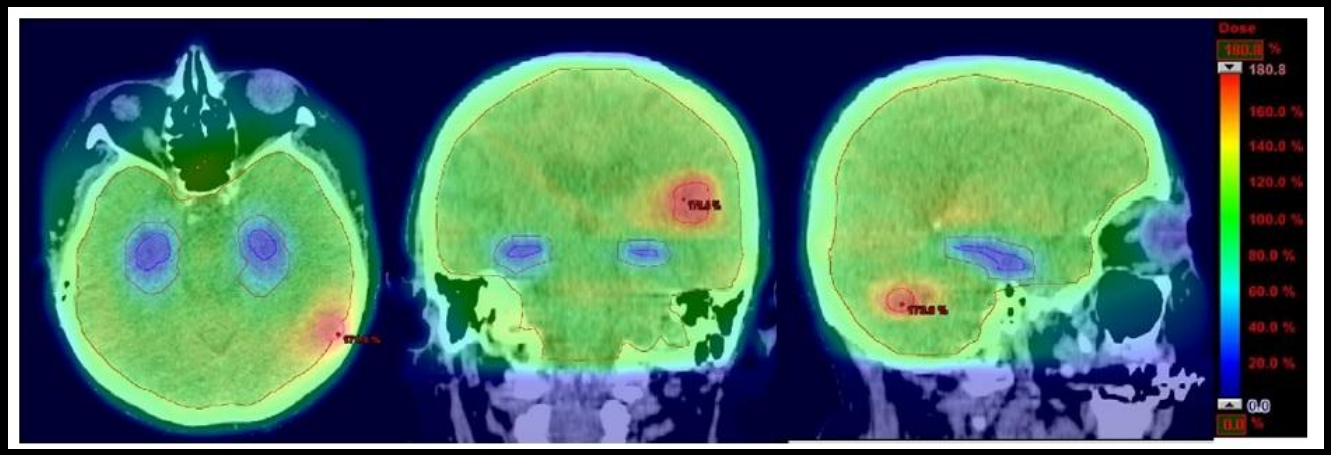
Complications of Treatment

Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy: Normal tissue dose constraints of the central nervous system

Michael T. Milano [a,*], Kenneth Y. Usuki [a,1], Kevin A. Walter [b,2], Douglas Clark [a,1], Michael C. Schell [a,1]

[a] Department of Radiation Oncology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, United States
[b] Department of Neurosurgery, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, United States

Hippokampuksen säästäminen



- Hippocampal avoidance: 5 mm marginaali hippokampukseen
- Hippokampus herkkä sädevauriolle, ~ 6-7 Gy kertafraktion ajateltu tekevän esim. muistiin vaikuttavia vaurioita
- 8.6%:lla aivometastaasi-potilaista metastaasi oli hippokampal-avoidance-alueella (Gondi ym 2010)

Prokic ym. 2013 IJROBP
Oehler ym. 2013 Radiat Oncol

Yhdistelmähoidot

El Hanna Mäenpää, TAYS

WBRT+SRS

- COCHRANE (2012): **WBRT vs WBRT+SRS** (2 randomoitua tutkimusta)
  - 1) **Yksittäinen** aivometastaasi (ja jos potilas hyväkuntoinen): **yhdistelmähoito** tuo **OS** hyödyn
  - 2) Kun 1-4 aivometastaasia (ja potilas hyväkuntoinen): yhdistelmähoito on parempi kuin pelkkä WBRT paikallisen tuumorikontrollin ja toimintakyvyn säilyttämisessä

Leikkaus/SRS ± WBRT

- **COCHRANE 2014**:
  - WBRT lisääminen vähentää aivometastasoinnin etenemistä 1v kohdalla, mutta OS-etu ja PFS-etu epäselvät
  - Neurokognitiiviset haittavaikutukset mahdollisia
  - Jos WBRT ei anneta, tarvitaan säännöllistä seurantaa

- **Bowden ym review 2013**: WBRT voi jättää pois, jos
  - Hyväkuntoinen potilas ja systeeminen tauti hyvin kurissa ja 1-3 aivometastaasia
  - QoL haitta mietityttää (kognitiivisen tason laskua tulee 4kk kuluttua WBRT:sta)

- **Abe & Ayoama review 2012**: WBRT on hyödyllinen, koska
  - Aivometastaasien kontrolli tärkeintä kognitiivisen toimintakyvyn säilyttämisessä.
  - Tulokset viittaavat siihen, että yhdistelmähoidossa kognitiivinen haitta tulee vasta 2-3v hoidon jälkeen

- Tulisiko esim. melanoomassa ja munuaissyövässä antaa SRS:n yhteydessä WBRT (radioresistentti histologia)?

Leikkausontelon sädehoito

Operaatio + SRS leikkausalueella + tiivis seuranta (ei WBRT)

1. **WBRT annos ei riittävä lokaalikontrollin aikaansaamiseksi, eli hoito on tehostettava muulla tapaa**
2. **Vaikka aivojen distaalit uusimat vähenisivät WBRT:llä, ei ole voitu osoittaa OS- ja toimintakykyhyötyä kun WBRT lisätään hoitoon**
3. **Vaikka aivoston uusimat lisääntyisivät, pärjäävät ei-WBRT-potilaat paremmin muistin ja oppimisen suhteen**

- Löytyy myös WBRT:a puoltavia näkemyksiä, jotkut taas haluavat jättää sen reserviin
- Leikkaus +leikkausalueen sädehoito on parempi kuin leikkaus yksinään tai leikkaus +WBRT, kun metastaasi yli 2cm

WBRT + Boost

- SIB
  - WBRT 20Gy/5fr ja tuumoreihin boost 20Gy/5fr
    - <7 leesiota ja kumulatiivinen tilavuus <30cm3
    - PTV boost = tuumori +2mm marginaali
    - mOS pienissä aineistoissa 6kk luokkaa

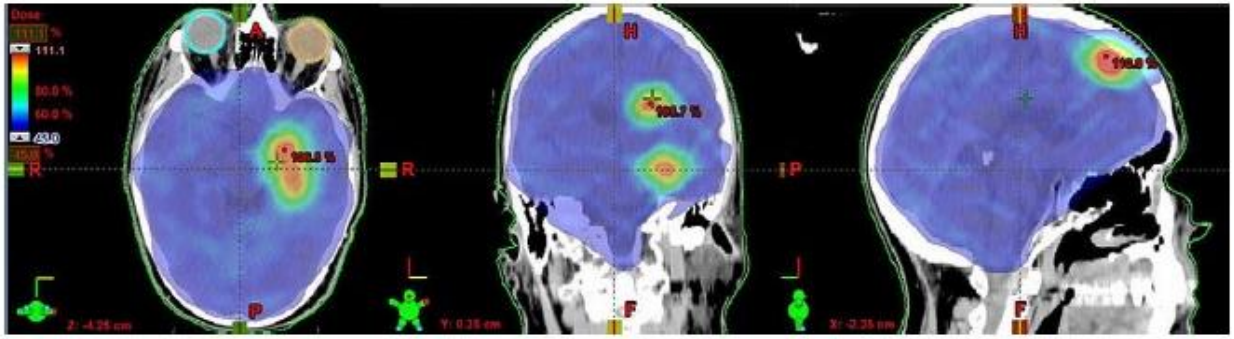
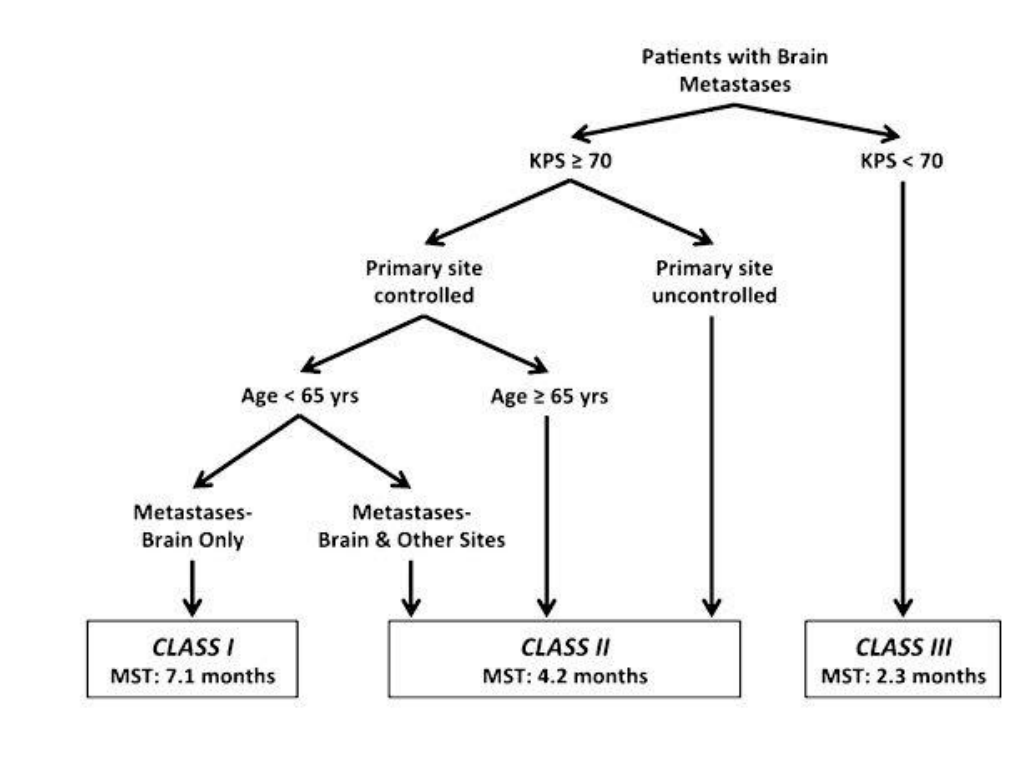


Fig. 3. Composite RapidArc plan with whole-brain radiotherapy and integrated boost to multiple metastases for patient C.

Lagerwaard ym. 2009 , Rodrigues ym 2012, 2013

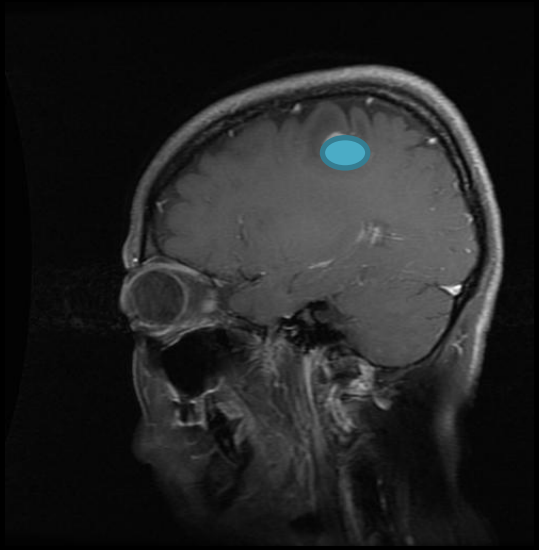
RPA-luokitus

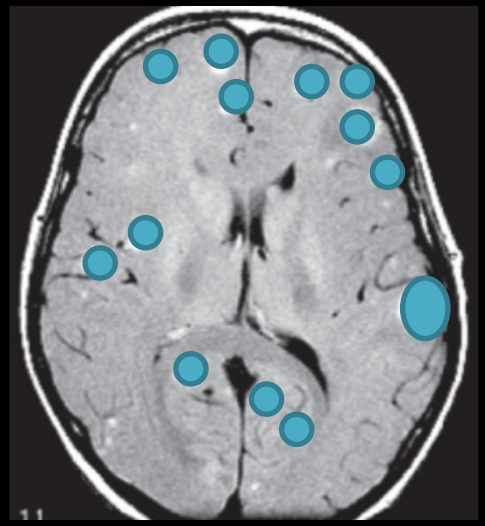
- Alunperin RTOG-trialeiden potilastietokanta (Gaspar 1997, 2006)
- Syöpäkohtaisesti myös omia indeksejä
- Lääkärin ajatus WBRT-potilaan ennusteesta on herkästi ylioptimistinen



Kuva: Koay & Sulman review 2012

Lopuksi





- Koko aivoston sädehoito 5x4Gy /10x3Gy on multippeleiden aivometastaasien käypää hoitoa
- Stereotaktinen aivometastaasien sädehoito on maailmalla lisääntymässä, mutta hoidosta hyötyvät vain valikoidut potilaat
- Alle 3cm yksittäinen metastaasi voidaan hoitaa stereotaktisella sädehoidolla
- Jos metastaasi ei sijaintinsa tai kokonsa vuoksi (tai mikäli kohteena on oligometastasointi) sovellu kertahoitoon, voidaan harkita hypofraktioitua stereotaktista sädehoitoa
- Stereotaktisen hoidon jälkeinen seuranta on suositeltavaa