

# Reunión Anual SOCIEDAD ESPAÑOLA DE **NEURORRADIOLOGÍA**

20 - 22 de octubre de 2022

**ZARAGOZA**

Sede: Cámara de Comercio



## **Nuevos tratamientos en tumores del SNC en Oncología RT: Protonterapia Radioterapia intraoperatoria**

*Arantxa Campos Bonel*

*FEA Oncología Radioterápica UCMORA*



# Índice

- ✧ **Introducción**
- ✧ **IMRT / VMAT**
- ✧ **Radiocirugía**
- ✧ **Protonterapia**
- ✧ **RIO cerebral**
- ✧ **Reflexión final**



# Introducción

## Metástasis cerebrales

- Son las lesiones malignas **más frecuentes** del SNC (3 hasta 10 veces más frecuentes )
- **Primera complicación neurológica** en el paciente oncológico (30%)

## Tumores cerebrales primarios

- **Astrocitoma anaplásico, glioblastoma, meningiomas, linfomas...**
- **2/3 partes** → **menores de 16 años** y se localizan en la fosa posterior.
- **Segundo pico** de incidencia en la **edad adulta**, predominando los gliomas, que se localizan en los hemisferios cerebrales.

## Tumores medulares

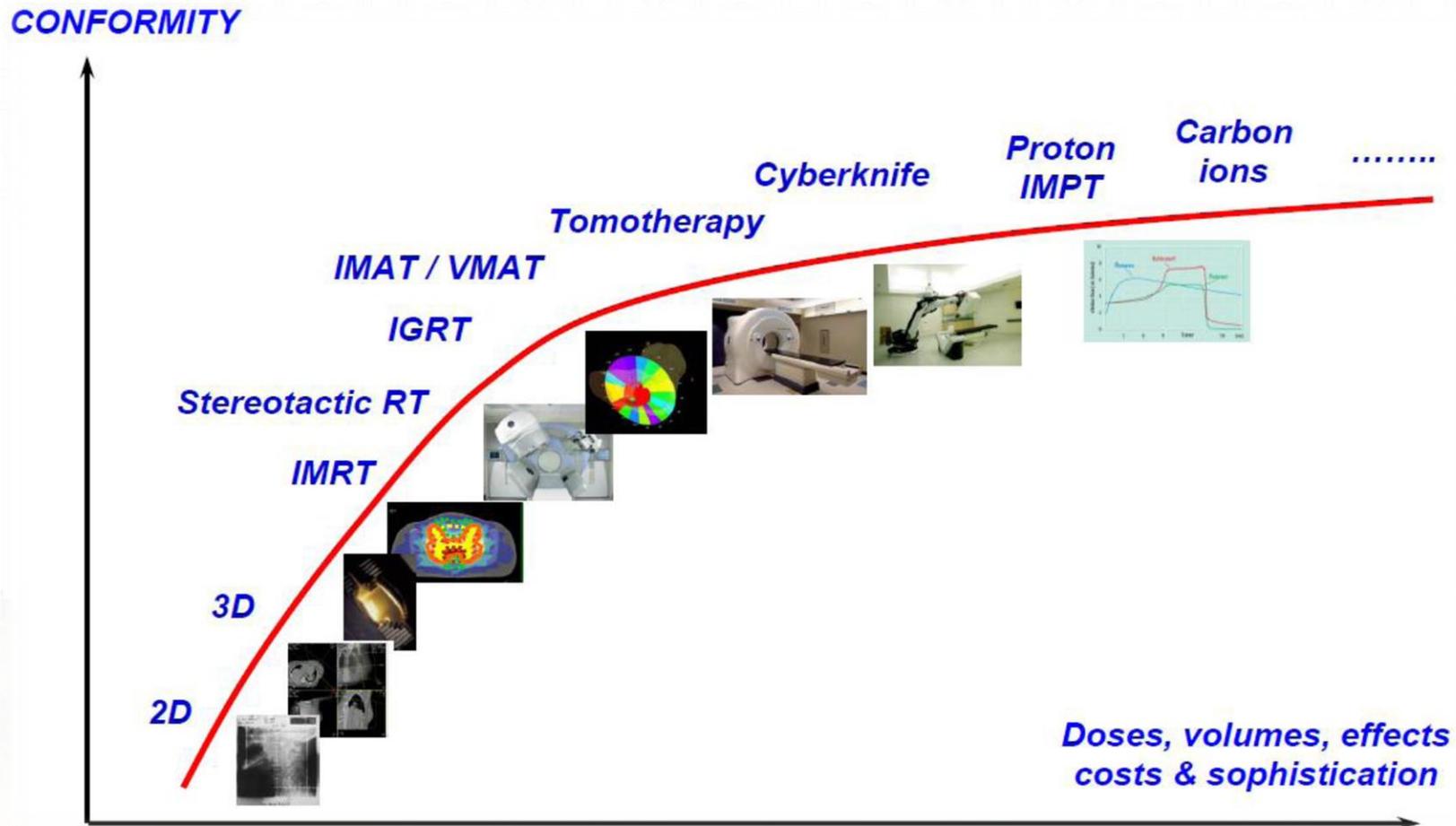
# Introducción

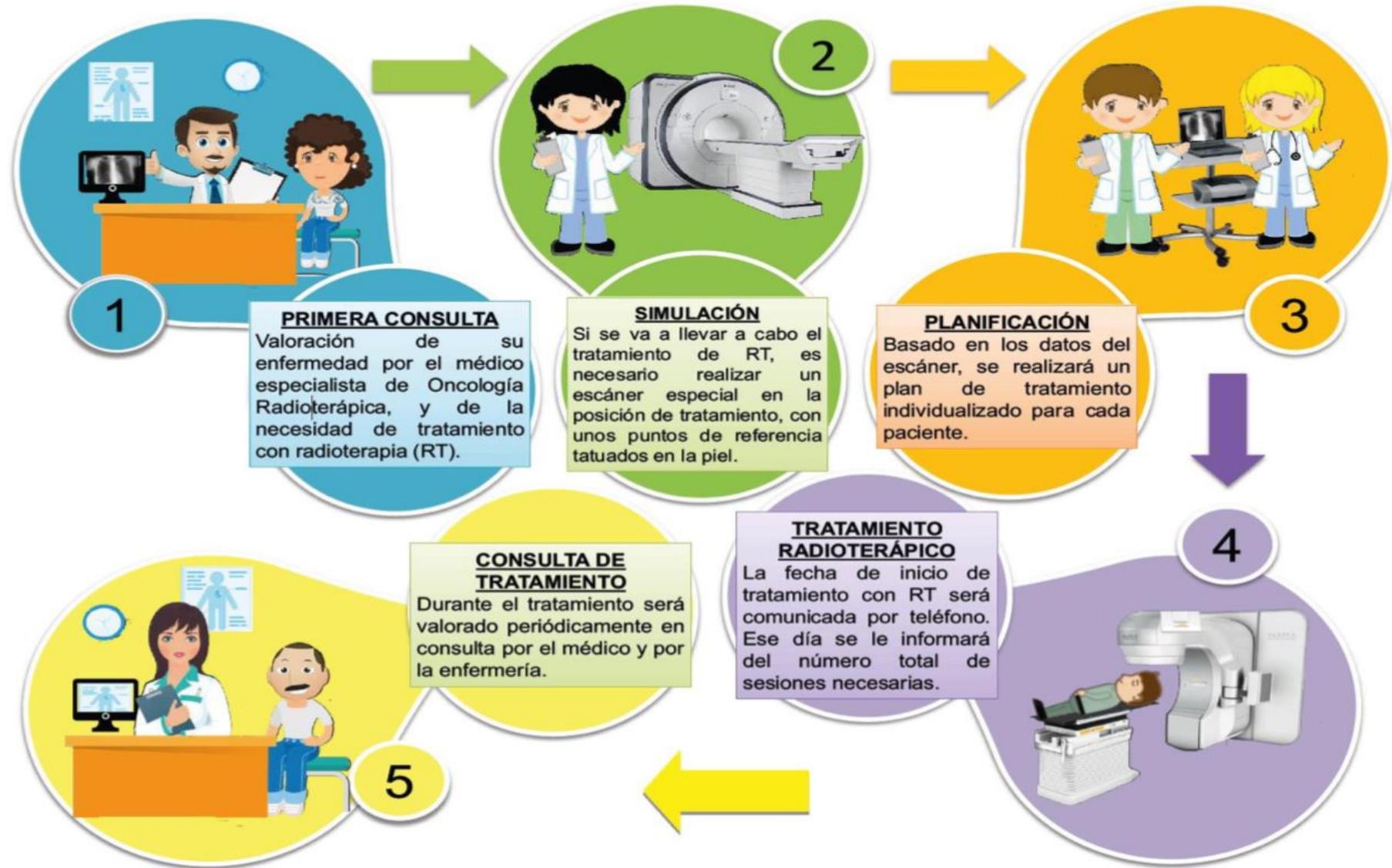
A pesar de las peculiaridades del SNC con respecto a la tolerancia a la irradiación...

La **RT** es componente **fundamental** en el tratamiento de los tumores cerebrales.

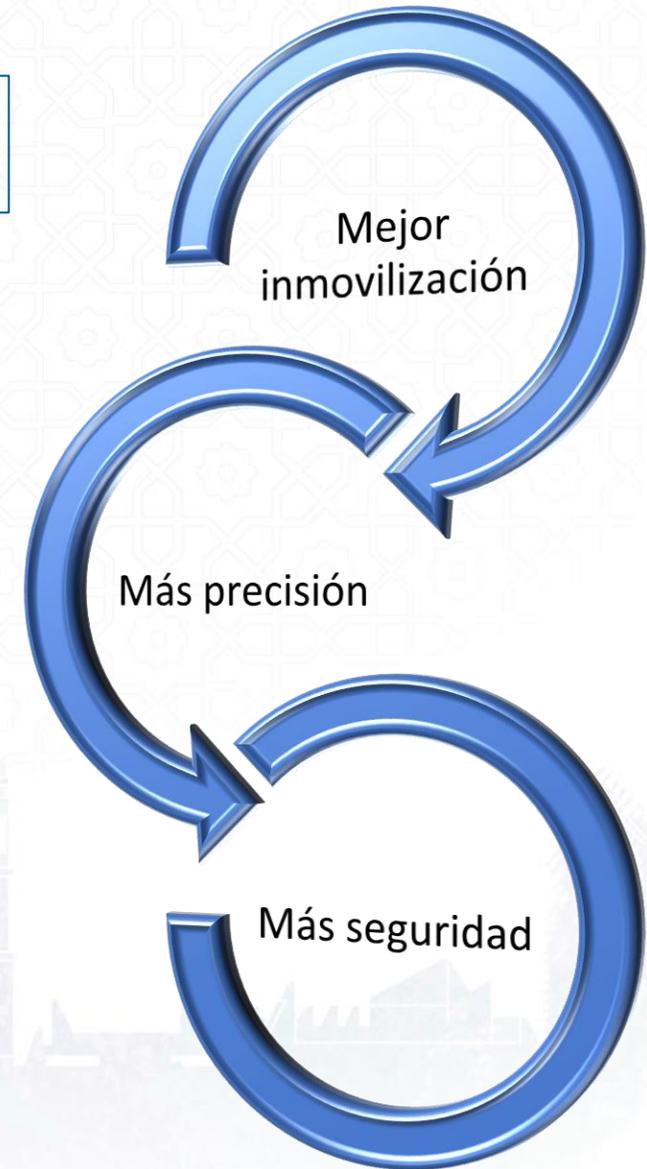
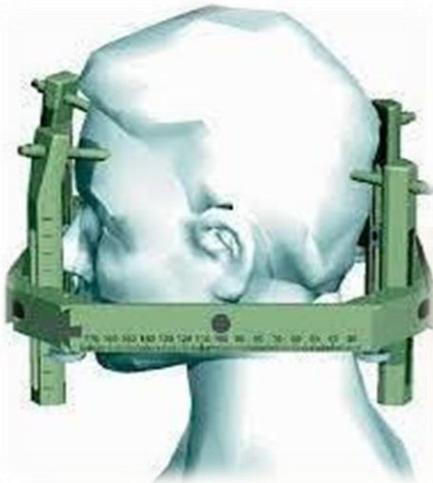
Puede administrarse como **tratamiento primario** (aumenta la tasa de supervivencia o prolonga la supervivencia libre de enfermedad del paciente), como tratamiento de la **recidiva** o como **reirradiación**.

## En los últimos 15-20 años, la radioterapia ha experimentado un gran cambio tecnológico



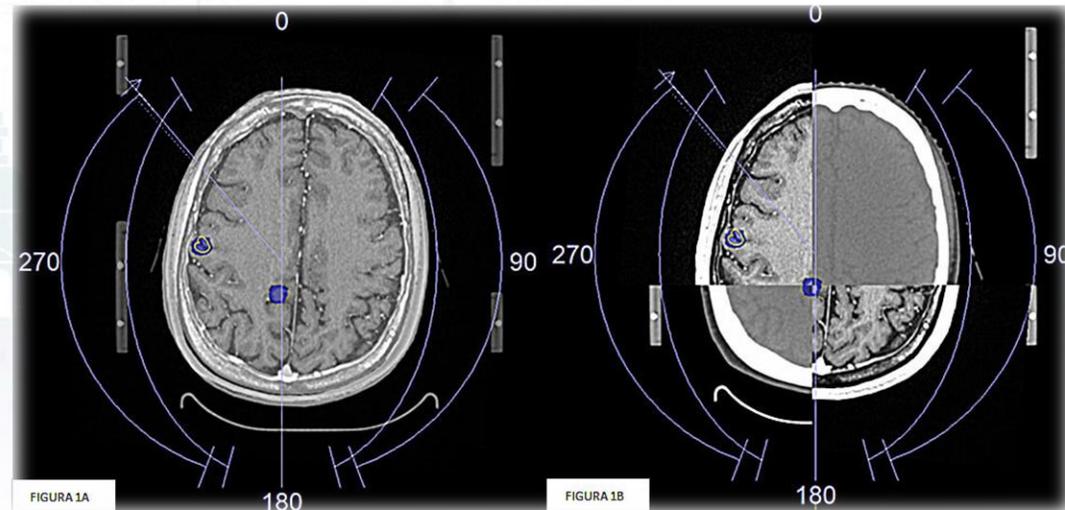
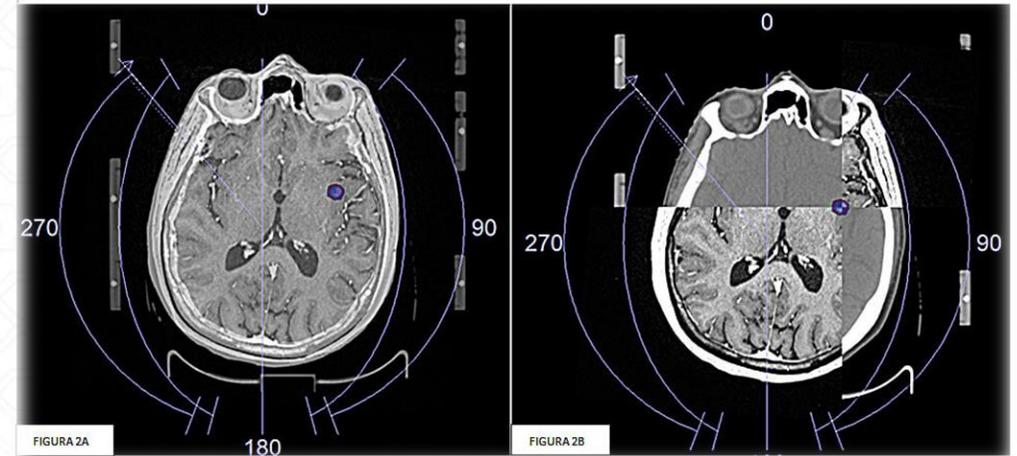


# Sistemas de inmovilización



# IGRT: RT guiada por imagen

**Cone beam** (TAC de bajo voltaje): para compensar los movimientos interfacción de los órganos.



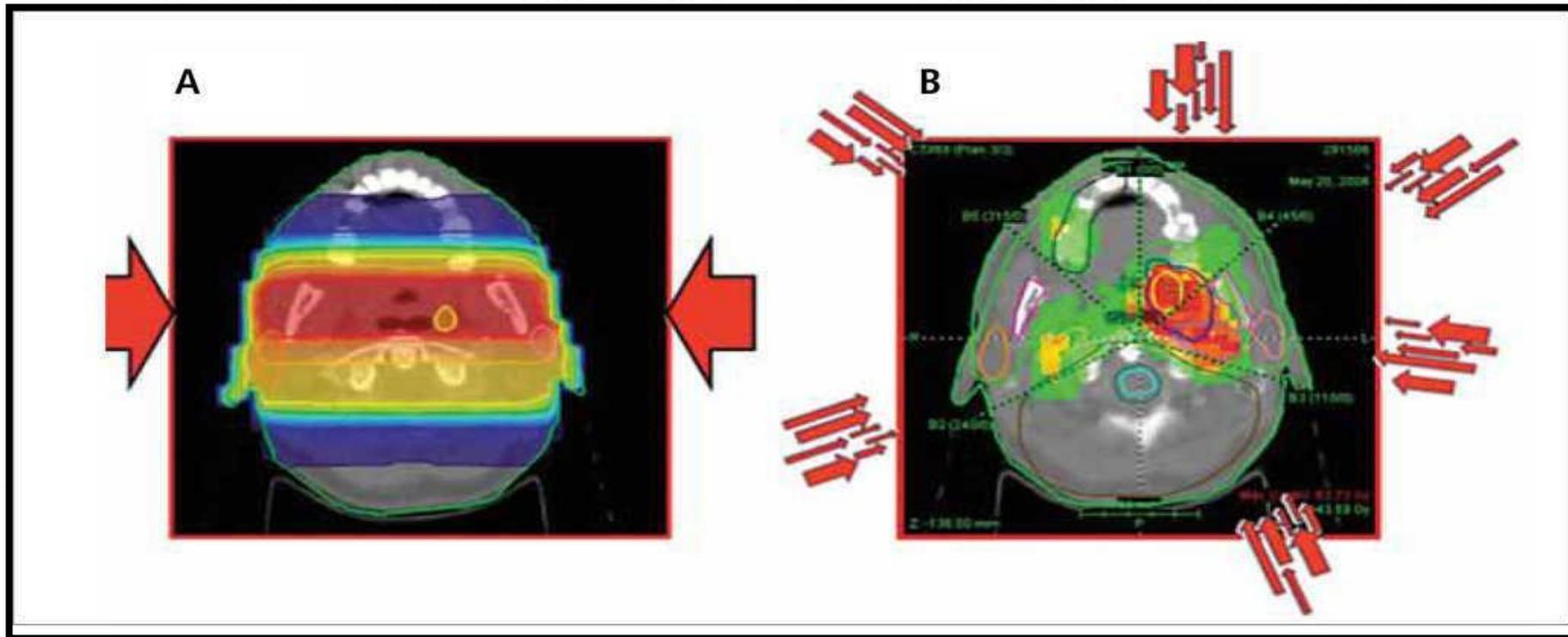
# IMRT / VMAT

---



# IMRT: RT de intensidad modulada

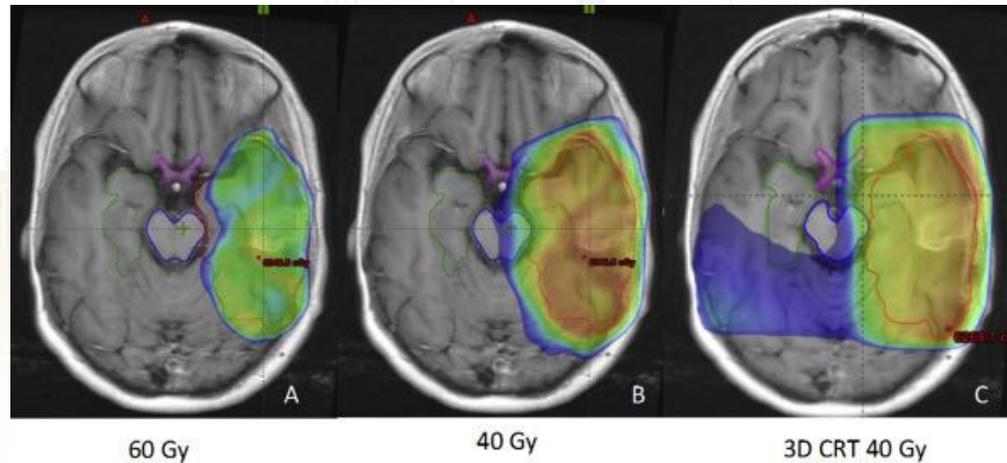
Administrar una dosis más alta de radiación sobre el tumor y disminuir la dosis a los tejidos sanos.



## VMAT: Arcoterapia de Intensidad modulada volumétrica

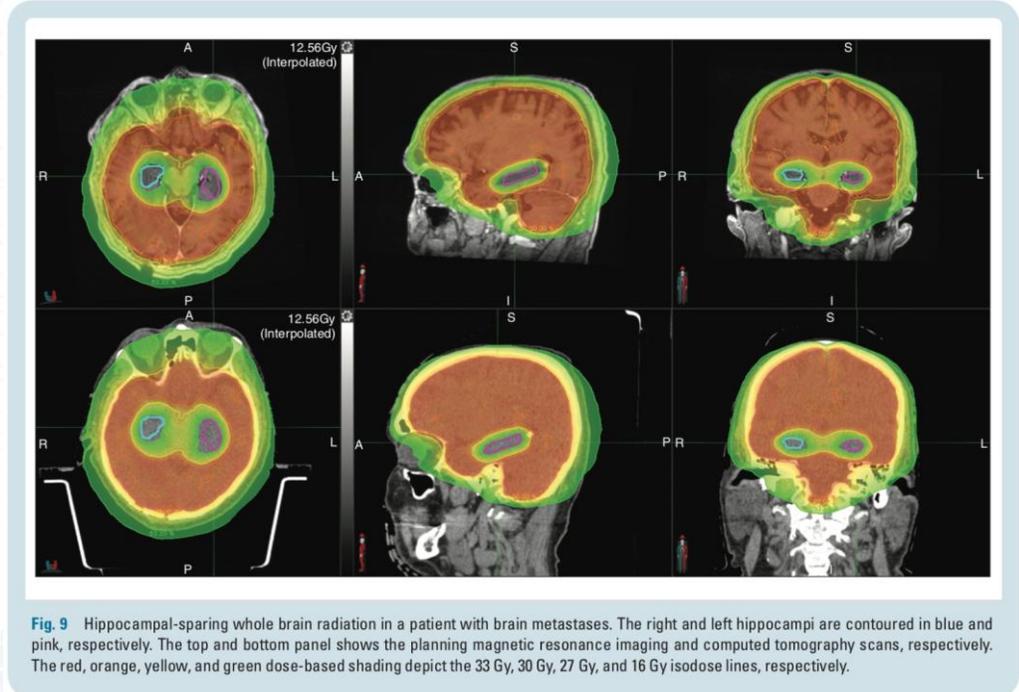
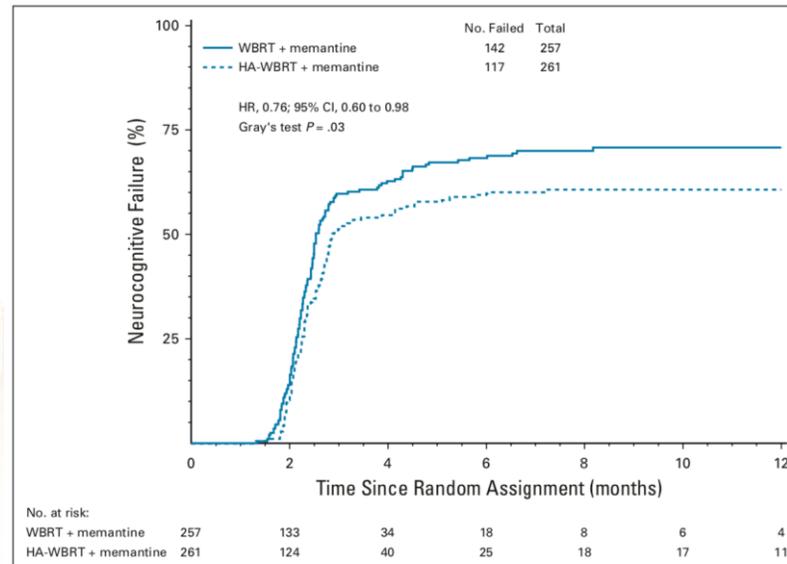
Combina las **ventajas** de la **modulación** de la dosis y el tratamiento con **arcoterapia**. La arcoterapia permite una caída de dosis alrededor de la lesión muy rápida evitando así la irradiación de tejidos sanos y junto con la modulación de la dosis hace que esta se adapte muy bien a la geometría de la lesión:

- **Tiempos** de tratamiento **inferiores** a los de otras técnicas de IMRT.
- En una sola rotación se trata el volumen tumoral completamente.



# Protección del hipocampo

- Estructura que alberga el ensamblaje neuronal responsable de la memoria.
- Daño en la células madre neuronales de la región subgranular del hipocampo, induciendo déficit neurocognitivo.
- Memantina



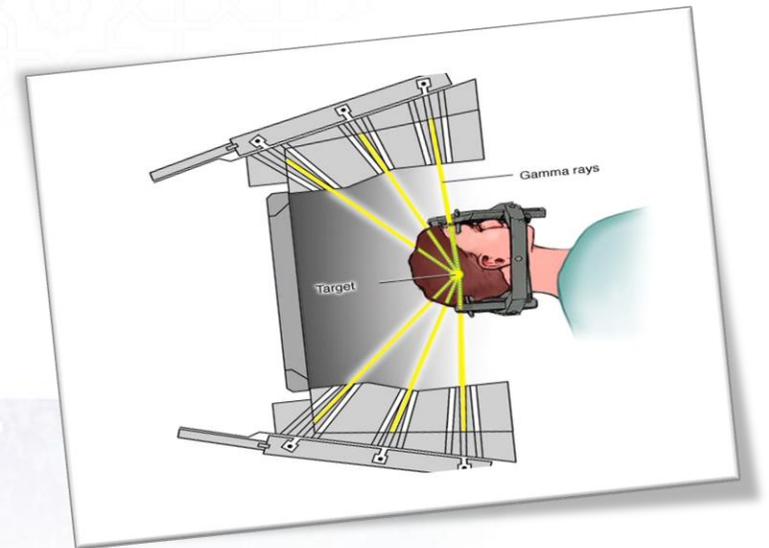
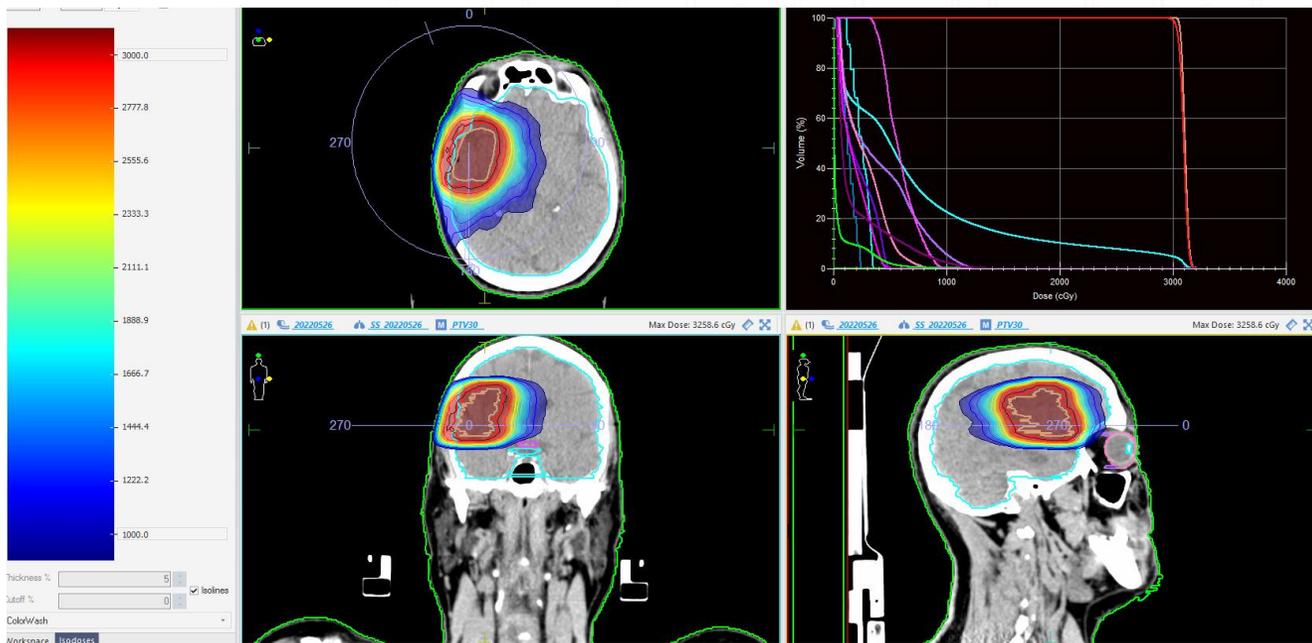
# Radiocirugía

---



# Radiocirugía

**Altas dosis** de radiación con intención **ablativa** sobre la lesión  
Dosis única o en un número reducido de sesiones → **Radiocirugía  
estereotáxica hipofraccionada.**



# METÁSTASIS ÚNICA

¿La metástasis es quirúrgicamente abordable?

Y

¿La paciente presenta riesgo quirúrgico asumible?

SI

CIRUGÍA



Radiocirugía o SRS

NO

¿Cual es el tamaño?

≤4cm

Radiocirugía

>4 cm

SRS

Tamaño (cm)	<2	2-3	3-4
Dosis (Gy)	24	18	15

30 Gy (6Gy x 5)
25 Gy (5Gy x 5)
21 Gy (7Gy x 3)

# METASTASIS MÚLTIPLES

¿Cuántas hay?

≤ 4

5- 10

>10

¿Cual es el tamaño?

< 5cm

>5 cm

Radiocirugía

SRS

¿Que volumen ocupan?

10 < cc

10 > cc

RT holocraneal con protección del hipocampo

Cumple todos los supuestos:

- No hay afectación leptomenígea
- Las lesiones no son cercanas al hipocampo
- La supervivencia estimada por GPA es superior a 3 meses

SI

RT Holocraneal con protección de hipocampo

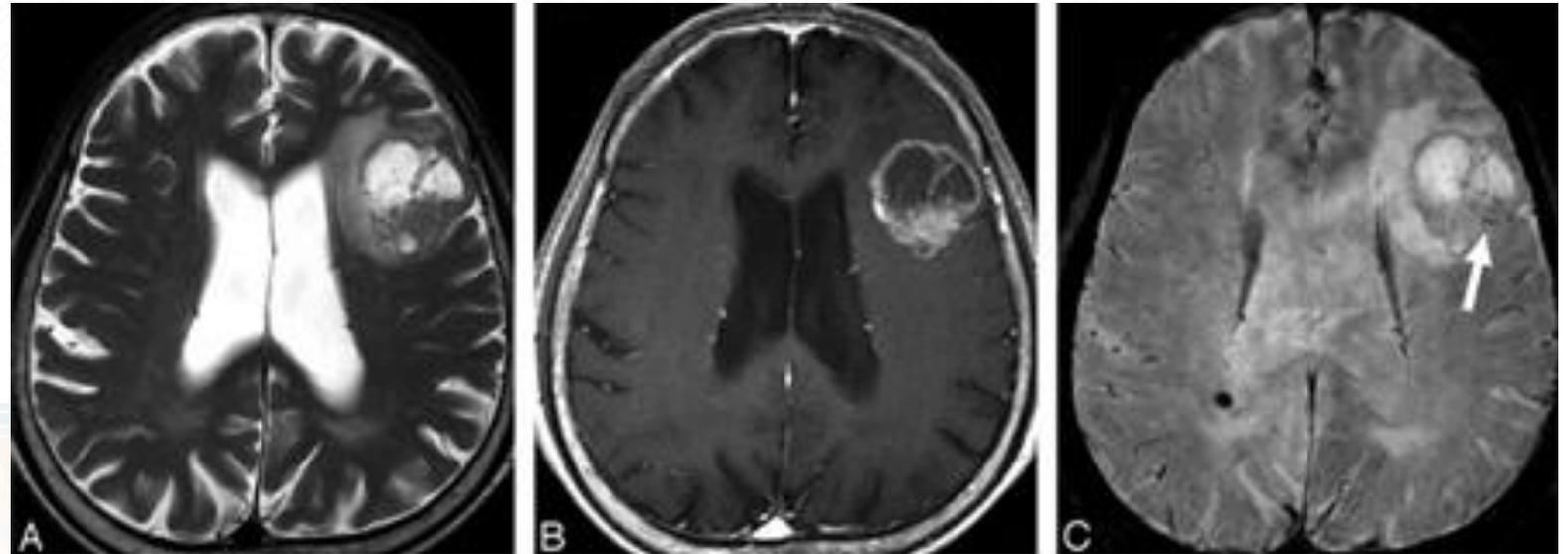
NO

RT holocraneal

# Importantísimo: buen diagnóstico por imagen

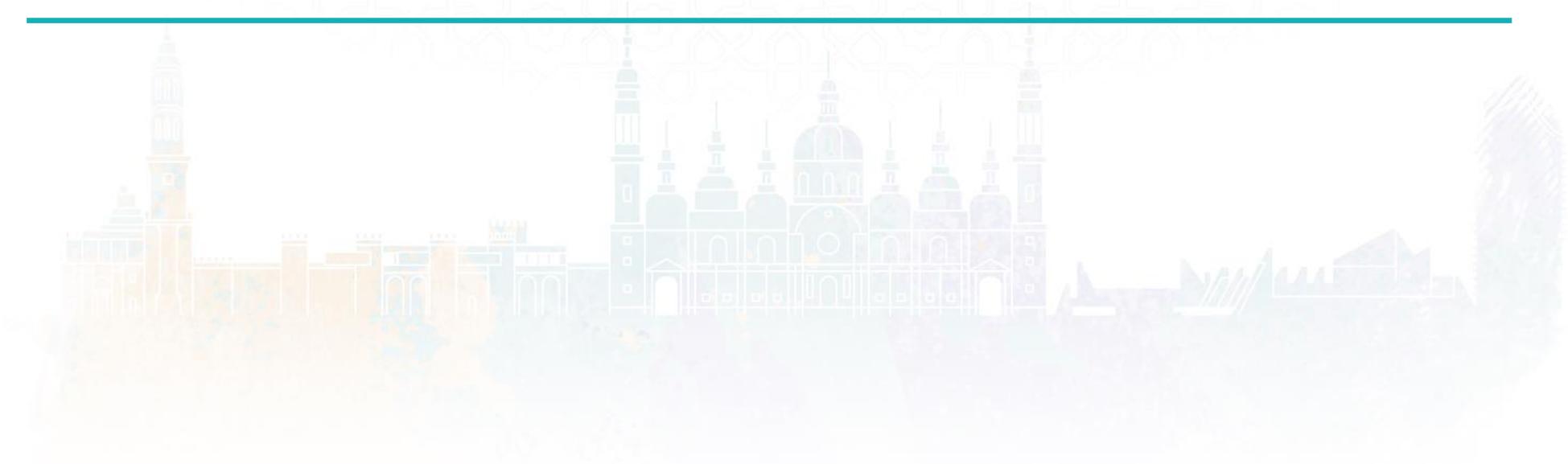


**RMN cerebral:**  
Fusión RMN –  
TAC de  
planificación



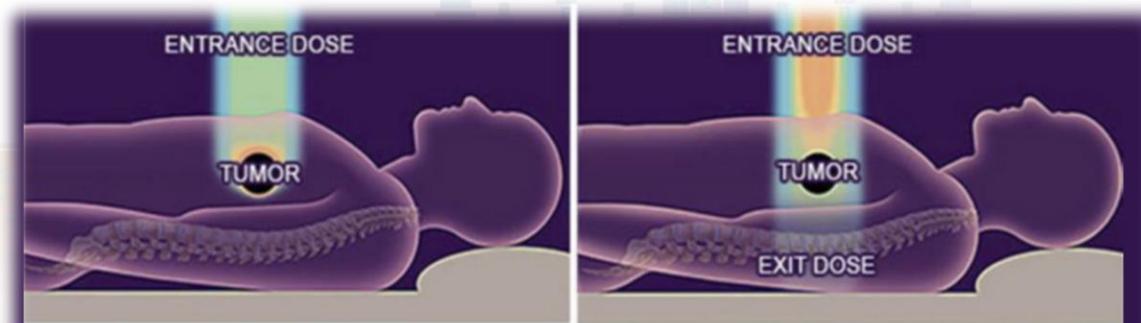
# Protonterapia

---



## ¿Qué es?

La protonterapia es una modalidad especial de radioterapia que utiliza **partículas pesadas** (protones) en lugar de rayos X o electrones. Estas partículas destacan por su característica distribución de dosis en los tejidos que atraviesan, siendo la **deposición de la dosis muy baja tras la entrada del haz de protones**, administrando el máximo de dosis antes de la detención del haz.

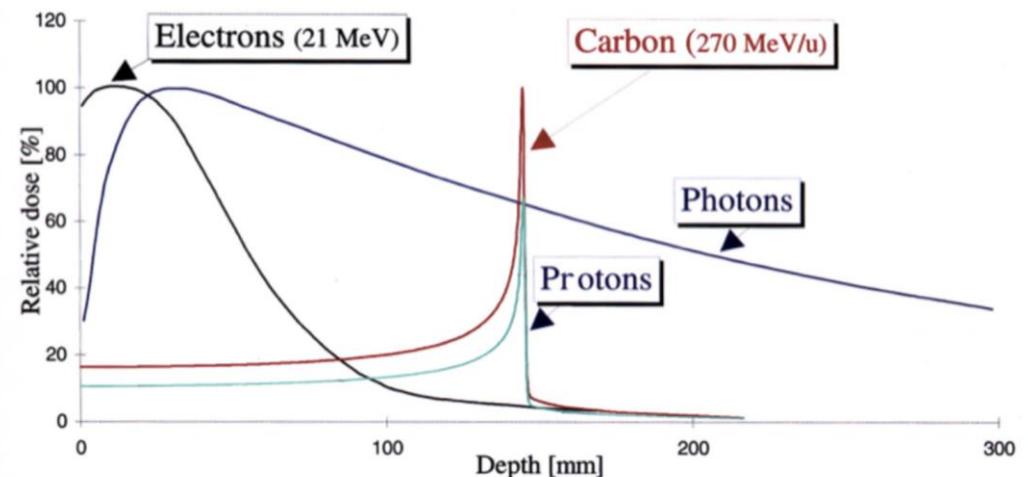


PROTONTERAPIA

RADIOTERAPIA CONVENCIONAL

# Ventajas

1. **Mejor distribución de la dosis de radiación en el tejido tumoral y una mayor preservación del tejido sano circundante**
2. **Mayor dosis de radiación sin aumentar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes y/o la aplicación de la misma dosis terapéutica con menor toxicidad o efectos adversos**



# Limitaciones

1. No se contaba con un sistema de rotación para la irradiación en el que el paciente permaneciese fijo en la misma posición.
2. La **falta de sistemas de imágenes** de alta precisión y resolución para poder determinar el volumen diana y calcular la distribución de dosis con la precisión necesaria.
3. El **costo** del tratamiento varias veces **superior** al de tratamientos convencionales, en particular por el costo de producción del haz y la logística asociada.
4. Número limitado de centros.

# Diferencias entre fotones y protones

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
<b>Radioterapia de fotones (Rayos X).</b>	<p>Modalidad de tratamiento y protocolos establecidos.</p>	<p>Dosis de radiación integral alta.</p> <p>Alto riesgo para tumores localizados cerca de órganos vitales o tejidos.</p> <p>Bajo LET que reduce la efectividad en tumores resistentes a irradiación de bajo LET.</p>
<b>Terapia con haces de protones.</b>	<p>Dosis más bajas de radiación integral comparada con la radioterapia tradicional.</p> <p>Se cree que existe un aumento de la eficacia biológica relativa comparada con la de los rayos X.</p> <p>Utilizada en Tumores localizados cerca de órganos vitales o tejidos.</p>	<p>Bajo LET.</p> <p>Algunas incertidumbres en relación a la eficacia radiobiológica, los protocolos de tratamiento y a su eficacia en una diversidad de tumores.</p> <p>Costes más altos de implantación y de funcionamiento comparado con la radioterapia convencional.</p> <p>Evidencia limitada de la relación coste/efectividad.</p>

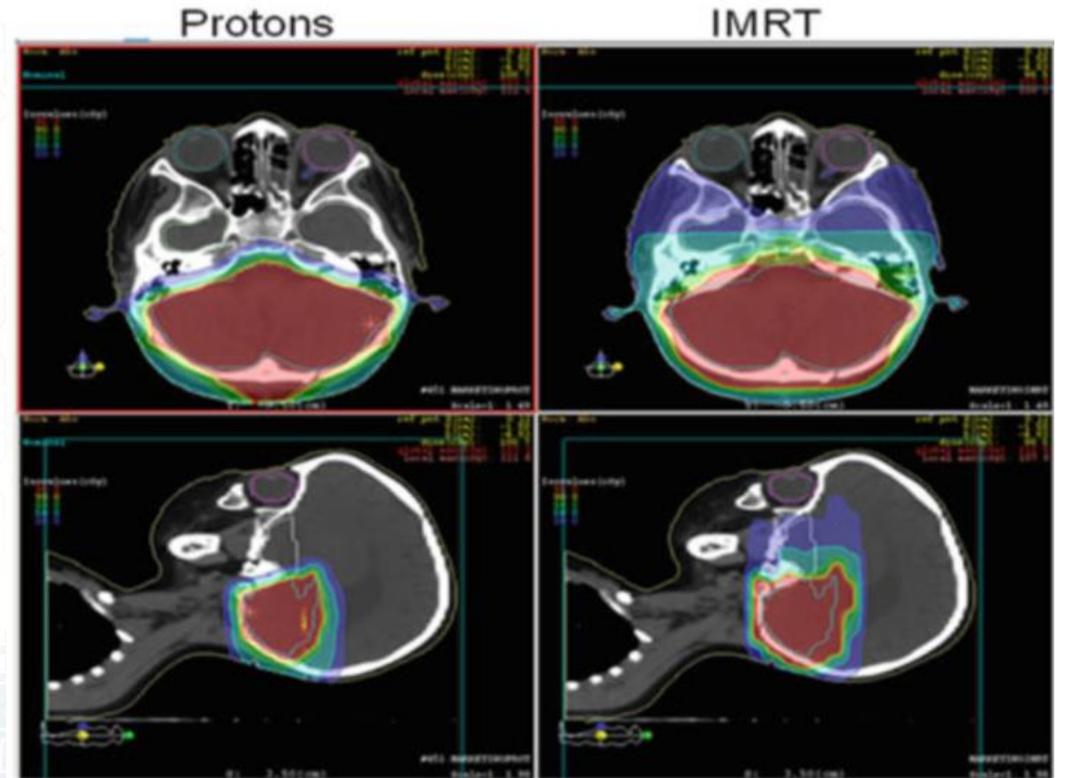
# Indicaciones

1. Situaciones en las que uno o más **órganos críticos** está **muy próximo** al volumen tumoral diana, y un gradiente de dosis grande debe ser alcanzado fuera del volumen blanco para evitar exceder la dosis de tolerancia de esta estructura crítica.
2. Se precisa **disminuir la gran inhomogeneidad** de dosis en un volumen amplio del tratamiento con fotones, evitando un área excesiva de “puntos calientes” dentro del volumen tratado, que puedan llevar al riesgo de una toxicidad severa aguda o crónica.
3. Un tratamiento con técnica de **fotones** podría incrementar la probabilidad de **daño significativo a los tejidos sanos** al sobrepasar valores de dosis integral asociados con toxicidad, en el estudio de histograma dosis-volumen.
4. Pacientes con **irradiación previa** de la misma área o adyacente, en los que debe modelarse la distribución de dosis para evitar que la dosis acumulada sobrepase la tolerancia de los tejidos normales que le rodean.

# Recomendaciones SEOR

1. Tumores **oculares**, incluyendo melanomas oculares.
2. Tumores **próximos** o en la **base del cráneo**, incluyendo cordomas y condrosarcomas.
3. Tumores primarios o metastásicos en la médula espinal/columna vertebral.
4. Tumores en **población pediátrica**, sobre todo SNC y/o próximos a órganos de riesgo (médula, corazón, pulmones).
5. Pacientes con síndromes genéticos con riesgo elevado de toxicidad.
6. **Reirradiación** en casos seleccionados.

**Esta técnica está especialmente indicada para tumores profundos situados en zonas próximas a estructuras críticas del organismo o en los tumores pediátricos, donde una posible irradiación de órganos sanos sería inaceptable.**

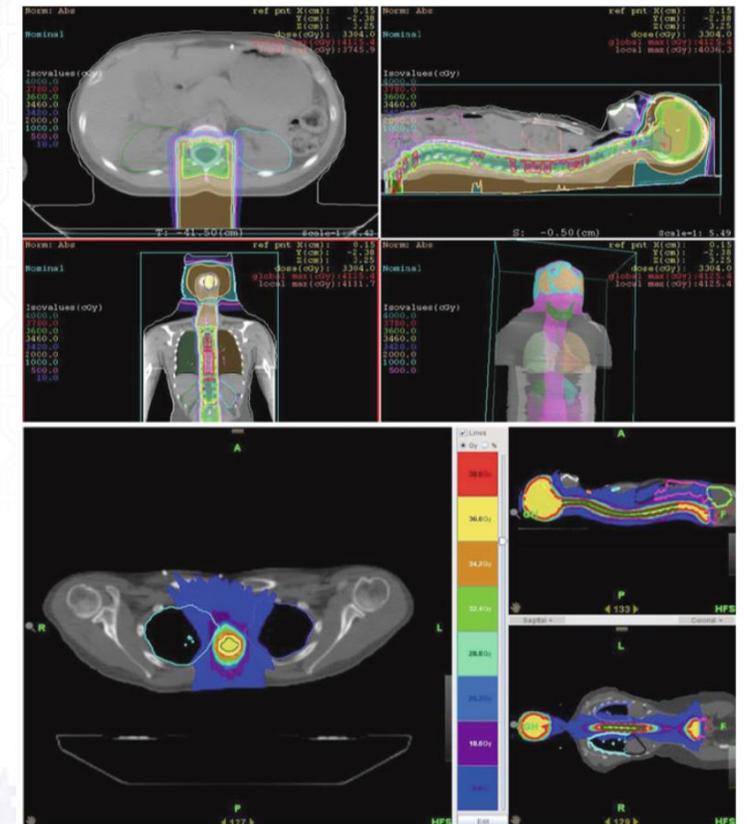


Autor (año)	N	Rx	Tumor	Mediana de seguimiento (años)	Toxicidad tardía
Schoot et al (2015)	31	Fotones	Cabeza y cuello	10,5	77 % (G3-4)
Ducasson et al (2015)	22	Fotones	Neuroblastoma	14	23 % (G3-4)
Perwein et al (2011)	16	Fotones	Neuroblastoma	7,4	50 % (G3-4)
Paulino et al (2000)	17	Fotones	Rabdomios. Cabeza y cuello	20	65 %
Mizumoto et al (2017)	24	Protones	Cabeza y cuello	8,1	20 % (G3-4)
Yock et al (2016)	59	Protones	Meduloblastoma	7	16 % (G3-4)
Ladra et al (2014)	57	Protones	Rabdomiosarcoma	3,9	7 % (G3)
Childs (2012)	10	Protones	Rabdomios. Parameningeo	5	30 %

**Tabla 16.** Toxicidad tardía apreciada en pacientes pediátricos largos supervivientes tratados con radioterapia.

# Conclusiones

1. El tratamiento con protones presenta **ventajas dosimétricas y radiobiológicas** en relación al tratamiento estándar con fotones.
2. Su uso en determinados tumores ha sido **consensuado** por diferentes sociedades médicas y guías de práctica clínica.
3. La **población pediátrica**, los **largos supervivientes** y los tumores con **histologías resistentes** al tratamiento con fotones constituyen los principales subgrupos beneficiarios de este tratamiento en el momento actual.



**Fig. 2.1** The upper four panels show a proton beam therapy treatment plan for craniospinal irradiation. The lower three panels show a tomotherapy plan for craniospinal irradiation. Due to the sharper dose falloff of proton beam therapy relative to photons, the spinal axis is covered by both plans, but the normal tissues and organs that are anterior to the spine receive markedly less dose with the proton beam therapy plan compared with photons (provided by Procure Treatment Centers, Inc. with permission)

# Conclusiones

Se espera que el inicio de esta actividad en nuestro país constituya un punto de partida que facilite el tratamiento al menos en las indicaciones consideradas estándar, para ir incrementándose paulatinamente en los años siguientes.

## FICHA TÉCNICA

**Fecha de inicio**  
2021

**Fecha prevista de fin**  
2025

### Tipo de equipamiento

10 aceleradores de protones para el tratamiento del cáncer, situados en las provincias de A Coruña, Barcelona (2), Bizkaia, Madrid (2), Málaga, Sevilla, Valencia y la isla de Gran Canaria.

**Inversión estimada**  
280 millones de €

## OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE / AGENDA 2030

Impacto directo



## Programa para la implantación de la protonterapia en el sistema público de salud de España

### Área salud

En octubre de 2021, la Fundación Amancio Ortega acordó con el Gobierno de España y varias comunidades autónomas una donación de 280 millones de euros para instalar diez aceleradores de protones en el sistema público de salud.

Especialmente indicada para el tratamiento del cáncer en niños y tumores de difícil acceso, la protonterapia es la tecnología disponible más precisa y más avanzada para luchar contra el cáncer mediante radioterapia. Con la incorporación de estos diez primeros equipos, la sanidad española se situará en el grupo de cabeza entre los países que cuentan con esta tecnología y tendrá la capacidad de tratar cada año a miles de pacientes cerca de su lugar de residencia.

**España: Actualmente 2 unidades de protones en centros privados (Madrid)**

# Radioterapia intraoperatoria

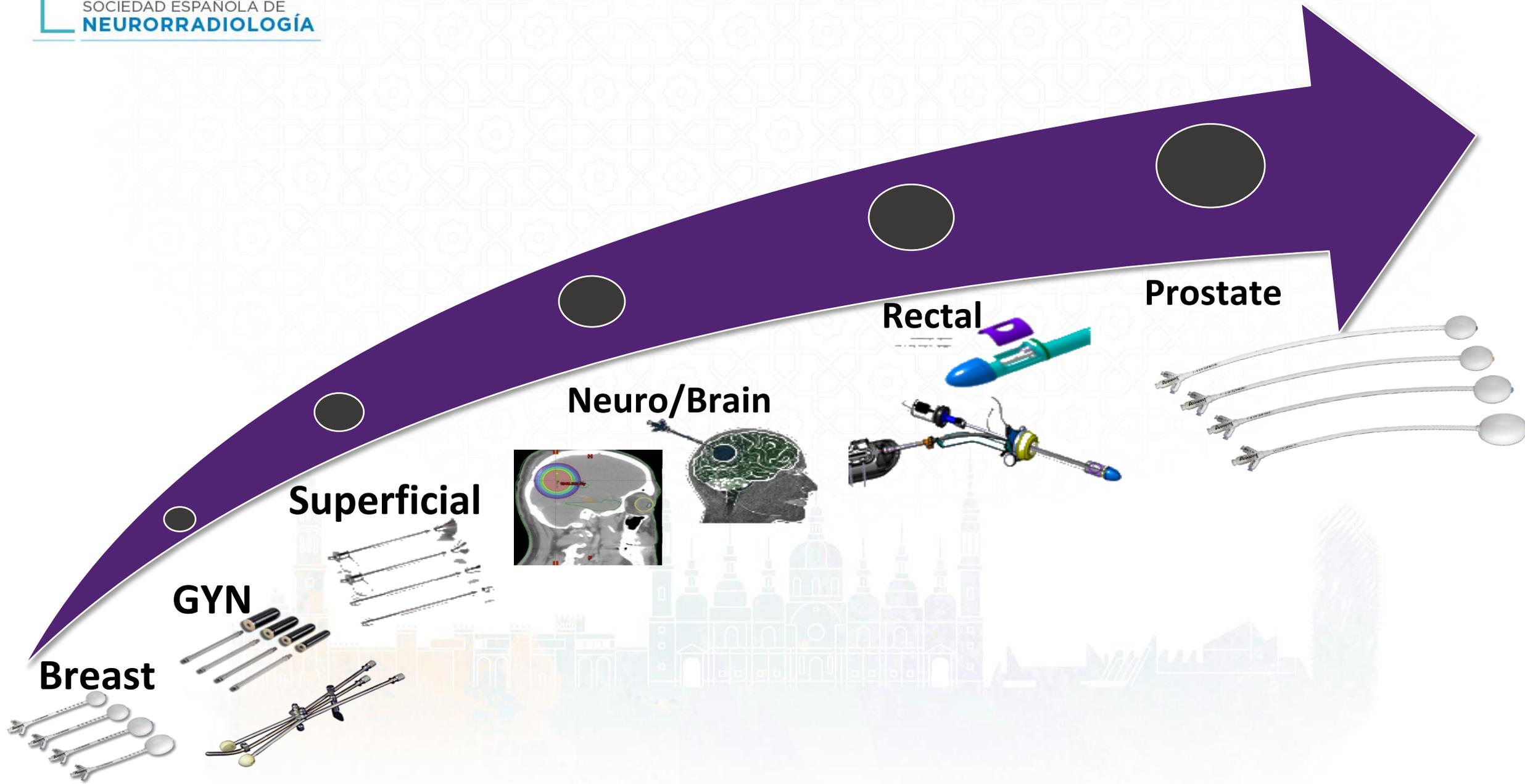
---



## ¿Qué es?

La **radioterapia intraoperatoria** es una técnica especial de radiación altamente selectiva que aprovecha la **cirugía de exéresis** de un tumor para administrar con la mayor precisión clínica posible una **dosis única** y alta de radiación ionizante sobre el **lecho tumoral**.





## En cerebro: 2 escenarios

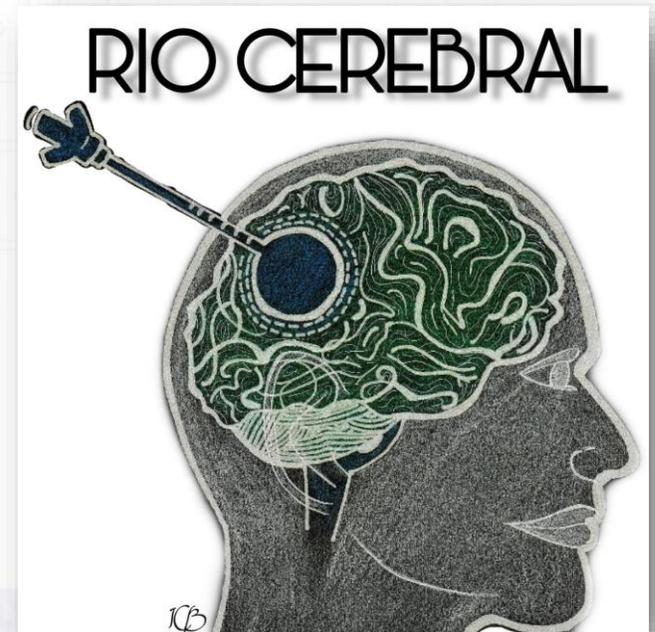
**Glioblastoma:** Cirugía → RT-QT

Recidiva → Cirugía / QT / Reirradiación

- No hay un estándar

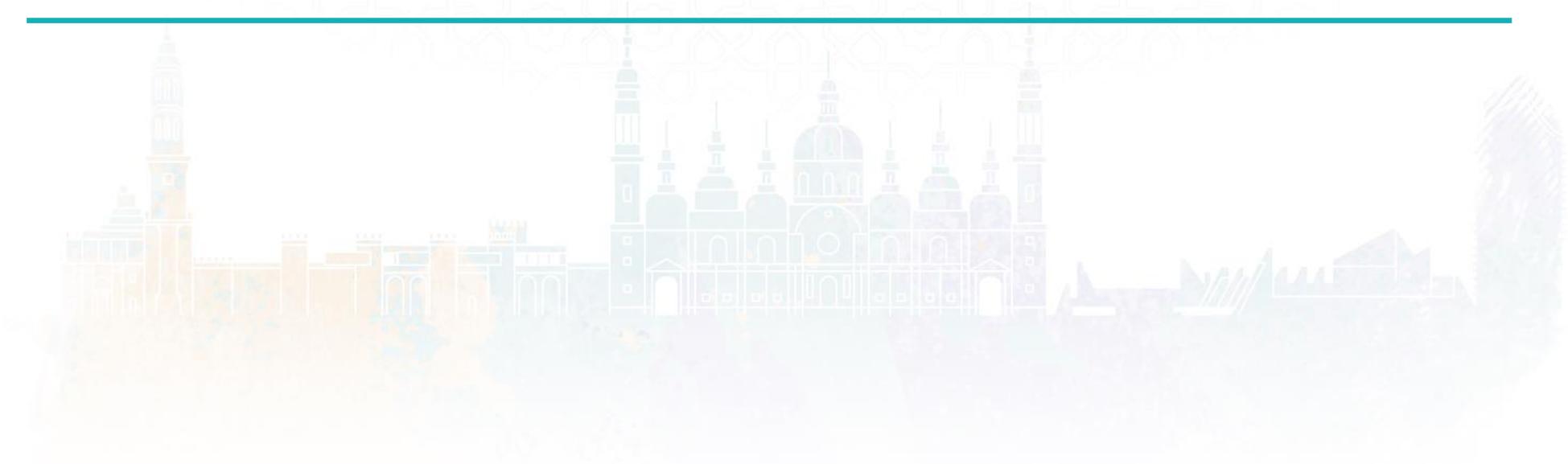
**Metástasis cerebrales:**

- Cirugía + RT
- RT (RC / RET / RTH)



# RIO en glioblastoma

---



# Evidencia

## Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma (INTRAGO): An Open-Label, Dose-Escalation Phase I/II Trial

**BACKGROUND:** The median time to recurrence of glioblastoma (GB) following multimodal treatment is ~7 mo. Nearly all cancers recur locally, suggesting that augmenting local treatments may improve outcomes.

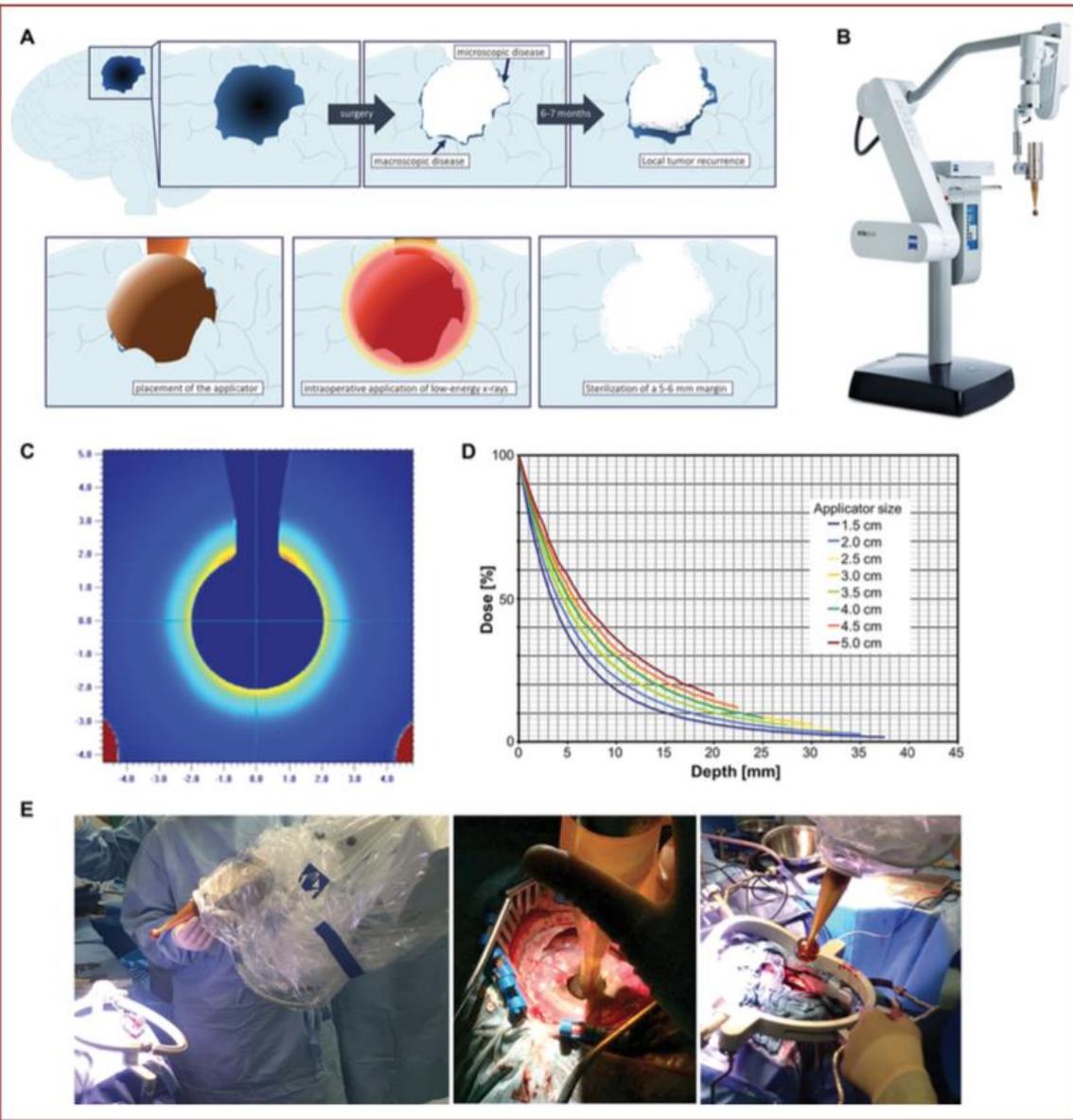
**OBJECTIVE:** To investigate whether intraoperative radiotherapy (IORT) to the resection cavity is safe and effective.

**METHODS:** INTRAGO was a phase I/II trial to evaluate the safety and tolerability of IORT with 20 to 40 Gy of low-energy photons in addition to standard radiochemotherapy (ClinicalTrials.gov ID, NCT02685605). The primary endpoint was safety as per occurrence of dose-limiting toxicities. Secondary endpoints were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). We also performed an exploratory analysis of the local PFS (L-PFS), defined as recurrence within 1 cm of the treated margin.

**RESULTS:** Fifteen patients were treated at 3 dose levels. Of these, 13 underwent incomplete resection, 6 had unresected satellites, and 3 did not receive per-protocol treatment (PPT). The MGMT promoter was unmethylated in 10 patients. The median follow-up was 13.8 mo. The majority of grade 3 to 5 adverse events were deemed unrelated to IORT. Five cases of radionecrosis were observed, 2 were classified as grade 3 events. Other grade 3 events judged related to radiotherapy (external-beam radiotherapy and/or IORT) were wound dehiscence (n = 1), CSF leakage (n = 1), cyst formation (n = 1). No IORT-related deaths occurred. The median PFS was 11.2 mo (95% confidence interval [CI]: 5.4-17.0) for all patients and 11.3 mo (95% CI: 10.9-11.6) for those receiving PPT. The median L-PFS was 14.3 mo (95% CI: 8.4-20.2) for all patients and 17.8 mo (95% CI: 9.7-25.9) for those receiving PPT. The median OS was 16.2 mo (95% CI: 11.1-21.4) for all patients and 17.8 mo (95% CI: 13.9-21.7) for those receiving PPT.

**CONCLUSION:** These data suggest that IORT is associated with manageable toxicity. Considering the limitations of a 15-patient phase I/II trial, further studies aimed at assessing an outcome benefit are warranted.

**KEY WORDS:** Dose escalation trial, Glioblastoma, Glioma, Intraoperative radiotherapy



**TABLE 1. Baseline and clinical characteristics**

Pat. #	Program	Gender	Age [y]	KPS [%]	Satellite EOR Lesion(s)	MGMT promoter	IORT dose [Gy]	Radio-necrosis (Grade)	N of PPT	N of adjuvant cycles	FU [mo]	Vital status	Cause of death	
1	T	F	72	80	IC	yes	M	20	-	No	0	4.5	Deceased	LP
2	T	M	63	60	IC	no	U	20	II <sup>o</sup>	Yes	13	27.9	Alive	
3	T	F	65	90	IC	yes	M	20	-	Yes	14	27.1	Alive	
4	T	M	60	90	IC	no	n/a	20	III <sup>o</sup>	Yes	3	17.8	Deceased	DP
5	T	M	65	50	IC	yes	U	30	I <sup>o</sup>	Yes	6	14.3	Deceased	DP
6	T	F	59	80	CR	yes	U	30	-	Yes	2	13.2	Deceased	DP
7	T	F	68	90	IC	no	U	30	III <sup>o</sup>	Yes	3	11.2	Deceased	unclear (no LP at death)
8	T	F	46	70	IC	yes	U	40	-	Yes	3	15.2	Alive	
9	T	M	73	90	IC	no	U	40	-	No	0	8.6	Deceased	DP
10	T	F	55	80	IC	no	M	40	-	Yes	8	13.8	Alive	
11	T	M	62	70	IC	yes	U	40	I <sup>o</sup>	Yes	5	11.5	Alive	
12	T	F	57	90	IC	no	U	30	-	Yes	3	5.5	Alive	
13	CU	M	61	50	IC	no	U	20	-	No	0	4.5	Deceased	Seizures (no LP at death)
14	CU	M	59	90	CR	no	U	20	-	Yes	14	30.7	Deceased	Sepsis (no LP at death)
15	CU	M	70	90	IC	no	M	20	-	Yes	10	16.2	Deceased	LP
Median [Range]			62 [46-73]	80 [50-90]			25		3	13.8 [4.5-30.7]				

CU, compassionate use program (treatment was compliant with trial protocol); T, on trial; M, male; F, female; EOR, Extent of resection with CR, complete resection and IC, incomplete resection with remaining T1 enhancing lesions in early postoperative MRI scans; MGMT, O6-methylguanine-DNA methyltransferase (M, hypermethylated promoter; U, unmethylated promoter; n/a, not available); IORT, intraoperative radiotherapy (prescribed to the applicator surface); PPT, per-protocol therapy; FU, follow-up; LP, local progression; DP, distant progression.

Go to

## Study Description

### Brief Summary:

INTRAGO II resembles a multicentric, prospective, randomized, 2-arm, open-label clinical phase III trial which tests if the median progression-free survival (PFS) of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) can be improved by the addition of intraoperative radiotherapy (IORT) to standard radiochemotherapy.

<a href="#">Condition or disease</a> ⓘ	<a href="#">Intervention/treatment</a> ⓘ	<a href="#">Phase</a> ⓘ
Glioblastoma	Procedure: Standard surgery Radiation: Intraoperative radiotherapy Radiation: Radiochemotherapy Drug: Temozolomide	Phase 3

Go to

## Study Design

[Study Type](#) ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

[Estimated Enrollment](#) ⓘ : 314 participants

[Allocation](#): Randomized

[Intervention Model](#): Parallel Assignment

[Masking](#): None (Open Label)

[Primary Purpose](#): Treatment

[Official Title](#): A Multicenter Randomized Phase III Trial on **INtraoperative RAdiotherapy** in Newly Diagnosed GliOblastoma Multiforme (INTRAGO II)

[Actual Study Start Date](#) ⓘ : December 9, 2016

[Estimated Primary Completion Date](#) ⓘ : December 2023

[Estimated Study Completion Date](#) ⓘ : March 2024

## Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: an international pooled analysis

Gustavo R. Sarria<sup>a</sup>, Elena Sperk<sup>a,1</sup>, Xiaodi Han<sup>b,c,d</sup>, Gustavo J. Sarria<sup>e,f</sup>, Frederik Wenz<sup>a,g</sup>, Stefanie Brehmer<sup>h</sup>, Bing Fu<sup>c</sup>, Siming Min<sup>c</sup>, Hongjun Zhang<sup>c</sup>, Shusen Qin<sup>c</sup>, Xiaoguang Qiu<sup>i</sup>, Daniel Hänggi<sup>h</sup>, Yasser Abo-Madyan<sup>a</sup>, David Martinez<sup>e</sup>, Carla Cabrera<sup>f</sup>, Frank A. Giordano<sup>a,\*</sup>

**Purpose:** To report the results of the first international pooled analysis of patients with glioblastoma treated with intraoperative radiotherapy (IORT) in addition to standard of care therapy.

**Methods:** Data from 51 patients treated at five centers in Germany, China and Peru were analyzed. All patients underwent tumor resection followed by a **single application of IORT (10–40 Gy, prescribed to the applicator surface) with low-energy X-rays.** Thereafter, **standard adjuvant radiochemotherapy and maintenance chemotherapy were applied.** Factors of interest were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), local PFS (L-PFS; defined as appearance of new lesions  $\leq 1$  cm to the cavity border) and distant PFS (D-PFS; lesions  $>1$  cm). The same endpoints were estimated at 1-, 2- and 3-years using the Kaplan-Meier method. Additionally, rates and severity (as per Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0) of radionecrosis (RN) were analyzed.

**Results:** The median age was 55 years (range: 16–75) and the median Karnofsky Performance Status was 80 (20–100). At a median follow-up of 18.0 months (2–42.4), the median OS, PFS, L-PFS and D-PFS were 18.0 months (95% CI: 14.7–21.3), 11.4 months (95%CI: 7.58–15.22), 16 months (95%CI: 10.21–21.8) and 30.0 months (95%CI: 18.59 – 41.41), respectively. The estimated 1-, 2- and 3-year OS, PFS, L-PFS and D-PFS were 79.5%, 38.7% and 25.6%; 46.2%, 29.4%, and 5.9%; 60.9, 37.9%, and 12.6%; and 76.7%, 65.0%, and 39.0% respectively. **First progression occurred locally in only 35.3% of cases. Grade 1 RN was detected in 7.8% and grade 3 in 17.6% of the patients. No grade 4 toxicity was reported and no treatment-related deaths occurred.**

**Conclusion:** Compared to historical data, this pooled analysis suggests improved efficacy and safety of IORT with low-energy X-rays for newly diagnosed glioblastoma. Prospective data is warranted to confirm these findings.

**A Phase II Study of Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Maximal Safe Neurosurgical Resection, Intra-Operative Radiation Therapy (IORT) Using the Xoft<sup>®</sup> Axxent<sup>®</sup> Electronic Brachytherapy System (GLIOX) and post-radiation adjuvant Bevacizumab**

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glioblastoma</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedure: Standard surgery</li> <li>• Radiation: Intraoperative radiotherapy</li> <li>• Radiation: Radiochemotherapy</li> <li>• Drug: Temozolomide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barrow Neurological Institute (SJHMC) Phoenix, Arizona, United States</li> <li>• Stritch School of Medicine Loyola University Maywood, Illinois, United States</li> <li>• Long Island Jewish Medical Center, North Shore University Hospital Lake Success, New York, United States</li> <li>• (and 16 more...)</li> </ul>
2	<input type="checkbox"/>	Completed	<a href="#">INTRAGO-Intraoperative Radiotherapy for Glioblastoma - a Phase I/II Study</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glioblastoma</b> Multiforme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiation: Intraoperative Radiotherapy (Applicator Surface Dose: 20-40 Gy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Universitätsmedizin Mannheim, University of Heidelberg Mannheim, Germany</li> </ul>
3	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">Recurrent GBM With Maximal Neurosurgical Removal and Treatment With IORT</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glioblastoma</b></li> <li>• GBM</li> <li>• Recurrent GBM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiation: Intra-operative Radiation Therapy - IORT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Southeastern Spine Neurosurgery Chattanooga, Tennessee, United States</li> </ul>
4	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">Recurrent GBM Treated With Neurosurgical Resection and IORT Using the Xofigo Axxent eBx System and Bevacizumab</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glioblastoma</b></li> <li>• Recurrent <b>Glioblastoma</b></li> <li>• GBM</li> <li>• Recurrent GBM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiation: Radiation: Intra-operative Radiation Therapy - IORT</li> <li>• Drug: Bevacizumab</li> <li>• Drug: Avastin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Providence Saint John's Health Center Santa Monica, California, United States</li> </ul>

# RIO en metástasis cerebrales

---



**Las metástasis cerebrales son hasta 10 veces más frecuentes que los tumores primarios del sistema nervioso central.**

Localización de tumor primario	MSKCC 1994 N=210	Nussbaum 1996 N=729	Counsell 1996 N=214	Lagerwaard 1999 N=1292	Stark 2011 N=309	Fabi 2011 N=290
Pulmón	41%	39%	53%	56%	50%	-
*No microcítico	35%	24%	-	-	42%	44%
*Microcítico	6%	15%	-	-	8%	-
Mama	19%	17%	13%	16%	15%	30%
Melanoma	10%	11%	8%	-	7%	6%
Renal	3%	6%	2%	4%	-	-
Gastrointestinal	7%	6%	-	-	-	9%
*Colorrectal	4%	-	3%	14%	8%	-
Origen desconocido	2%	5%	14%	8%	-	-

70-75%

**Tabla 1.** Porcentaje de metástasis cerebrales por localización tumoral. Tomado de Nayak, 2012.

# Escalas pronósticas según tumor primario

## DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment)

Prognostic factor	GPA scoring criteria		
	0	0.5	1.0
Age (year)	≥70	<70	-
KPS	≤70	80	90-100
ECM	Present	-	Absent
No. of BM	>4	1-4	-
Gene status	<i>EGFR</i> neg/unk and <i>ALK</i> neg/unk	-	<i>EGFR</i> pos or <i>ALK</i> pos
Median survival (months) by GPA score	Adenocarcinoma: 0-1.0=6.9; 1.5-2.0=13.7; 2.5-3.0=26.5; 3.5-4.0=46.8 Non-adenocarcinoma: 0-1.0= 5.3; 1.5-2.0=9.8; 2.5-3.0= 12.8		
Abbreviations: KPS Karnofsky performance score, <i>ECM</i> extracranial metastases. <i>BM</i> brain metastases, <i>neg/unk</i> negative or unknown, pos positive.			

Tabla 5. Cáncer de pulmón no microcítico (Lung-molGPA). Chang, 2018.

Prognostic factor	GPA scoring criteria				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
KPS	≤50	60	70-80	90-100	-
Subtype <sup>2</sup>	Basal	-	LumA	HER2	LumB
Age (years)	≥60	<60	-	-	-
Median survival (months) by GPA score	0-1.0=3.4; 1.5-2.0=7.7; 2.5-3.0=15.1; 4.5-4.0=25.3				
Abbreviations: KPS Karnofsky performance score, <i>ECM</i> extracranial metastases. <i>BM</i> brain metastases, <i>neg/unk</i> negative or unknown, pos positive.					
Tabla 6. Cáncer de mama (DS-GPA). Chang, 2019.					

**Metástasis única quirúrgicamente abordable**

**Tumor primario controlado**

**Pronóstico favorable**



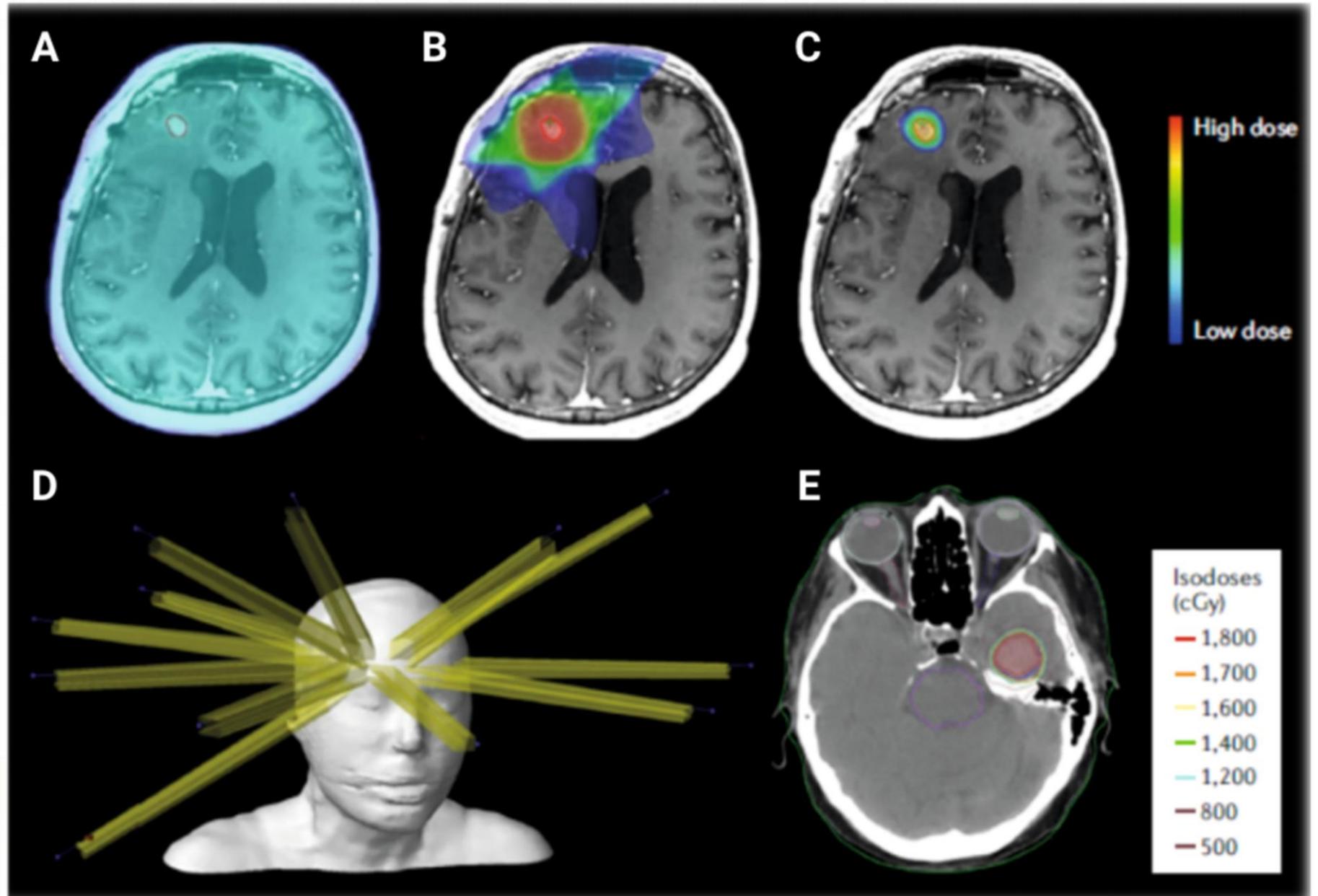
**Cirugía**

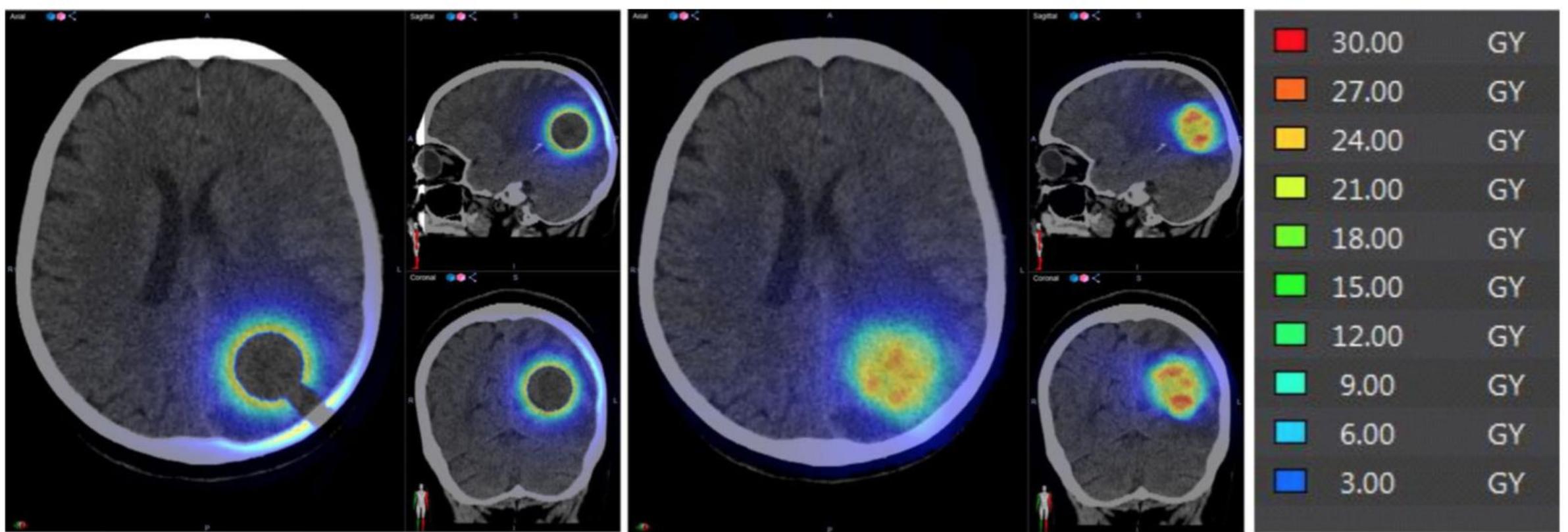


**Mejorar control local**

**RT (RC / RET / RTH)**

Preservar  
función  
neurocognitiva





Elimina **retraso de inicio** de tratamiento adyuvante

**Mejor delimitación** de nuestro volumen blanco (no hay pérdida geográfica del lecho quirúrgico)

Cirugía y RT en mismo **procedimiento**

Dosis: **10 – 30 Gy**

# Intraoperative radiotherapy (IORT) for surgically resected brain metastases: outcome analysis of an international cooperative study

## Evidencia

Se recopilaron datos **retrospectivos** de los pacientes tratados con IORT inmediatamente después de la resección quirúrgica de las MC en tres instituciones.

Todos los pacientes fueron tratados con un acelerador lineal portátil de 50 kV utilizando aplicadores esféricos de 1,5 a 4,0 cm.

Se analizó:

- ✧ Control local (lecho quirúrgico) (LC)
- ✧ Control cerebro restante. (DBC)
- ✧ Incidencia de radionecrosis (RN)
- ✧ Supervivencia global (SG)

Se excluyen MC en fosa posterior (cercanía a tronco cerebral)

# **Intraoperative radiotherapy (IORT) for surgically resected brain metastases: outcome analysis of an international cooperative study**

## **Evidencia**

**54 pacientes con IORT. Mediana de edad: 64 años.**

**El diagnóstico primario más común fue el cáncer de pulmón de células no pequeñas (40%)**

**Ubicación más común en el lóbulo frontal (38%).**

**Mediana dosis administrada: 30 Gy.**

**La mediana de seguimiento fue de 7,2 meses.**

**CL: 88%; DBC 58% y SG a 1 año 73%.**

**Se identificó diseminación leptomeningea en 2 pacientes (3%) y RN en 4 pacientes (7%).**

## Study Description

Go to

### Brief Summary:

**INTRAMET** examines prospectively the effectiveness of an intraoperative radiotherapy immediate after the surgical resection of brain metastases. Patients won't receive further radiation therapy of the intraoperatively treated lesion.

<u>Condition or disease</u> ⓘ	<u>Intervention/treatment</u> ⓘ	<u>Phase</u> ⓘ
Brain Metastases	Radiation: Intraoperative Radiotherapy	Not Applicable

### Detailed Description:

Brain metastases occur in up to 40% of all patients diagnosed with systemic cancer. Without adjuvant radiotherapy after resection of space occupying lesions local recurrence rates are high. That is why guidelines recommend a cavity boosting with x-rays. External beam radiotherapy can lower the risk of local recurrence but means longer hospitalization, prolongs the time to systemic salvage therapies and bears risks of radionecrosis and leucoencephalopathy with neurological and cognitive decline. A solution for this problem could be onetime intraoperative radiotherapy (IORT) with soft x-rays to sterilize the resection cavity, which may provide both: freedom from local recurrence fast track salvage therapy initiation.

INTRAMET is a single institution, open-label, prospective, phase 2 feasibility study for intraoperative radiotherapy immediately following resection of brain metastases. 50 adult patients with resectable not dural brain metastases should be treated in surgery after tumor resection with IORT with 20-30Gy prescribed to the margin of the resection cavity. The highest dose tolerable to surrounding risk structures (N. opticus, brainstem) should be used.

With this method, the investigators hope to show similar local control rates to postoperative external beam radiotherapy in line with guideline recommendations with less patient hospitalization and faster start of rescue therapies which could lead to a favorable overall outcome and less cognitive side effects.

**Sponsor:**

Parc de Salut Mar

**Information provided by (Responsible Party):**

Parc de Salut Mar

[Study Details](#)

[Tabular View](#)

[No Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

## Study Description

Go to

### Brief Summary:

Intraoperative radiotherapy (IORT) is a new alternative for local radiotherapy with the advantages of dose escalation, reduced overall treatment time, and enhanced patient convenience, however the degree of efficacy is unknown, as well as and which is the most efficient dose.

The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of IORT in patients with surgical excision of brain metastases at a dose of 20 Gy is at least as effective and safe as other forms of radiation therapy in patients with resection of brain metastases.

<a href="#">Condition or disease</a> ⓘ	<a href="#">Intervention/treatment</a> ⓘ	<a href="#">Phase</a> ⓘ
Brain Metastases	Radiation: Intraoperative radiotherapy	Not Applicable

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">Intraoperative Radiotherapy in Patients With Brain Metastases</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brain Metastases</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation: Intraoperative radiotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palmira Foro Arnalot Barcelona, Spain</li> </ul>
2	<input type="checkbox"/>	Active, not recruiting	<a href="#">Focal Intraoperative Radiotherapy of Brain Metastases</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brain Metastases, Adult</li> <li>Central Nervous System Metastases</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation: Intraoperative Radiotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AC Camargo Cancer Center São Paulo, SP, Brazil</li> </ul>
3	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">Intraoperative Radiotherapy After the Resection of Brain Metastases</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brain Metastases</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation: Intraoperative Radiotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Universitätsmedizin Mannheim Mannheim, Germany</li> </ul>
4	<input type="checkbox"/>	Terminated	<a href="#">Study of Intraoperative Radiotherapy for Patients With Large Brain Metastases Treated With Neurosurgical Resection</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brain Metastases</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Device: intraoperative radiotherapy (IORT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>University of Louisville, James Graham Brown Cancer Center Louisville, Kentucky, United States</li> </ul>
5	<input type="checkbox"/>	Completed	<a href="#">INTRAGO-Intraoperative Radiotherapy for Glioblastoma - a Phase I/II Study</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glioblastoma Multiforme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation: Intraoperative Radiotherapy (Applicator Surface Dose: 20-40 Gy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Universitätsmedizin Mannheim, University of Heidelberg Mannheim, Germany</li> </ul>
6	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">IORT After Surgical Resection of Brain Metastases</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brain Neoplasms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation: Intraoperative Radiotherapy (IORT)</li> <li>Procedure: Brain surgery</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Catalan Institute of Oncology Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain</li> </ul>

# Conclusión

La RIO es un tratamiento **seguro** y **eficaz** para administrar dosis de radiación relativamente altas a la cavidad de resección de las metástasis cerebrales extirpadas quirúrgicamente.

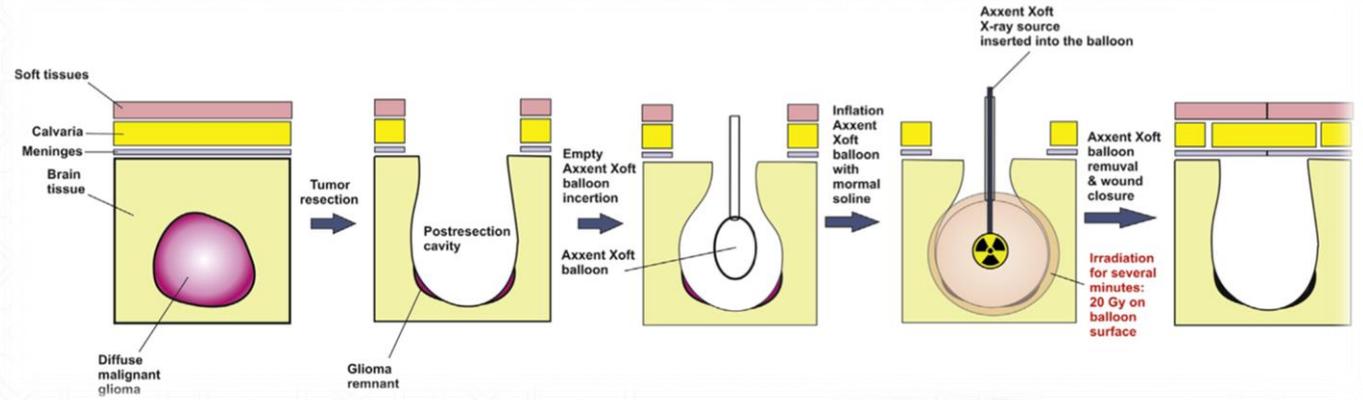
La **alta tasa de control local** a un año y la **baja incidencia de complicaciones (RN)** son equivalentes o superan las técnicas estándar actuales.

Se necesitarán estudios futuros para evaluar el valor que dicho tratamiento aporta a los pacientes con metástasis cerebrales indicadas quirúrgicamente.

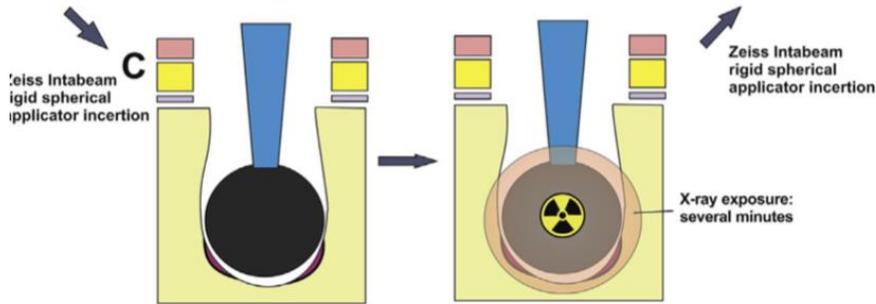
# En Aragón

---





# 4 RIO cerebrales



# Caso clínico

Mujer de 69 años.

Marzo 2017: CDI de MI HER2+ tratada mediante QT (FEC-90 + Trasu/Pertu neoadyuvante + CC + LA + RT glandular y axilo-sc 50Gy + Trastuzumab adyuvante. Fin en enero 2018.

Sept 2018: recidiva supraclavicular e infraclavicular izda, inicia TDM-1 con RC.

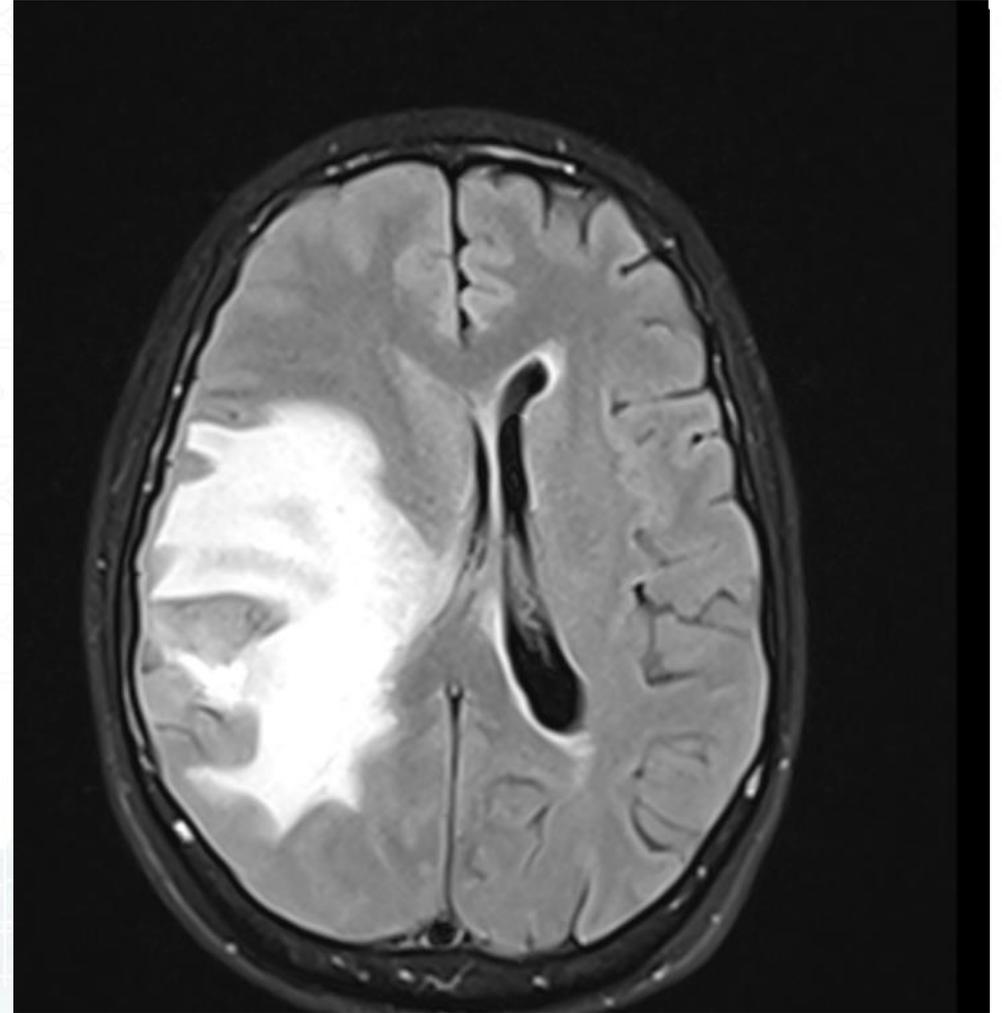
Octubre 2020: nueva recidiva infraclavicular por lo que recibe RT 40.05Gy. Fin diciembre 2020.

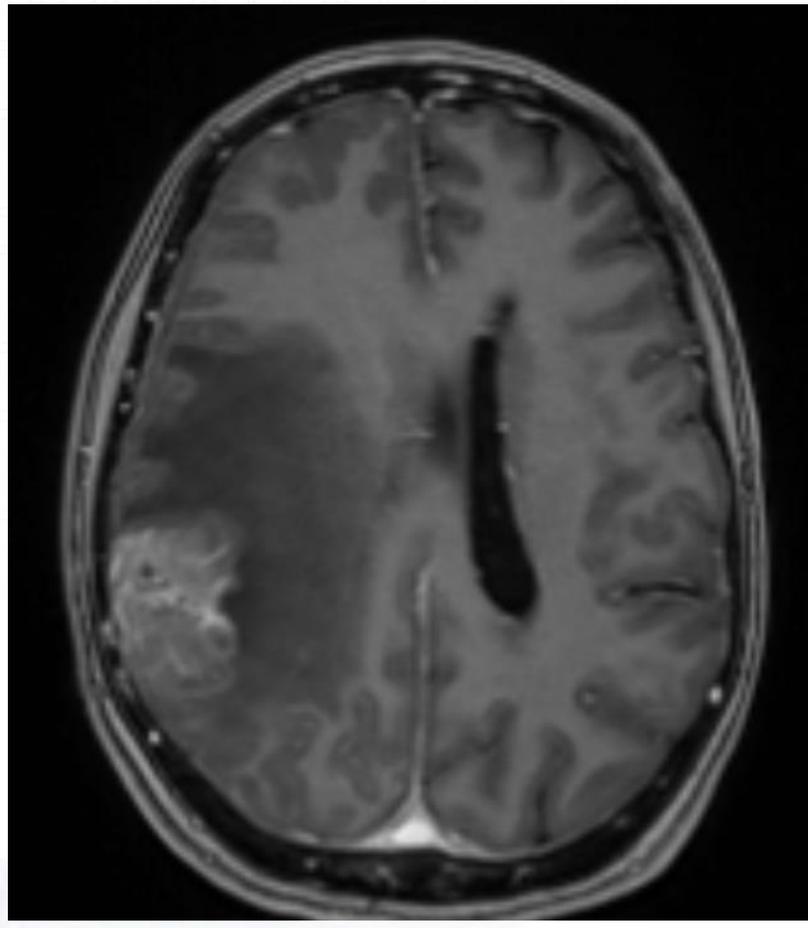
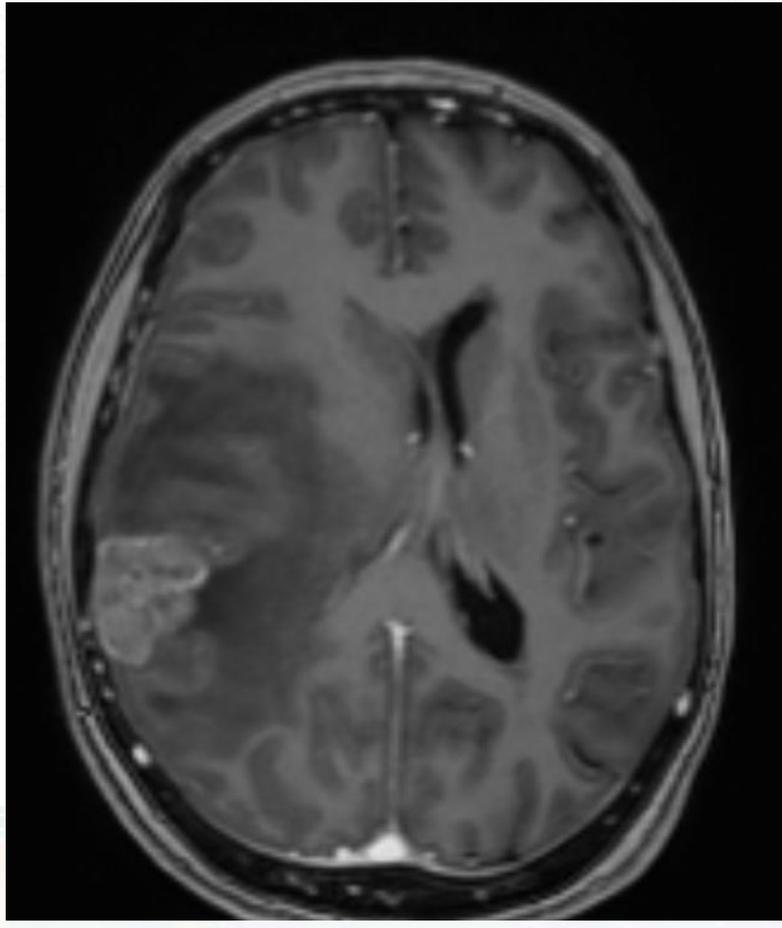
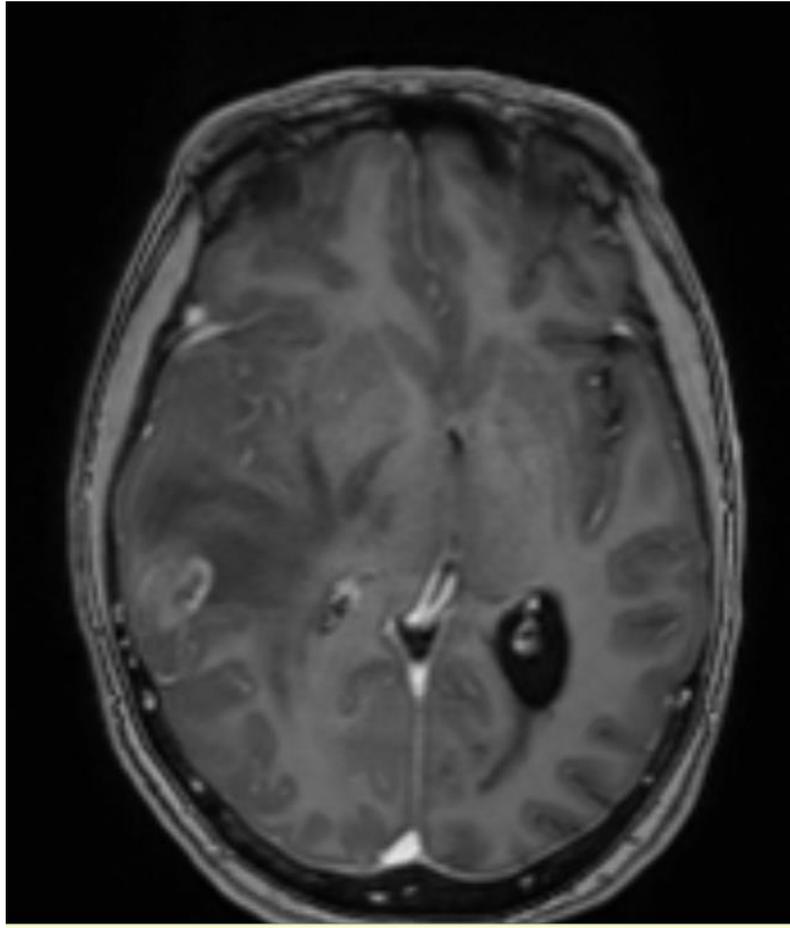
Febrero 2021: masa infraclavicular de 5cm (zona tratada) con afectación de músculo pectoral y extensión a espacio retropectoral, se decide continuar con TDM-1.

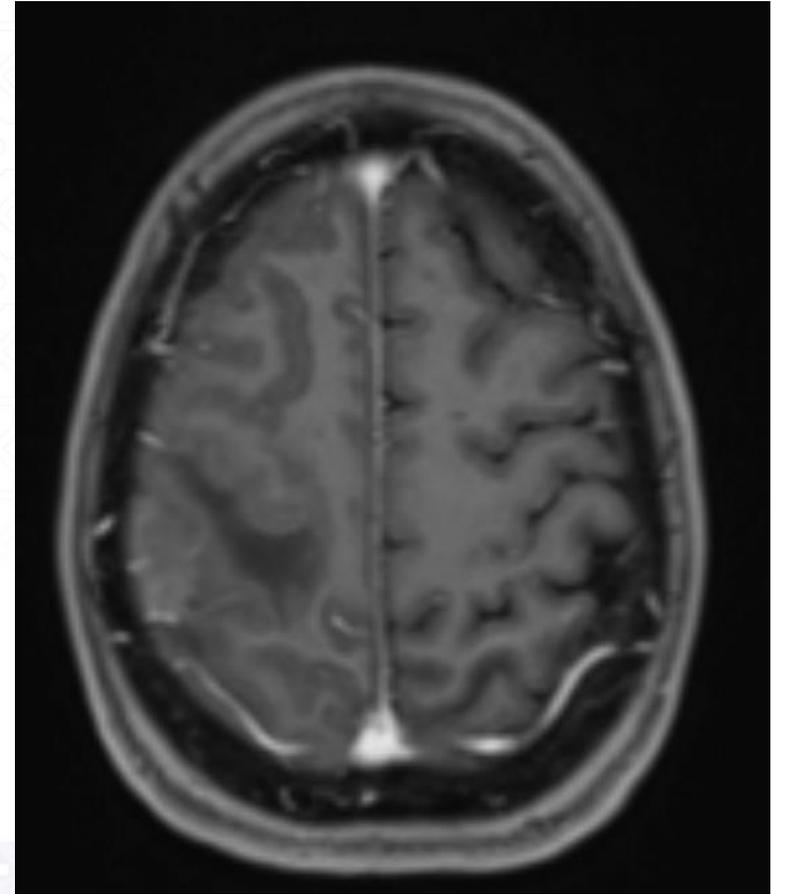
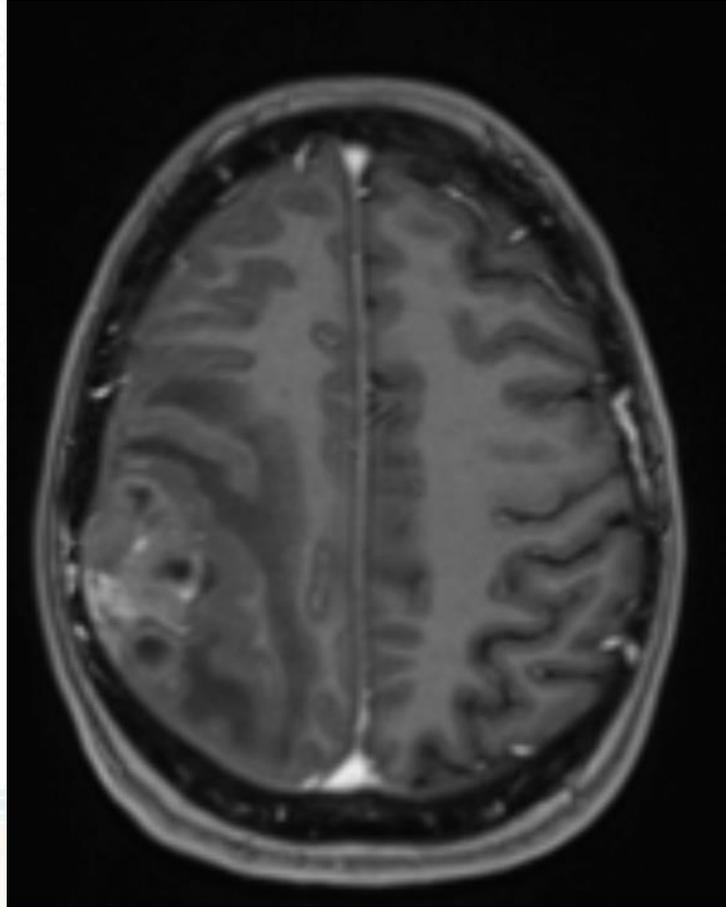
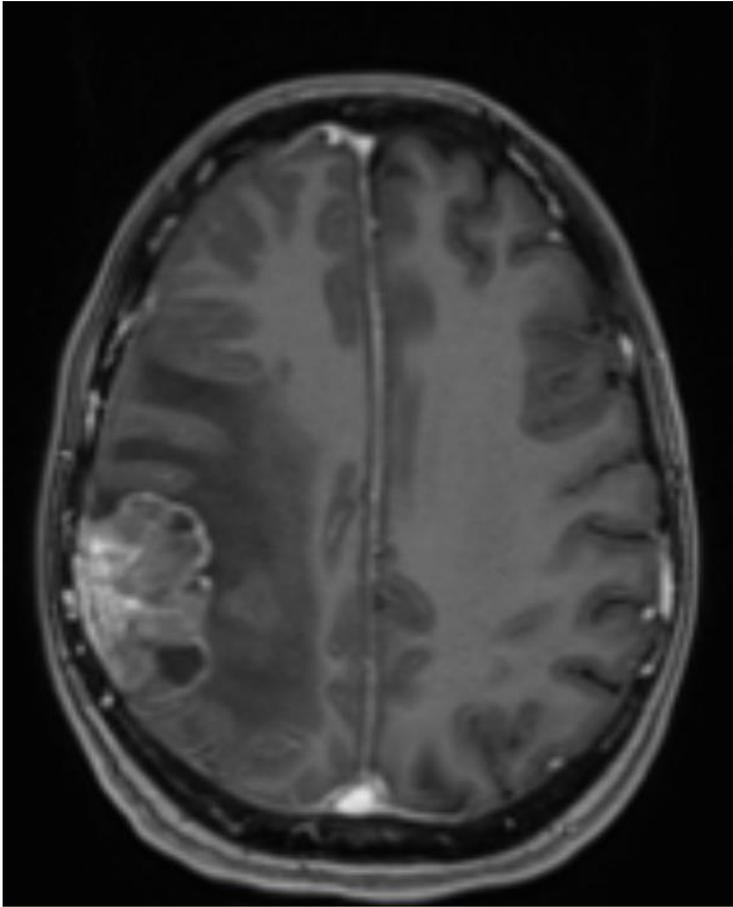
Noviembre 2021: Recaída cerebral única + enfermedad infraclavicular estable

Marzo 2022: Ha iniciado tratamiento con **trastuzumab deruxtecan**.

RMN al diagnóstico (Nov/21):  
**Voluminosa masa** intra-axial de localización parietal derecha de asiento cortical con unas medidas aproximadas de **47 x 42 x 28 mm**. Presenta pequeñas lesiones quísticas en su interior y componente hemorrágico. Importantísimo **edema vasogénico** en hemisferio derecho con importante **efecto de masa** sobre ventrículo lateral, mesencéfalo y de la línea media con un desplazamiento de la misma de aproximadamente 9 mm.





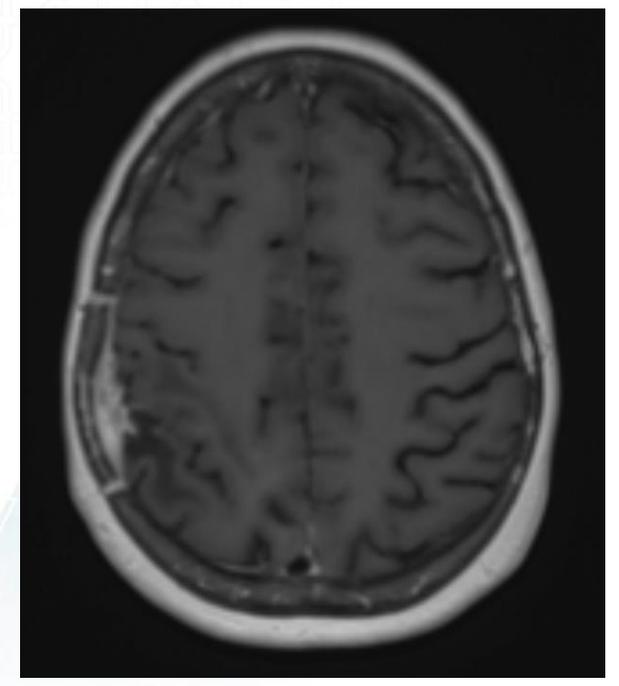
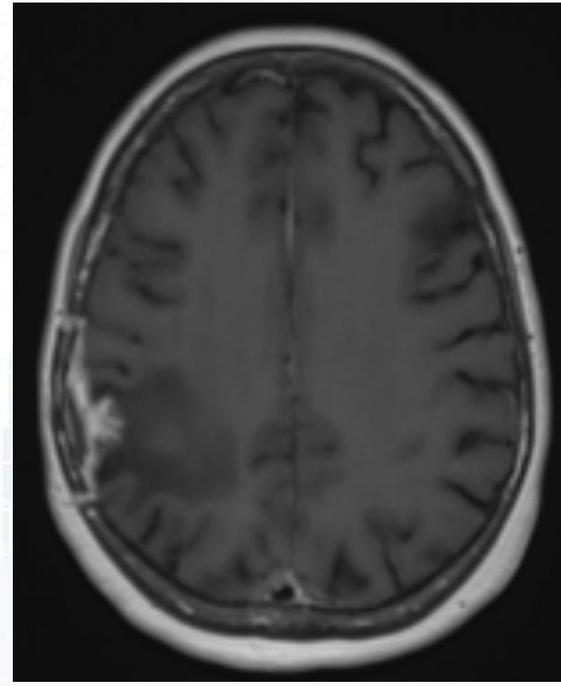
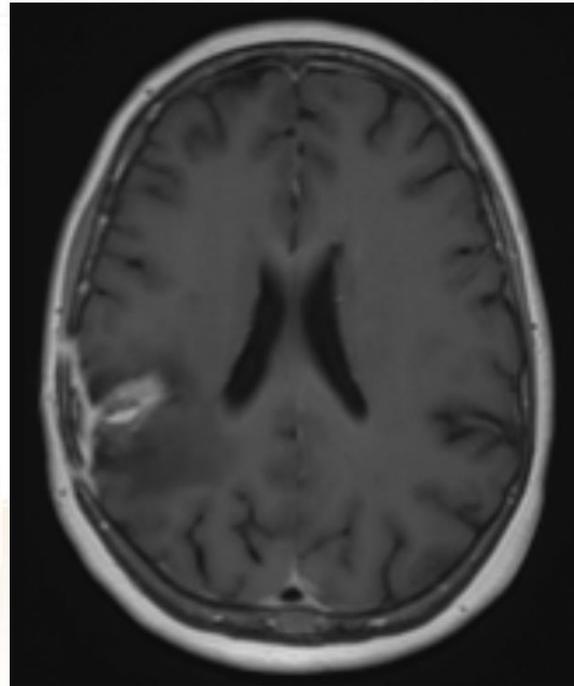
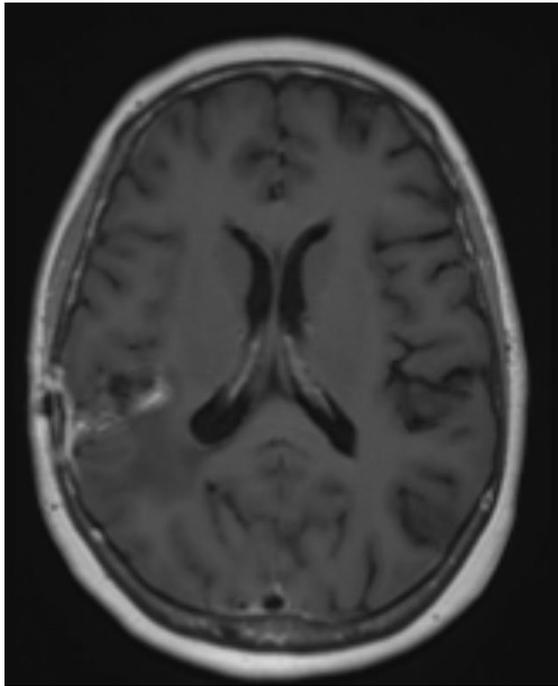


# Cirugía + RIO 2/12/21



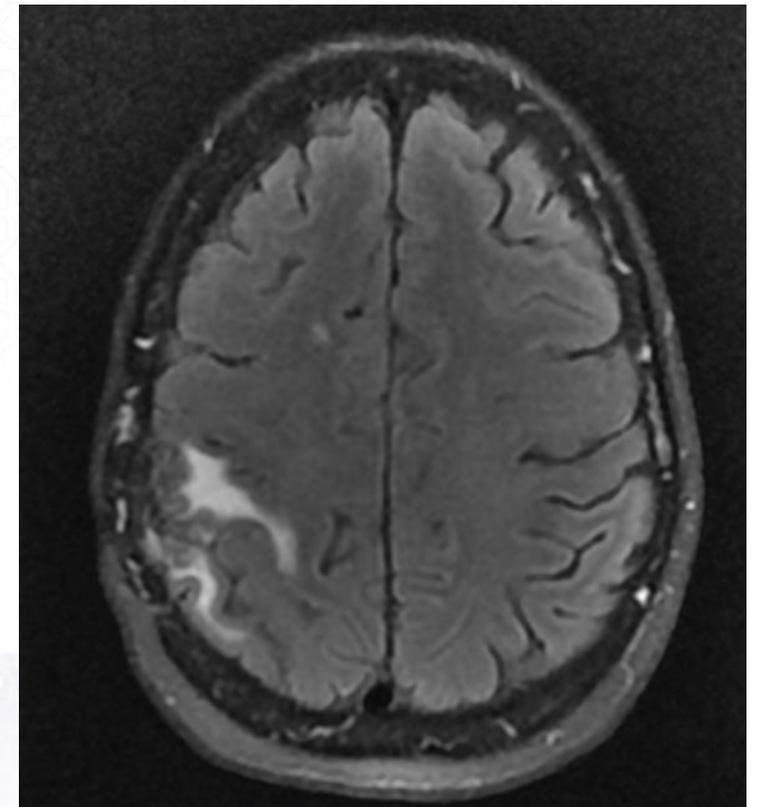
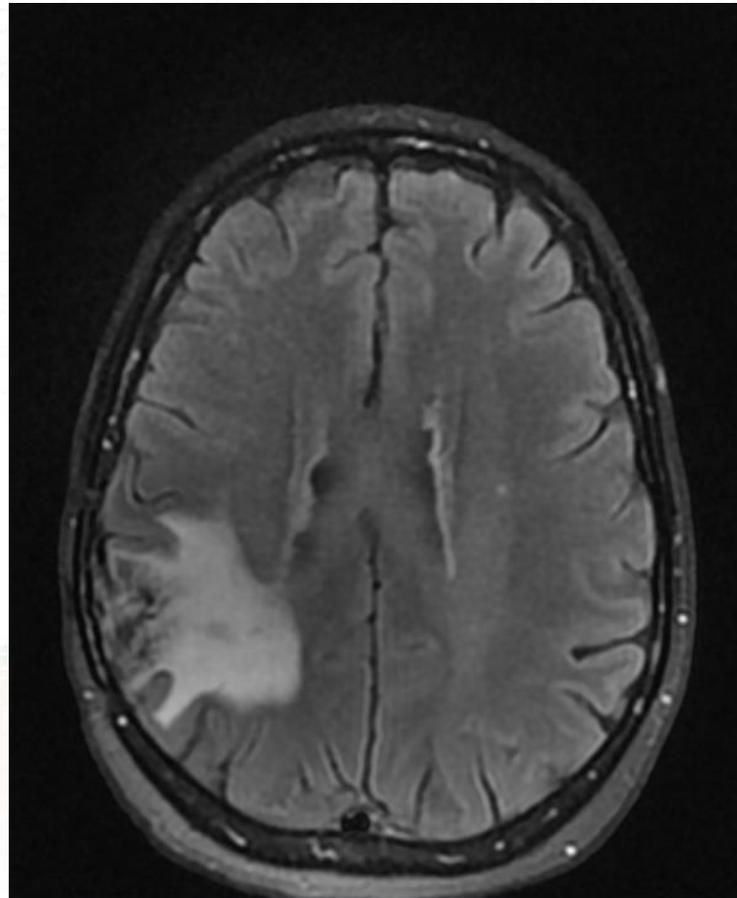
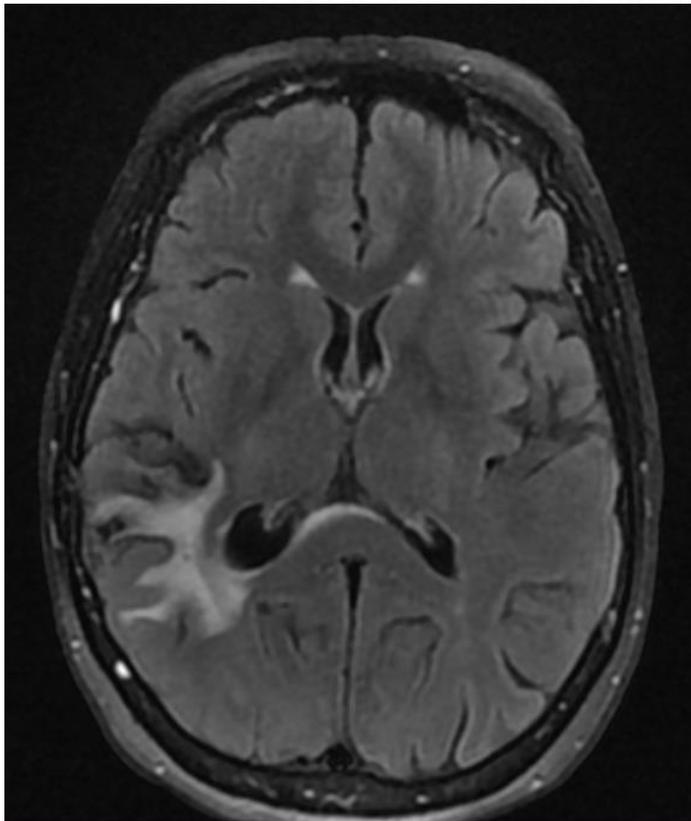
RMN 3 meses post-RIO (4/3/23):

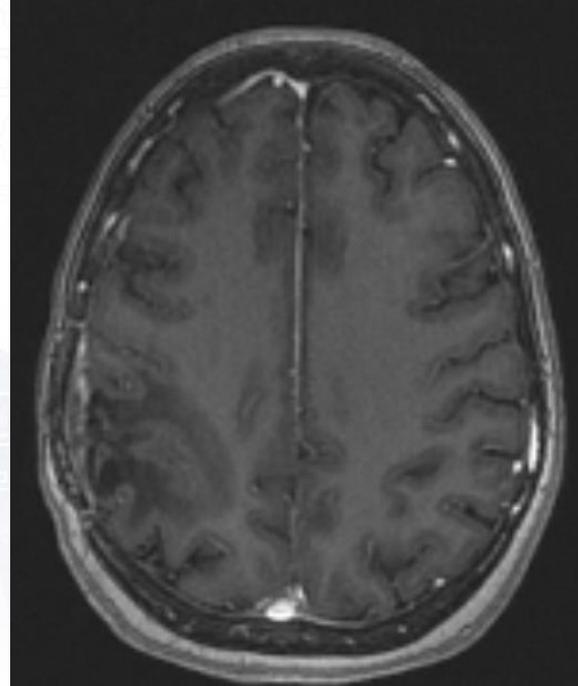
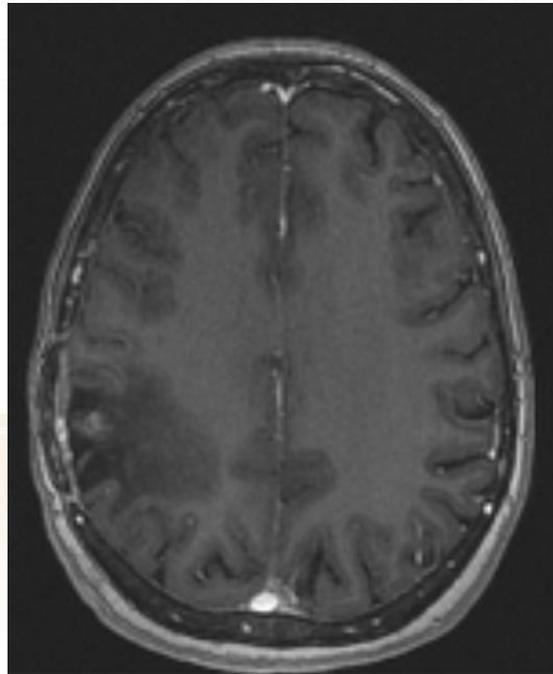
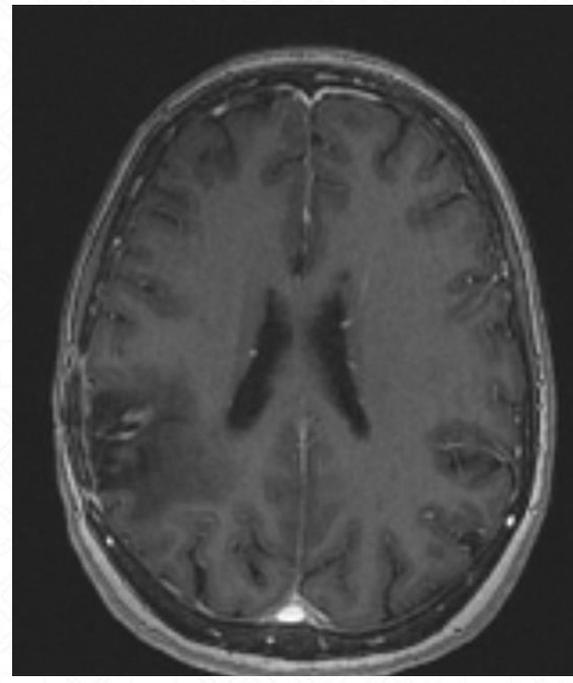
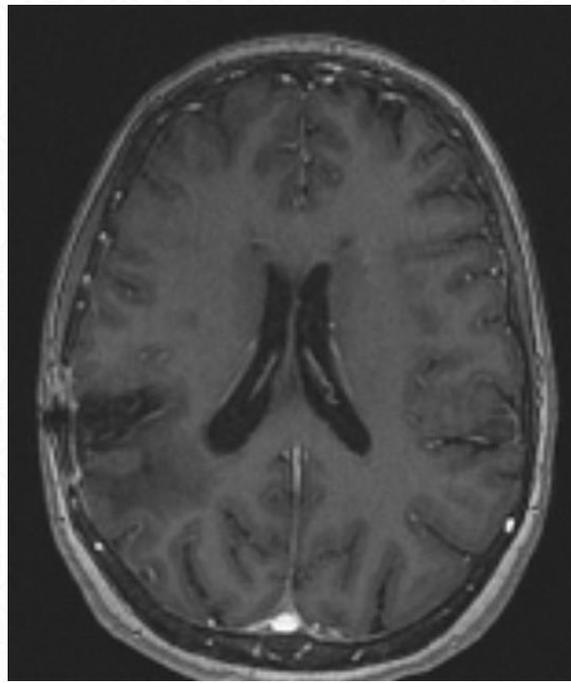
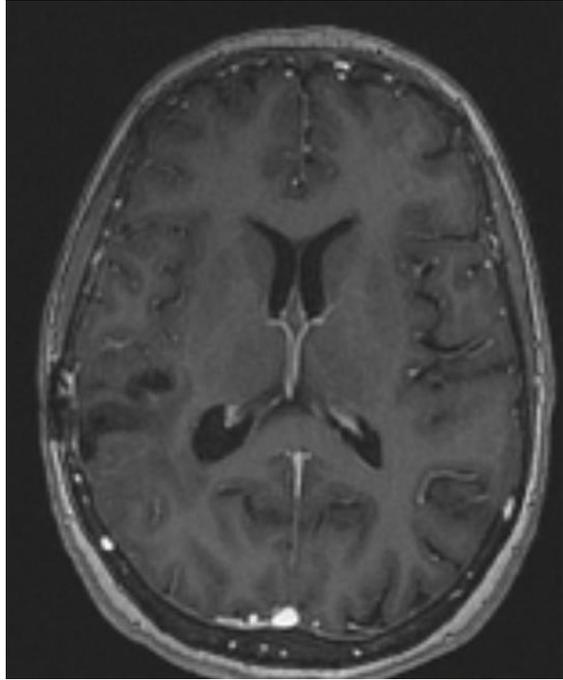
**Cambios postquirúrgicos** en la región parietal derecha, con siderosis en el lecho quirúrgico y persistencia del edema, de menor tamaño en el estudio previo. No se observan nuevas lesiones que sugieran metástasis.



RMN 9 meses post-RIO (5/8/23):

Cambios postquirúrgicos en la región parietal derecha sin signos de recidiva de la metástasis.





# Reflexiones ...

**La RIO cerebral:**

**Metástasis cerebrales únicas**

**Glioblastoma recurrente (reirradiación)**

**Elaborar protocolo con todo el equipo multidisciplinar ...  
neurorradiólogo es fundamental**



# Importantísimo: seguimiento por imagen

## RMN cerebral



**Tabla 4. Resumen de los criterios RANO**

<b>Criterio</b>	<b>RC</b>	<b>RP</b>	<b>EE</b>	<b>PE</b>
<b>Lesiones captantes en T1</b>	No hay	↓ ≥ 50%	↓ < 50% pero ↑ < 25%	↑ ≥ 25%
<b>Lesiones en T2/FLAIR</b>	Estables o ↓	Estables o ↓	Estables o ↓	↑
<b>Lesiones nuevas</b>	No hay	No hay	No hay	Están presentes
<b>Corticoides</b>	No	Estables o ↓	Estables o ↓	No Aplicable
<b>Situación clínica</b>	Estable o ↑	Estable o ↑	Estable o ↑	↓
<b>Condiciones para la respuesta</b>	Todas	Todas	Todas	Alguna

# Take home message

**Objetivo RT: Dosis más altas al tumor con la mayor protección a los tejidos sanos**

**Gran avance tecnológico en radioterapia**

**Más precisos → Menos tóxicos**

**Trabajo en equipos multidisciplinares**

**Innovar → Avanzar → Mejorar**

# Muchas gracias

