

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2017;114(4):149-153



Radioterapia estereotáxica (SBRT) de las oligometástasis pulmonares

Pedro Ensunza^a, Clara Eíto^a, Alicia Olarte^a, Germán Valtueña^a, Patricia Gago^b, Brais Rodríguez^b

(a) Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto Oncológico IMQ Bilbao. Clínica Zorrotzaurre

(b) Unidad de Radiofísica, Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Zorrotzaurre

Recibido el 30 de noviembre de 2017; aceptado el 10 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad oligometastásica.
Radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT).
Radioterapia estereotáxica ablativa (SABR).

Resumen:

Se realiza una revisión de las opciones de tratamiento local de la enfermedad oligometastásica pulmonar, resaltando el papel determinante que está adquiriendo la utilización de la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) en el control local de la enfermedad.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Oligometastatic disease.
Extracranial stereotaxic radiotherapy (SBRT).
Ablative stereotaxic radiotherapy (SABR).

Stereotactic radiotherapy (SBRT) of pulmonary oligometastases

Abstract:

A review of the local treatment options of the pulmonary oligometastatic disease is carried out, highlighting the determining role that the use of extracranial stereotactic radiotherapy (SBRT) in the local control of the disease is acquiring.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Gaixotasun oligometastasi-
tasikoa.
Garezurretik kanpoko
erradioterapia estereo-
taxikoa (SBRT).
Erradioterapia estereo-
taxiko ablatiboa (SABR).

Biriketako oligometastasi- en erradioterapia estereotaxikoa (SBRT)

Laburpena:

Biriketako gaixotasun oligometastasi-
koaren tratamendu lokalaren aukeren azterketa
egiten da, garezurretik kanpoko erradioterapia estereotaxikoaren (SBRT) erabilera
gaixotasunaren kontrol lokalean lortzen ari den zeregin erabakigarria azpimarratuz.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

Los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar constituyen un grupo heterogéneo de pacientes por diferentes razones: a menudo presentan lesiones localizadas centralmente, pueden tener una o varias lesiones en cada pulmón, han sido sometidos previamente a lobectomía o neumonectomía, o no son candidatos a tratamiento quirúrgico debido a su deficiente estado general. El tratamiento estándar de la enfermedad tumoral metastásica siempre ha sido la terapia sistémica, no siendo nunca curativa.

Es en el año 1995 es cuando surge el concepto de oligometastasis para hacer referencia a un estado paradigmático de la enfermedad, que se situaría entre la enfermedad loco-regional y el cáncer ampliamente diseminado¹. Se trataría de una etapa temprana en la evolución de la enfermedad metastásica caracterizada por la existencia de metástasis muy limitadas en número y localización, lo que se denomina oligometastasis *de novo*.

El número de metástasis para definir a una enfermedad como oligometastásica varía desde una única lesión metastásica en un único órgano hasta múltiples metástasis en múltiples órganos. Sin embargo el número más aceptado para considerar a una enfermedad como oligometastásica es la existencia de ≤ 5 lesiones, situación que sería susceptible de tratamiento local ablativo mediante cirugía o radioterapia.

Actualmente el concepto de enfermedad oligometastásica comprende cuatro situaciones clínicas diferentes:

- A. Pacientes con un número y localización de las lesiones limitado. El número de lesiones más aceptado es ≤ 5 . El objetivo del tratamiento en este caso sería la prolongación de la supervivencia libre de enfermedad o la curación. Todas las lesiones, incluyendo el tumor primario deberán ser susceptibles de tratamiento local radical, combinado o no con tratamiento sistémico²⁻⁴.
- B. El caso de los pacientes con enfermedad metastásica múltiple, en los que la enfermedad revierte a la situación de oligometastásica tras respuesta al tratamiento sistémico, y que en consecuencia, las lesiones puedan ser tratadas localmente con intención radical.

- C. Pacientes en los que el tumor primario y la mayor parte de la enfermedad metastásica se encuentre controlada, pero en la que una, o un limitado número de metástasis progrese durante el tratamiento sistémico⁵.
- D. Se considera situación de oligorrecurrencia la de aquellos pacientes que han sido tratados de su enfermedad locoregional con intención curativa y de forma metacrónica presentan de 1 a 5 lesiones susceptibles de tratamiento local ablativo⁶.

Por lo tanto, la enfermedad oligometastásica se considera como una fase de la enfermedad tumoral en la que un paciente puede o no tener enfermedad microscópica diseminada controlada mediante tratamiento sistémico, y de 1 a 5 lesiones macroscópicas que podrían ser potencialmente curables mediante tratamientos locales.

Estudios de SBRT/SABR

Un estudio referente de más de 5.000 pacientes elaborado por el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares (IRLM) demostró que se pueden obtener supervivencias prolongadas en pacientes con metástasis pulmonares que fueron tratados mediante metastasectomía⁷. Sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años fue solo del 13% para los pacientes con resección incompleta, lo cual sugería que la extirpación completa o la ablación de las metástasis era un importante predictor de supervivencia prolongada.

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de las series quirúrgicas de centros individuales se vio como resultado la obtención de tasas de supervivencia global a 5 años que oscilaban entre el 27% y el 68% de los pacientes tras resección quirúrgica completa. Los criterios de selección internacionalmente aceptados para la realización de metastasectomía pulmonar incluyen, buen estado general del paciente, ausencia de metástasis extrapulmonares, control del tumor primario, posibilidad de resección completa, y una adecuada función respiratoria⁸.

En los 10 últimos años, la ablación por radiofrecuencia (ARF) y la radioterapia estereotaxica ablativa (SBRT/SABR) han surgido como opciones terapéuticas alternativas a la cirugía. Estos tratamientos locales, cuyo

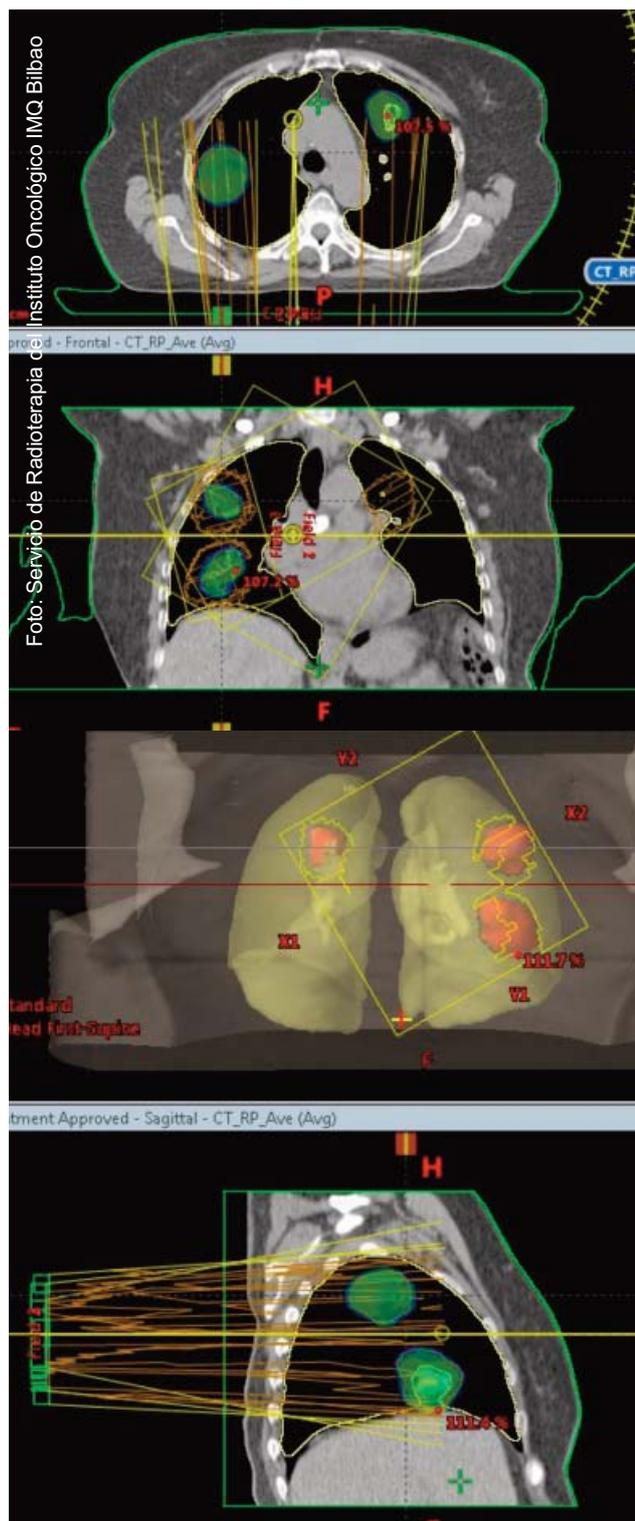


Figura 1. Imagen de tres metástasis pulmonares (dos en el pulmón derecho y una en el pulmón izquierdo), tratadas mediante SBRT/VMAT con tres arcos coplanares y un único isocentro.

objetivo es la eliminación de las lesiones tumorales macroscópicas, están emergiendo como estrategias de tratamiento para la enfermedad oligometastásica, y la SBRT se está posicionando como una opción terapéutica cada vez más utilizada⁹.

Los pacientes que se seleccionan para tratamientos de SBRT son pacientes con metástasis pulmonares ino-

perables, o bien que rechazan tanto la cirugía como la quimioterapia, y pacientes no candidatos a tratamientos de quimioterapia (figura 1).

El papel potencial de la SBRT en el tratamiento de las oligometástasis pulmonares se ha comprobado en varios estudios recientemente publicados¹⁰⁻¹³. Los objetivos que se plantean en estos tratamientos son las tasas de control local y la supervivencia global de los pacientes. Los resultados obtenidos han sido tasas de control local a 2 años del 90%-100% para lesiones centrales y del 70% para lesiones periféricas¹⁴. Las tasas actuariales de supervivencia global a 1, 2 y 5 años fueron del 88%, 73% y 39% respectivamente.

Kyle E. Rusthoven, Brian D. Kavanagh, et al, iniciaron un estudio fase I/II15 de SBRT pulmonar administrado en 3 fracciones, en pacientes con 1 a 3 metástasis pulmonares inoperables, o pacientes que rechazaron la cirugía y la quimioterapia. La SBRT fue planificada y administrada utilizando arcos conformados dinámicos, o bien múltiples haces estáticos no coplanares. En la fase I se realizó un escalado de dosis desde 48 Gy a 60 Gy en 3 fracciones, con incrementos sucesivos de 6 Gy en cada cohorte, sin que se objetivara toxicidad limitante de dosis. En la fase II se prescribió una dosis de 60 Gy en 3 fracciones a todos los pacientes. El esquema de radioterapia utilizado dependió del tamaño y localización de las lesiones. Las lesiones periféricas >3 cm recibieron una dosis de 60Gy en 3 fracciones, mientras que las lesiones periféricas ≤3 cm recibieron una dosis de 30 Gy en 1 fracción. Los tumores de localización central recibieron una dosis de 60 Gy en 5 fracciones, salvo que estuvieran localizados en la proximidad del esófago o en el mediastino, que recibieron una dosis de 56 Gy en 7 fracciones.

La tasa de control local a 2 años para los tumores centrales fue del 100% y para los tumores periféricos tratados con 3 fracciones de 20 Gy fue del 90%. La tasa de control local a 2 años para los tumores tratados con 1 fracción de 30 Gy fue menor, del 74%.

La conclusión a la que llegaron fue que con los tratamientos de dosis altas, fraccionadas, se obtienen excelentes tasas de control local, tanto en los tumores centrales como en los periféricos.

Aproximadamente el 50% de pacientes con cáncer colorrectal presentarán metástasis a distancia y del 5% al 15% metástasis pulmonares¹⁶.

Schlijper et al¹⁷revisaron los trabajos publicados hasta 2011 sobre la aplicación de la cirugía, la radiofrecuencia y la radioterapia estereotáxica en pacientes con oligometástasis pulmonares de cáncer colorrectal, que cumplieran como requisitos de selección un seguimiento mínimo de 24 meses y que incluyeran un mínimo de 50 pacientes. Hallaron 23 estudios que cumplieran los requisitos, de los cuales 4 fueron prospectivos. Las tasas de supervivencia a 2 años para la cirugía oscilaron entre el 64% y el 88% y a los 5 años entre el 29% y 71%. Con la radioterapia estereotáxica ablativa (SABR) se obtuvieron tasas de control local satisfactorias y tasas ponderadas de supervivencia global a 2 años del 53,7%¹³.

Andrea Riccardo Filippi, MD, Serena Badellino, MD, Manuela Ceccarelli, et al. realizaron un estudio para el

tratamiento de oligometástasis pulmonares con SABR⁴. Utilizaron diferentes esquemas de dosis, desde 26 Gy hasta 60 Gy, con un número de fracciones entre 1 y 8. El esquema más frecuente de tratamiento de SABR fue de 26 Gy en 1 fracción. Obtuvieron tasas de supervivencia actuarial a 1, 2 y 5 años del 88%, 73% y 39% respectivamente, con una mediana de supervivencia de 46 meses. Concluyen que el tiempo hasta la progresión tras la SABR es similar al de las series quirúrgicas, y que existe la evidencia de la eficacia y seguridad de la SABR como primera opción terapéutica local en los pacientes con enfermedad oligometastásica pulmonar del cáncer colorrectal.

Los pacientes con enfermedad oligometastásica pulmonar (< 5 metástasis) son susceptibles de ser tratados con una combinación de tratamientos locales y tratamiento sistémico¹⁸⁻¹⁹.

En un ensayo fase II publicado por Gómez DR et al²⁰ de pacientes con ≤ 3 lesiones pulmonares, en los que tras tratamiento sistémico se realizó tratamiento local de consolidación versus vigilancia, se comprobó que en el grupo de tratamiento local se prolonga la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en 8 meses si se compara con los pacientes que no llevan tratamiento local (mediana de SLE de 3,9 meses sin tratamiento local vs. 11,9 meses con tratamiento local)²¹.

Retos de futuro

La característica principal de la enfermedad oligometastásica, se trate de una lesión única o de un limitado número de lesiones (≤ 5), es la de su susceptibilidad a ser tratada mediante tratamientos locales ablativos, que incluyen la resección o la radioterapia estereotáxica (SABR). Los estudios realizados con tratamientos locales ablativos de las oligometástasis pulmonares, como la cirugía y la radioterapia estereotáxica ablativa (SABR) han objetivado mejores tasas de control local (74% al 100%)²² y supervivencia libre de progresión, así como de supervivencia global, con tasas de toxicidad aceptables.

Recientemente, diversos fármacos (inhibidores de los puntos de control inmunológicos y diversos anticuerpos monoclonales que inhiben la proteína PD-L1, como nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab, han demostrado que producen una mejoría de la supervivencia en comparación con la quimioterapia, y nos plantea el posible papel de la inmunoterapia en la enfermedad oligometastásica.

La combinación de la radioterapia y la inmunoterapia es un área de trabajo que está comenzando a ser explorada, ya que la muerte celular inducida por la radioterapia puede tener un efecto inmunogénico. En este sentido, la SABR parece ser la modalidad más apropiada de radioterapia, ya que ha demostrado que induce la expresión celular del complejo mayor de histocompatibilidad I, la adhesión molecular, las moléculas coestimuladoras, los mediadores inflamatorios, las citoquinas inmunomoduladoras, y los receptores de muerte celular, aumentando la respuesta inmune antitumoral²³.

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con inmunoterapia en los que se trata con ra-

dioterapia una localización tumoral, se ha observado el denominado efecto abscopal, es decir, una respuesta inmunológica que produce una regresión del tumor en otras localizaciones distintas a la tratada con radioterapia²⁴. En definitiva, la sinergia entre la SBRT y la inmunoterapia puede tener un papel relevante en el tratamiento de las oligometástasis pulmonares.

Conclusión

La SABR es una opción de tratamiento local segura y efectiva para las oligometástasis pulmonares, obteniéndose altas tasas de control local con una baja toxicidad. Es necesario realizar seguimientos más largos de los pacientes tratados con esta técnica para definir mejor el papel de la SABR en el tratamiento de las oligometástasis.

Será necesario explorar las opciones de combinación del tratamiento de SABR con tratamientos sistémicos como la quimioterapia y/o la inmunoterapia.

Bibliografía

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8-10.
- Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al: Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1041-1046, 2002
- Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al: Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: A 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:666-670, 2001.
- Andrea Riccardo Filippi, MD, Serena Badellino, MD, Manuela Ceccarelli, MD, Alessia Guarneri, MD, Pierfrancesco Franco, MD, Chiara Monagheddu, MSc, Rossella Spadi, MD, Riccardo Ragona, MSc, Patrizia Racca, MD, and Umberto Ricardi, MD. Stereotactic Ablative Radiation Therapy as First Local Therapy for Lung Oligometastases From Colorectal Cancer: A Single-Institution Cohort Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 91, No. 3, pp. 524e529, 2015.
- Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, et al. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:880-
- Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40:107-11
- Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases: The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:37-49, 1997.
- Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, et al. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol* 2010; 102:187-195.
- Timmerman R, HuC, Michalskij, et al: Long-term results of RTOG 0236: A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small

- cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90:S30,2014.
- 10 Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, et al. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012; 17: 1100-1107.
 - 11 Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1091- 1099.
 - 12 Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28-e37.
 - 13 Lo SS, Teh BS, Mayr NA, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Discov Med* 2010; 10:247-254.
 - 14 Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J, et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors. *Radiother Oncol* 2012;102:383-387.
 - 15 Kyle E, Rusthoven, Brian D, Kavanagh, Stuart H, Burri, Changhu Chen, Higinia Cardenes, Mark A. Chidel, Thomas J. Pugh, Madeleine Kane, Laurie E. Gaspar, and Tracey E. Schefter. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. *J Clin Oncol* 27:1579-1584, 2009.
 - 16 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375:1030-1047.
 - 17 Schlijper R, Grutters J, Houben R, et al. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: Surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 60-67.
 - 18 Lo SS, Moffatt-Bruce SD, Dawson LA, et al. The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;8:405-416.
 - 19 Ricardi U, Filippi AR, Franco P. New concepts and insights into the role of radiation therapy in extracranial metastatic disease. *Exp Rev Anticanc Ther* 2013;13:1145-1155.
 - 20 Gómez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1672-82.
 - 21 Sheu T, Heymach JV, Swisher SG, et al. Propensity score-matched analysis of comprehensive local therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer that did not progress after front-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90:850-7.
 - 22 Mattia F, Osti, Alessia Carnevale, Maurizio Valeriani, Vitaliana De Sanctis, Giuseppe Minniti, Enrico Cortesi, Massimo Martelli, Riccardo Maurizi Enrici. Clinical Outcomes of Single Dose Stereotactic Radiotherapy for Lung Metastases. *Clinical Lung Cancer*, Vol. 14, No. 6, 699-703, 2013.
 - 23 Finkelstein SE, Timmerman R, McBride WH, et al. The confluence of stereotactic ablative radiotherapy and tumor immunology. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011:1-7.
 - 24 Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2013; 1:365-72.