

# Radiochirurgia stereotassica intracranica Problematiche del follow up



Paolo Cavazzani  
SSC di Radiochirurgia stereotassica  
E.O. Ospedali Galliera - Genova



## Premessa

- Il miglioramento delle terapie sistemiche e locoregionali ha portato ad un aumento delle risposte in sede del tumore primitivo con sempre più frequente evidenza clinica di metastasi cerebrali
- La diffusione dei trattamenti RCH, associata alle terapie sistemiche, ha portato ad un aumento del controllo locale ed in certi casi della sopravvivenza, con più frequente evidenza anche di effetti collaterali quali la radionecrosi

# Radiochirurgia e metastasi

- Buon controllo locale
- Palliazione dei sintomi neurologici
- A fronte di bassa percentuale di complicanze, soprattutto maggiori (Alexander EIII, 1995; Aoyama H, 2006; Breneman JC, 1997; Joseph J, 1996; Lavine SD 1999; Lutterbach J, 2003; Majhail NS, 2001; Metha MP, 1992; Muacevic A, 2003,2004; Rutigliano MJ, 1995; Varlotto JM, 2003)
- Diminuzione della mortalità per cause neurologiche (Andrews DW, Lancet 2004; Auchter RM, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; Kondziolka D, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999)

## Considerazioni

- Le potenziali conseguenze legate ad una dose generalmente elevata ed in frazione unica sono limitate dalle dimensioni contenute delle lesioni trattate, dal ripido gradiente di dose e dalla precisione nella localizzazione del target
- La tossicità successiva ai trattamenti radiochirurgici encefalici è relativamente bassa  
(Flickinger JC, 1992; Ganz JC, 1996; Inoue HK, 2005; Iwai Y, 2003, 2004; Kondziolka D 1998, 1999; Lunsford LD, 2005; Nicolato A, 1996; Pendl G, 1997; Gerosa M, 2002; Pollock BE 2003, 2005; Varlotto JM, 2003)
- Complicanza più significativa è la radionecrosi descritta nel 2-24% (a seconda dei criteri usati per definirla)  
(Flickinger JC, 1992; Chin LS, 2001; Petrovich Z. 2002; Lutterbach J, 2003; Aoyama H, 2006; Minniti G, 2011; Chao ST, 2013)
- Più frequenti le alterazioni neuroradiologiche, fino a 46% (Curran WJ, 1987; Chan YL, 1999; Norris AM, 1997; Ganz JC, 2009)



- Descritta per la prima volta da Fischer e Holfelder nel 1930 dopo irradiazione dello scalpo ad una dose di 6840cGy in un uomo di 45 anni (Fischer AHH Locales Ayloid in Gehirn. Dtsch Z Chir 1930;227:475-483)

Rosenthal and Glatstein cautioned that “stereotactic radiosurgery is really stereotactic radiotherapy, and when applied in single fraction to the treatment of cancer, it is suboptimal radiation oncology. Its utilization is virtually predicated on the ability to perform another craniotomy to remove focal necrosis”

Rosenthal DI Oncologist 1996; 1:1-7

# Considerazioni

- Individuate molte variabili associate a radionecrosi: dose, volume, sede, numero delle lesioni, progressa RT, indice di conformazione e omogeneità, età, sesso (Andrews DW, 2004; Voges J, 1996; Nakamura JL, 2001; Nedzi LA, 1991; Valéry CA, 2003; Korytko T, 2006; Minniti G, 2011; Blonigen BJ 2010)
- Analisi multivariate hanno mostrato essere il volume la variabile significativa più importante legata alle alterazioni neuroradiologiche e necrosi (Chang JH, 2003; Chin LS, 2001; Di Biase SJ, 2004; Flickinger JC, 1990, 1992, 2000, 2003; Ganz JC, 1996, 2005; Guo WY, 1993; Hudgins WR 1996; Kim DG 2005; Kondziolka D, 1998, Korikto T, 2006; Levegrun S, 2004; Linskey ME, 1992, 1993; Liscak R, 2005; Maity A, 2004; Metellus P, 2005; Nedzi LA, 1991; Pan DH, 1998, 2000; Shaw E, 1996, 2000; Varlotto JM, 2003; Voges J, 1996)
- Significant Postradiosurgery Injury Prediction Score in base a volume e sede: rischio radionecrosi sintomatica del 50% con V12 di 10cc; lobo frontale a basso rischio, temporale, occipitale e tronco encefalico rischio maggiore (Flickinger JC, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1143-1148)

## Criteria

- Aumento del c.e. in T1 nell'area irradiata, con ipointensità centrale e aumento dell'edema
- Stabilità/regressione per/in almeno 4 mesi
- Assenza di perfusione o di formazioni nodulari altamente vascolarizzate (Minniti G Radiat Oncol 2011;6:48)
- Diminuito rCBV e/o diminuita captazione di FDG (Chao ST Int J Radiation Oncol Biol Phys 2013;87/3:449-457)

# Meccanismi

- Dopo una irradiazione ad alta dose sull'encefalo si può verificare un danno cellulare endoteliale che porta a necrosi fibrinoide delle piccole arterie, ipossia tissutale con danno neuronale/gliale (oligodendrociti) e demielinizzazione (Berger PB Radiation injury to the nervous system. New York: Raven Press, 1991)
- Processo mediato da VEGF e HIF1 $\alpha$  presenti negli astrociti perinecrotici; risvolti terapeutici (Nonoguchi N J Neurooncol 2011 105(2):423-431, Nordal RA Clin Cancer Res 2004; 10:3342-3353)

# Diagnosi differenziale

Rapporto RM T1/T2 (LQ) SE 8-83% SP 91-96%

(Dequesada IM Neurosurgery 2008; 63:898-903, Kano H Neurosurgery 2010; 66:486-491, Stockham AL J Neurooncol 2012; 109:149-158)

Valori > 0,6 recidiva,

Valori < 0,3 radionecrosi

**Table 3** Comparative data on lesion quotient

Author	Test	Sensitivity (%) for predicting radiation necrosis alone	Specificity (%) for predicting radiation necrosis
Dequesada et al	Standard MRI-lesion quotient	80	96
Kano et al	Standard MRI-T1/T2 mismatch	83.3	91.1
Stockham et al	Standard MRI-lesion quotient	8	91

*Abbreviation:* MRI = magnetic resonance imaging.

# Diagnosi differenziale

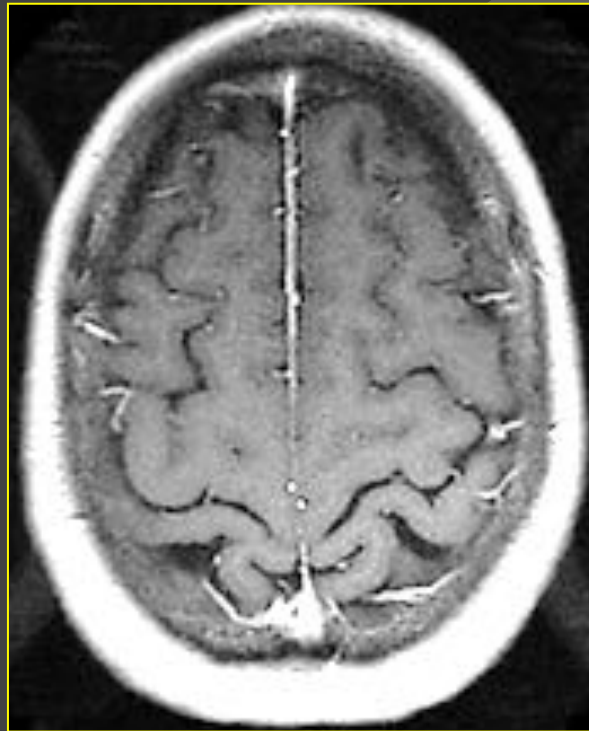
- **RM perfusione** SE 70-100% SP 95-100% (Mitsuya K J Neurooncol 2010 99:81-88)
- **RM spettrografia** SE 50-100% SP 80-100% (Chernov M Minim Invasive Neurosurg 2005;48:228-234, Hollingworth W AJNR 2006;27:1404-1411)
- **PET/TC  $^{18}\text{F}$ -FDG** SE 43-86% SP 56-100% (Chao ST Int J Cancer 2001; 96:191-197, Kim EE Radiographics 1992;12:269-279, Ricci PE AJNR 1998;19:407-413, Thompson TP Stereotact Funct Neurosurg 1999;73:9-14)
- **Dual phase PET/TC  $^{18}\text{F}$ -FDG** SE 99% SP 100% (Horky LL J Neurooncol 2011 103: 137-146)
- **PET  $^{11}\text{C}$ -MET** SE 78-79% SP 75-100% (Tsuyuguchi N J Neurosurg 2003, 98:1056-1064, Terakawa Y J Nucl Med 2008, 49:694-699),  **$^{18}\text{F}$ -FET** (Galldiks N J Nucl Med 2012, 53:1367-1374)  
 **$^{18}\text{F}$ -fenilalanina,  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA** (Chen W J Nucl Med 2006; 47:904-911)
- **$^{201}\text{Tl}$  Thallium SPECT** SE 90% SP 90,5% (Serizawa T J Neurosurg 2005; 102:266-271, Kahn D Am J Roentgenol 1994;163:1459-1465)
- **Biopsia stereotassica** SE 98% SP 100% Risk <1% (Heper AO Surg Neurol 2005,64 (suppl 2):S82-S88, Kreth FW Acta Neurochir 2001, 143:539-545)



22/11/2006



10/11/2008



12/06/2009



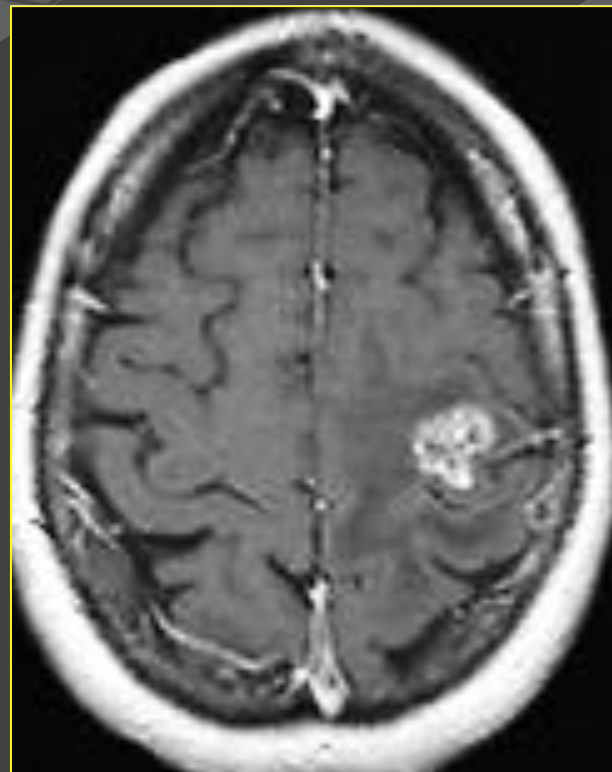
RM encefalo con studio  
perfusione (7/09/2009)  
negativo per ripresa di  
malattia



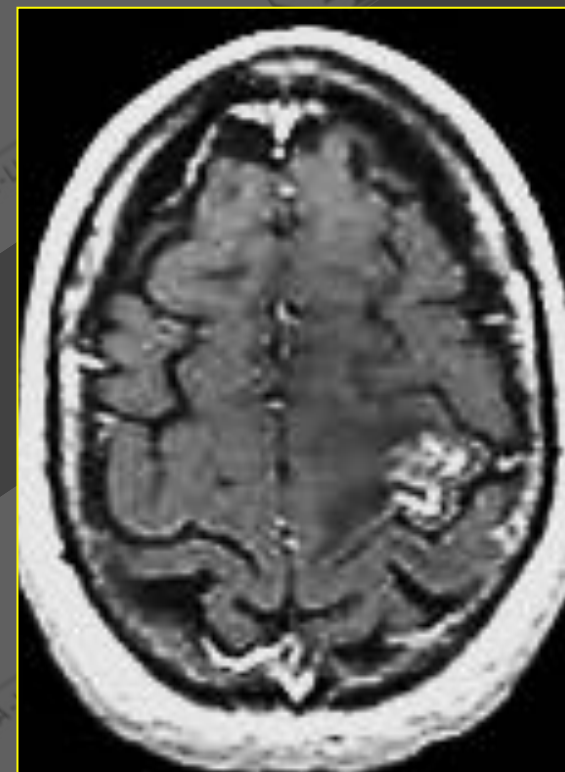
13/11/2009



23/03/2010

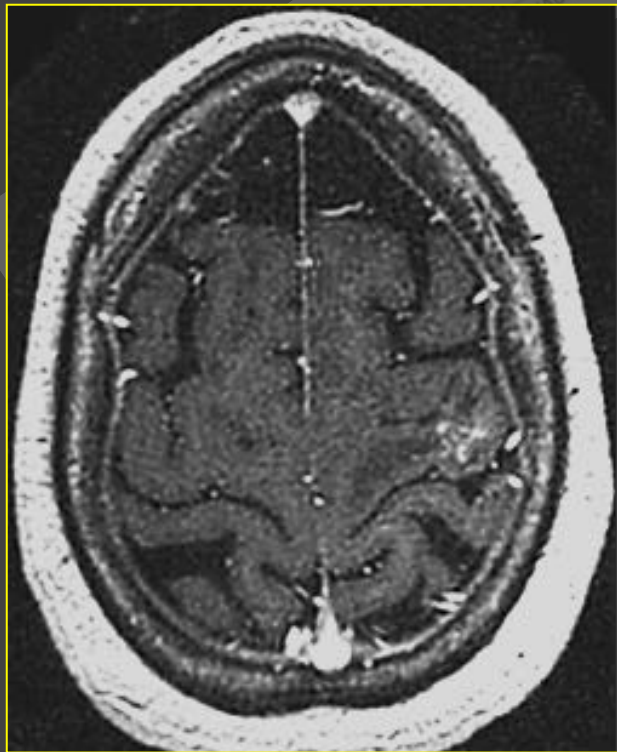


06/12/2010



RM encefalo con studio  
perfusionale (23/03/2010)  
negativa per ripresa di  
malattia

21/03/2012



25/09/2012



16/10/2015



# Terapia

- Steroidi (desametasone 4-24 mg die)
- Mannitolo 18% (100cc ev in bolo x 4-6 die)
- Anticomiziali (non profilassi)
- Antiaggreganti / anticoagulanti per 3-6 mesi (Glantz MJ Neurology 1994;44:2020-2027, Happold C J Neurooncol 2008; 90:357-362)
- Pentossifillina e vitamina E (Williamson R Stereotact Funct Neurosurg 2008; 86:359-366)
- O<sup>2</sup> iperbarico per 6-8 settimane, anche profilassi (Kohshi K Jneuro Sci 2003; 209:115-117, Leber KA Stereotact Funct Neurosurg 1998; 70:229-236, Ohguri T Int J Radiat Incol Biol Phys 2007; 67:248-255)
- Bevacizumab (anti VEGF) (Boothe D, 2013; Gonzales J, 2007; Torcuator R, 2009; Levin VA, 2011, Chao ST Int J Radiation Oncol Biol Phys 2013; 87(3): 449-457 <http://clinicaltrials.gov/show/NTC02490878>)
- Intervento neurochirurgico /LITT termoterapia interstiziale laser indotta (Torres-Reveron J J Neurooncol 2013 113: 495-503, Rahmathulla G Stereotact Funct Neurosurg 2012;90:192-200)
- Combinazione
- FKT / terapie di supporto

## New Therapies

- Immunotherapy

- Anti-CTLA4 (ipilimumab)

- Anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab)

- Target therapies

- BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib)

- MEK inhibitors (cobimetinib, trametinib, binimetinib)

# New Therapies: Interactions

European Journal of Cancer (2012) 48, 3045–3051

Radiation necrosis of the brain in melanoma patients successfully treated with ipilimumab, three case studies

Stephanie Du Four<sup>a,b,\*</sup>, Sofie Wilgenhof<sup>a</sup>, Johnny Duerinck<sup>b</sup>, Alex Michotte<sup>c</sup>, Anne Van Binst<sup>d</sup>, Mark De Ridder<sup>e</sup>, Bart Neyns<sup>a</sup>

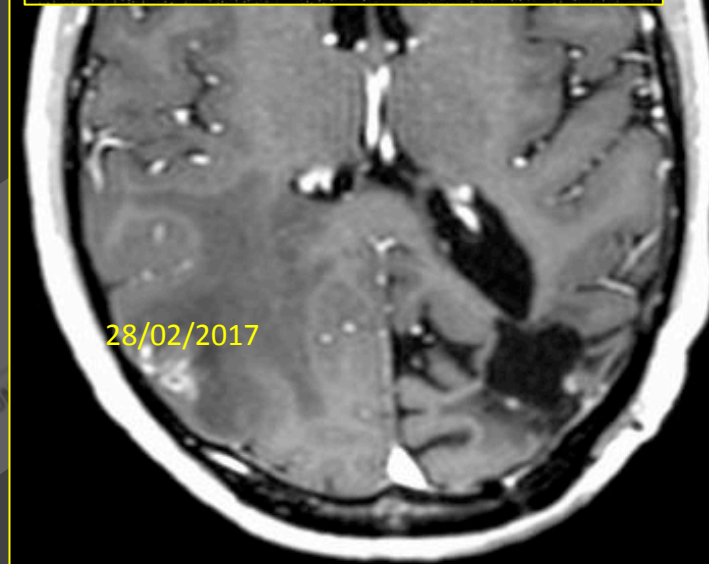
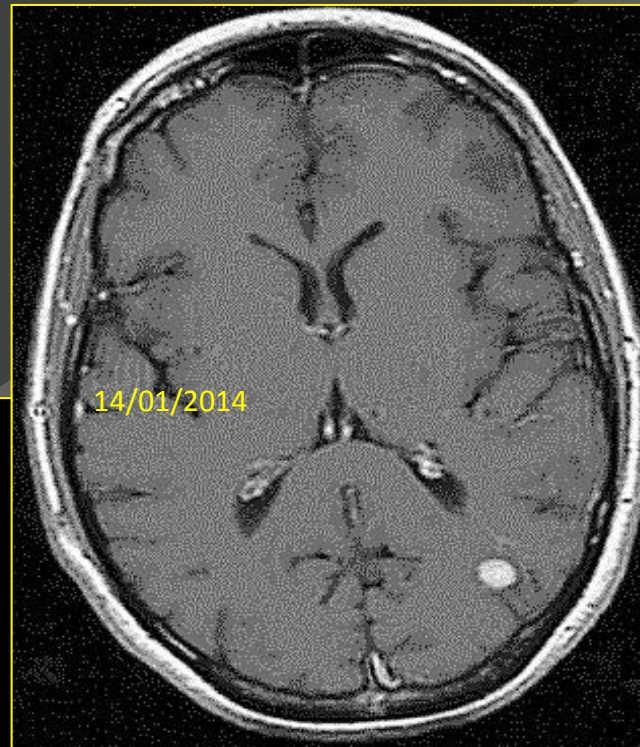
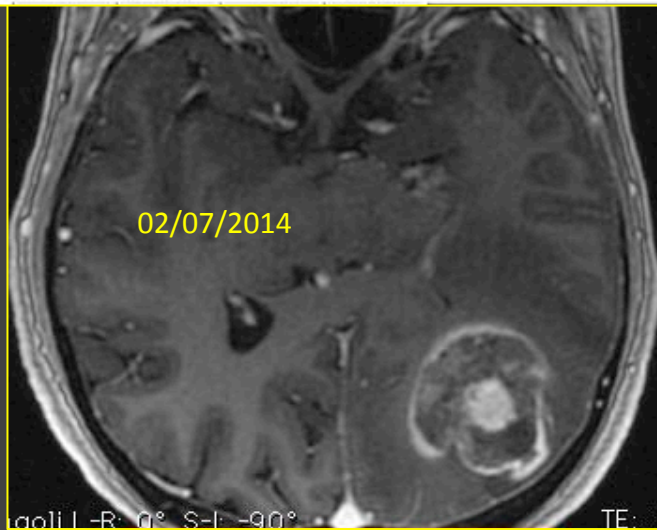
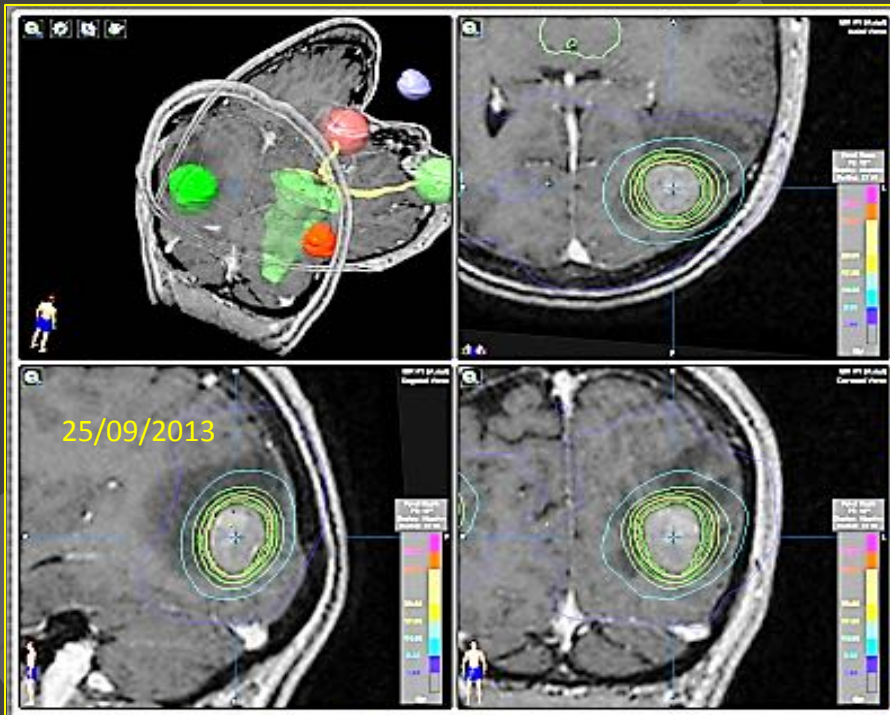
**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE  
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

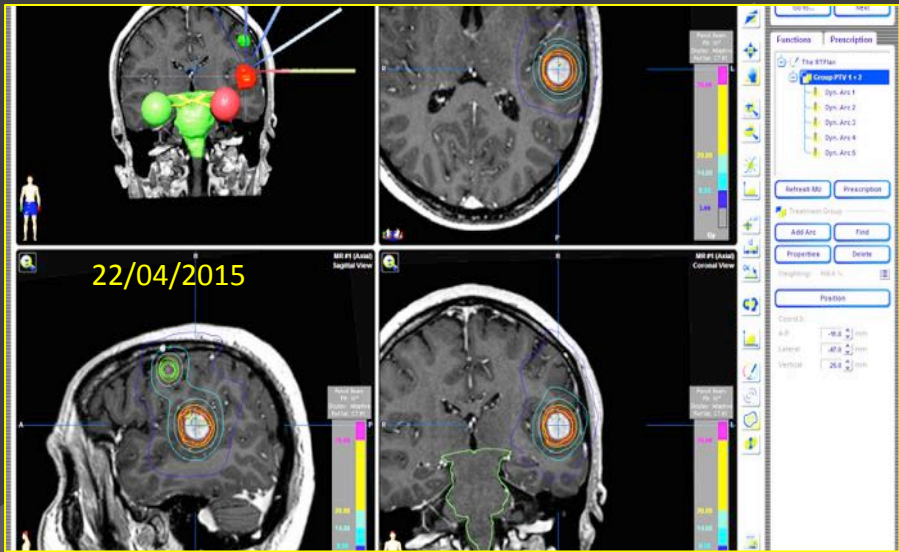
**19 Ottobre 2015**

**Potenziamento della radiotossicità associata a Zelboraf® (vemurafenib)**

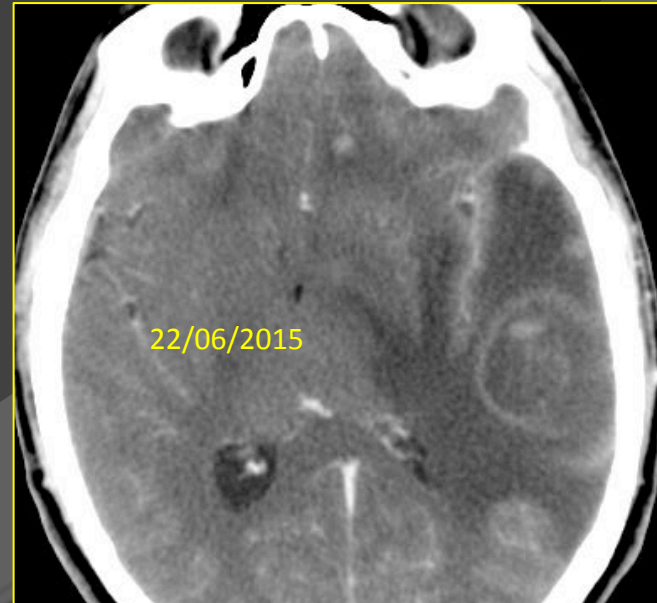
**Observation: unexpected edema events rate**







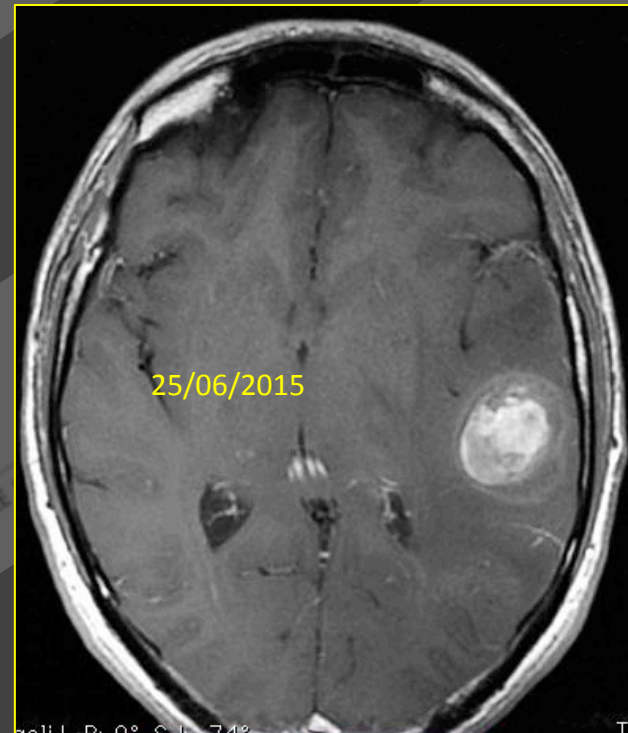
22/04/2015



22/06/2015

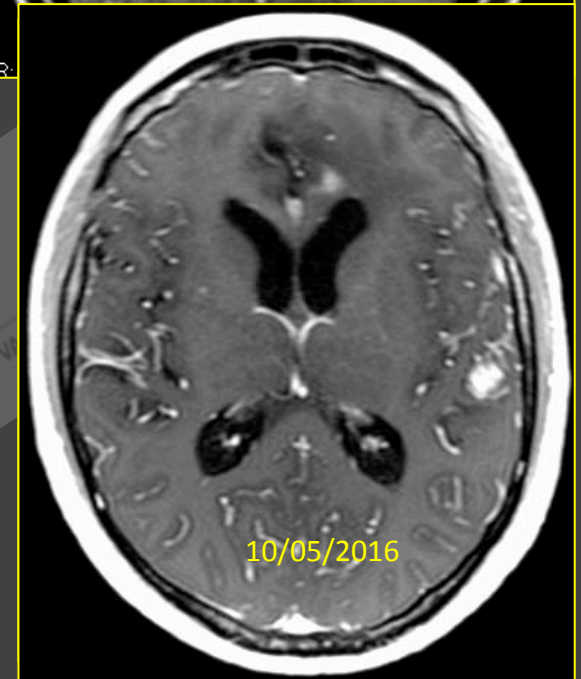
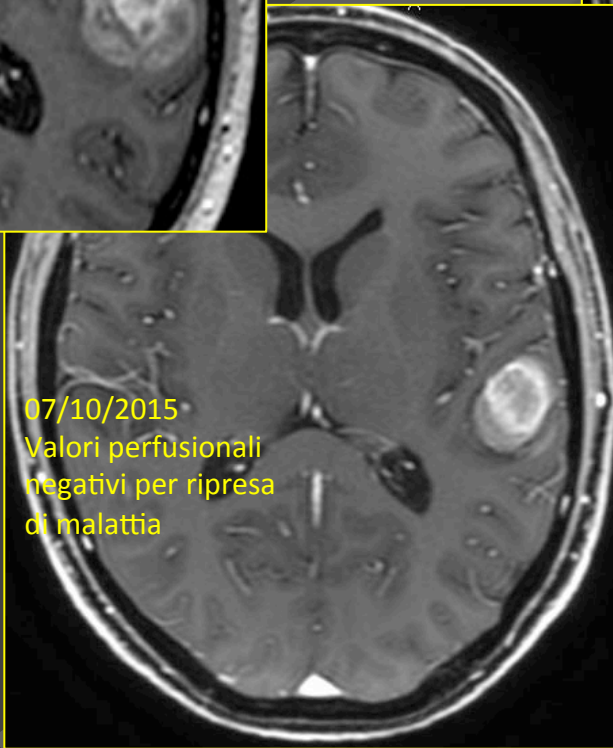
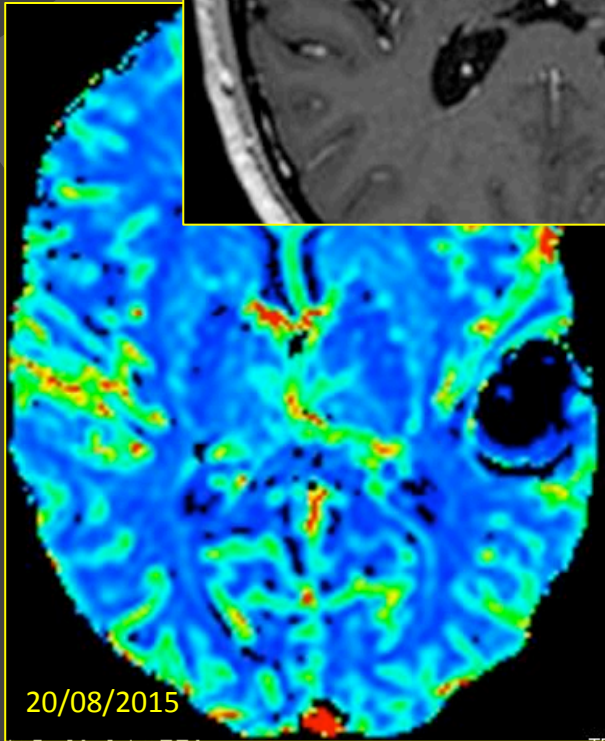
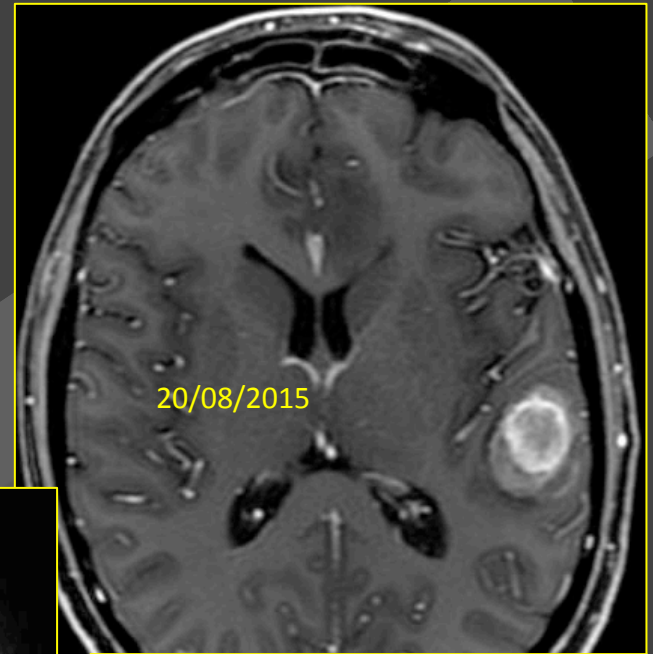
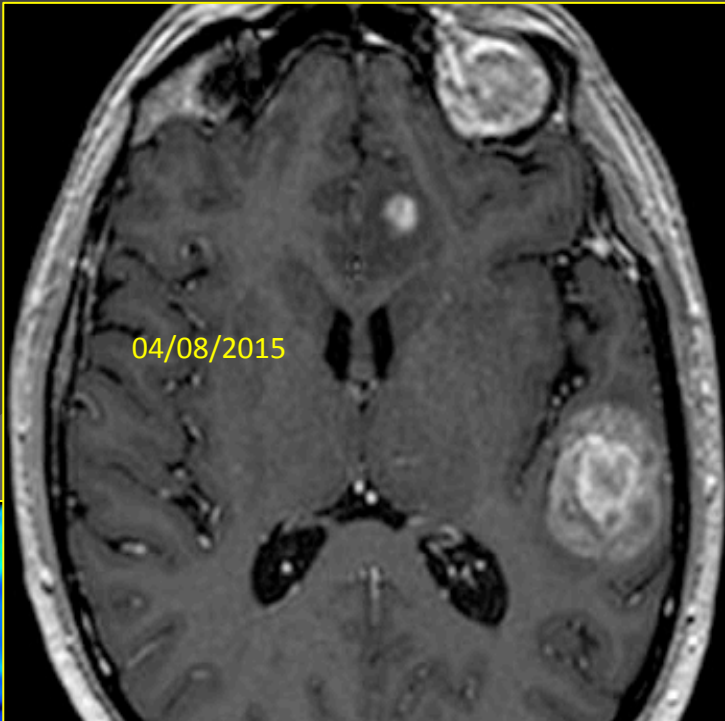


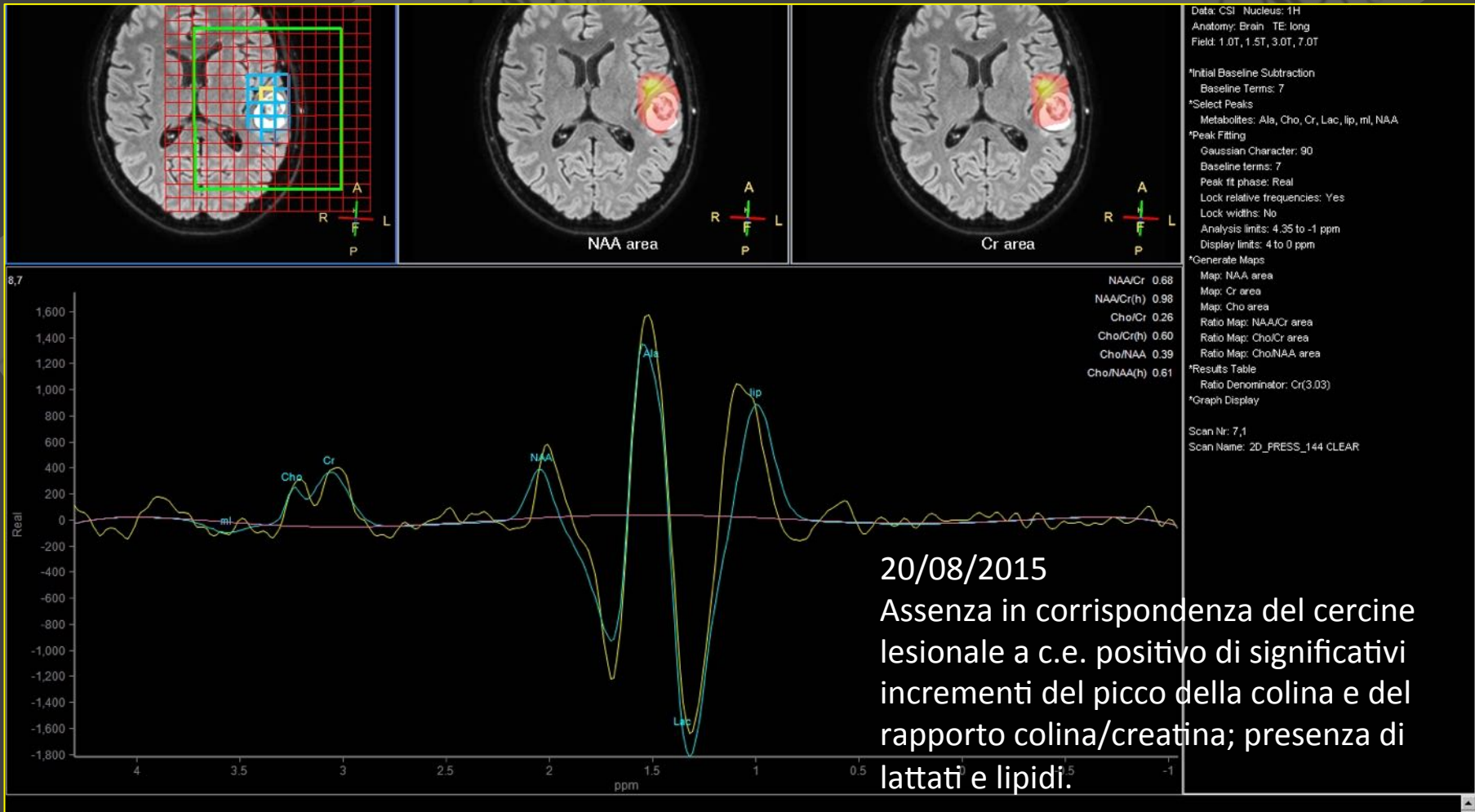
25/06/2015



25/06/2015







20/08/2015  
Assenza in corrispondenza del cerchio  
lesionale a c.e. positivo di significativi  
incrementi del picco della colina e del  
rapporto colina/creatina; presenza di  
lattati e lipidi.

## Matherial

Single 61 (46.5%)  
Multiple (2-11) 71 (53.5%)

- Seizure 24 (18.2%)
- Deficit 33 (25.0%)
- Headache 14 (10.6%)
- Asymptomatic 61 (46.2%)

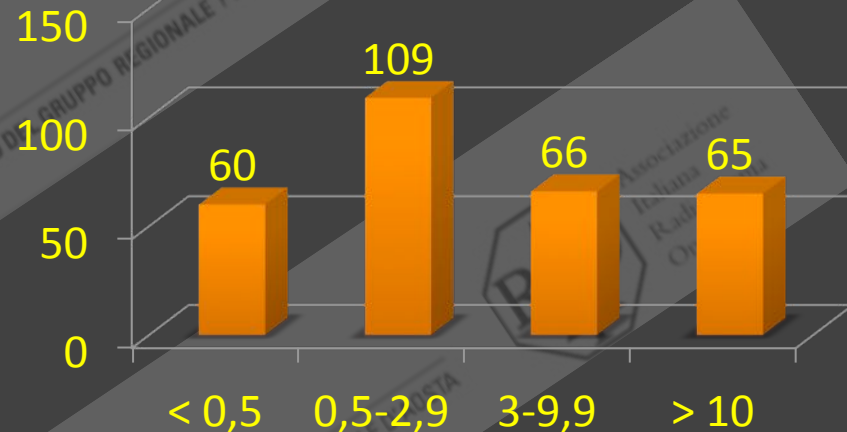
m. KPS: 90

DS-GPA: 0 = 1.0% 1 = 16.5%  
2 = 25.6% 3 = 36.7% 4 = 20.2%

- Superficial 267 (89.1%)
- Deep 16 (5.4%)
- Cerebellar 15 (5.0%)
- Brainstem 2 (0.5%)

"IT": 29 (36.7%)  
"Others": 50 (63,3%)

Volume: - max. 32.26 cc  
- min. 0.14 cc  
- median 3.95 cc



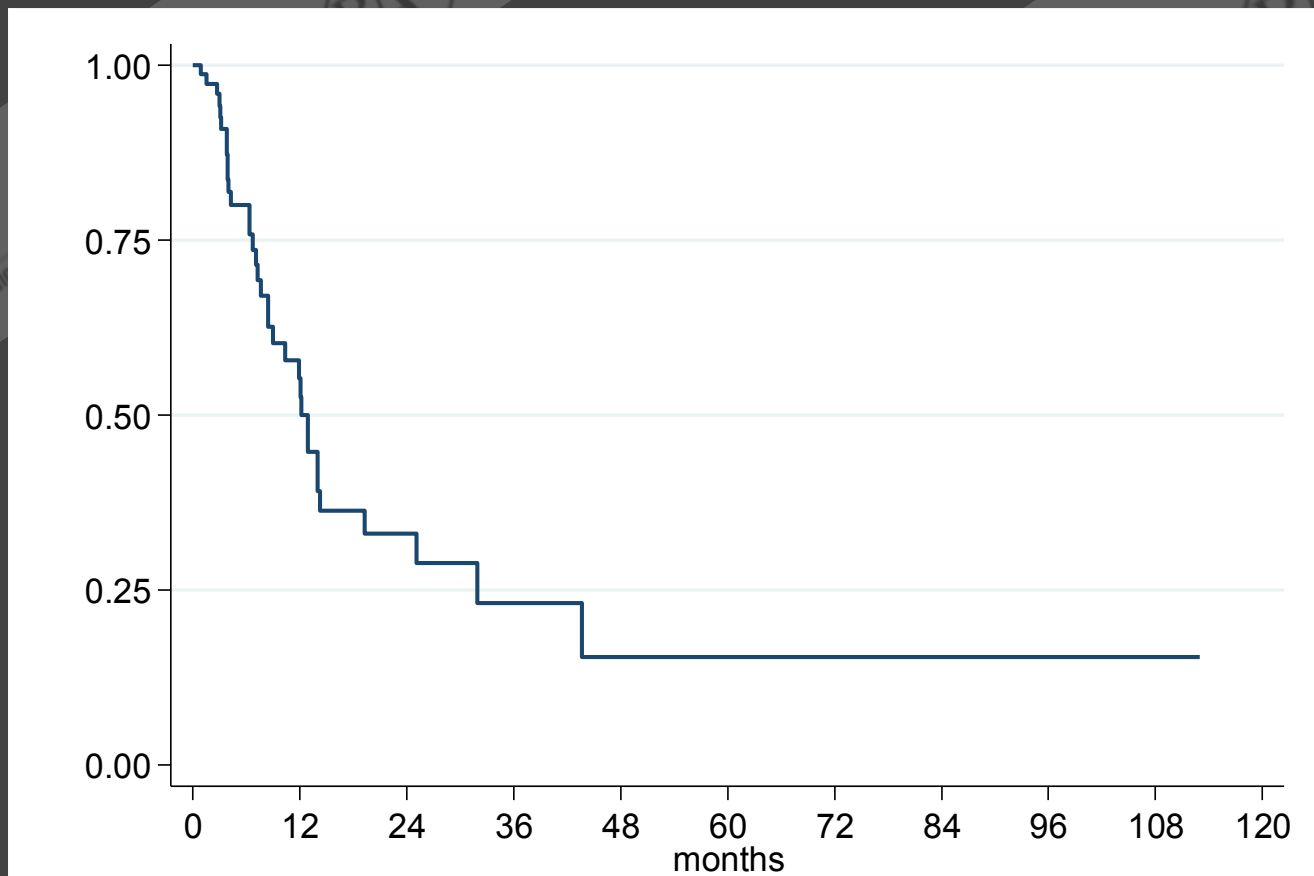
Dose: - max. 30.0 Gy  
- min. 14.0 Gy  
- median 21.9 Gy

# Results

Follow-up: 79 pts; median 14.7 mos

- Radiological outcome (RECIST):
  - complete response 22.8%
  - partial response 40.5%
  - stable disease 29.1%
  - progressive disease 7.6%
- OoF Progression 39.2%
- Hemorrhage 5.1%

# Overall Survival



Actuarial Survival rate: 50% at 12 mos

# Complications

## *Overall series:*

- PRIC / Edema 20.3%
- Radiation necrosis 8.8%
- Permanent deficits 10.1%

## *Subgroups:*

- "IT" group: 37.9%
- "Others" group: 24.0%

"IT" -> higher incidence of side effects

( $p = 0,208$ )





Grazie per l'attenzione





## LA GESTIONE INTEGRATA DELLE METASTASI CEREBRALI

Genova, 8 aprile 2017  
Hotel NH Genova Marina

### PRESENTAZIONE DEL CONVEGNO

L'evoluzione delle terapie oncologiche ha portato ad un controllo sempre maggiore dei tumori primitivi, con relativo aumento della sopravvivenza e più frequente evidenza clinica di metastasi cerebrali, che possono arrivare ad interessare fino al 40% dei pazienti neoplastici.

Tale patologia, da sempre una sfida difficile per gli addetti ai lavori e spesso con risultati frustranti, grazie ai più recenti progressi, può oggi essere vista in modo diverso: non più una battaglia persa in partenza ma una sfida impegnativa e complessa, da gestire in ottica pluri-specialistica, per migliorare la sopravvivenza ma anche la qualità di vita di tali pazienti.

Da molti anni presso l'Ospedale Galliera è attivo un team multidisciplinare che ha accumulato una significativa esperienza in questo particolare ambito della patologia oncologica, che è in grado di offrire al paziente, oltre ad un moderno supporto diagnostico, la più adatta fra le terapie chemio-terapiche, chirurgiche, radioterapiche, radio-chirurgiche, nonché di supporto e/o palliative, impiegate sia singolarmente che variamente associate.

Scopo della giornata è mostrare l'integrazione tra questi diversi presidi terapeutici, unitamente alle potenzialità dell'imaging, in grado di orientare le decisioni sia nella prima diagnosi che nel follow-up delle metastasi cerebrali.

#### Con il Patrocinio di

E.O. Ospedali Galliera Genova  
Università degli Studi di Genova

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Genova  
SIRM - Società Italiana di Radiologia Medica

08.30	Registrazione dei Partecipanti
09.00	Saluti delle Autorità e Introduzione - <b>A. Castaldi, P. Cavazzani</b>
<b>I SESSIONE</b> Moderatori: <b>G. Garlaschi, G.A. Rollandi</b>	
09.30	Dimensioni del fenomeno - <b>A. De Censi</b>
09.50	Le nuove caratterizzazioni molecolari, significato e prognosi - <b>R. Bandelloni, S. Sola</b>
10.10	La diagnostica neuroradiologica, aspetti morfologici e funzionali - <b>A. Castaldi</b>
10.35	Il ruolo della Medicina Nucleare - <b>A. Piccardo</b>
11.00	Coffee break
<b>II SESSIONE</b> Moderatori: <b>A. De Censi, M. Del Sette</b>	
11.20	La terapia steroidea e antimicotiziale, quando e come - <b>D. Audenino</b>
11.40	Nuove strategie farmacologiche - <b>M. Clavarezza</b>
12.00	Le terapie di supporto e palliative - <b>M. Luzzani</b>
12.20	Decisioni terapeutiche: linee guida - <b>P. Cavazzani</b>
12.40	Discussione
13.00	Lunch
<b>III SESSIONE</b> Moderatori: <b>P. Severi, F. Grillo Ruggieri</b>	
14.00	Le nuove tecnologie in neurochirurgia - <b>F. Kalfas</b>
14.25	La radiochirurgia stereotassica - <b>F. Lupidi</b>
14.50	La RT panencefalica ha ancora un ruolo? Alternative? - <b>P. Ricci</b>
15.10	Follow-up neuroradiologico: l'importanza della diagnosi differenziale - <b>M. Pensa</b>
15.30	Letture magistrali: Trattamento delle metastasi cerebrali: nuove problematiche, nuovi endpoints e disegno dei trials clinici - <b>R. Soffietti</b>
16.30	Verifica con test di apprendimento ECM
17.00	Chiusura dei lavori

### SEDE DEL CONVEGNO

Hotel NH Genova Marina  
Molo Ponte Calvi, 5  
16124 Genova

### RESPONSABILI SCIENTIFICI

Antonio Castaldi  
S.C. Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica  
E.O. Ospedali Galliera - Genova

Paolo Cavazzani  
S.S.D. Radiochirurgia Stereotassica  
E.O. Ospedali Galliera - Genova

### RELATORI E MODERATORI

Daniela Audenino, Genova  
Roberto Bandelloni, Genova  
Enrico Bartolini, Genova  
Antonio Castaldi, Genova  
Paolo Cavazzani, Genova  
Matteo Clavarezza, Genova  
Andrea De Censi, Genova  
Massimo Del Sette, Genova  
Giacomo Garlaschi, Genova  
Filippo Grillo Ruggieri, Genova  
Fotios Kalfas, Genova  
Massimo Luzzani, Genova  
Francesco Lupidi, Genova  
Marta Pensa, Genova  
Arnoldo Piccardo, Genova  
Paolo Ricci, Genova  
Gian Andrea Rollandi, Genova  
Paolo Severi, Genova  
Riccardo Soffietti, Torino  
Simona Sola, Genova

### ECM

Il convegno è rivolto ai Medici Chirurghi specialisti in Anatomia Patologica, Malattie dell'apparato respiratorio, Medicina Generale, Medicina Interna, Medicina Nucleare, Neurochirurgia, Neurologia, Oncologia, Radiodiagnostica, Radioterapia.  
L'evento è stato accreditato presso il Ministero della salute Age Na.S. (evento n. 183285) per 100 partecipanti.  
Obiettivo formativo: linee guida - protocolli - procedure.  
Sono stati attribuiti n. 6 crediti formativi ECM.

### ISCRIZIONI

La partecipazione al convegno è gratuita. Modalità di iscrizione online sul sito:

[www.symposiacongressi.com/sezioneEventi](http://www.symposiacongressi.com/sezioneEventi)

### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**SYMPOSIA**

ORGANIZZAZIONE CONGRESSI

Symposia Organizzazione Congressi Srl  
Provider accreditato Age Na.S. N. 486  
Piazza Campetto, 2/8  
16123 Genova  
Tel: +39 010 255146  
Fax: +39 010 2770565  
symposia@symposiacongressi.com  
[www.symposiacongressi.com](http://www.symposiacongressi.com)

CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE PIEMONTE-LIGURIA

OSTIA



Convegno di competenza di diritto gentilemente autorizzato dall'Autore Bruno Cicero - www.brunocicero.it



Grazie per l'attenzione



# New Therapies: Literature

J Neurosurg 117:227–233, 2012

## Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival

Clinical article

JONATHAN P. S. KNISELY, M.D.,<sup>1</sup> JAMES B. YU, M.D.,<sup>3,4</sup> JACLYN FLANIGAN, M.D.,<sup>2,3</sup>  
MARIO SZNOL, M.D.,<sup>2,3</sup> HARRIET M. KLUGER, M.D.,<sup>2,3</sup> AND VERONICA L. S. CHIANG, M.D.,<sup>3,5</sup>

Annals of Oncology 25: 2086–2091, 2014  
doi:10.1093/annonc/mdl266  
Published online 23 July 2014

## On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases

C. Gaudy-Marqueste<sup>1,\*</sup>, R. Carron<sup>2,†</sup>, C. Delsanti<sup>2</sup>, A. Loundou<sup>3</sup>, S. Monestier<sup>1</sup>, E. Archier<sup>1</sup>,  
M. A. Richard<sup>1</sup>, J. Regis<sup>2</sup> & J. J. Grob<sup>1</sup>

## Stereotactic Radiosurgery for Melanoma Brain Metastases in Patients Receiving Ipilimumab: Safety Profile and Efficacy of Combined Treatment

Ana P. Kiess, MD, PhD,<sup>\*,†</sup> Jedd D. Wolchok, MD, PhD,<sup>‡</sup>  
Christopher A. Barker, MD,<sup>†</sup> Michael A. Postow, MD,<sup>‡</sup>  
Viviane Tabar, MD,<sup>§</sup> Jason T. Huse, MD, PhD,<sup>||</sup>  
Timothy A. Chan, MD, PhD,<sup>†</sup> Yoshiya Yamada, MD,<sup>†</sup> and  
Kathryn Beal, MD<sup>†</sup>

International Journal of  
Radiation Oncology  
biology • physics

2015

CLINICAL ARTICLE

J Neurosurg 123:395–401, 2015

## Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment

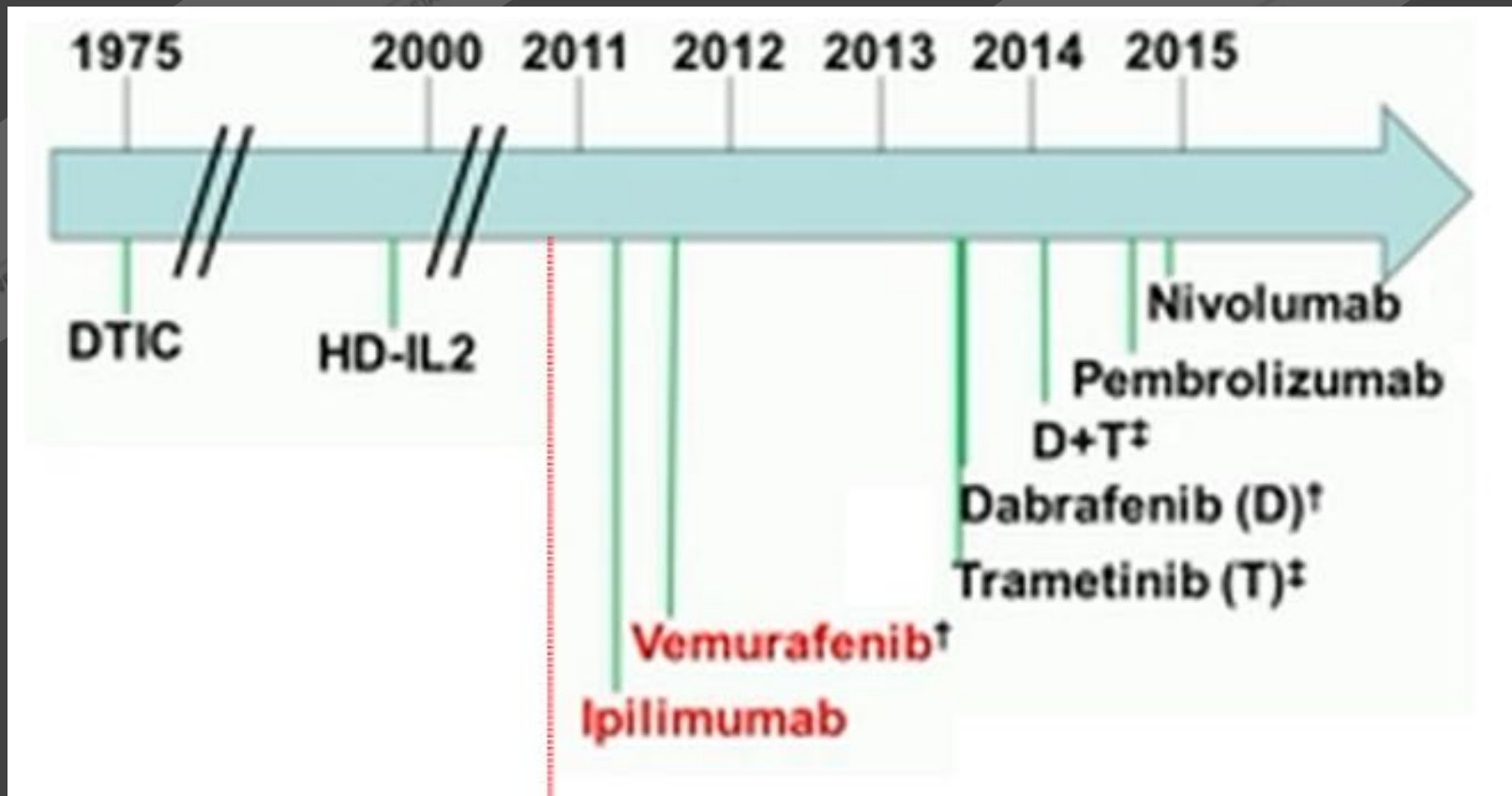
David Ly, MD,<sup>1</sup> Hilary P. Bagshaw, MD,<sup>1</sup> Christopher J. Anker, MD,<sup>2</sup> Jonathan D. Tward, MD, PhD,<sup>1</sup>  
Kenneth F. Grossmann, MD, PhD,<sup>3</sup> Randy L. Jensen, MD, PhD,<sup>4</sup> and Dennis C. Shrieve, MD, PhD<sup>1</sup>

Annals of Oncology 27: 434–441, 2016  
doi:10.1093/annonc/mdv622  
Published online 27 December 2015

## Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy

K. A. Ahmed<sup>1</sup>, D. G. Stallworth<sup>2</sup>, Y. Kim<sup>3</sup>, P. A. S. Johnstone<sup>1</sup>, L. B. Harrison<sup>1</sup>, J. J. Caudell<sup>1</sup>,  
H. H. M. Yu<sup>1</sup>, A. B. Etame<sup>4</sup>, J. S. Weber<sup>5</sup> & G. T. Gibney<sup>6,7\*</sup>

# New Therapies



**Table 1 Diagnostic value of several imaging techniques in differentiating tumor recurrence from radiation necrosis after SRS for brain metastases**

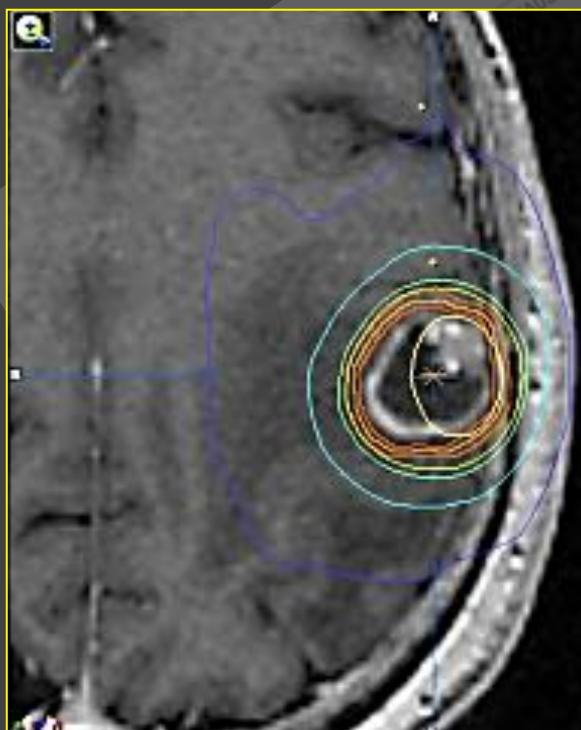
Study	Imaging modality	Number of patients (metastasis)	Treatment (n)	Interval SRS – Imaging (mo)	Number of recurrent metastasis / radiation-induced changes	Confirmation of diagnosis (n)		Sensitivity	Specificity
						Histo	FU		
Serizawa et al., 2005 [16]	<sup>201</sup> Thallium SPECT	70 (72)	SRS	7	30/42	10	62	90%	91%
Isuyuguchi et al., 2003 [12]	MET PET	21 (21)	SRS	12	9/12	11	10	78%	100%
Terakawa et al., 2008 [13]	MET PET	51 (56)	SRS (47), EBI (4)	17	24/32	56	0	79%	75%
Galidks et al., 2012 [17]	FET PET	31 (40)	SRS (16), SRS+WBRT (15)	12	19/21	11	29	93%	91%
Honky et al., 2010 [18]	Dual phase FDG PET	25 (27)	SRS/EBI (22), C.Tx (3)	18,15	n.r.	16	11	93%	100%
Chao et al., 2001 [19]	FDG PET	32 (36)	SRS	6	18/18	n.r.	n.r.	63%	80%
	FDG PET + MRI	32 (36)	SRS	6	18/18	n.r.	n.r.	86%	80%
Belohávek et al., 2008 [20]	FDG PET	25 (57)	SRS	8	8/49	3	54	73%	94%
Chemov et al., 2005 [21]	FDG PET	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	50%	80%
	Single voxel MRS	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	50%	100%
	Multi voxel MRS	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	100%	100%
Kimura et al., 2003 [22]	Single voxel MRS	36 (48)	SRS	6-12	0/6	5	1	100%*	
Barajas et al., 2009 [23]	PWI	27 (30)	SRS	10	20/10	22	8	96%	100%
Hofnagels et al., 2009 [4]	PWI	31 (34)	SRS	8/9	20/14	11	23	70%	100%
Mitsuya et al., 2010 [24]	PWI	27 (28)	SRS	12	7/21	2	26	100%	95%
Truong et al., 2006 [25]	PWI	12**	SRS	9	10/2	12	0	PPV 80%	
	Multi voxel MRS	9***	SRS	9	7/2	9	0	PPV 83%	

\*Radiation necrosis was correctly diagnosed in all cases; \*\*3 patients were excluded due to susceptibility artifacts; \*\*\*2 patients were excluded.

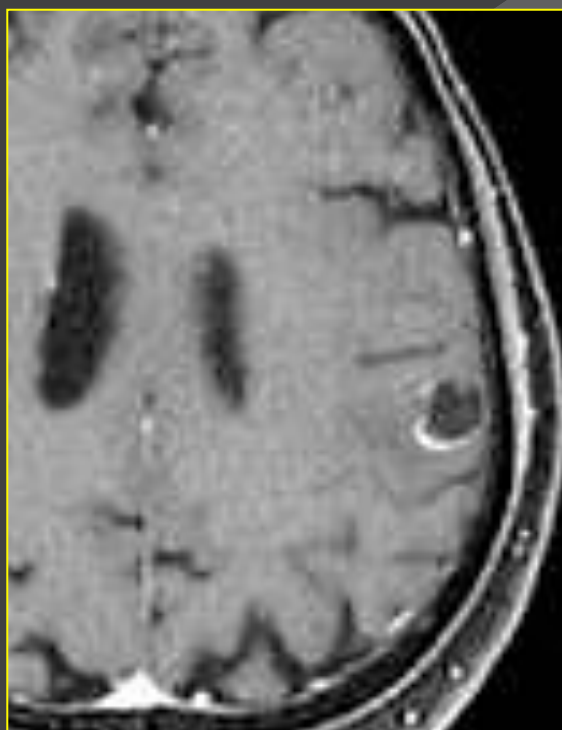
CTx = chemotherapy; PWI = perfusion weighted imaging; EBI = external beam irradiation; FDG = 2-deoxy-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose; FET = O-(2-<sup>18</sup>F)fluoroethyl-L-tyrosine; FLAIR = fluid attenuated inversion recovery; FU = confirmation of diagnosis by (serial) follow-up MRI; Histo = diagnosis proven by histological confirmation; MET = <sup>11</sup>C-methyl-L-methionine; MRS = magnetic resonance spectroscopy; n.r. = not reported; PPV = positive predictive value for tumor recurrence; SPECT = single photon emission computed tomography; SRS = stereotactic radiosurgery; WBRT = whole brain radiation therapy.



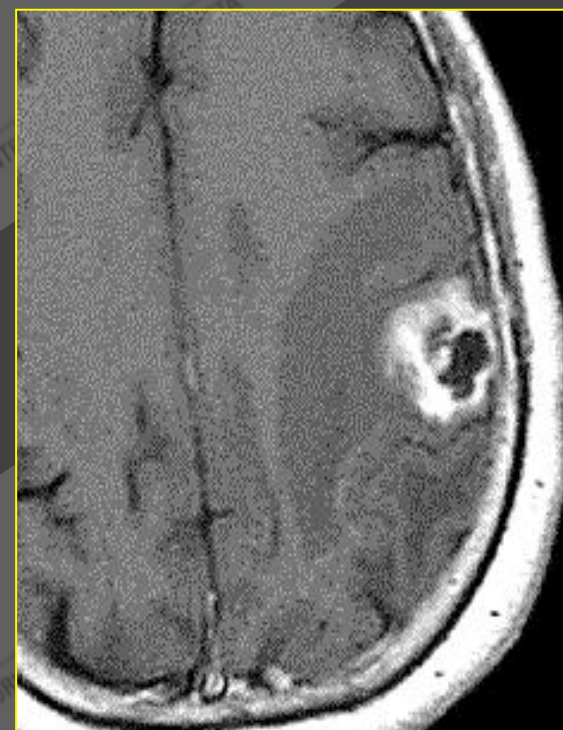
15/11/2011



10/02/2012

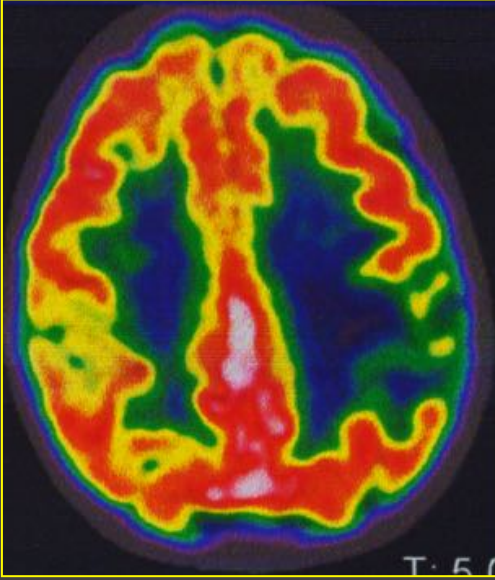
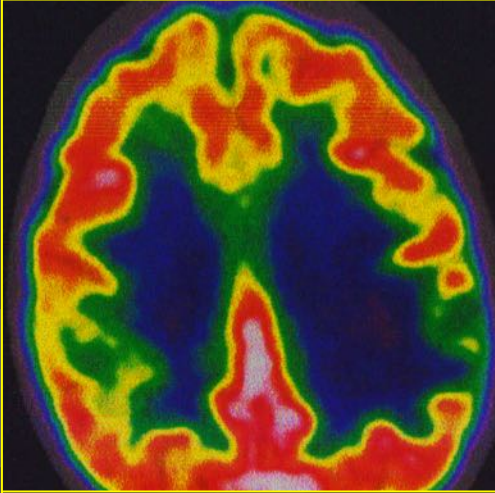


28/08/2013



TC con studio perfusionale  
(06/02/13 e 04/06/13):  
negativi per ripresa di  
malattia

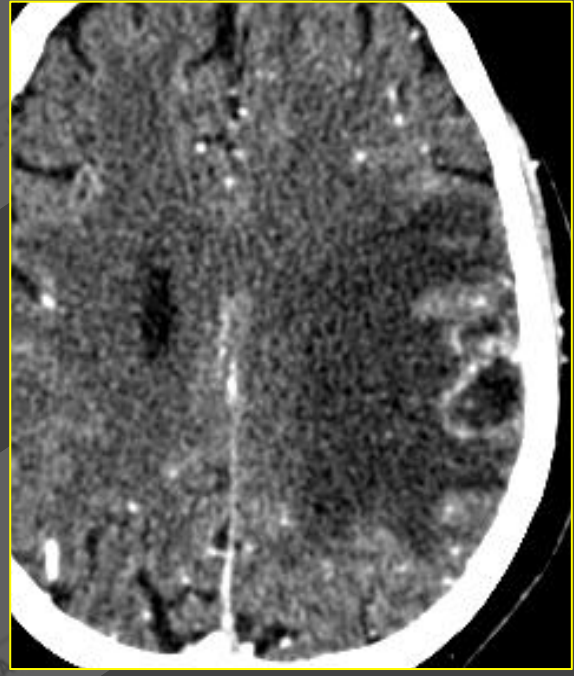
PET/TC  
12/09/2013



14/10/2013



08/02/2014

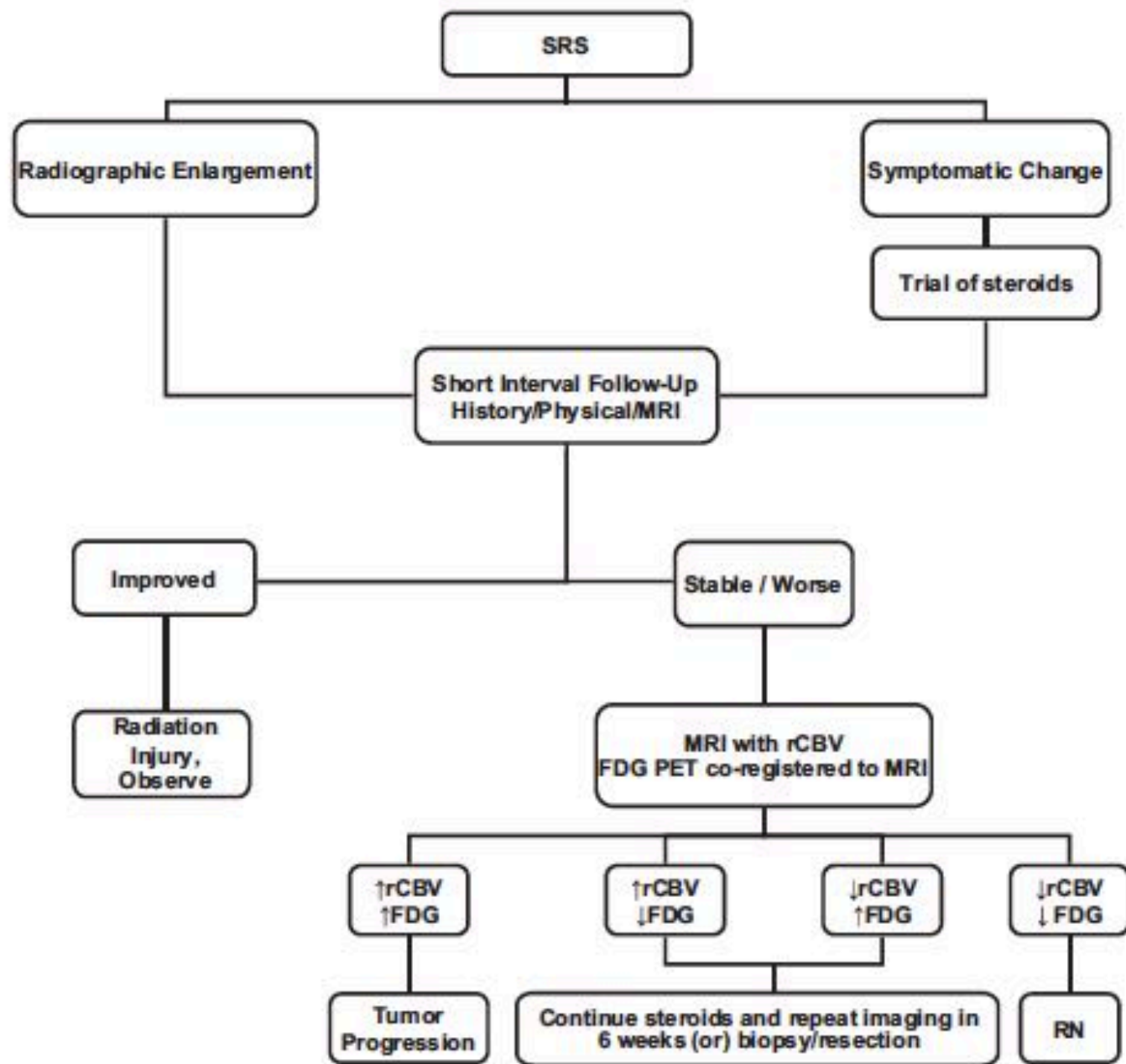


CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE PIEMONTE-LIGURIA

Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

Associazione Italiana Radioterapia Oncologica



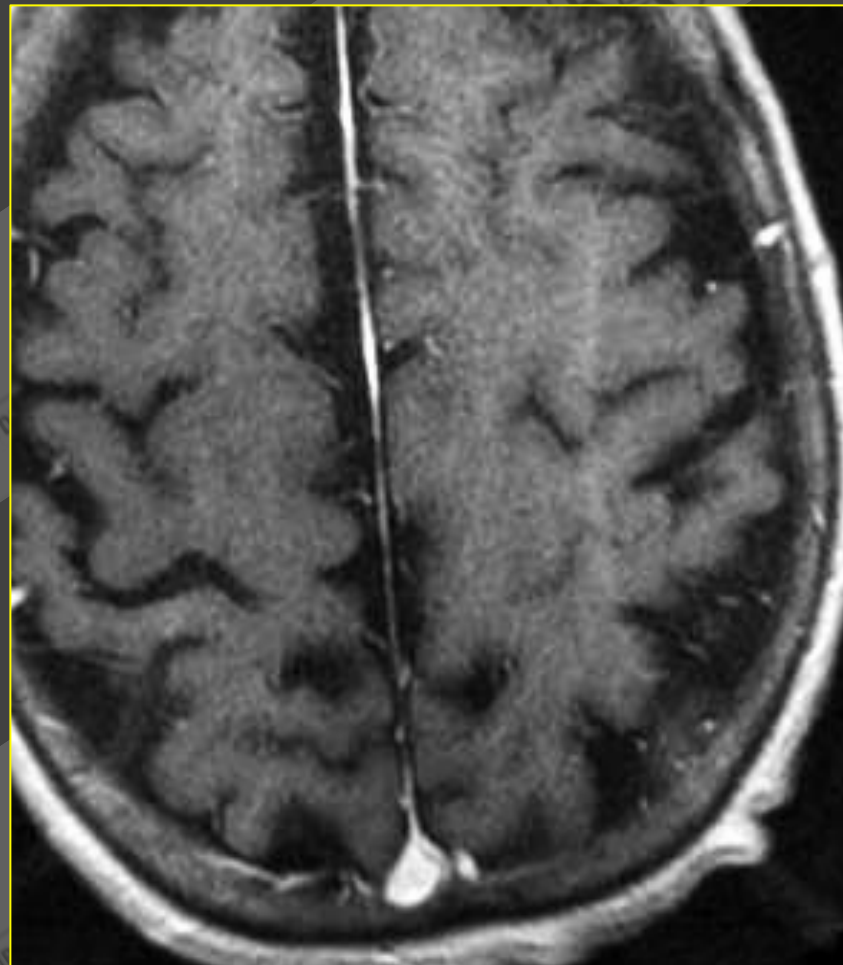
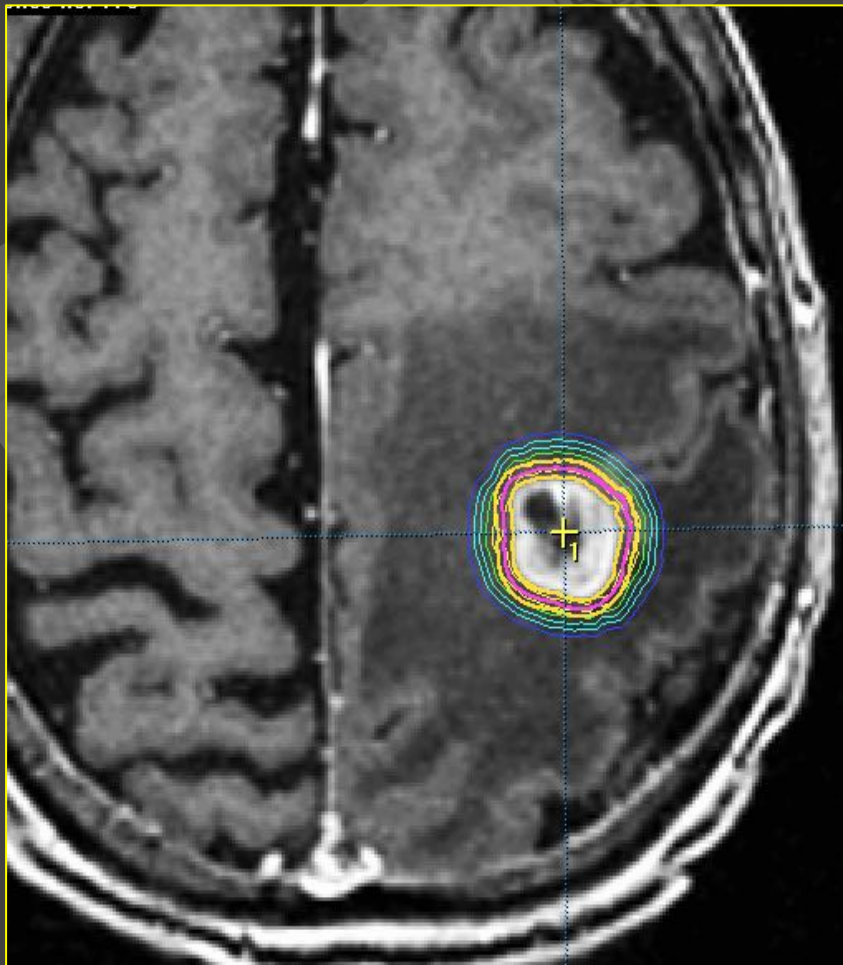


**Fig. 3.** Algorithm to diagnose and treat radiation necrosis.



Grazie per l'attenzione

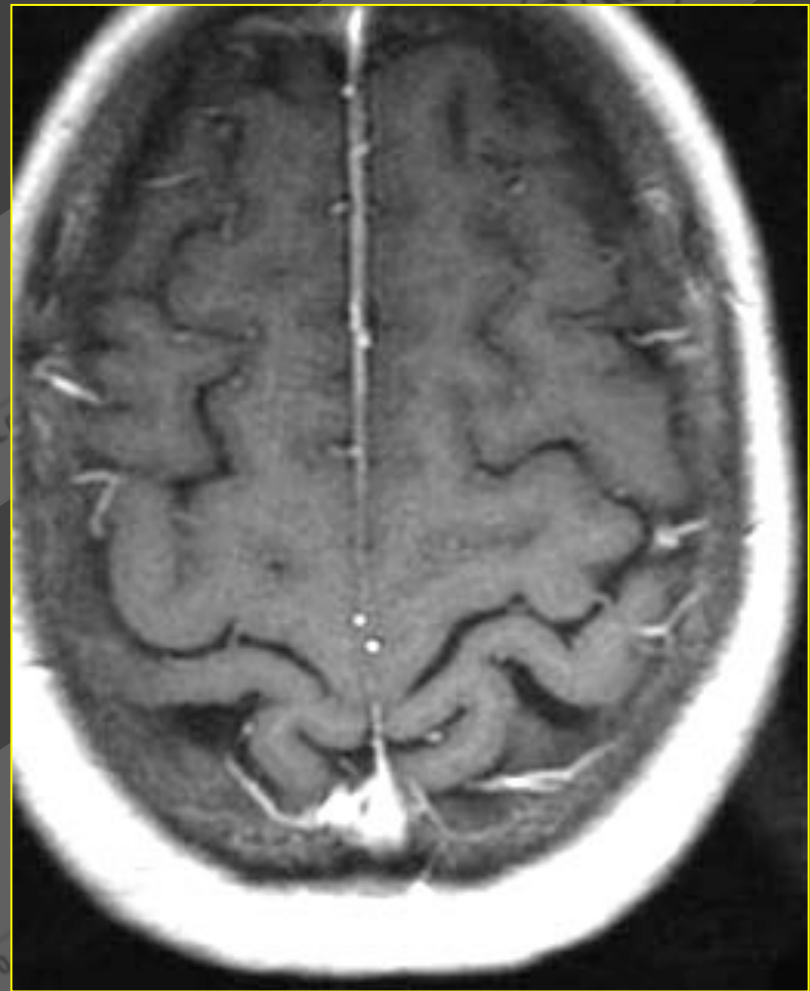
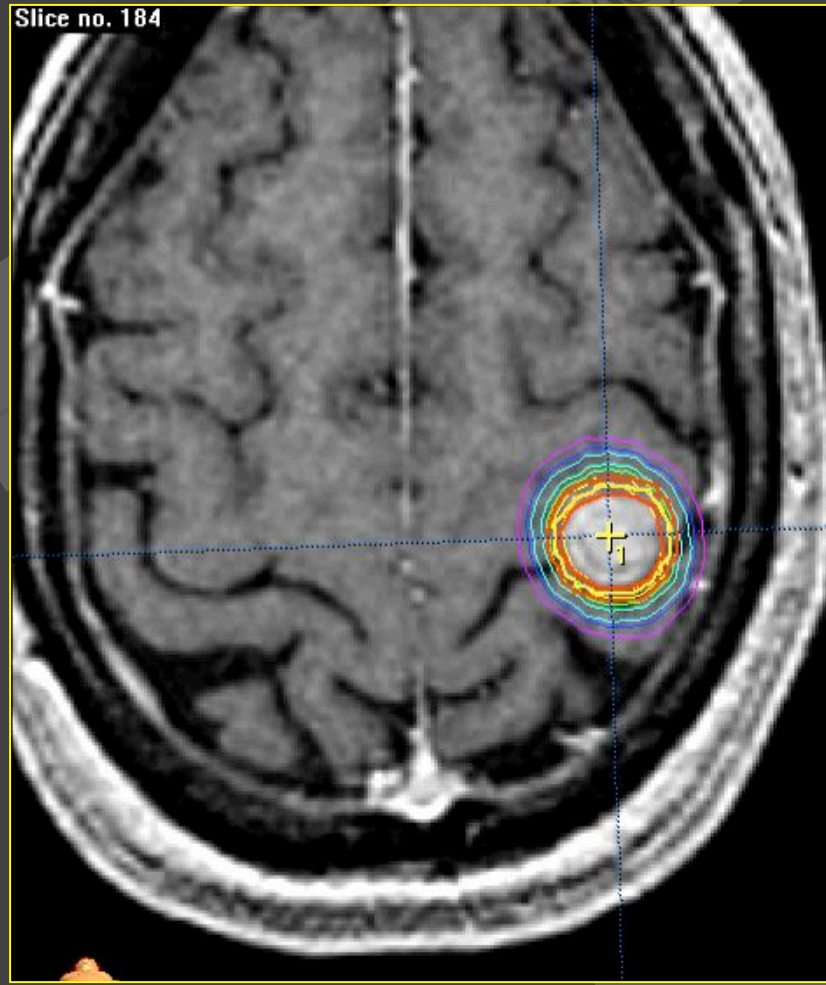




## Radiation Oncology Therapy Group 90-05

- Radiation necrosis 5%, 8%, 9% and 11% at 6, 12, 18 and 24 months
- 6% surgery
- Dose homogeneity  $>2$  and dose conformality  $>2$  contribute to acute e chronic toxicity
- Recommended doses 24Gy  $<20$ mm, 18Gy 21-30mm, 15Gy 31-40mm
- Shaw E Int J Radiation Oncol Biol Phys 1996;34:647-654

Slice no. 184





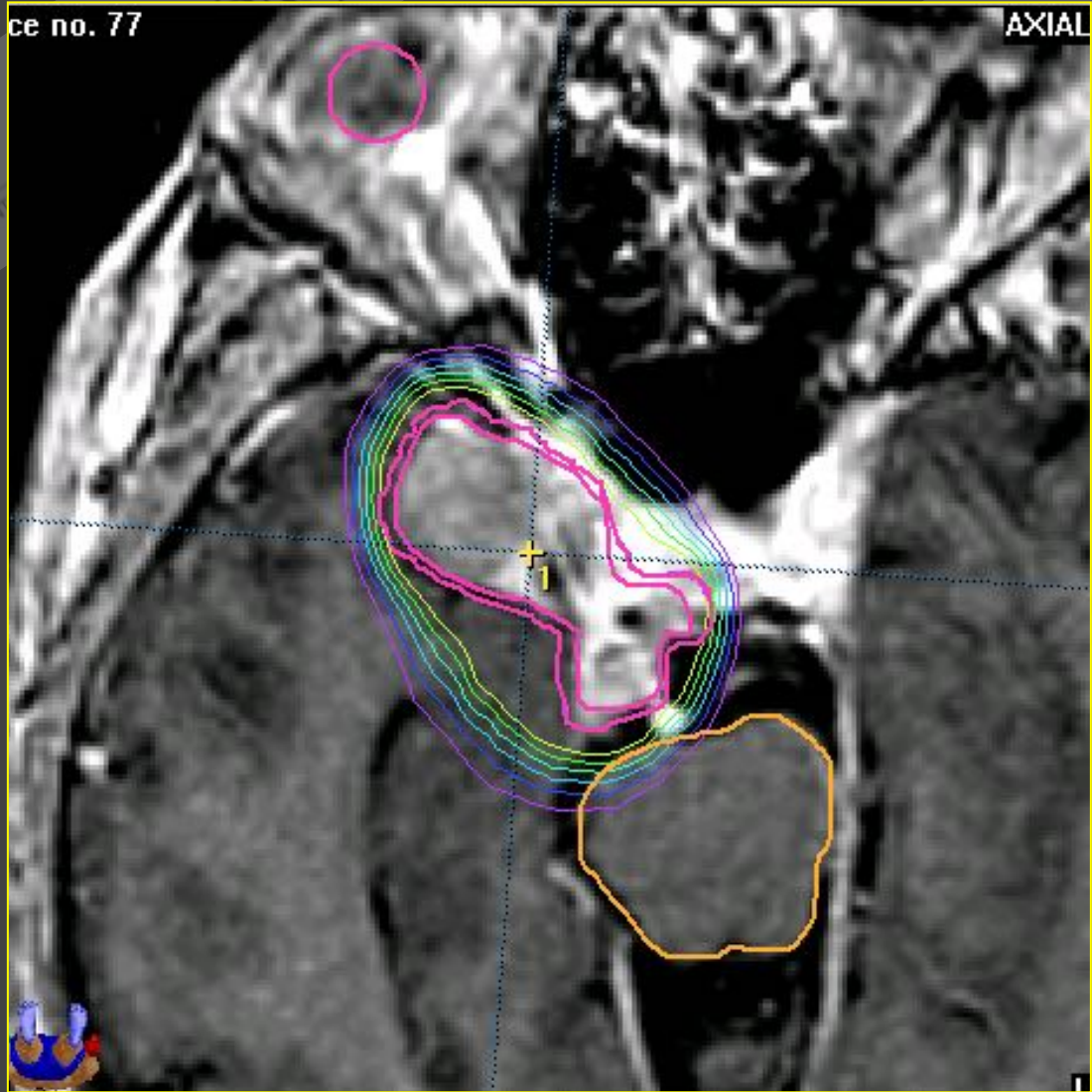
## Overview of selected malignant melanoma brain metastasis studies

Series	Year	No. of patients	No. of lesions	Median tumor volume (cm <sup>3</sup> )	Dose range (Gy)	Treatment modality	Median overall survival (months)	12-months local control (%)
Current series	2015	103	381	0.68	20-27	CyberKnife	7.6	68
Bernard <i>et al.</i>	2012	54	103	2.10	12-40	CyberKnife	6	68
Liew <i>et al.</i>	2011	333	1570	4.10	11-22	GammaKnife	5.6	63
Hara <i>et al.</i>	2009	62	145	1.47	14-24	CyberKnife	5	87
Jensen <i>et al.</i>	2008	73	280	0.61	15-22	LINAC	7.4	64
Gaudy-Marqueste <i>et al.</i>	2006	106	221	1.15	8-22	GammaKnife	5.6	69
Koc <i>et al.</i>	2005	26	72	1.72	8-22	GammaKnife	6	n/a
Radbill <i>et al.</i>	2004	51	188	0.47	10-21	GammaKnife	6.5	81
Selek <i>et al.</i>	2004	103	153	1.9	10-24	LINAC	7.5	60
Mangione <i>et al.</i>	2002	45	92	3.63	13-25	GammaKnife	10.4	82
Yu <i>et al.</i>	2002	122	332	0.8	14-24	GammaKnife	7	90
Lavine <i>et al.</i>	1999	45	93	5.60	16-24	GammaKnife	8	97
Mori <i>et al.</i>	1998	60	118	2.95	10-20	LINAC	7	90

SRS: Stereotactic radiosurgery, LINAC: Linear accelerator. This table was adapted from Bernard *et al.*<sup>[3]</sup>

Christ SM, 2015

# Meningiomi



CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE PIEMONTE

Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

## Scopo della RCH dei meningiomi

- Prevenire ulteriori accrescimenti
- Preservare le funzioni neurologiche
- Risparmiare il tessuto normale

## Complicanze

- Relative all'insorgenza di edema cerebrale satellite con sintomatologia legata all'entità dell'edema stesso e alla sede del meningioma
- Relative all'interessamento di strutture specifiche
  - III, IV, VI ncc, 1° branca trigeminale, carotide nel seno cavernoso
  - vie ottiche anteriori
  - pacchetto faciale acustico vestibolari, trigemino, nervi misti, tronco encefalico e cervelletto in fossa cranica posteriore



**TABLE 1. Tumor Control Rate, PFS, OS, and ARE Following SRS for Meningiomas, Stratified by WHO Grade<sup>a</sup>**

Author	Year	Device	No. of Patients	Median Follow-up, mo	WHO Grade	Tumor Control Rate, %	2-y/5-y PFS, %	10-y PFS, %	5-y OS, %	10-y OS, %	ARE, %
Bledsoe <sup>18</sup>	2010	GK	116	70.1	I	95.7	99/92	—	98	—	23
DiBiase <sup>21</sup>	2004	GK	162	54	I	91.7	90/86.2	62.5	91	79	8.3
El-Khatib <sup>28</sup>	2011	LINAC	8	60.4	II	85.7	88/75	75	87.5	87.5	3.5
			8		III	57.1	57/57	43			
Eustacchio <sup>19</sup>	2002	GK	121	88.7	I	98.3	—/—	—	—	—	1.7
Flannery <sup>23</sup>	2010	GK	163	72	I	90.0	—/93	90	96	81	8.0
Harris <sup>31</sup>	2003	GK	18	45.6	II	—	98/83	41	59	59	3.3
			12		III	—	84/72	0	59	0	
Kim <sup>27</sup>	2012	GK	25	33	II	56.7	53/—	—	65	—	6.7
			10		III	21.0	10/—	—	—	—	
Kondziolka <sup>22</sup>	2009	GK	32	31	I	96.9	86.1/—	—	96.9	—	9.6
			15		II	50.0	—	85.7	—		
			6		III	0.0	—	33.3	—		
Kondziolka <sup>12</sup>	2008	GK	384	48	I	93.0	—/97	87.2	98.9	96.2	7.7
			54		II	50.0	75/34	—	74	52	
			29		III	17.2	46/10	—	20	0	
Kreil <sup>20</sup>	2005	GK	200	94.8	I	98.0	98.5/98.5	97.2	—	—	2.5
Nicolato <sup>45</sup>	2002	GK	122	48.9	I	97.5	97.5/96.5	—	100	—	4.0
Ojemann <sup>32</sup>	2000	GK	22	24.5	III	—	32/26	—	40	—	23.0
Shin <sup>15</sup>	2001	GK	40	42	All	—	97.5/86.4	82.3	—	—	22.5
Stafford <sup>30</sup>	2001	GK	168	47	I	91.0	100/93	—	100	—	13
			13		II	—	90/68	—	76	—	
			9		III	—	25/0	—	0	—	
Zada <sup>64</sup>	2010	GK	116	75	I	94.1	100/98.9	84	—	—	8

<sup>a</sup>ARE, adverse radiation event (permanent symptomatic complication following radiosurgery); GK, gamma knife; LINAC, linear accelerator; OS, overall survival (studies assessing OS often more specifically refer to disease-specific survival); PFS, progression-free survival; WHO, World Health Organization.



**TABLE 2. Tumor Control Rate, PFS, and ARE Rate Following SRS for Meningiomas Based on Location<sup>a</sup>**

Author	Year	Device Used	No. of Patients	Median Follow-up, mo	Location	Tumor Control Rate, %	2-y/5-y PFS, %	10-y PFS, %	5-y OS, %	10-y OS, %	ARE, %
Chuang <sup>48</sup>	2004	LINAC	43	74.5	SB	93.0	—/89.7	—	80.2	—	11.6
Davidson <sup>14</sup>	2007	GK	36	81	SB	97.2	100/100	94.7	100	—	2.8
de Salles <sup>49</sup>	2001	LINAC	40	30	CS	75.8	—/—	—	—	—	7.5
Eustacchio <sup>19</sup>	2002	GK	121	88.7	SB	98.3	—/—	—	—	—	1.7
Flannery <sup>23</sup>	2010	GK	163	72	SB	90.0	—/93	90	96	81	8.0
Han <sup>50</sup>	2008	GK	98	77	SB	90.4	96.8/90.2	—	—	—	17.3
Kondziolka <sup>22</sup>	2009	GK	115	31	SUP	84.3	86.1/71.6	—	86.9	—	9.6
Maruyama <sup>54</sup>	2004	GK	40	47	CS	95.0	—/94.1	—	100	—	12.5
Morita <sup>68</sup>	1999	GK	88	35	SB	97.7	100/95	—	—	—	12.5
Shin <sup>15</sup>	2001	GK	40	42	CS	—	97.5/86.4	82.3	—	—	22.5
Skeie <sup>4</sup>	2010	GK	100	82	CS	84.0	94.2/89.4	83.8	91	—	6.0
Spiegelmann <sup>52</sup>	2002	LINAC	42	36	CS	97.5	97.5/97.5	—	—	—	14.3
Starke <sup>16</sup>	2012	GK	255	78	SB	86.0	99/96	79	—	—	9.8
Zachenhofer <sup>53</sup>	2006	GK	36	103	SB	93.9	97.2/93.9	—	97.2	—	8.0

<sup>a</sup>ARE, adverse radiation event (permanent symptomatic complication following radiosurgery); CS, cavernous sinus; GK, gamma knife; LINAC, linear accelerator; OS, overall survival (studies assessing OS often more specifically refer to disease-specific survival); PC, petroclival; PFS, progression-free survival; SB, skull base (2 or more of cavernous sinus, petroclival, cerebellopontine angle, tentorial, sellar/suprasellar, sphenoidal, optic canal, olfactory groove, foramen magnum); SUP, superficial (convexity, parasagittal).

**TABLE 3. Strategies and Recommendations for Common Issues and Concerns Regarding Radiation-Based Management of Intracranial meningiomas<sup>a</sup>**

Consideration	Common Issues/Concerns	Possible Strategies	Typical Single Session SRS Dose Ranges
<b>Location</b>			
Adjacent to brainstem	Motor deficits	1. Reduced dose SRS	12-14 Gy, depending on size <sup>83</sup>
	Auditory dysfunction <sup>83</sup>	Reduce 12 Gy volume <sup>83</sup> CI $\leq 2.0$ , HI $\leq 2.0$ , and GI $\geq 3.0$ <sup>83</sup> 2. hFSRT <sup>84,87</sup> 2.5-5 Gy $\times$ 5 fractions 3. PBRT	
ONSM	Radiation-induced optic neuropathy/retinopathy, pituitary dysfunction <sup>88,89</sup>	1. Multisession SRS (eg CK) <sup>90</sup> 2. nFSRT/hFSRT <sup>86,87</sup>	12-14 Gy (depending on status of vision) $\leq$ 12 Gy, ensure <sup>83</sup> minimal 10 Gy volume of optic apparatus
Non-ONSM but in vicinity of optic apparatus		1. Reduced dose SRS Reduce 10 Gy volume <sup>83</sup> Minimize number of isocenters <sup>83</sup> 2. nFSRT/hFSRT <sup>86,87</sup>	
Within cavernous sinus	Accurately contouring target volume	High-resolution, contrast-enhanced MRI	12-14 Gy
<b>High grade</b>			
Immediate postoperative	Greater coverage of margin required to account for remnant tumor cells	1. Increase SRS dose <sup>58,84</sup> 2. nFSRT/hFSRT <sup>86,87</sup> 3. Moderate SRS dose but wider margin <sup>83</sup>	16-20 Gy <sup>84</sup> 14-20 Gy <sup>84</sup>
Recurrence	Radioresistance <sup>29-32</sup>	Increase SRS dose <sup>58,84</sup>	$\geq 20$ Gy <sup>58</sup>
<b>Edema</b>			
Prior to SRS, symptomatic	Greater likelihood to have post-SRS symptoms <sup>10</sup>	1. Surgical intervention if symptoms concerning 2. Reduce SRS dose + concomitant steroids	12-14 Gy, depending on size
<b>Size</b>			
$>3-4$ cm <sup>3</sup>	Greater dose delivery to healthy tissue, increasing risk of edema and other AREs <sup>32,59-61</sup>	1. Microsurgical resection if patient symptomatic and lesion accessible 2. Reduce SRS dose 3. nFSRT/hFSRT	11-13 Gy

<sup>a</sup>CI, conformity index; CK, cyberknife; AREs, adverse radiation events; GI, gradient index; Gy, Gray; SRS, stereotactic radiosurgery; hFSRT, hypofractionated stereotactic radiotherapy; HI, heterogeneity index; nFSRT, normofractionated stereotactic radiotherapy; ONSM, optic nerve sheath meningioma.

## Edema post RCH

- L'edema cerebrale peritumorale ad insorgenza tardiva (6-24 mesi) dopo trattamento RCH è un fenomeno ben conosciuto
- Incidenza variabile tra 6 e 43%
- Fattori di rischio evocati: sede, volume, dose, edema preesistente, pregressa chirurgia, occlusione di seni venosi, istologia
- Meccanismo di insorgenza non chiaro

(Nakamura S Stereotact Funct Neurosurg, 1996; 66(suppl1): 142-5, Engenhart R Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 19: 1021-26, Chang JH J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003; 74: 226-230, Kalapurakal JA Radiology, 1997; 204: 461-5, Kobayashi T Surg Neurol 2001; 55:325-331, Kondziolka D Neurosurgery, 1998; 43:405-14, Pan DHC Stereotact Funct Neurosurg, 1998; 70(suppl1):19-32, Ganz JC Stereotact Funct Neurosurg, 1996; 66(suppl1): 129-33, Vermeulen S Stereotact Funct Neurosurg, 1999; 72(suppl1): 60-6, Singh VP J Neurosurg, 2000; 3:57-61, Kan P J Neurooncol, 2007; 83:33-38, Cai R Neurosurgery, 2010, 66: 513-522, Hsieh CT J Clin Neurosci. 2010, 17: 529-531, Hou J Neurosurg Focus. 2013,35:2, Osawa TJ Neurooncol. 2013, 111:49-57, Hoe Y J Korean Neurosurg Soc. 2015, 58: 379-384, Sheehan JPJ Neurosurg. 2015, 123: 1287-1293)

## Meccanismi

La maggior parte di modificazioni peritumorali in RM dopo RCH si pensa possano essere attribuiti ad edema vasogenico e non citotossico; non è ancora chiaro se questo è dovuto ad un rilascio di fattori di crescita endoteliale (VEGF), di permeabilità vascolare (VPF), di angiogenesi propri di alcuni meningiomi o ad un danno vascolare secondario alla radiazione

Stevens JM Neuroradiology 1983, 25:125-131, Bitzer M Eur Radiol 2002, 12:2062-2076, Hoe Y J

Korean Neurosurg Soc 2015, 58: 379-384



## Meccanismi

- Documentazione di aumentati livelli di fattori angiogenetici ipossia correlati all'interno del meningioma dopo RCH

(Kan P J Neurooncol 2007, 83: 33-38, Osawa T J Neurooncol 2013, 111:49-57)

- L'edema a sua volta può rendere difficoltoso il drenaggio delle vene corticali, con un aumento della pressione idrostatica che, associata all'aumentata permeabilità causata dagli stessi fattori angiogenetici ipossia correlati presenti nel meningioma, favorisce il suo stesso incremento

(Kant P J Neurooncol 2007, 83: 33-38)

## Fattori di rischio

- Da una analisi multivariata l'unico fattore significativamente correlato allo sviluppo di edema post trattamento è la sede del meningioma (convessità, falce o parasagittali)

(Conti A Neurosurg Focus 2009, 27:11, Stevens JM Neuroradiology 1983, 25:125-131, Stafford SL Neurosurgery 2001, 49: 1029-1037, Kondziolka D Neurosurg 2008, 62: 53-58, Patil CG Neurosurgery 2008, 63: 435-440)

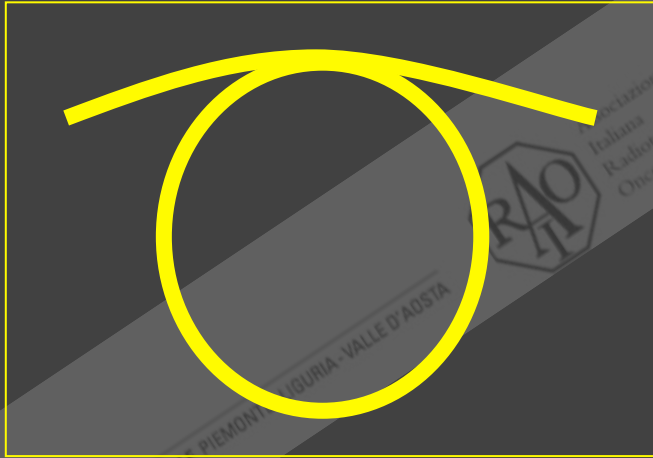
- Incidenza nei meningiomi della base 1-6%, nei meningiomi della "convessità" 5-50%

- Il diverso quadro di crescita dei meningiomi della base cranica e quelli emisferici potrebbe essere la spiegazione

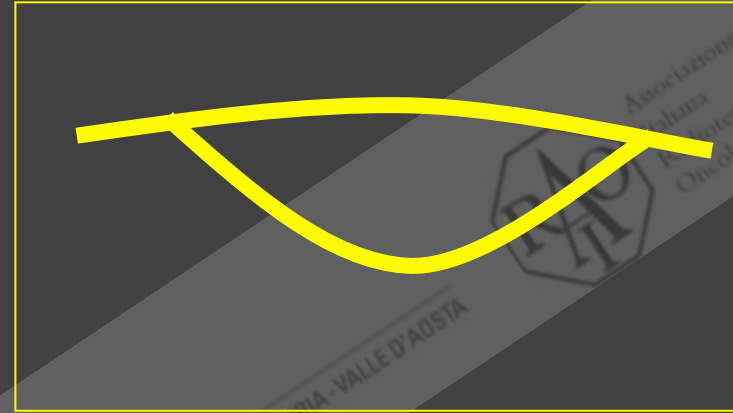
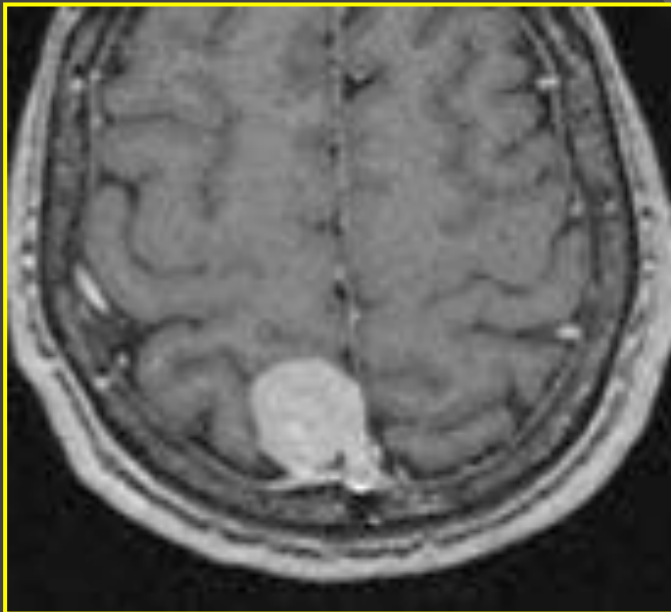
Chang JH J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003, 74: 226-230, Koerts 2005, Conti A 2016 Cureus 8(5)

Variable	Univariate	Multivariate (Odds Ratio)
Age	N.S.	
Sex	N.S.	
Tumor volume ( $\leq$ / $>$ 4.5mL)	0.005	0.04 (0.3)
Prescribed dose ( $\leq$ / $>$ 27.5 Gy)	N.S.	
Prescription isodose ( $\leq$ / $>$ 75%)	N.S.	
Fractions (single/multiple)	N.S.	
BED ( $\leq$ / $>$ 94 Gy)	N.S.	
Mean dose ( $\leq$ / $>$ 27.5 Gy)	N.S.	
Maximal dose ( $\leq$ / $>$ 30 Gy)	N.S.	
Conformality index ( $\leq$ / $>$ 1.2)	N.S.	
Histology (WHO I/II)	<0.001	
Tumor location (basal/non-basal)	<0.001	
Previous surgery (y/n)	N.S.	
Pre-existing edema (y/n)	N.S.	
Brain/tumor interface (smooth/tight*)	<0.001	<0.001 (338)
Previous radiation therapy (y/n)	N.S.	

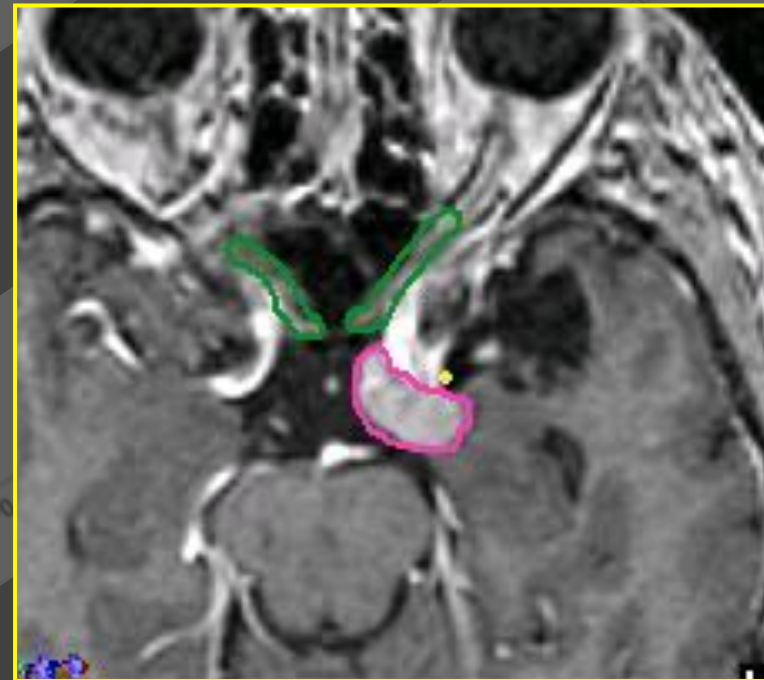
Conti A, Pontoriero A, Siddi F, et al. (May 09, 2016) Post-Treatment Edema after Meningioma Radiosurgery is a Predictable Complication. *Cureus* 8(5): e605. DOI 10.7759/cureus.605



Spesso completamente circondati dal parenchima cerebrale; area di contatto maggiore



Larga base di impianto, diffusione laterale con crescita nelle cisterne; circondati maggiormente da liquor





## Meccanismi

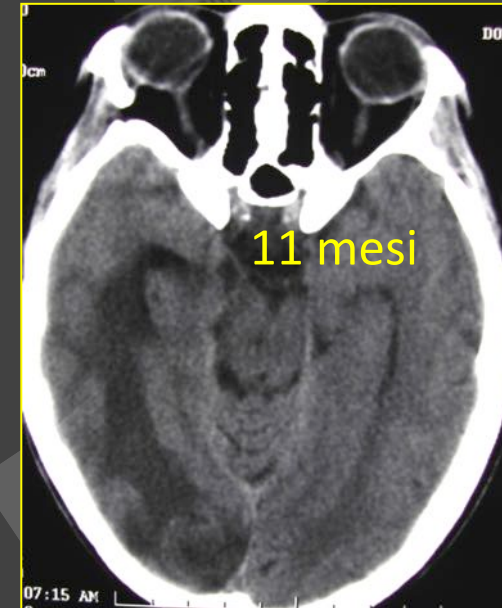
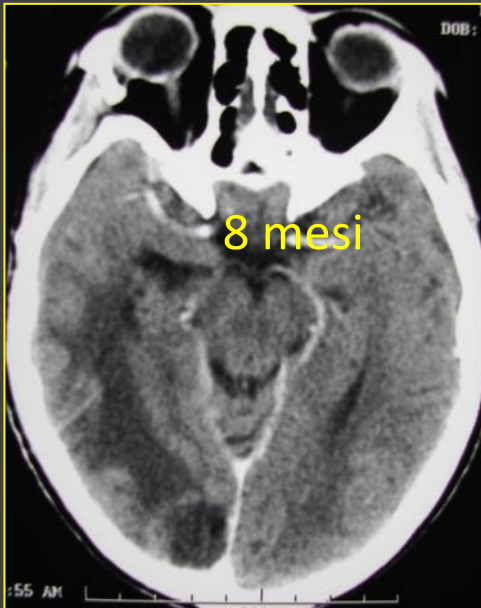
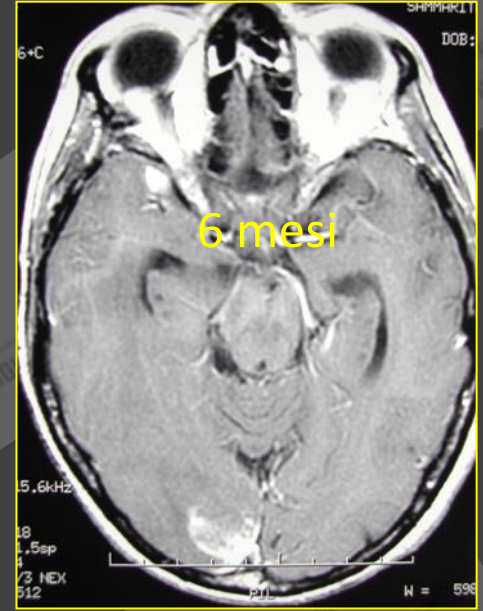
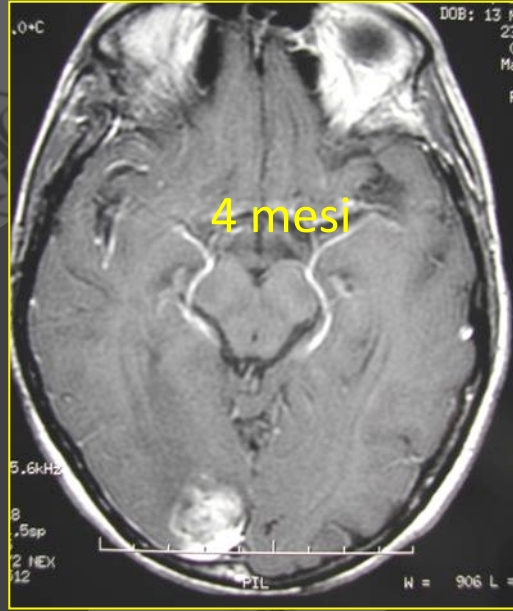
- La microscopia elettronica ha mostrato un aumento di liquido extracellulare a livello della sostanza bianca, una barriera ematoencefalica scevra da danni e una aumentata permeabilità vascolare all'interno del meningioma (Stevens JM Neuroradiology, 1983)
- L'edema origina quindi verosimilmente all'interno del meningioma
- È necessaria una alterazione della aracnoide, della pia e della corteccia per lo sviluppo dell'edema cerebrale; vale a dire della interfaccia tumore-cervello (Ide M Neurol Med Chir (Tokyo), 1992)

## Meccanismi

- A livello dell'interfaccia tumore cervello l'aracnoide non appare sempre integra; di fatto non esiste più lo spazio subaracnoideo (Ide M Neurol Med Chir (Tokyo), 1992, Cai R Neurosurgery 2010, 66: 513-522)
- Evidenza TC di invasione della corteccia da parte del meningioma (Salpietro FM Neurosurgery 1994, 35: 638-641)
- Evidenza autoptica di frequente distruzione della leptomeninge e invasione della corteccia da parte del meningioma (Nakasu S Surg Neurol 1989)
- Entità della distruzione dell'interfaccia meningioma cervello e quindi presenza di edema perifocale è in relazione con grado istologico del tumore (Nakasu S Brain Tumor Pathol, 2005)

## Meccanismi

- La crescita stessa del meningioma può distruggere la leptomeninge e la corteccia cerebrale, permettendo la diretta trasmissione di fluidi dal tumore alla sostanza bianca, dando origine all'edema vasogenico
- Nella storia naturale dei meningiomi esiste infatti una stretta correlazione tra sviluppo di edema e dimensioni del tumore
- Durante il trattamento radiochirurgico l'interfaccia tumore-cervello riceve un dosaggio potenzialmente in grado di alterarla ulteriormente
- La preesistenza di edema presenta un alto rischio di peggioramento dello stesso dopo RCH (Rongsheng C Neurosurgery 2010)





- **Deficit permanenti edema correlati dopo RCH riportati in meno del 3% dei casi e raramente invalidanti** (Chang SD Neurosurgery 41: 1019-1025, Stafford SL Neurosurgery 2001 49:1029-1037, Kollova A J Neurosurg 2007 107:325-336)
- **Casi fatali eccezionali** (Pollock BE Neurosurgery 2012 71:604-612)

## Terapia

- Steroidi (desametasone 4-24 mg die)
- Mannitolo 18% (100cc ev in bolo x 4-6 die)
- Anticomiziali (non profilassi)
- Antiaggreganti / anticoagulanti
- Bevacizumab (anti VEGF) (Boothe D, 2013; Gonzales J, 2007; Torcuator R, 2009; Levin VA, 2011, <http://clinicaltrials.gov/show/NTC02490878>)
- Intervento neurochirurgico
- FKT

# Sviluppi

- **Nuove mutazioni (TRAF7, KLF4, AKT1, SMO)**  
(Clark VE Science 2013, 339(6123): 1077-1080, Brastianos PK Nat Genet 2013 45(3): 285-289) e relativi nuovi agenti farmacologici in via di investigazione
- **Target molecolari (VEGF, HIF-1) predittivi di edema post RCH** (Kan P J Neurooncol 2007 83(1): 33-38)
- **Bevacizumab nella terapia dell'edema e per la prevenzione delle recidive** (Nunes FP PLoS Onc2013 8(3): e599941, Levin VA Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 79(5): 1487-1495)

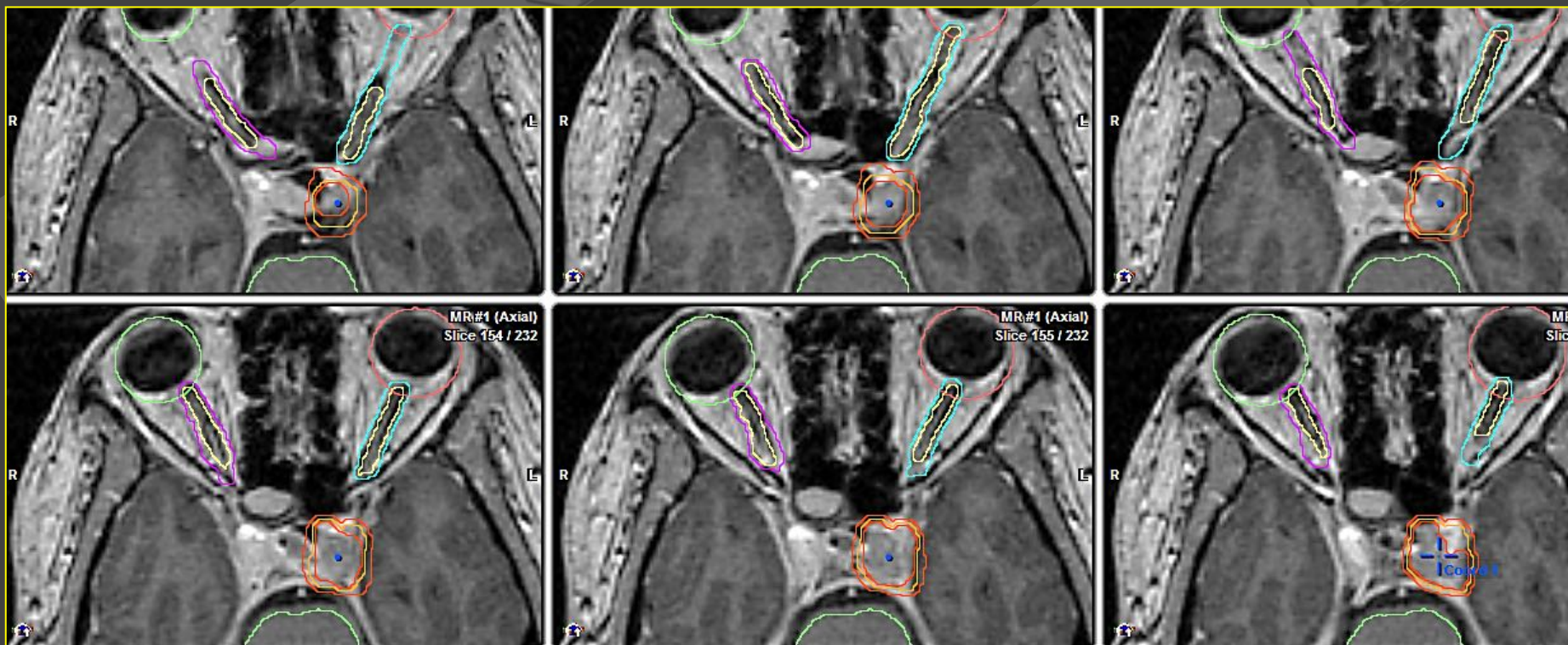
## Vie ottiche anteriori

- Vie ottiche anteriori rivestite da mielina e non da cellule di Schwann, quindi maggiormente radiosensibili
- Dose limite di tolleranza nelle prime esperienze radiochirurgiche fissato a 8Gy (Tishler RB, 1993)
- 0% con < 10Gy, 27% con 10-15Gy, 78% > 15Gy con follow up mediano di 40 mesi (Leber KA, 1998)
- Successivamente: neuropatia ottica 1,7% <8Gy, 1,8% 8-10Gy, 0% 10-12Gy, 6,9% >12Gy (Stafford SL, 2003)
- 0% con Dmax 9,5 +/- 1,7Gy (Pollock BE, 2008)
- Intervallo d'insorgenza 6-50 mesi; 90% entro tre anni (Leber KA, 1998)



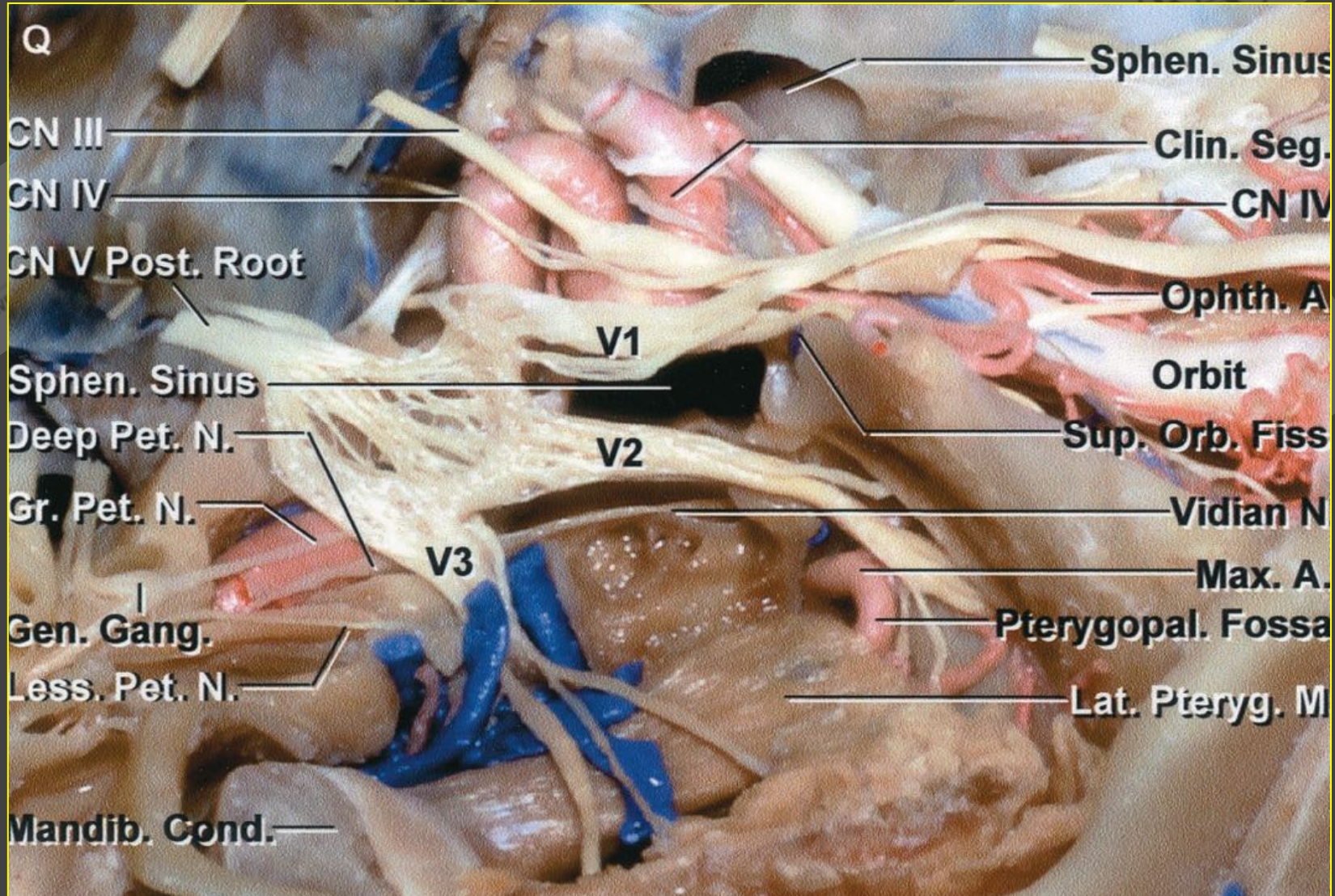
## Vie ottiche anteriori

- Nei trattamenti con un gradiente di dose ripido, quale la RCH, ci si aspettano danni e quindi deficit parcellari; danni estesi e deficit importanti sono da mettere in relazione con un meccanismo di danno vascolare piuttosto che diretto
- Importante la accurata definizione di nervi, chiasma, tratti e radiazioni ottiche
- Da confermare l'utilità di agenti anti angiogenetici (bevacizumab) nel trattamento dei danni radio indotti a carico delle vie ottiche (Finger, 2007, 2008)





# Complicanze nervi cranici nei meningiomi del seno cavernoso

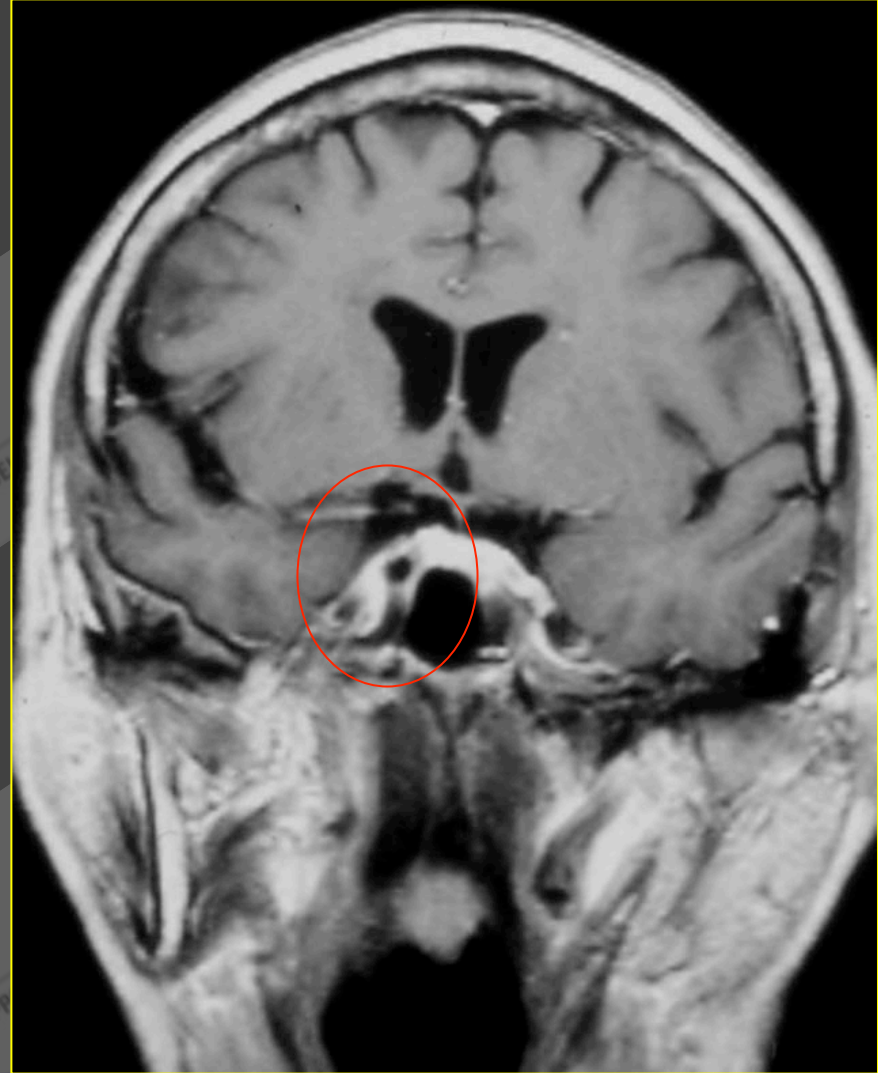
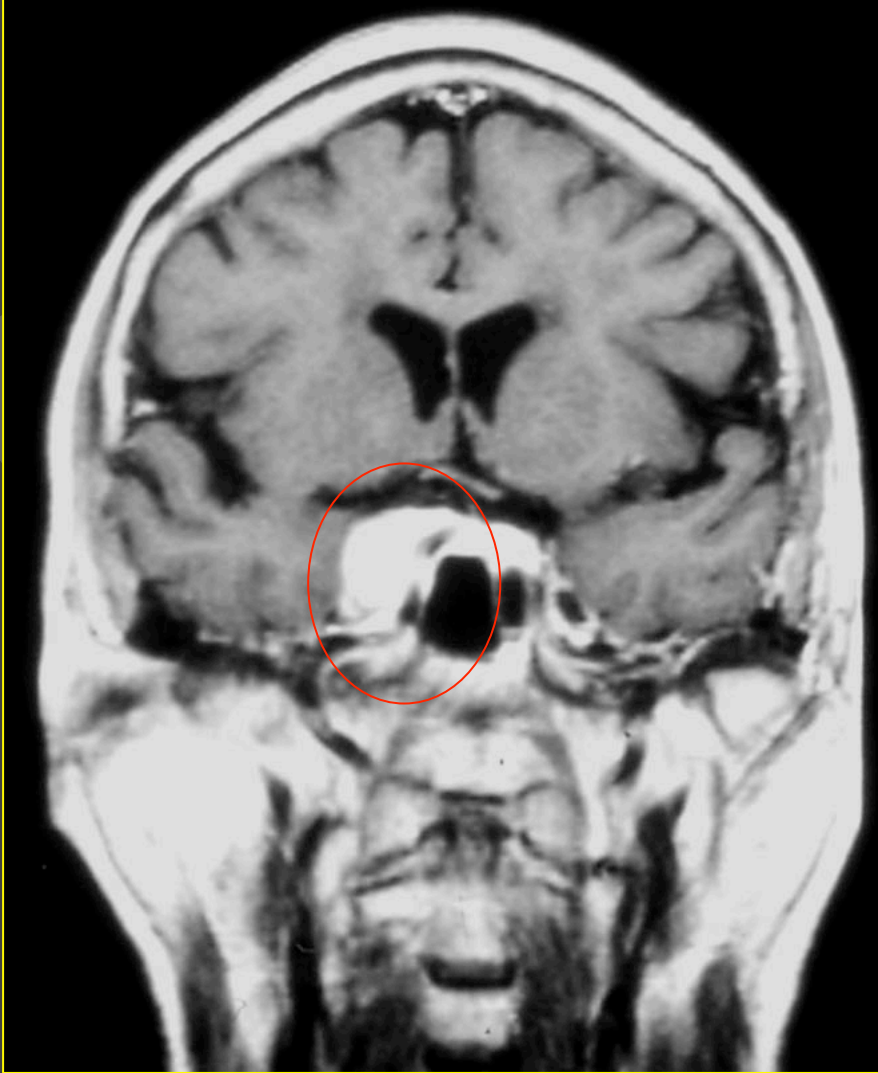


## Meccanismi

- I nervi cranici che corrono all'interno o in prossimità del meningioma possono presentare, dopo RCH, sia deficit che miglioramenti di deficit preesistenti
- NNCC dell'oculomotricità sono peraltro resistenti anche ad alte dosi in frazione singola: 0% deficit fino a 15Gy, 11% per dosi 15-40Gy (Tischler RB, 1993; Leber KA, 1998)
- Dose elevata al margine del tumore e piano di trattamento inadeguato sono fattori di rischio identificati chiaramente
- In caso di deficit, importante RM per escludere complicanze locali nel campo di irradiazione (modificazioni del volume tumorale, edema del lobo temporale. tronco encefalico etc.)



controllo a 24 mesi



## Casistica

Gen.2003 – Sett. 2013

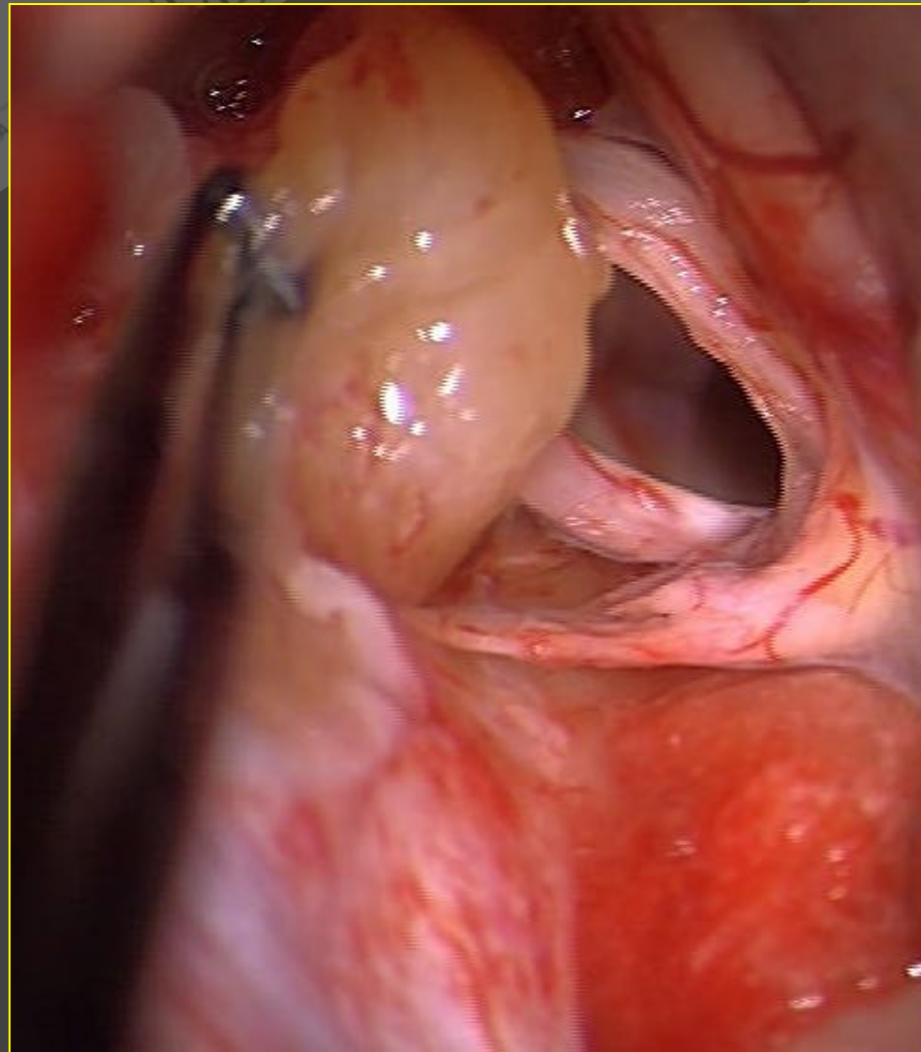
- 1571 pazienti trattati
- 215 pazienti con meningiomi (220 lesioni)

206 pazienti trattati fino al dicembre 2012 (210 lesioni)

- incidenza edema cerebrale satellite: 24 casi (11%)
- sintomatico: 6 casi (3%) (lieve emiparesi e deficit campo visivo)

Autori	Miglior.	Dose margin.	Deficit nccc	FU (mesi)	Tum. contr.
Maruyama 2004	20%	16	13%	47	94%-5
Hasegwa 1999	64% 34%	13	5%	62	87%-5 73%-10
Skeie 2010	---	12	2%	82	94%-5 91%-10
Spiegelmann 2010	43% 19%	13,5	5%	67	98%-5
Kano 2012	26%	13	14%	60	92%-5 85%-10
Pollock 2013	41% 20%	16	12%	89	99%-5 93%-10
Cavazzani 2010	15%	12,8	6,8%-2,2%	70,5	96,9%-5

# Neurinomi dell'acustico



CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE PIEMONTE-LIGURIA

LE D'AOSTA



Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica



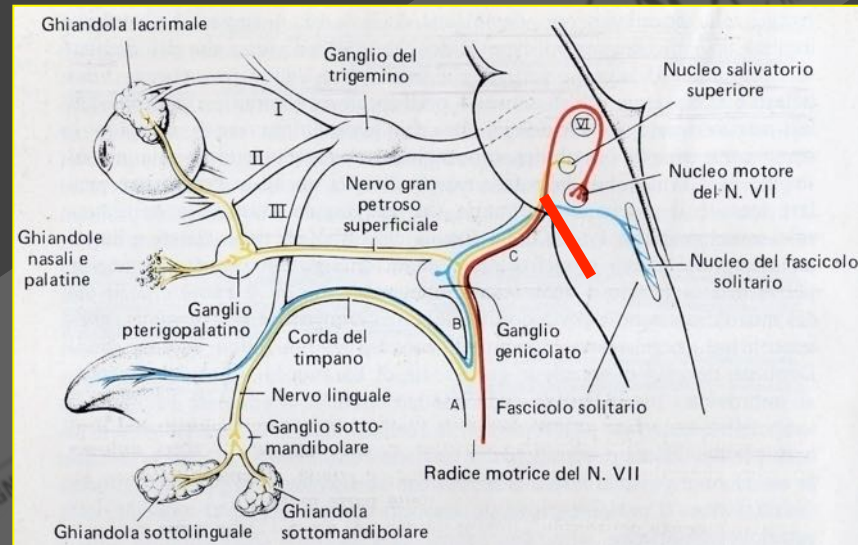
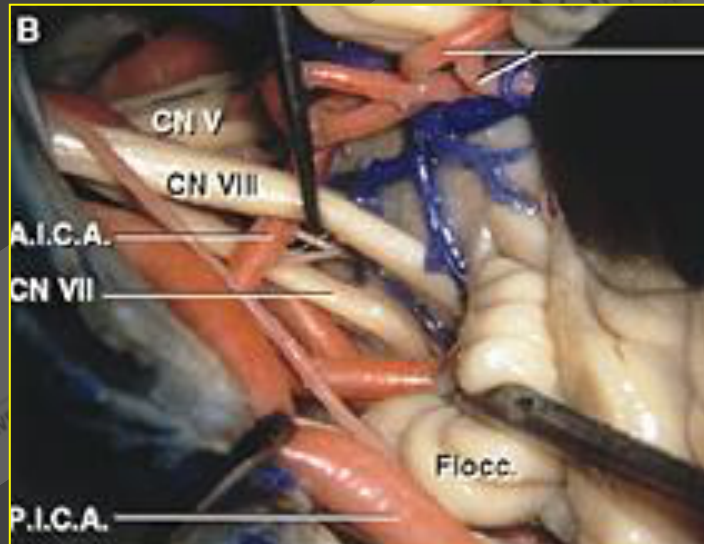
Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica



## Neurinomi dell'acustico

- Tumori benigni a lenta crescita che originano dal n. cocleo vestibolare e si sviluppano nell'angolo ponto cerebellare
- Si presentano tipicamente con diminuzione dell'udito, acufeni e vertigini
- Incidenza stimata 17,4 nuovi casi anno per milione di abitanti

# Angolo ponto cerebellare



- N. acustico vestibolare (VIII): acufeni, ipo anacusia, vertigini
- N. faciale (VII): paralisi dei muscoli mimici omolaterali; riflesso corneale abolito; permane sensibilità corneale, iposecrezione salivare, iperacusia, perdita del gusto nei 2/3 anteriori della lingua, diminuzione della lacrimazione
- N. trigemino (V): ipoestesia, parestesie nelle regioni di distribuzione delle tre branche; deficit motorio dei muscoli masticatori; nevralgia

## Perdita udito

- Principali serie in letteratura indicano una perdita di udito tra il 22 ed il 60% nei due anni successivi al trattamento (Prasad D, 2000; Règis J, 2009, Timmer, 2010)
- Influenzata da: dimensioni tumore, grado di udito preesistente (classi di Gardner-Robinson), potenziali evocati uditivi, dose marginale al tumore, dose erogata alla coclea (>10Gy)
- Giovane età e presentazione con tinnitus predittivi di conservazione dell'udito
- Perdita di udito precoce (entro una settimana) in relazione a danno diretto della radiazioni e/o edema; danno tardivo può essere correlato a meccanismi vascolari

## Paralisi faciale

- 2204 paziente estratti da 23 serie:
  - funzionalità preservata (HB grade I-II) nel 96,2% (Yang I, 2009)
- Fattori di rischio:
  - età >60aa.
  - dose marginale >13Gy
  - volume tumore >1,5cc
- Raramente paralisi importanti (HB grade IV-VI)



# Paralisi facciale Terapia

- Protezione corneale (lente)
- Tarsoraffia (anche solo laterale)
- Inserimento peso nella palpebra (lamina d'oro 0,6-1,8gr)
- Anastomosi ipoglosso facciale (miglioramento nel 90%), eventualmente graft
- Trasposizione muscolo temporale o del tendine
- Trasposizione del m. gracile
- Sospensione facciale con materiali autologhi o alloplastici
- Suture multivettoriali
- Terapia fisica e biofeedback

## Neuropatia del n. intermedio

- N. intermedio è la componente sensitiva del n. faciale; esce dal tronco encefalico tra la componente motoria del n. faciale e il pacchetto cocleo-vestibolare; trasporta fibre parasimpatiche secretrici (gh. lacrimali, nasali, sottomandibolari, sottolinguali) e del gusto
- Non possiede perinevrio ma solo una «guaina» aracnoidea
- Pochi studi si sono occupati del n. intermedio (Régis, 2002; Tamura, 2008; Park, 2013)
- Interessamento del n. intermedio dopo RCH con disturbi della lacrimazione nel 14-27% e del gusto nel 8,1-10,6% con intervallo medio di insorgenza a 18,6 mesi (Tamura, 2008; Park, 2013)
- Rari i disturbi di secrezione nasale e salivare

## Neuropatia trigeminale

- Soggettiva o oggettiva alterata sensibilità transitoria o permanente in una o più branche trigeminali e/o, raramente, dolore
- Incidenza di nuova neuropatia 2,3%
  - 3,15% con dose >13Gy
  - 1,63% con dose < 13Gy
- Intervallo di insorgenza tra 6 e 24 mesi  
(Sughrue ME et al. Neurosurg Focus, 27 (6): 1-8, 2009)
- 1,5% persistente (Rowe J, 2007)
- Rari casi con dolore da deafferentazione (Ogunrinde OK, 1995)

## Idrocefalo

- Rischio di idrocefalo circa 4%; comparsa tra 4-18 mesi dopo RCH, necessità di shunt nel 75% (Myrseth E, 2005; Roche PH, 2004)
- L'incidenza di idrocefalo non influenzata da dose marginale (Sughrue ME et al. Neurosurg Focus, 27 (6): 1-8, 2009)
- La causa dell'idrocefalo comunicante sembra essere in relazione alla tipica involuzione centrale del neurinoma dopo RCH con aumento della concentrazione di proteine nel liquor e conseguente difficoltà di riassorbimento a livello delle granulazioni della volta
- Involuzione peraltro presente anche nella storia naturale dei neurinomi
- Idrocefalo ostruttivo descritto raramente dopo RCH, in caso di fallimento di trattamenti simultanei di neurinomi bilaterali associati a neurofibromatosi di tipo 2



## Casistica

Gen.2003 – Sett. 2013

- 1571 pazienti trattati
- 91 pazienti con neurinoma
  - 86 dell'acustico
  - 3 del trigemino
  - 2 dei nervi misti

Autore	N. paz. App.	Volume ml	Dose Gy	Controllo locale	Conservaz udito	Deficit N.faciale	Deficit N. trigemino
Prasad 2000	153 GK	---	13,2	94%	40%	1%	1%
Flickinger 2004	330 GK	0,04-21,4 (1,1)	12-13	98,6%	78,6%	0%	4,4%
Muacevic 2004	219 GK	0,1-10,1	10-15 (13)	97,0%	90,0%	0,5%	5,0%
Lunsford 2005	252 GK	(2,5)	10-20	98,0%	90,0%	1%	3,1%
Hasegawa 2005	80 GK	02-36,7 (6,3)	10-18 (14,6)	87,0%	68,0%	11%	8%
Inoue 2005	20 GK	5,3-28,5 (15,2)	10-12	93,3%	80,0%	0%	0%
Combs 2006	26 LINAC	0,2-2,8 (1,5)cm	(13)	91,0%	55,0%	5,0%	8,0%
Rowe 2007	238 GK	---	14,6	92%	75%	1%	1,5%
Regis 2008	97 GK	---	12-14	97%	70%	0%	4%
Cavazzani 2009	45 LINAC	0,18-7,06 (6,2)	12,5	97,6%	69,2%	7,1%/5%	4,8%

## Neurinomi dell'acustico

- Crescita transitoria dopo RCH nel 15-30% quindi stabilizzazione e riduzione (Pollock BE, 1998, 2006)
- Ragionevole definizione di fallimento: continua crescita per più di 3 anni dopo RCH
- Il chirurgo può attendersi un ispessimento dell'aracnoide, una maggiore aderenza al tronco encefalico del pacchetto acustico/faciale, senza nessuna evidenza scientifica che la chirurgia sia più **difficoltosa** (Roche PH, 2008; Pollock BE, 1998; Limb CJ, 2005)



pretrattamento



a 6 mesi



a 1 anno



a 4 anni



a 6 anni

CONVEGNO

CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE

CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE

Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica



# Oncogenesi

- Tumori radio indotti: 1) latenza 2) regione irradiata 3) istologicamente diverso 4) imaging negativo prima del trattamento 5) assenza di predisposizioni genetiche (Cahan WG Cancer 1: 3-29, 1948)
- Rischio di tumori cerebrali radio indotti dopo RT tra l'1 ed il 3% a 10-20 anni (al Mefty O, 1990; Ron E, 1988; Tsang RW, 1993)
- Bassa incidenza attesa dopo RCH in relazione al ripido gradiente di dose, ai piccoli volumi irradiati; la singola dose generalmente elevata porta piuttosto a citotossicità che non a mutazioni; volumi attraversati in entrata ed in uscita comunque piccoli (Larson DA, 1993; Berman 2007, Muracciole 2008, Niranjana 2009, Rowe 2007, Sheehan 2006 e 2010; Patel, 2013)
- Tumori radio associati possono comunque insorgere sia in regione di dosaggio pieno che alla periferia, con dose molto bassa (Niranjana A, 2009)
- Il periodo di latenza è simile a quello visto per la RT con 6-20 anni di range; i tumori maligni insorgono più precocemente (0,7-19 / media 7,1 anni) rispetto a quelli benigni (10-19 / media 14,25 anni) (Niranjana A, 2009)
- Necessità di lunghi follow up

# Oncogenesi

Oltre 500.000 pazienti trattati con radiochirurgia (Niranjan A, 2009); ben oltre 80.000 per patologie benigne con FU > 15 anni (Rowe J, 2006)

Vari reports relativi a casi isolati di neoplasie indotte da RCH

Tre categorie:

1. Tumori maligni associati a RCH per neoplasie benigne/AVMs o metastasi: 13 casi di glioma (intervallo 3,3-19 anni) (Yu JS, 2000; Shamisa A, 2001; Kaido T 2001; Salvati MA, 2003; McIver JI, 2004; Muracciole, 2004 Berman EL,2007, Balasubramaniam, 2007; Rowe J, 2007, 2008; Abedalthagafi, 2012; Starke, 2013); 6 casi di sarcoma (intervallo 5-15 anni) (Thomsen, 2000; Sanno, 2004; Carlson, 2010; Yang, 2010; Schmitt, 2011; Sasagawa, 2013)
2. Tumori benigni associati a RCH: 4 casi: 3 meningiomi e 1 schwannoma (intervallo 10-19 anni) (Loeffler JS, 2003; Sheehan J, 2006)
3. Sdifferenziazione associata a RCH: 13 casi di schwannoma maligno (intervallo 6 mesi-19 anni) (Comey CH, 1998; Noren, 1998; Harada K, 2003; Wilkinson JS, 2004; Hanabusa K, 2001; Bari, 2002; Shin M, 2002; Kubo O, 2004; Chen, 2008; Van Rompaey, 2009; Akamatsu, 2010; Demetriades, 2010; Tambouzi, 2011)

Spesso le patologie trattate con radiochirurgia mancano di diagnosi istologica così da rendere inapplicabili i criteri di Cahan)

# Oncogenesi

- Non esistono parametri clinici, anatomo patologici o molecolari che permettano di asserire con sicurezza che un tumore sia radioindotto
- I criteri di Cahan non possono avere il valore di leggi
- Il rischio di tumori associati alla RCH sembra essere decisamente inferiore a quello della RT convenzionale: 0,04% a 15 anni (36/80.000)(Patel TR, 2013)
- Considerazioni a parte per neurinomi vestibolari (22/36); bassa dose?
- Necessità di FU di almeno 30-40 anni
- Mortalità perioperatoria per neoplasie benigne ca.1%
- La trasformazione maligna può essere anche parte della storia naturale di un tumore benigno; circa 0,14% dei neurinomi vestibolari (Kubo O, 2005)
- Marcatori molecolari associati ad una predisposizione genetica all'oncogenesi?
- Radiosensibilizzanti e/o radioprotettori?
- Dato il basso rischio di oncogenesi la RCH non sembra necessitare di modificazioni nelle indicazioni e nella tecnica
- Comunque necessaria informazione al paziente

## Radiochirurgia e metastasi

- **Relativamente pochi studi sulle complicanze della sola radiochirurgia delle metastasi (incidenza compresa tra 6 e 47%); privilegiati studi circa l'efficacia del trattamento**  
(Aoyama H, Jama 2006; Kondziolka D, Am J Clin Oncol 2005; Lutterbach J, Neurosurgery 2003; Manon R, J Clin Oncol 2005; Pirzkall A, J Clin Oncol 1998)
- **Molti studi relativi a pazienti trattati anche con WBRT o comprendenti varie patologie** (Alexander E III, 1995; Breneman JC, 1997; Joseph J, 1996; Majhail NS, 2001; Metha MP, 1992; Muacevic A, 2003,2004; Petrovich Z, 2002; Sheehan JP, 2002; Sneed PK, 1999)



## Radiochirurgia e metastasi

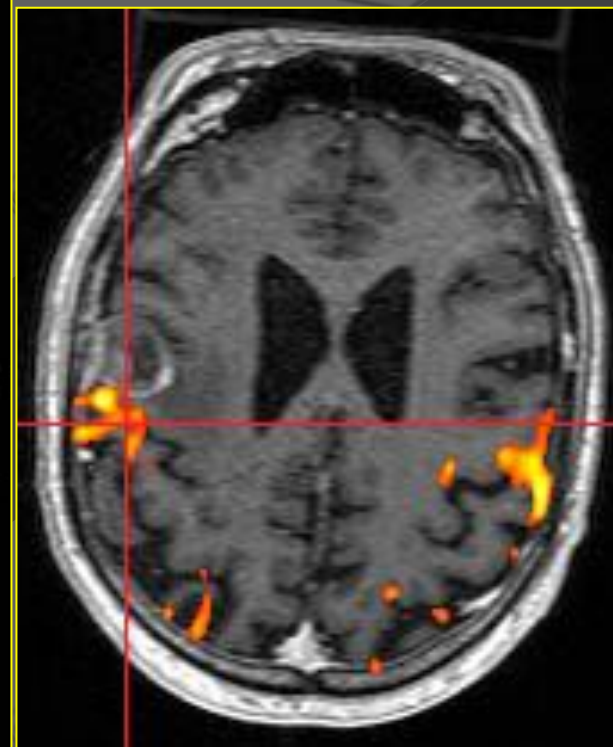
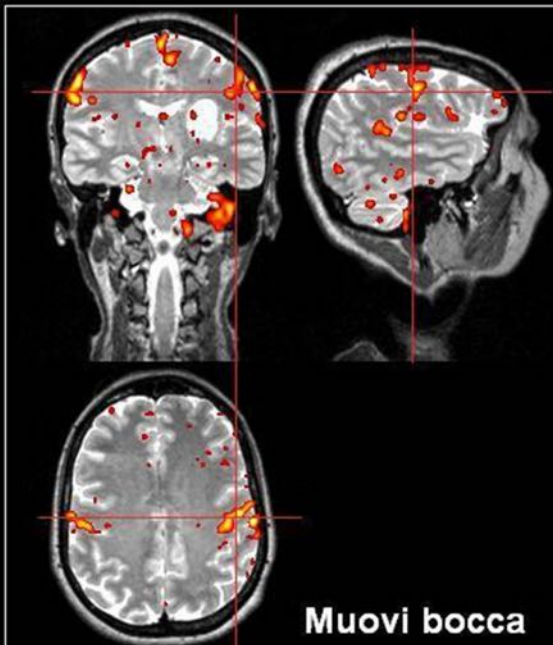
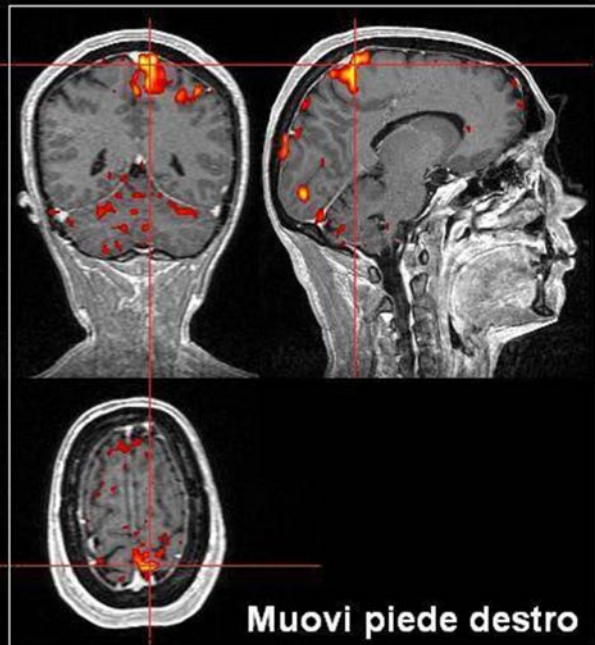
- Letteratura tra 1995 e 2005 sottostima lievemente le complicanze a causa di FU brevi (Suki D, 2007)
- 13% crisi comiziali; 9% di deficit neurologici transitori entro 1 mese; 4% deficit neurologici tra 5 e 26 mesi (Lutterbach J, 2003)
- 18% di deficit neurologici lievi a 2-4 mesi, controllati da steroidi (Pirzkall A, 1998)
- Intervallo mediano di comparsa > 20 mesi (Suki D, 2007; Williams BJ, 2009)
- 12% di deficit neurologici, con 6% gravi o radionecrosi (Aoyama H, 2006)

## Radiochirurgia e metastasi

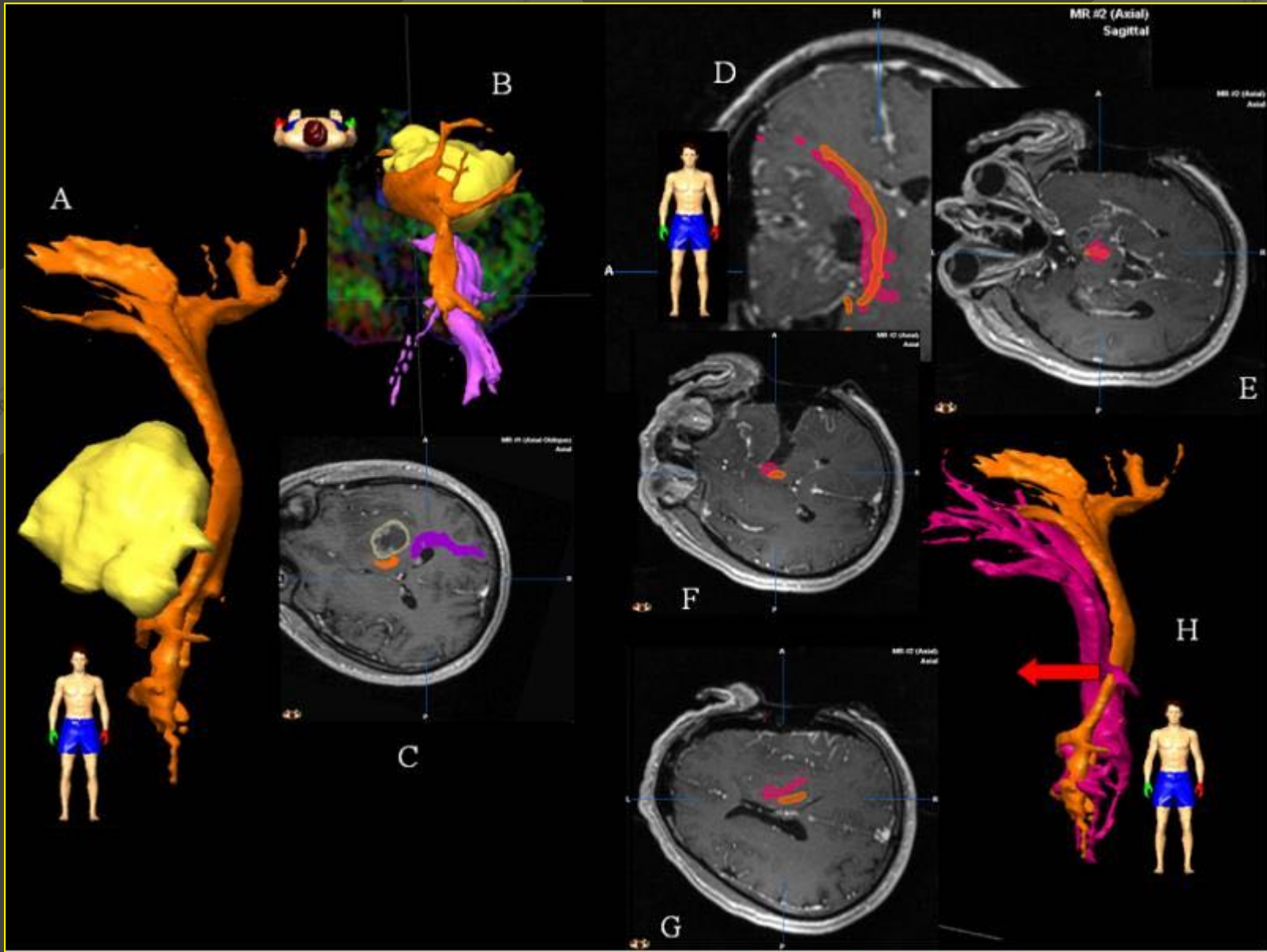
- Deficit neurologici gravi (RTOG grade>3) nel 14%; crisi comiziali 13% (Williams BJ, 2009)
- Considerando anche complicanze minori quali cefalea e nausea percentuale sale anche al 40% (Williams BJ, 2009)
- 34,4% dei pazienti possono presentare astenia, deficit della memoria, difficoltà di concentrazione e deficit neurologici focali lievi (Kondziolka D, 2005)
- Emorragia conta per il 3% (Anderson WS, 2008; Izawa M, 2006; Suzuki H, 2003; Williams BJ, 2009) salendo fino al 18,6% nei casi di melanoma (Chang EL, 2005; Sampson JH, 1998; Matheui D, 2007); storia naturale?
- Mortalità a 1 mese 3% circa (Alexander EIII, 1995; Sansur CA, 2000; Williams BJ, 2009)

## Radiochirurgia e metastasi

- La comparsa o il peggioramento di deficit neurologici dopo RCH è in relazione statisticamente significativa con la sede della lesione (eloquente o meno) (Williams BJ, 2009)
- Importanza di esami funzionali e trattografia



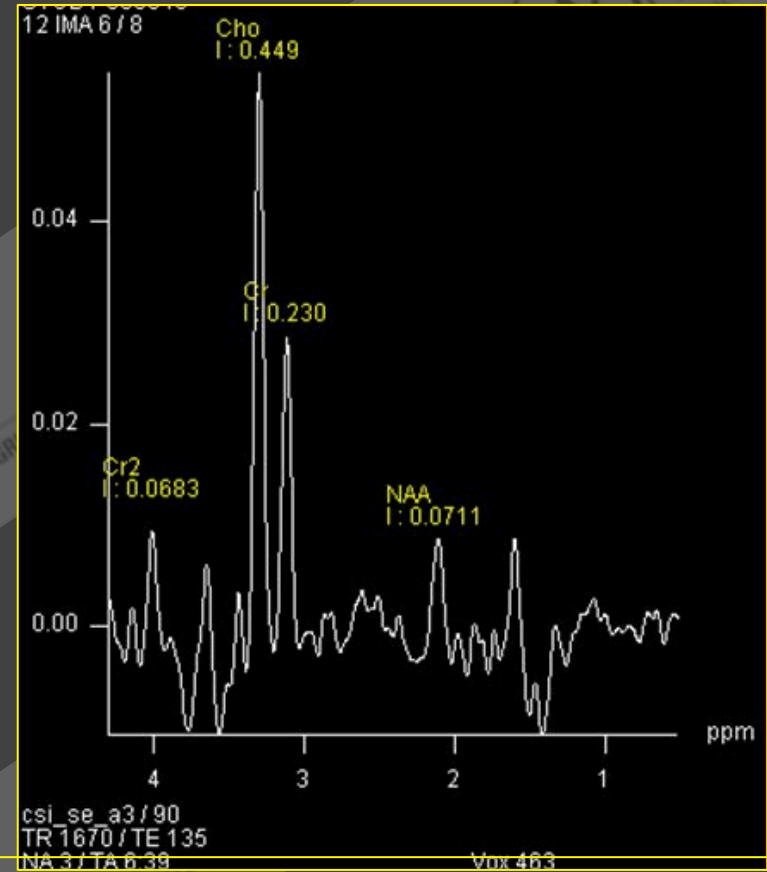
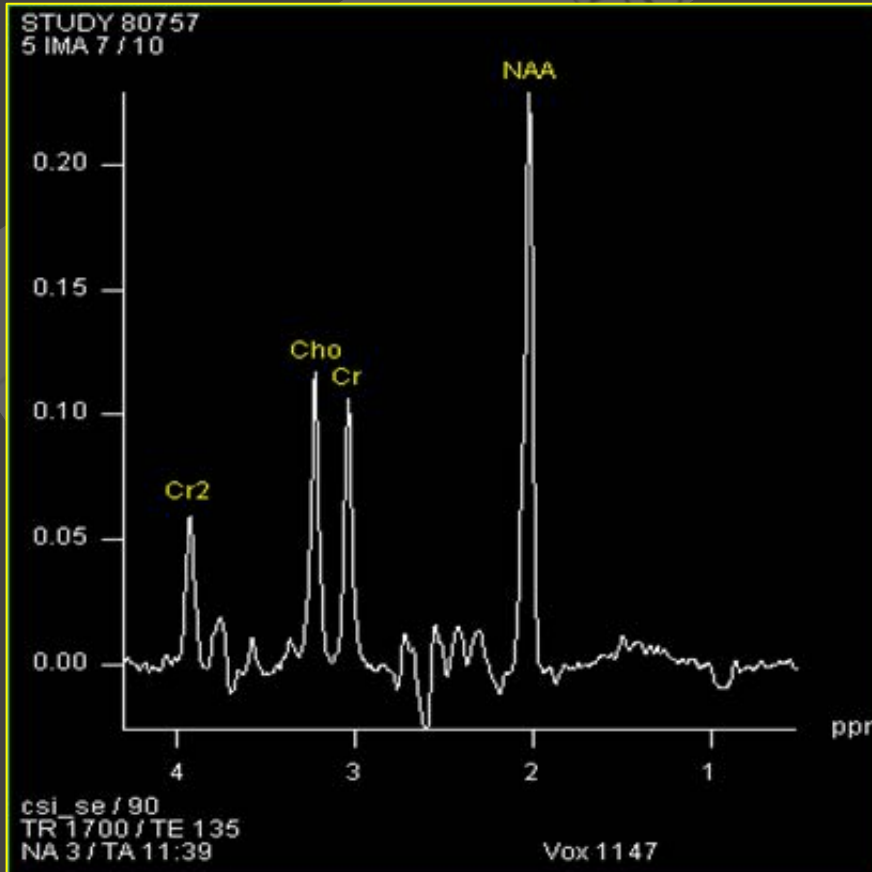




## Radiochirurgia e metastasi

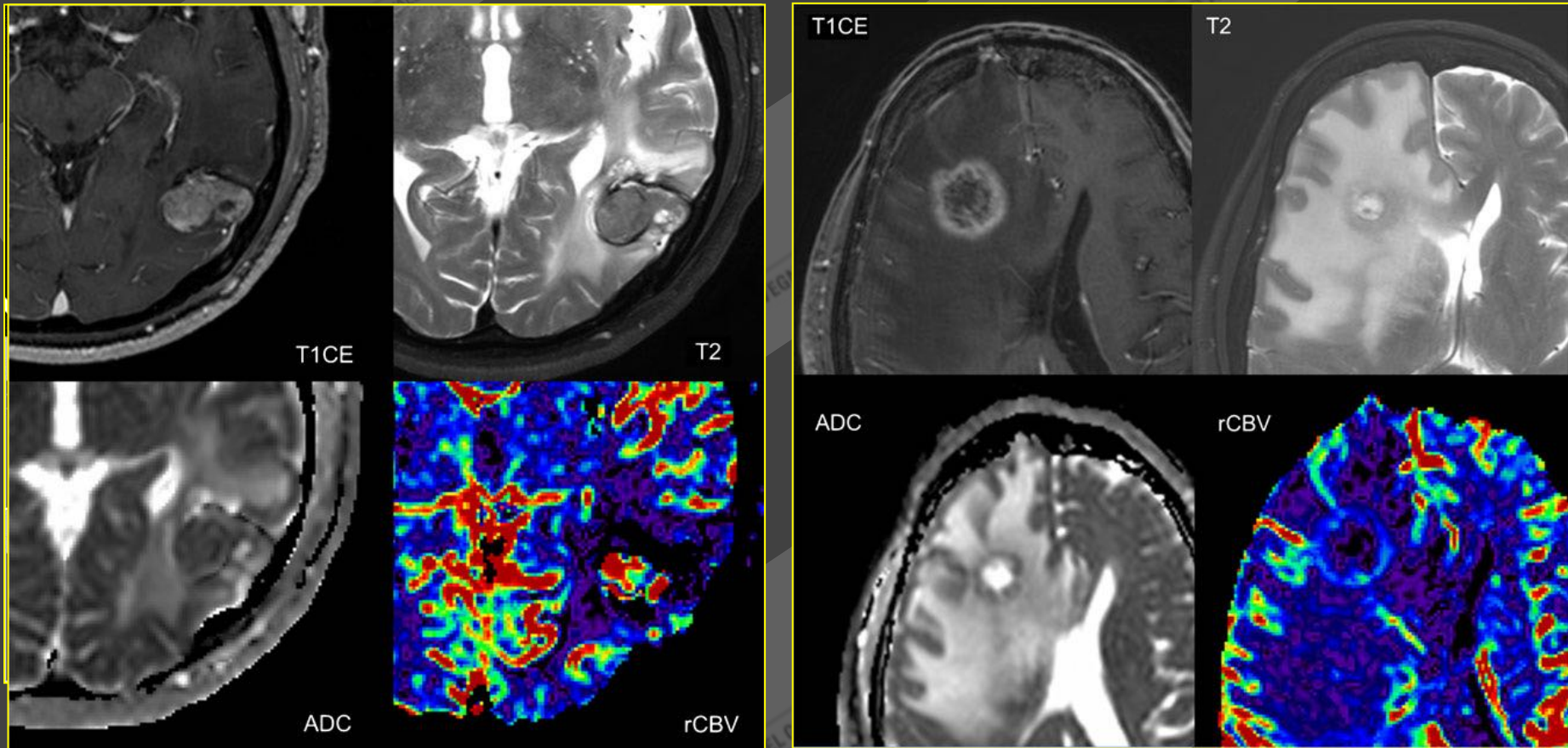
- **Pseudoprogressione** (Brandes AA, 2008; Macdonald DR, 1990; Pratt RA, 1977; Ruben JD, 2006; Schlemmer HP, 2001) **compare in circa il 25% dei casi e richiede mesi per manifestarsi (media 5,6)**
- **Incidenza di trattamenti chirurgici dopo RCH nel 13-14% dei casi; reperto istologico di neoplasia attiva nel 71-90%;** (Truong MT, 2006; Williams BJ, 2009)
- **Stabilizzazione o regressione spontanea nel 29%** (Williams BJ, 2009)

# Spettroscopia RM



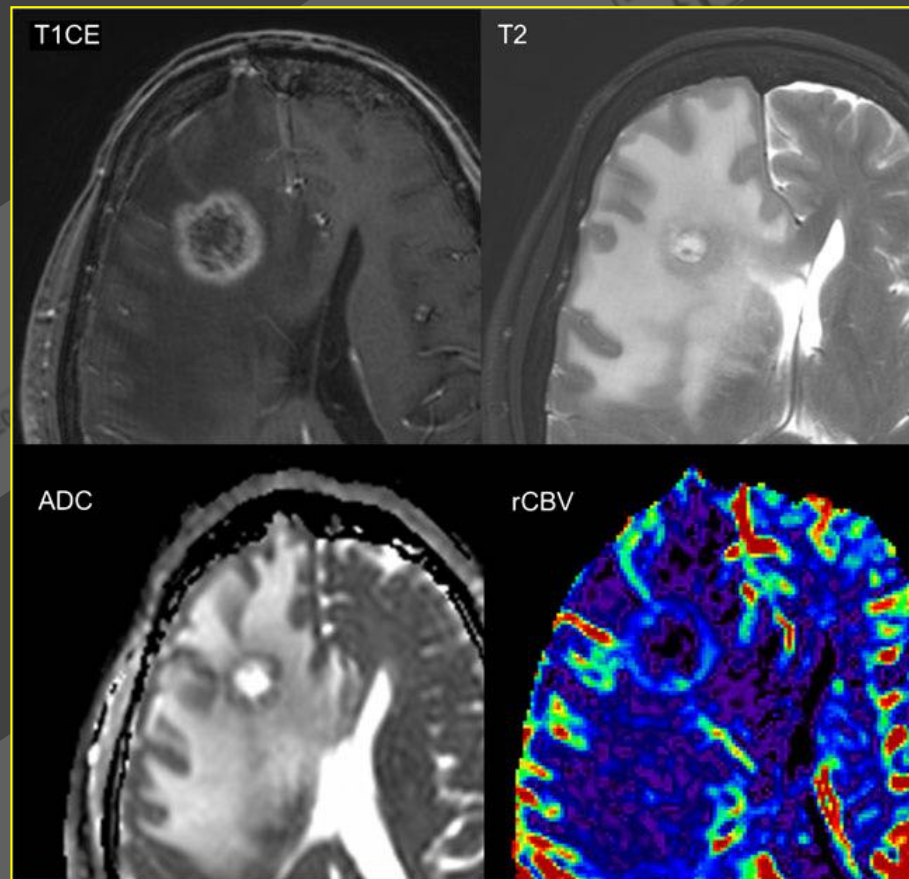
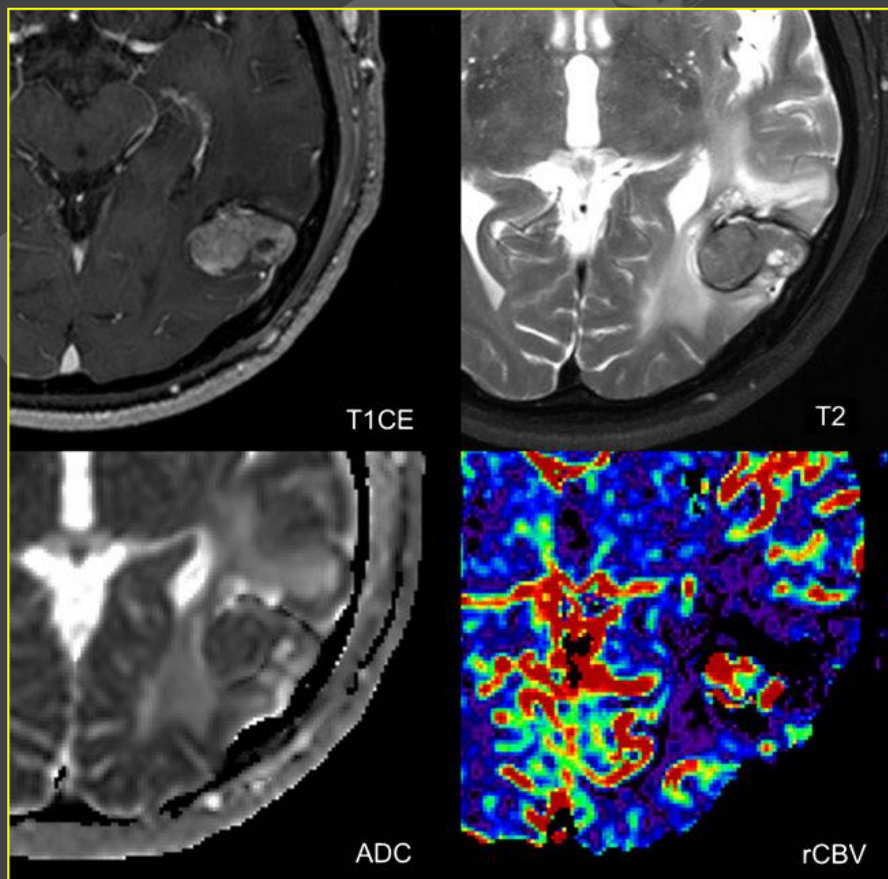
- ↑ Cho, Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, Ins e Ins/Cr
- ↓ NAA, NAA/Cr
- ↑ Lacto, Lip

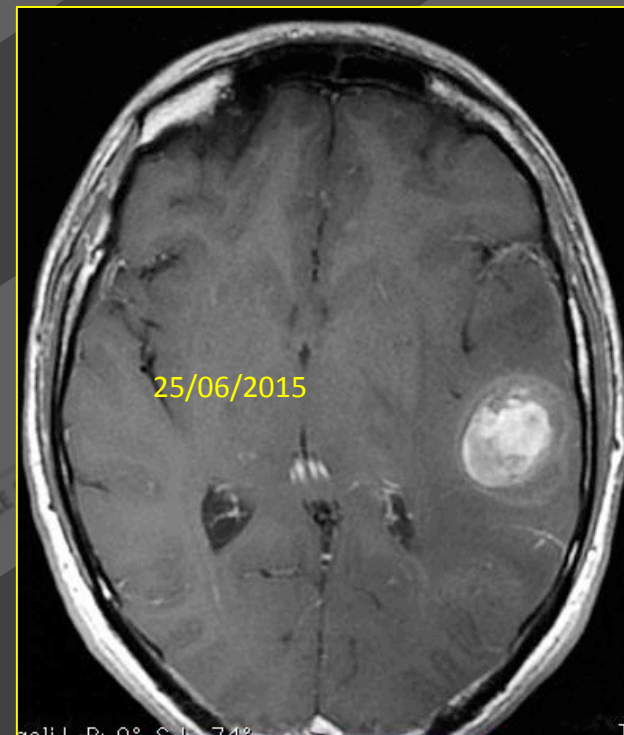
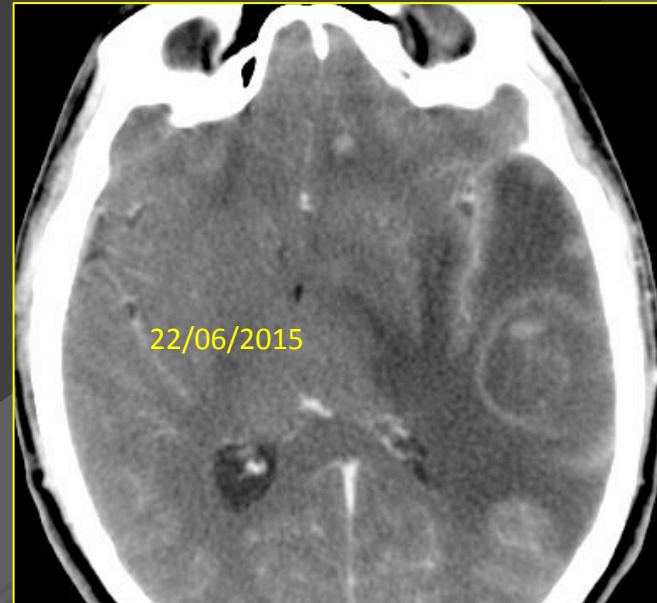
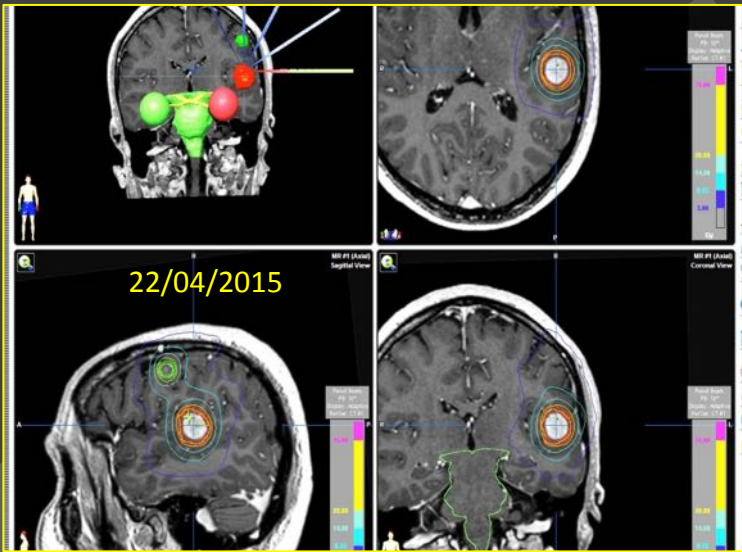
Radionecrosi? Malattia?  
TC perfusione? RM diffusione?  
Spettroscopia? PET?



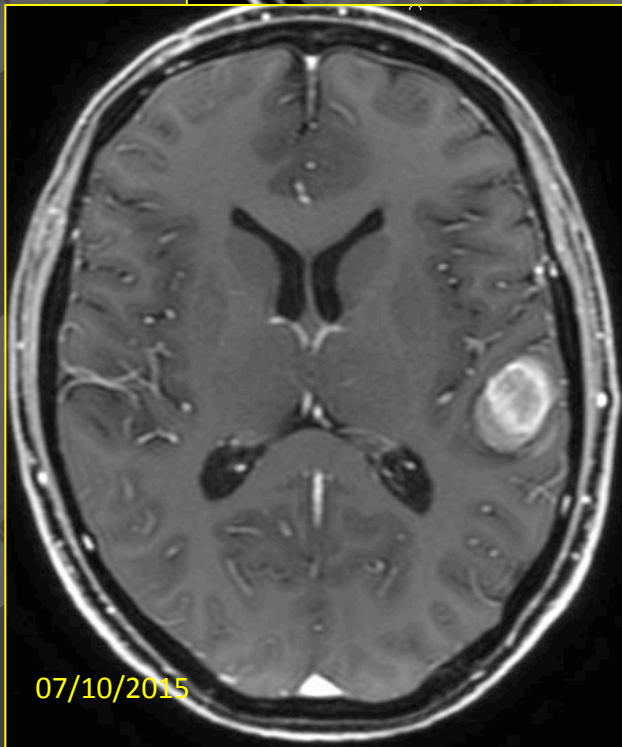
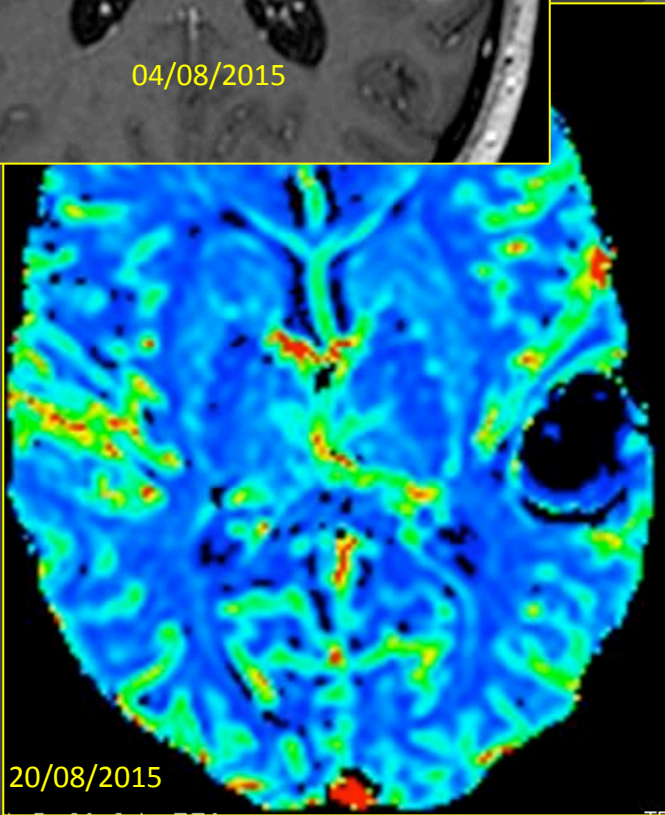
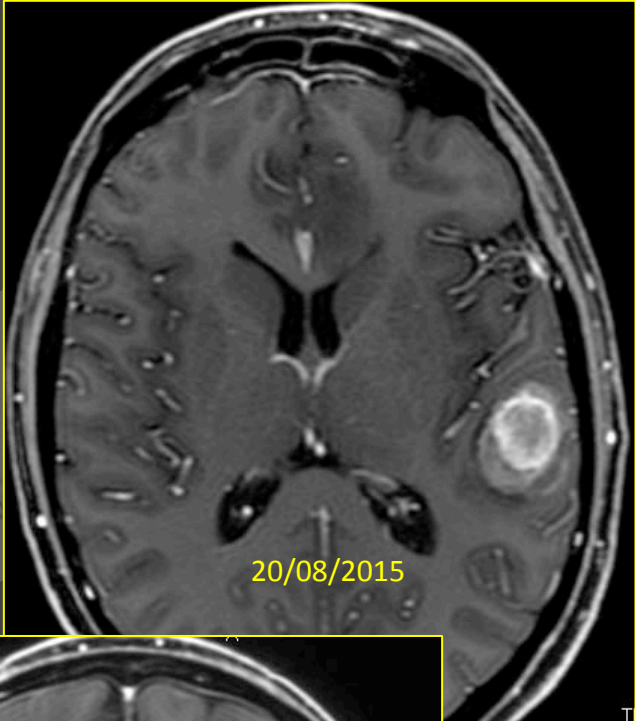
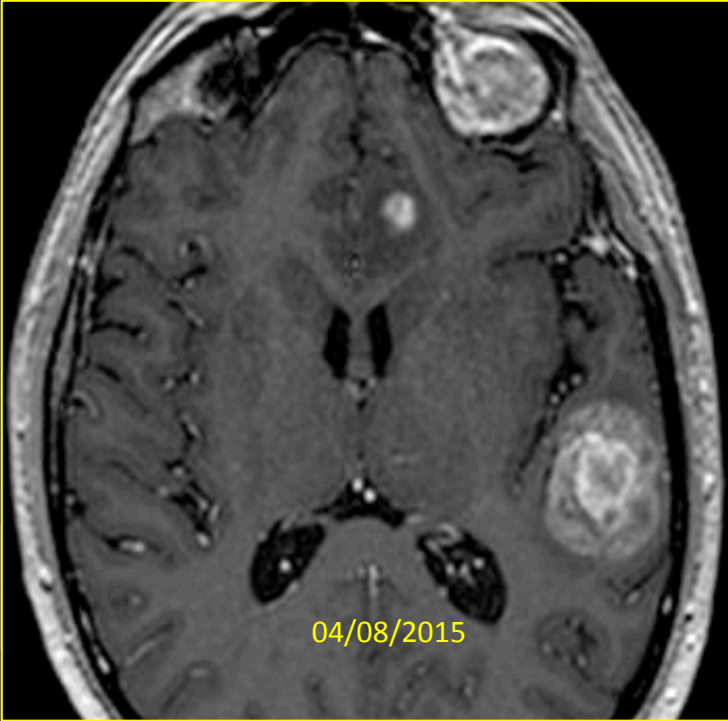
(Jain 2007, Mitsuya 2010, Vidiri 2012, Jihoon Cha 2012)







CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE

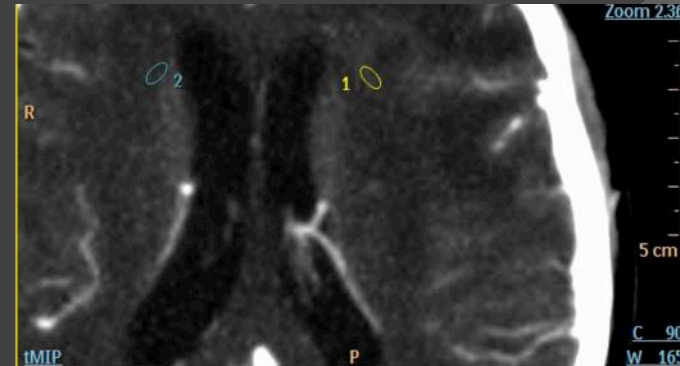
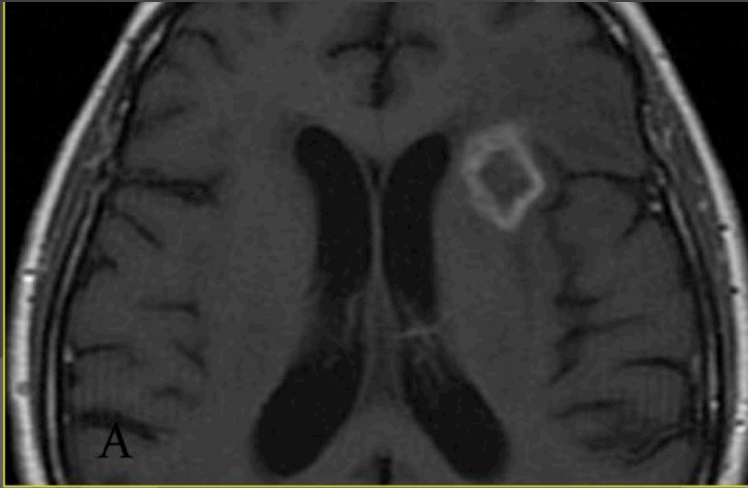


Associazione  
Radioterapia  
Oncologica

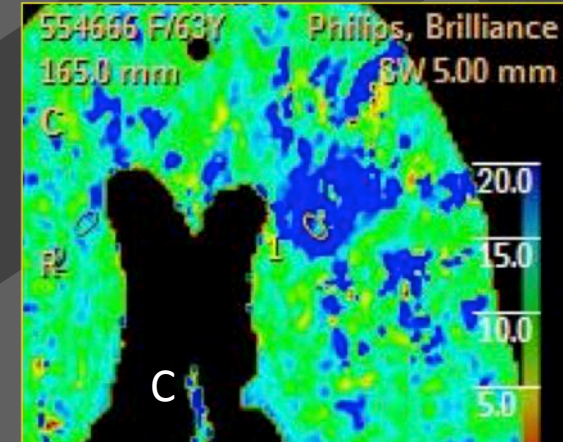
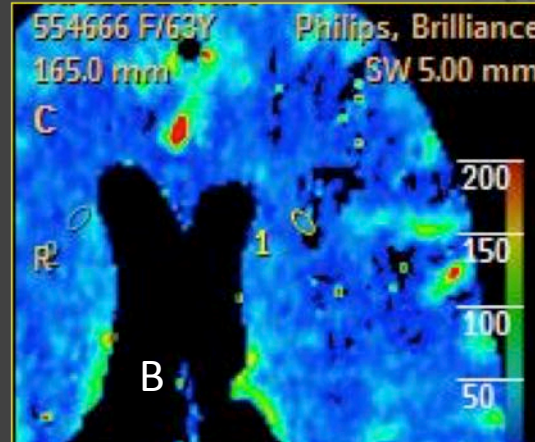
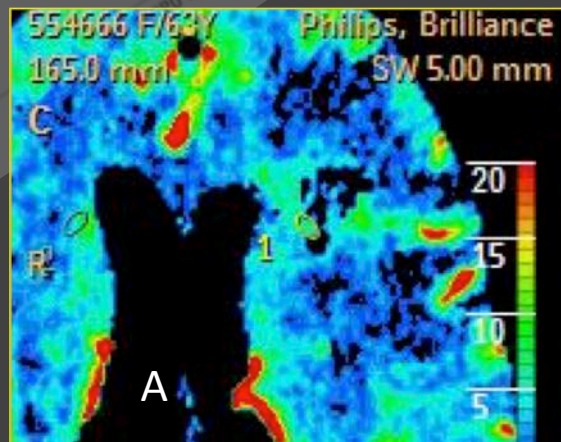
CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE PIEMONTE

CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE PIEMONTE



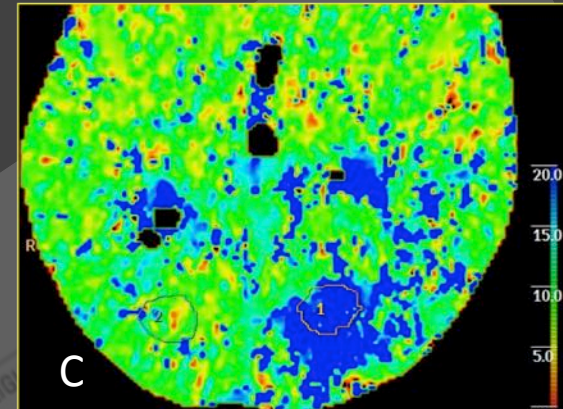
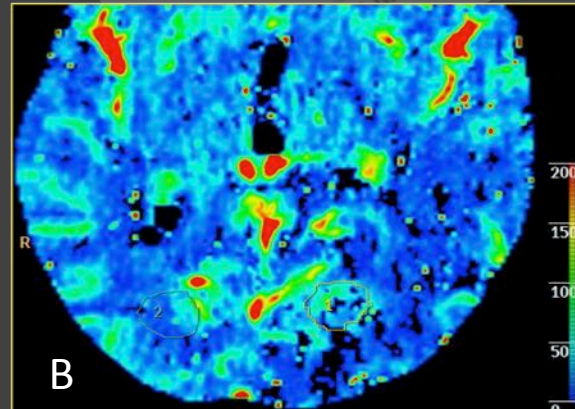
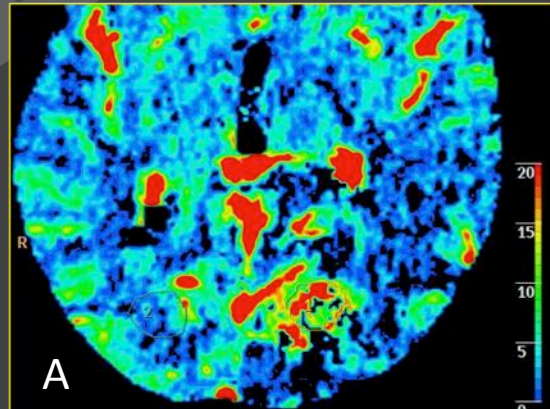
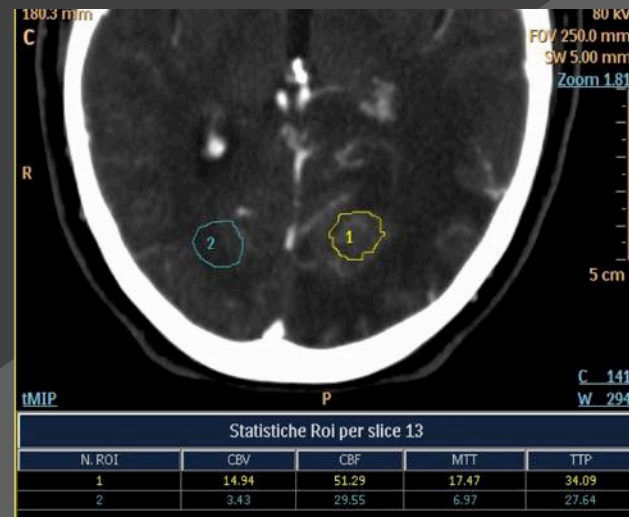
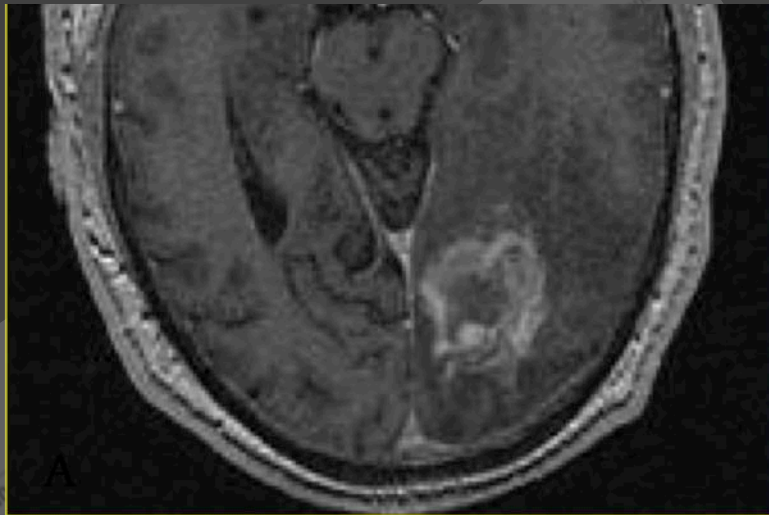


Statistiche Roi per slice 9				
N. ROI	CBV	CBF	MTT	TTP
1	6.72	23.68	17.03	41.16
2	3.04	21.65	8.42	36.13



A) nCBV: 1,52 ;B) nCBF: 1,01; C) nMTT: 1,50 (suggestivi di radionecrosi).  
L'esame istologico ha evidenziato tessuto cerebrale associato ad ampi lembi necrobiotici, in assenza di tessuto neoplastico.





A) nCBV: 4,36; B) nCBF: 1,74; C) nMTT: 2,5 (suggestivi di recidiva).  
L'esame istologico ha dimostrato metastasi da adenocarcinoma.



# Casistica

Gen.2003 – Sett. 2013

- 1571 pazienti trattati
- 1131 pazienti con metastasi (1513 lesioni)

# Complicanze

Gen. 2003 - Dic. 2011

• Aumento dell'edema	181/905 (20%)
• Comparsa di edema	95/905 (10%)
• Crisi comiziali	78/674 (12%)
• Deficit neurologici*	
- nuovi	45/674 (7%)
- peggioramento	57/674 (8%)
• Radionecrosi	28/905 (3%)
• Emorragia	4/905 (<1%)

\* 43 casi (6%) a carattere permanente

# Discussion

*Kiess, IJROBP 2015: 46 patients; ipilimumab*

combination well tolerated; concurrent delivery associated with favorable locoregional control; temporary increase in tumor size (after ipilimumab)

*Knisely, JNS 2012: 27/77 patients; ipilimumab*

increased median survival from 4.9 to 21.3 months; 2-year survival rate 47.2%

*Patel, AJCO 2015: 20/24 patients; ipilimumab*

no difference in symptomatic radiation necrosis; not associated with improved outcomes

*Ahmed, AO, 2016: 26 patients; nivolumab*

stereotactic radiation to melanoma BMs well tolerated

*Gaudy-Marqueste, AO 2014: 30 patients; BRAF-Inhibitors*

combination of GKRS and BRAF-I appears safe for BM

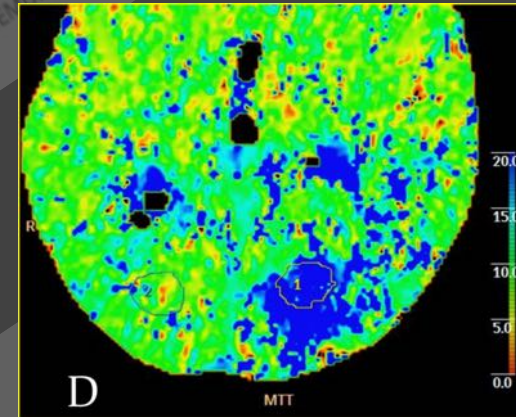
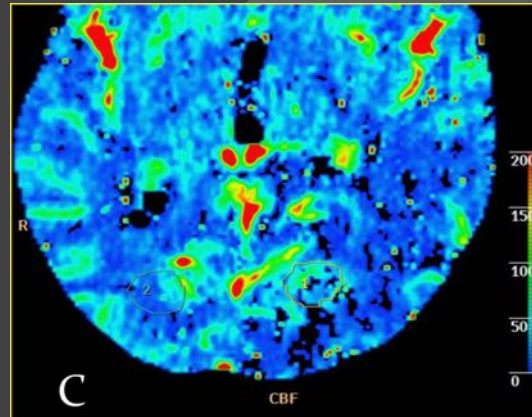
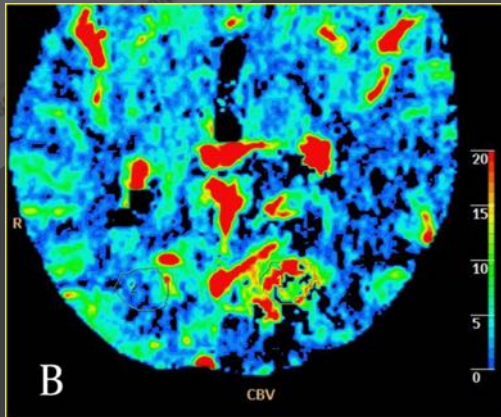
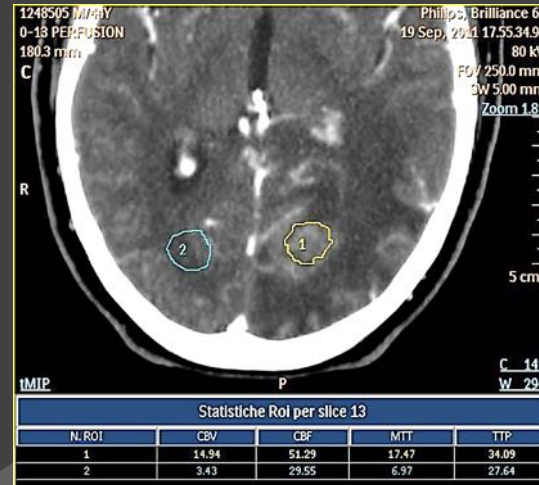
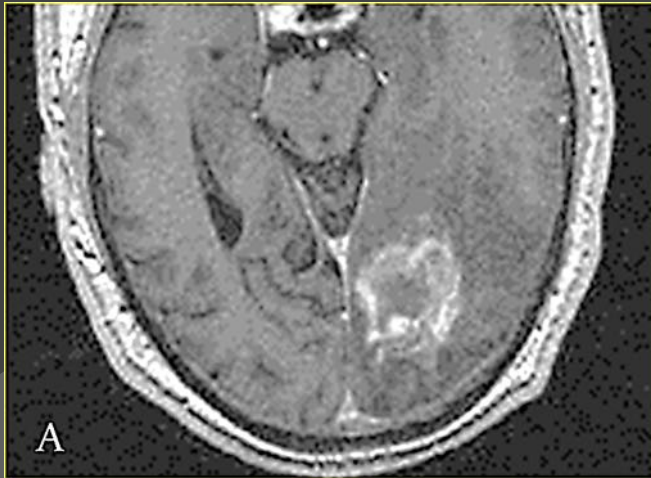
*Ly, JNS 2015: 17/52 patients; BRAF-Inhibitors*

associated with improved local control after SRS; new intratumoral hemorrhages after SRS increased significantly



## Conclusions

- SRS effective for melanoma BM, still a role
- Prolonged survival (“abscopal effect”?)
- SRS safe as for other BM?
- Dexamethasone may affect efficacy of IT?
- Need for further studies: interactions, timing



Paziente di 44 anni con carcinoma polmonare sottoposto a radiochirurgia stereotassica per metastasi occipitale; alla RM di controllo dopo 19 mesi presenta incremento dell'area di enhancement e dell'edema della sostanza bianca limitrofa. A. Sequenza SE T<sub>1</sub> assiale post MdC paramagnetico dimostra nella sede della pregressa lesione metastatica occipitale sinistra una lesione circinata a c.e. positivo, eterogenea per la presenza di componenti centrali necrotico-colliquative; B. CBV; C. CBF; D. MTT. Valori normalizzati: nCBV: 4,36; nCBF: 1,74; nMTT: 2,5 (suggestivi di recidiva). L'esame istologico ha dimostrato metastasi da adenocarcinoma.

# Metastasi



CONVEGNO DEL GRUPPO REGIONALE PIEMONTE-LIGURIA-VALLE D'AOSTA

VALLE D'AOSTA

OSTA

RAO  
TI  
Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica

RAO  
TI  
Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica

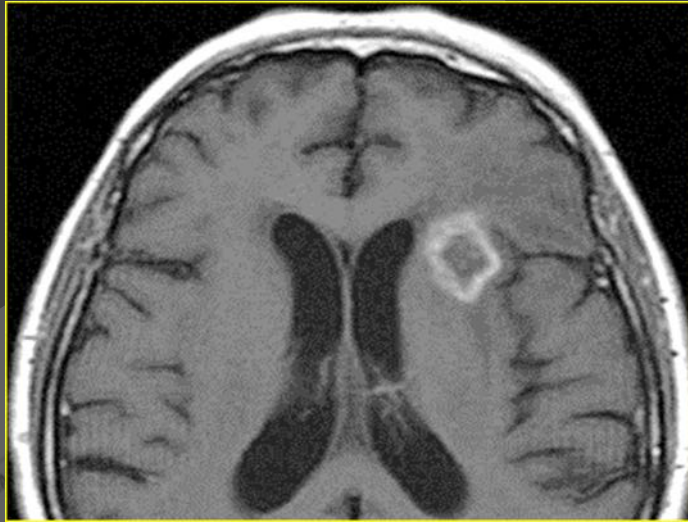


**Table 4** Sensitivity and specificity of FDG PET

Study	Sensitivity	Specificity	
Chao et al (2001)	86%	80%	MRI coregistration
Kim et al (1992)	80%	94%	-
Ricci et al (1998)	73%	56%	31 patients, pathology proven
Thompson et al (1999)	43%	100%	15 patients, only 1 with radiation necrosis

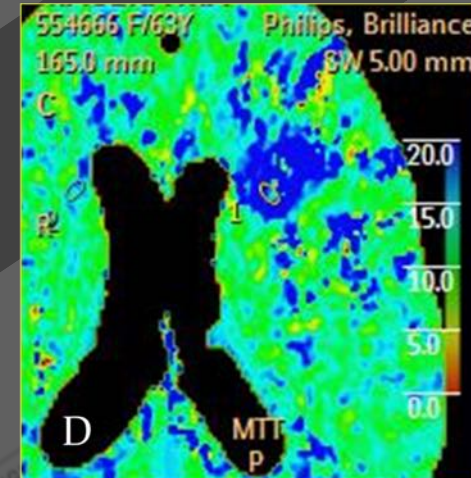
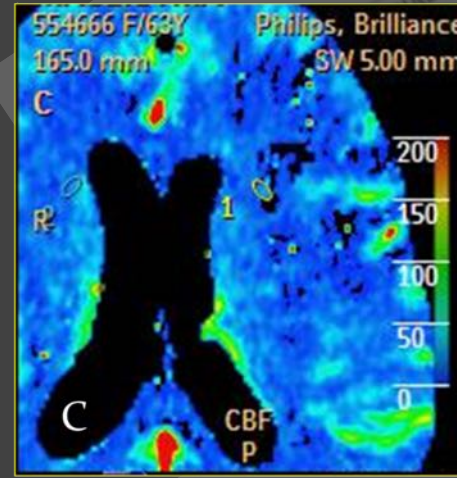
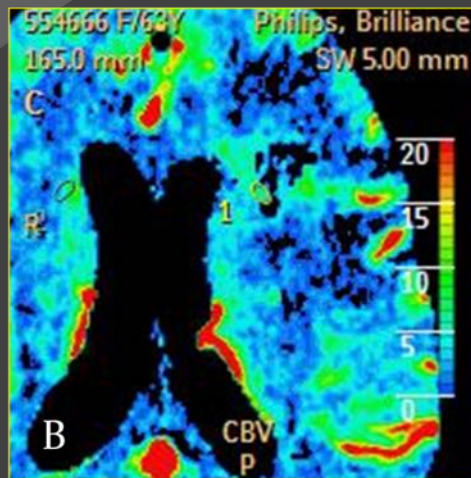
*Abbreviation:* FDG = fluorodeoxyglucose; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography.





Statistiche ROI per slice 9

N.ROI	CBV	CBF	MTT	TTP
1	6.72	23.68	17.03	41.16
2	3.04	21.65	8.42	36.13



Paziente di 63 anni con storia di carcinoma polmonare e mammario sottoposta a radiochirurgia stereotassica per metastasi fronto-nucleare sinistra; la RM di controllo dopo 8 mesi presenta incremento dell'area di enhancement e dell'edema della sostanza bianca limitrofa. A. Sequenza SE T1 assiale post MdC paramagnetico dimostra una lesione caratterizzata da cercine a c.e. positivo e componenti centrali necrotico-colliquative; B. CBV; C. CBF; D. MTT. Valori normalizzati: nCBV: 1,52; nCBF: 1,01; nMTT: 1,50 (suggestivi di radionecrosi). L'esame istologico ha evidenziato tessuto cerebrale associato ad ampi lembi necrobiotici, in assenza di tessuto neoplastico.

**Table 1 Diagnostic value of several imaging techniques in differentiating tumor recurrence from radiation necrosis after SRS for brain metastases**

Study	Imaging modality	Number of patients (metastasis)	Treatment (n)	Interval SRS – Imaging (mo)	Number of recurrent metastasis / radiation-induced changes	Confirmation of diagnosis (n)		Sensitivity	Specificity
						Histo	FU		
Serizawa et al., 2005 [16]	<sup>201</sup> Thallium SPECT	70 (72)	SRS	7	30/42	10	62	90%	91%
Isuyuguchi et al., 2003 [12]	MET PET	21 (21)	SRS	12	9/12	11	10	78%	100%
Terakawa et al., 2008 [13]	MET PET	51 (56)	SRS (47), EBRT (4)	17	24/32	56	0	79%	75%
Galidakis et al., 2012 [17]	FET PET	31 (40)	SRS (16), SRS+WBRT (15)	12	19/21	11	29	93%	91%
Horvay et al., 2010 [18]	Dual phase FDG PET	25 (27)	SRS/EBRT (22), CTx (3)	18,15	n.r.	16	11	93%	100%
Chao et al., 2001 [19]	FDG PET	32 (36)	SRS	6	18/18	n.r.	n.r.	63%	80%
	FDG PET + MRI	32 (36)	SRS	6	18/18	n.r.	n.r.	86%	80%
Belohlavek et al., 2008 [20]	FDG PET	25 (57)	SRS	8	8/40	3	54	73%	94%
Chemov et al., 2005 [21]	FDG PET	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	50%	80%
	Single voxel MRS	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	50%	100%
	Multi voxel MRS	9 (9)	SRS	11	4/5	5	4	100%	100%
Kimura et al., 2003 [22]	Single voxel MRS	36 (43)	SRS	6-12	0/6	5	1	100%*	
Brajac et al., 2009 [23]	PWI	27 (30)	SRS	10	20/10	22	8	96%	100%
Hoefnagels et al., 2009 [4]	PWI	31 (34)	SRS	8/9	20/14	11	23	70%	100%
Mitsuya et al., 2010 [24]	PWI	27 (28)	SRS	12	7/21	2	26	100%	95%
Truong et al., 2006 [25]	PWI	12**	SRS	9	10/2	12	0	PPV 80%	
	Multi voxel MRS	9***	SRS	9	7/2	9	0	PPV 83%	

\*Radiation necrosis was correctly diagnosed in all cases; \*\*3 patients were excluded due to susceptibility artifacts; \*\*\*2 patients were excluded.

CTx = chemotherapy; PWI = perfusion weighted imaging; EBRT = external beam irradiation; FDG = 2-deoxy-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose; FET = O-(2-<sup>18</sup>F)fluoroethyl-L-tyrosine; FLAIR = fluid attenuated inversion recovery; FU = confirmation of diagnosis by (serial) follow-up MRI; Histo = diagnosis proven by histological confirmation; MET = <sup>11</sup>C-methyl-L-methionine; MRS = magnetic resonance spectroscopy; n.r. = not reported; PPV = positive predictive value for tumor recurrence; SPECT = single photon emission computed tomography; SRS = stereotactic radiosurgery; WBRT = whole brain radiation therapy.