

# **ESTADO DEL ARTE DE LA OLIGOMETASTASIS**



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**GRADO EN MEDICINA**

**CURSO 2021/2022**

**AUTORA: ANA PAULA DE ALMEIDA SOBRINHO**

**TUTORA: PATRICIA DIEZHANDINO GARCÍA**

**COTURORA: MARÍA HERRERA ROMÁN**

## ÍNDICE

1 RESUMEN .....	2
2 ABSTRACT.....	3
3 INTRODUCCIÓN .....	4
3.1 Consenso ESTRO-ASTRO .....	4
3.2 Fundamentos del uso de la SBRT en OMD .....	5
3.3 Efecto Abscopal y efecto Bystander.....	8
3.4 Efecto sinérgico y asociaciones más comunes de SBRT e Inmunoterapia .....	9
3.5 SBRT + CPIs: CTLA4 , PD-1 y PD-L1.....	10
3.6 Otras líneas de investigación, marcadores tumorales y dianas terapéuticas.....	11
3.7 Objetivos.....	12
4 MÉTODO Y MATERIALES.....	12
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
6 CONCLUSIÓN.....	17
7 GLOSARIO.....	18
8 BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	22
POSTER.....	25

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad oligometastásica (OMD) de progresión lenta supone un nuevo estado intermedio en el paciente oncológico. Por ello se reformularon, en un nuevo consenso ESTRO-ASTRO, los parámetros para la selección de los pacientes beneficiarios de las nuevas estrategias terapéuticas con potencial curativo, que combinan la acción sinérgica de la radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) y la inmunoterapia con inhibidores de checkpoints (CPIs).

**Métodos:** Revisión narrativa de ensayos clínicos retrospectivos y prospectivos y artículos obtenidos de PubMed y ClinicalTrials publicados en los últimos 5 años, donde trataron pacientes con OMD con la doble terapia SBRT-CPIs.

**Resultados:** La SBRT unida a la inmunoterapia consigue bloquear la progresión tumoral y modular la respuesta inmune, lo que permite reajustar el microambiente tumoral y alcanzar un efecto terapéutico a distancia mediante la diseminación de células inmunes por vía sistémica. Esta es la base de los efectos Abscopal y Bystander. De este modo se elimina la enfermedad macroscópica y micrometástasis a distancia, potenciales focos de recurrencia, con buenos resultados sobre la seguridad y datos alentadores sobre la eficacia del tratamiento sinérgico. Los estudios analizados presentan escasa evidencia científica y datos heterogéneos, aportando datos sobre la toxicidad y seguridad de la doble terapia. Existen diversos ensayos clínicos en curso prospectivos, aleatorizados y multicéntricos, con selección uniforme de pacientes, sobre la administración de la doble terapia SBRT-CPIs de manera temprana, pendientes de publicar resultados.

**Conclusión:** Los resultados de los nuevos ensayos podrían aclarar cuál es la pauta de tratamiento adecuada y la eficacia y seguridad de las dosis ablativas más elevadas, además de establecer modelos predictivos de selección, diagnóstico y pronóstico, y promover nuevas líneas de investigación con la detección de nuevas moléculas diana.

## 2.ABSTRACT

**Introduction:** Slowly progressive oligometastatic disease represents a new intermediate state in cancer patients. For this reason, in a new ESTRO-ASTRO consensus, the parameters for selecting patients to benefit from new therapeutic strategies with curative potential, which combine the synergistic action of SBRT and immunotherapy (CPIs), were reformulated.

**Methods:** Narrative review of retrospective and prospective trials and information from PubMed and ClinicalTrials from the last 5 years, which treated patients with OMD with SBRT-IPCs.

**Results:** The studies that have served as a reference on this topic are retrospective studies, with insufficient scientific evidence and heterogeneous data. They provide data on the toxicity and safety of dual therapy. SBRT combined with immunotherapy block tumor progression and modulate the immune response, allowing it to readjust the tumor microenvironment and achieve a therapeutic effect at a distance, through the dissemination of immune cells systemically. This is the basis for the Abscopal and Bystander effects. Thus, macroscopic disease and distant micrometastasis, potential focus of recurrence, are eliminated, with good safety results and encouraging data on the efficacy of synergistic treatment. There are quite a few ongoing multicenter prospective randomized trials applying multisite SBRT-IPCs, early, with uniform patient selection.

**Conclusion:** The results of the new trials could clarify the appropriate treatment regimen, confirm the safety of higher ablative doses, determine the efficacy, and establish predictive models for selection, diagnosis, and prognosis. Also establish new lines of investigation with the detection of new target molecules.

### 3.INTRODUCCIÓN

La enfermedad metastásica es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente oncológico, representando hasta el 90% de la mortalidad relacionada con el cáncer. Dentro del estado metastásico cabe destacar la enfermedad oligometastásica, descrita por Hellman y Weichselbaum como un estado intermedio entre la enfermedad locorregional y la enfermedad sistémica diseminada o polimetastásica, que se caracteriza por su lenta progresión y por la posibilidad de beneficiarse de un tratamiento local radical, con intención curativa, con radioterapia dirigida.

El avance de los estudios de investigación, los métodos diagnósticos y resultados terapéuticos hicieron necesario redefinir esta enfermedad y reformular los requisitos para seleccionar los pacientes a los que estaría indicado aplicar las nuevas estrategias terapéuticas potencialmente curativas de manera temprana. Reconociendo la necesidad urgente de estandarización dentro de la comunidad de Oncología Radioterápica para avanzar en la ciencia y la atención clínica del paciente metastásico, las Asociaciones Europea y Americana de Oncología Radioterápica ESTRO y ASTRO lanzaron un proyecto de colaboración para desarrollar un consenso sobre la identificación y tratamiento del paciente con OMD con carga metastásica limitada.

#### 3.1 Consenso ESTRO-ASTRO

El nuevo consenso de ESTRO-ASTRO de 2020 (ANEXO 1) definió la enfermedad oligometastásica, desde el punto de vista de la Oncología Radioterápica, susceptible de ser tratada con SBRT, como la presencia de 1 a 5 lesiones metastásicas localizadas en regiones que puedan tratarse de forma segura. No se establecieron otros criterios, siendo independiente del tumor primario que origine la enfermedad, de que el tumor primario esté o no controlado, de su ubicación, y de la presencia y duración de un intervalo libre de enfermedad. Puede ser, por tanto, aplicable a la OMD sincrónica, que es aquella con un número de metástasis limitadas en el mismo momento del diagnóstico del tumor primario, y a la OMD metacrónica, aquella en la que las metástasis son diagnosticadas tiempo después del diagnóstico del tumor primario.

Es importante distinguir el concepto de oligometastásis metacrónicas de oligorecurrencia, oligoprogresión y oligopersistencia, conceptos también descritos en el consenso ESTRO-ASTRO 2020.(1) La oligorecurrencia consiste en la presencia de un número limitado de metástasis de nueva aparición en un paciente que previamente tenía un tumor primario controlado, tras un período de tiempo sin tratamiento sistémico. La oligoprogresión supone la

aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de un número limitado de las metástasis que ya existían, durante o tras la administración del tratamiento sistémico, mientras que el resto de las lesiones permanecen estables o han respondido al mismo. La oligopersistencia es la persistencia de enfermedad metastásica localizada tras el tratamiento. Está descrito que las metástasis sincrónicas, la oligorecurrencia y la oligoprogresión se asocian a tumores de mayor agresividad, así como la aparición de metástasis *de novo*, lo cual resulta importante a la hora de decidir el tratamiento óptimo para el paciente. Por su parte, se ha demostrado que la enfermedad polimetastásica tiene un punto de partida distinto al presentar una mayor diseminación de células tumorales, de manera que el abordaje terapéutico es diferente, ya que, aunque se tratasen las metástasis, la enfermedad ya estaría lo suficientemente extendida como para no influir en el pronóstico ni en la supervivencia del paciente.

Este consenso describe diferentes criterios de valoración de la OMD. Los más importantes son la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de progresión incluyendo el tiempo hasta la recurrencia, la progresión tumoral o la muerte, el control local, la toxicidad y la calidad de vida global. Otros criterios, como el coste, el cambio o el aplazamiento de la terapia sistémica y la dosis equivalente biológica (BED), también se tuvieron en cuenta. Se descarta la evidencia de marcadores moleculares tumorales de referencia que puedan orientar a la detección de potenciales pacientes subsidiarios de nuevas estrategias o que puedan predecir la evolución de la OMD.

Se han descrito diferentes opciones terapéuticas, con resultados prometedores, en la OMD. La metastasectomía es un tratamiento frecuentemente empleado, sin embargo, en muchos pacientes se desestima debido a las comorbilidades que presentan o por imposibilidad técnica, al tratarse en la mayoría de los casos de lesiones en regiones inoperables por el riesgo vital que supondría.

El consenso deja claro que sigue faltando información para definir criterios claros de selección de pacientes para el tratamiento con SBRT o MDRT con intención curativa de la OMD y que siguen siendo primordiales el juicio clínico y criterios individuales del paciente. Los ensayos en curso aportarán más datos respecto a su uso concurrente con terapia sistémica o inmunoterapia. Por lo tanto, es fundamental que los autores y editores sean explícitos sobre los criterios de inclusión y las definiciones, los puntos finales y la toxicidad, mientras continúan generando evidencia sobre esta indicación clínica compleja y en evolución en los estudios prospectivos futuros. (1)

### 3.2 Fundamentos del uso de la SBRT en la OMD

La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT), también denominada radioterapia ablativa estereotáctica (SABR), se ha convertido en una de las opciones terapéuticas más empleadas en el paciente diagnosticado de OMD. Supone un tratamiento de alta precisión, dirigido a las metástasis, que además ha demostrado tener efectos inmunomoduladores, lo cual no se consigue con la metastasectomía o con la RT convencional.

La SBRT es un tratamiento que consiste en la administración hipofraccionada, en 1 a 5 sesiones, de altas dosis de radiación por sesión (con BED descritas de hasta 360 Gy) a un volumen a tratar, permitiéndonos en todo momento ver el campo de tratamiento, al ser una técnica guiada por imagen. La planificación se puede realizar mediante radioterapia de intensidad modulada (IMRT), donde la radiación se administra a través de múltiples campos conformados con multiláminas adaptadas al volumen tumoral, o con arcoterapia volumétrica modulada (VMAT), donde el cabezal de tratamiento (*gantry*) gira a la vez que las multiláminas se desplazan para adaptarse al volumen a tratar, el cual es conformado mientras se administra la radiación. De este modo, es posible tratar a BED ablativas sobre las zonas metastásicas con un margen muy preciso, respetando los tejidos sanos de alrededor, así como reducir el tiempo de terapia (incluso menos de 15 minutos con VMAT), disminuyendo el riesgo de movimiento intrafracción, que a su vez permite reducir más los márgenes del volumen objetivo. La tecnología más empleada son los aceleradores lineales de electrones, que generan fotones capaces de realizar tratamientos en pocas sesiones. También existe otro tipo de radioterapia estereotáctica, la protonterapia, donde las partículas que se emplean son protones, que confieren otras ventajas y mayor perfil de seguridad, aunque el coste es mucho mayor. Permite tratar tumores de distintas dimensiones, incluso cerca de órganos críticos o zonas previamente irradiadas, debido a la mayor precisión que aportan las características físicas de este tipo de radiación, que libera toda su energía en un volumen a tratar muy concreto (punto conocido como pico de Bragg).

La SBRT está indicada en lesiones de 5-6 cm, aunque en ciertas ocasiones pueden ser lesiones más grandes. Las lesiones metastásicas que con mayor frecuencia se tratan con esta técnica son las cerebrales (donde la SBRT se conoce como radiocirugía), óseas, hepáticas, pulmonares, retroperitoneales y pélvicas.

Los efectos de la SBRT sobre los tejidos son la citorreducción de las lesiones tumorales y la liberación de antígenos resultantes de la muerte celular y su presentación a las células presentadoras de antígeno, además de regular la cantidad de antígenos liberados que, en exceso, conduce al agotamiento de las células T efectoras, favoreciendo así un ambiente antitumoral. Otro efecto de la SBRT es el aumento de las moléculas de adhesión celular en

las células endoteliales, lo que favorece en mayor grado la infiltración de células T y factores secretados en el microambiente tumoral con potencial para estimular la salida de poblaciones de células potencialmente inmunostimuladoras y atraer células T reguladoras (Tregs), que regulan y suprimen a otras células inmunes. Además, resulta interesante que uno de los tipos celulares inmunes más modulables son los macrófagos asociados a tumores (TAM), al presentar dos fenotipos polarizados en M1, proinflamatorio-antitumoral, y M2, inmunosupresor, los cuales se pueden manipular con nuevos agentes de inmunoterapia dirigida.

El objetivo de combinar el tratamiento de SBRT con la inmunoterapia se basa en el efecto aditivo de las propiedades inmunomoduladoras de la radiación con el bloqueo de puntos de control inmunitario inducido por los CPIs, que permite la infiltración del tumor por células inmunes. Los análisis que se han llevado a cabo hasta la actualidad aportan poca evidencia respecto a la actividad sinérgica de la doble terapia SBRT-inmunoterapia dirigida en el tratamiento de la enfermedad oligometastásica. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios más recientes, aunque heterogéneos, parecen reforzar las líneas de investigación en este sentido. Este hecho ha potenciado en los últimos años la realización de estudios experimentales enfocados en esta estrategia terapéutica. Como terapias independientes y aisladas, tanto la SBRT como la inmunoterapia no han conseguido resultados satisfactorios en la supervivencia y progresión de la enfermedad metastásica a largo plazo.

Hay dos ensayos prospectivos aleatorios en curso, el SABR-COMET-10 y el SABR-COMET-3, en los que se han seleccionado pacientes con hasta 3 metástasis y de 4 a 10 metástasis respectivamente, los cuales se dividen en dos grupos, experimental y control, administrándose en el brazo experimental tratamiento con SBRT en todas las lesiones metastásicas existentes. En el ensayo SABR-COMET-10 se estratifican los grupos según tipo histológico del tumor primario en grupo 1, que incluye tumores de próstata, mama o riñón y grupo 2, que incluye todas las demás histologías. En el brazo control se administran terapias estándar SOC (radioterapia a dosis paliativas, inmunoterapia, quimioterapia, hormonoterapia y observación si estuviese indicada) y en el brazo experimental los pacientes se tratan con SBRT y terapias estándar. En el ensayo SABR-COMET-3 se estratifican los grupos según el tipo histológico del tumor primario en grupo 1, que incluye tumores de próstata, mama o renal, y en grupo 2, que incluye el resto de histologías, y según el intervalo libre de enfermedad (DFS), definido como el tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta la primera detección de las metástasis tratadas en este ensayo, dividiéndose en un grupo 1 con  $DFS \leq 2$  años y grupo 2 con  $DFS > 2$  años. El tiempo de seguimiento total será de 5 años en ambos. En estos estudios, además de aportar nuevos resultados respecto a eficacia y seguridad que avalen los resultados previos a SABR-COMET, se valorará la presencia de células tumorales circulantes,

el ADN tumoral circulante en sangre y en el tejido tumoral como marcadores pronósticos y predictivos, incluida la evaluación de predictores inmunológicos de respuesta y supervivencia a largo plazo. (2) (3)

La radiación provoca una alteración en el microambiente tumoral a varios niveles. Por un lado, la muerte celular resultante da lugar a la liberación del ADN y gran cantidad de antígenos que aumentan la producción de interferón-1 (IFN-1), con acción inmunoestimuladora, desencadenando un reclutamiento de LT-CD8+ y la activación de células presentadoras de antígeno (APC), entre las que se encuentran las células dendríticas (DC), que preparan las células T-CD8+ para la respuesta antitumoral. Este reclutamiento de células inmunes es la llamada conversión de tumores “fríos”, tumores con poca infiltración linfocitaria, en tumores “calientes”, con adecuada infiltración linfocitaria intratumoral, más favorables para una mejor respuesta al tratamiento sinérgico SBRT-CPIs. Además, la exposición prolongada a IFN-1 puede estimular los factores de supervivencia del tumor y aumentar la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), una proteína de superficie que controla la respuesta inmune mediante la inhibición de la muerte celular tras su unión con el PD-1. El aumento de la expresión de PD-L1 tras la administración de la radioterapia es una causa importante de resistencia al tratamiento, pero puede subsanarse con la asociación de CPIs que bloqueen el PD-L1 impidiendo su unión al PD-1, permitiendo así que tenga lugar la destrucción celular. El estudio PEMBRO-RT es el primer ensayo aleatorizado que muestra un efecto potenciador de la SBRT en la respuesta al bloqueo de PD-1 en pacientes con NSCLC metastásico, aunque no alcanza el poder estadístico suficiente como para mostrar un beneficio en la supervivencia (HR 0,66; IC del 95 % 0,37–1,18; p = 0,16). (4). Otro ensayo clínico de interés es el MDACC, donde se asocia SBRT con Ipilimumab, administrando dosis más elevadas de 50Gy en 4 sesiones. Los demás alcanzaron una BED muy por debajo de la dosis considerada ablativa.

### **3.3 Efecto Abscopal y efecto Bystander**

Para entender la importancia del papel de la radiación en la eliminación y el control de la progresión tumoral y recidiva de la OMD es básico conocer el efecto Abscopal y el efecto Bystander.

El efecto Abscopal es un efecto inmunológico descrito por Postow et al. en 2012 en un paciente con un melanoma metastásico en tratamiento de mantenimiento con ipilimumab, que fue tratado con radioterapia externa, a dosis de 28,5 Gy en 3 fracciones sobre una metástasis paraespinal dolorosa. Después de la administración de la radioterapia, se observó que el paciente presentaba regresión no solo de la lesión paraespinal tratada, sino también de otras lesiones metastásicas a distancia que no fueron irradiadas. Esta respuesta inmunitaria

antitumoral que produce efectos a distancia, en lesiones no irradiadas, se conoce como efecto Abscopal. Este y otros informes de efecto Abscopal sobre tumores sólidos, después de la administración de la doble terapia SBRT-CPIs, han reforzado el interés en esta combinación como un medio potencial para inducir una respuesta generalizada a SBRT en pacientes OMD. También fue descrito en tratamientos con fármacos anti CD47 y en la vacuna antigripal. La RT protónica es capaz de conseguir el efecto Abscopal con mayor probabilidad que la RT de alta intensidad con rayos X, gamma o neutrones. Uno de los objetivos y líneas de investigación en los estudios relacionados con la SBRT-inmunoterapia en OMD es aumentar la probabilidad de producir este efecto en los pacientes, es decir, mejorar los índices de respuesta Abscopal para mejorar la respuesta terapéutica. En los tejidos próximos al tumor también se ha descrito una respuesta similar, sin necesidad de contacto celular, entre tejido irradiado y no irradiado, lo que se conoce como efecto Bystander.

Ambos efectos son dos de los factores determinantes para eliminar los posibles focos de micrometástasis que puedan existir y que no sean detectables mediante las técnicas diagnósticas actuales. Junto a la diseminación sistémica de la respuesta inmune antitumoral conseguida con la inmunoterapia dirigida, consiguen la respuesta óptima.

### **3.4 Efecto sinérgico y asociaciones más comunes de SBRT e Inmunoterapia**

El avance de los estudios de investigación da cada vez más relevancia a la asociación de la SBRT e inmunoterapia, en especial a los fármacos que actúan en los puntos de control del sistema inmune. Su papel en la OMD y su posible curación no se basa en su uso de forma independiente, sino en la sinergia de ambos tratamientos, que está demostrado que consiguen modificar el microambiente tumoral y, además, la diseminación de la respuesta antitumoral. La correcta selección de los pacientes parece ser primordial para la obtención del resultado óptimo, así como el tipo de CPIs empleado en cada caso, más que la secuencia en la que se aplique la doble terapia. Se han analizado diferentes tipos de tumores, como son el carcinoma de pulmón no microcítico, el melanoma o el carcinoma renal y parece evidente que la SBRT disminuye el riesgo de oligoprogresión cuando se aplica la terapia dirigida idónea.

Es evidente que la progresión de muchos tipos de cáncer se debe a una gran supresión de la respuesta inmune, además de la capacidad de las células tumorales de evadir el sistema de inmunovigilancia. Este hecho se debe a la instauración de un microambiente tumoral capaz de inhibir la proliferación de linfocitos T y atraer a células inmunosupresoras, lo cual altera la respuesta antitumoral y favorece un entorno celular protumoral. Conocer el comportamiento inmunológico del tumor ha permitido establecer las dos grandes estrategias de la inmunidad tumoral: atacar al tumor directamente y activar el sistema inmune mediante terapias celulares.

La secuencia de la doble terapia

SBRT + inmunoterapia, así como las dosis a administrar, parecen no estar del todo claras, pero el resultado final sí, y es que la administración de SBRT a la más alta dosis razonablemente posible, ya sea de forma secuencial o sincrónica a inmunoterapia, es el tratamiento más indicado en este tipo de pacientes. Además, en la enfermedad oligoprogresiva, la SBRT también es empleada con intención de prolongar y mejorar la eficacia del tratamiento en curso y retrasar el cambio a otra terapia. Este es uno de los criterios de valoración incluidos en el último consenso ESTRO-ASTRO.

Otra línea de investigación antitumoral es el uso de modalidades de terapia génica, que permiten modificar la expresión génica con propósitos terapéuticos. Los objetivos más importantes investigados son la introducción de genes suicidas en células tumorales y la modificación de rutas metabólicas que alteren la “nutrición” tumoral.

### **3.5 SBRT + CPIs: CTLA4, PD-1 y PD-L1**

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario son anticuerpos monoclonales que actúan a nivel de diversas interacciones ligando-receptor de los linfocitos T para favorecer la actividad inmunoestimuladora (ANEXO 2). Permiten bloquear los mecanismos de tolerancia y evasión de las células tumorales, saltándose la respuesta inmunitaria del paciente, lo que facilita su multiplicación y progresión.

La proporción de pacientes con enfermedad avanzada o metastásica seleccionados para el tratamiento con CPIs ha aumentado de aproximadamente un 1,5% a más del 40% a partir de 2018. Esto nos da una idea de la importancia que han adquirido en la medicina actual y, centrándonos en OMD, en el paciente oncológico. Los más empleados en la actualidad son los anti-CTLA4 y los inhibidores del PD-1 y PD-L1.

El inhibidor del antígeno 4 asociado a los Linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4) actúa sobre el antígeno localizado en la membrana de los linfocitos T CD4 que, cuando se une a la proteína B7, su ligando en células presentadoras de antígenos, inactiva los linfocitos T para evitar una reacción inmunológica exagerada, originando una respuesta inmunosupresora. Al unirse a CTLA-4, este anticuerpo bloquea esta unión y favorece la activación de LT y la destrucción del tumor. Dentro de este grupo destacan el Ipilimumab y el Tremelimumab. En concreto, el Ipilimumab está implicado en el agotamiento selectivo de células Treg en el tumor.

El receptor de muerte celular programada 1 (PD-1), es una proteína de muerte celular programada expresada por los linfocitos T activados, que actúa provocando su

autodestrucción, después de ejercer su función de eliminar antígenos de su superficie presentados por las APCs, para evitar una respuesta inflamatoria crónica y mantener una respuesta inmune regulada. El ligando de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1) se expresa ampliamente en diferentes células entre las que se encuentran las tumorales y también células epiteliales, hematopoyéticas y endoteliales. Cuando PD-1 se une a su ligando PD-L1, se inicia a este proceso de muerte celular programada que evita que las células T destruyan a otras células, incluidas las células tumorales. Las células tumorales sobreexpresan la proteína PD-L1 permitiendo el escape inmunológico. Los anticuerpos monoclonales con diana en PD-1 y PDL-1 bloquean el receptor PD-1 de los linfocitos T y su ligando PD-L1 en las células tumorales e impiden la muerte de las células T, favoreciendo la actividad linfocitaria. Dentro de los anti-PD-1 destacan el nivolumab y el pembrolizumab. De los antiPDL-1 destaca el atezolizumab y el durvalumab. Cuando se bloquean estas proteínas, se sueltan los "frenos" del sistema inmunitario y aumenta la capacidad de las células T de destruir células cancerosas.

Otros ejemplos de inmunoterapia dirigida en estudio son el agonista 4-1BBL (Urelumab) y el anti CSF1R (Cabiralizumab). Urelumab es un anticuerpo monoclonal agonista de 4-1BBL, dirigido al receptor CD137, que se expresa en monocitos y linfocitos T y B activados. 4-1BB, una glicoproteína en las células T efectoras activadas, promueve la actividad y la supervivencia de las células T CD8+ e inhibe las Treg, en respuesta al ligando 4-1BB (4-1BBL, CD137) en células presentadoras de antígeno, lo cual favorece la respuesta inmune antitumoral. Cabiralizumab se une al CSF1R expresado en monocitos, macrófagos y osteoclastos e inhibe la unión de los ligandos del CSF1R, el factor 1 estimulante de colonias (CSF-1) y la interleucina-34 (IL-34). Esto bloquea la producción de mediadores inflamatorios por macrófagos y monocitos y reduce la inflamación en las lesiones tumorales. Además, previene la activación de los osteoclastos y bloquea la destrucción ósea.

### **3.6 Otras líneas de investigación, marcadores tumorales y dianas terapéuticas**

Actualmente, como establece el consenso ESTRO-ASTRO, no hay evidencia sobre marcadores tumorales que se puedan utilizar como indicadores pronóstico o para seleccionar de pacientes con OMD o que determinen el tipo de terapia a seguir. Sin embargo, determinados patrones genéticos y alteraciones epigenéticas se relacionan con el curso de la enfermedad. Se ha descrito en modelos murinos la pérdida de función del gen supresor de tumores SMAD4 en el 78% de cánceres de pulmón metastásicos, frente al 22% en cánceres no metastásicos, así como cambios en TP53 y KRAS2. (19) También se ha analizado el fenotipo metastásico y la regulación de microARN/miRNA para valorar e interferir en la

progresión de OMD, evidenciándose que la sobreexpresión simultánea de miRNA 14q32 promueve las propiedades migratorias e invasivas de las células tumorales y se asocia a un peor pronóstico en los pacientes con adenocarcinoma pulmonar. Podría funcionar como biomarcador pronóstico, además de posible diana para evitar la progresión de la OMD, ya que su bloqueo disminuyó el número y tamaño de las metástasis hepáticas existentes en el modelo murino, indicando el potencial terapéutico del mismo. (20) Otra línea que se investiga es la utilización de un inmunoscore, evaluando el grado de infiltración tumoral de linfocitos T (LT) y el número de metástasis para predecir la evolución del paciente, ya que la respuesta inmune local y a distancia son determinantes para los resultados de las nuevas combinaciones terapéuticas.

### **3.7 Objetivos**

El objetivo de esta revisión es analizar las últimas evidencias en lo que respecta a la selección y tratamiento de pacientes con OMD. Además, se analizarán los resultados de una de las líneas terapéuticas más favorables y prometedoras frente a la OMD, la combinación de la SBRT e inmunoterapia dirigida mediante CPIs.

## **4.MATERIAL Y MÉTODOS**

Revisión narrativa y análisis de los ensayos clínicos publicados en *Pubmed* o registrados en *Clinicaltrial.gov* sobre el tratamiento de las oligometastásis con la doble terapia SBRT-inmunoterapia/CPI en los últimos 5 años, incluyendo estudios retrospectivos y prospectivos, completados o en curso, en cualquier idioma, donde el tratamiento se haya administrado de forma concomitante o secuencial. Los términos de búsqueda utilizados fueron “SBRT”, “immunotherapy”, “oligometastasis”, “checkpoints inhibitors”, “metastatic cancer”. Además se han evaluado revisiones que aporten información con datos obtenidos hasta la fecha en *Pubmed*, *Cochrane* y en *National Cancer Institute*. Los estudios en los que las dosis de radiación de 8 a 10 Gy fueron administradas en 1, 3 o máximo 5 fracciones junto con inmunoterapia/CPIs fueron los seleccionados. Los ensayos clínicos con un tamaño muestral inferior a 20 pacientes o grandes variaciones entre los subgrupos a estudio fueron descartados, así como los estudios no comparativos de diferentes líneas de terapia. Se analizaron un total de 20 artículos.

Los criterios más relevantes que se analizaron fueron el tipo de estudio, el tamaño muestral, el tipo de tumor, el tratamiento administrado y grupos de estudio comparados, el esquema de radiación administrado, así como los resultados relativos al control tumoral, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, toxicidad y efectos adversos.

## 5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios publicados hasta la actualidad son retrospectivos y aportan datos que demuestran la seguridad de la terapia combinada de SBRT e inmunoterapia. Para la valoración de los efectos adversos y toxicidad producidos, derivados de la oncoterapia, se utiliza la escala de referencia *Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos* (CTCAE) v4 y v5 (2) (ANEXO 2) , donde se definen de forma estándar los términos que describen algún efecto adverso. Está graduada del 1, paciente leve o asintomático, al 5, donde se produce la muerte como efecto adverso. En los estudios realizados no suele superarse el grado 3, severo o médicamente significativo, pero no inmediatamente en peligro la vida u hospitalización, y raramente se presentan efectos adversos de grado 4 o 5 con las dosis manejadas hasta el momento. La mayoría de los estudios difieren en la aplicación del tratamiento y en la selección e inclusión de pacientes, lo cual implica que los datos sean heterogéneos y poco objetivos en lo que a otros indicadores se refiere. Los estudios que reportaron datos de interés no consiguieron la evidencia científica esperada respecto a la eficacia de este tratamiento, medible a través del aumento de la supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS), control local y calidad de vida. Los datos obtenidos hasta la actualidad apoyan la hipótesis de que elegir la inmunoterapia con CPIs simultánea o inmediata a la SBRT tiene efectos alentadores sobre la enfermedad oligometastásica.

La doble terapia SBRT-inmunoterapia es un tratamiento fundamental en el manejo de la OMD, como se demuestra en el ensayo fase II SABR-COMET, donde se objetivan mejoras significativas en la mediana de PFS y OS. Las controversias en su efectividad radican en el control a distancia, ya que se demuestra que, pese al control local que se obtiene, suele asociarse con una propensión al fracaso a distancia a largo plazo. Este hecho plantea la necesidad de nuevas estrategias para un control duradero y a distancia.

Los ensayos y estudios publicados hasta la actualidad siguen sin ofrecer datos aleatorios suficientes que respalden la asociación de la SBRT-Inmunoterapia con la evidencia suficiente. Los estudios comparativos realizados corroboran la seguridad de la asociación de SBRT-CPIs, pero siguen faltando más datos que avalen su eficacia.

Uno de los mejores resultados obtenidos en el ensayo SABR-COMET después de aplicar la doble terapia fue objetivado en pacientes en los que se administró CTLA-4 previo a SBRT. En este estudio, los efectos observados fueron la inducción de muerte de las células tumorales, la disminución del efecto inmunosupresor de las células Treg y el aumento de la liberación de neoantígenos, con la consiguiente maduración y proliferación de células T vírgenes, que potencia la inmunoterapia simultánea o inmediatamente posterior. Mediante la activación y amplificación de células T vírgenes, éstas pueden potenciarse recíprocamente entre ellas, lo que amplifica aún más los efectos antitumorales mediados por células T.

El efecto Abscopal supone la respuesta de una lesión a distancia tras el tratamiento local de un tumor primario o metastásico, por la activación del sistema inmune. Existen diversos estudios que tratan de probar la existencia de este efecto, destacando un ensayo de la Universidad de Nueva York, en el que pacientes con tumores sólidos metastásicos fueron tratados con GM-CSF y radioterapia concurrente (35 Gy en 10 fracciones diarias). El resultado fue favorable, se comprobó el efecto Abscopal en metástasis no tratadas en 11 de ellos (26,8 %, IC del 95 %: 14.2–42). Otro ensayo que intentó medir este efecto, el PEMBRO-RT, fue relevante por ser el primer ensayo aleatorizado de su tipo en demostrar un efecto potenciador de la SBRT cuando se combina con inhibidores de PD-L1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). En pacientes PD-L1 negativos, que recibieron SBRT antes de pembrolizumab, la PFS fue superior en comparación con aquellos que recibieron pembrolizumab solo. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,4 meses (RIC 2,9–5,9) con pembrolizumab solo frente a 9,0 meses (6,8–11,2) con pembrolizumab más radioterapia (hazard ratio [HR] 0,67, IC del 95 % 0,45–0,99; p=0,045), y la mediana de supervivencia global fue de 8,7 meses (6,4–11,0) con pembrolizumab frente a 19,2 meses (14,6–23 -8) con pembrolizumab más radioterapia (0,67, 0,54-0,84; p=0,0004). También consiguió duplicar la ORR, a las 12 semanas (36% vs18%), en pacientes tratados con SBRT-Ipilimumab, pero no fue un resultado clínico significativo. Debemos tener en consideración que las dosis de radiación utilizadas en estos ensayos, con la excepción de los pacientes del ensayo MDACC en el que se administraron 50 Gy en 4 sesiones, alcanzaron una BED muy inferior a la dosis considerada ablativa. Ambos estudios y otros más presentaron resultados aceptables de efectos adversos y toxicidad. Es esencial, de cara a futuros ensayos, estudiar cuál es la dosis ideal que consiga obtener un control local total y una mayor probabilidad de obtener el efecto Abscopal, el cual asocia mayor supervivencia y menor progresión de la enfermedad, y que no esté limitada por el grado de toxicidad. Esto, junto con los estudios en fase III vigentes que investigan la combinación de dosis ablativas de radiación con CPIs en el marco definitivo, ayudará a determinar la seguridad y la eficacia, de lo que todavía faltan datos concretos.

Los niveles de linfocitos infiltrantes de tumores es un factor pronóstico importante en pacientes tratados con SBRT, y una de las medidas más valoradas en los ensayos en curso. Un tumor caliente, con altos niveles de linfocitos TCD8+, presenta mayor respuesta al tratamiento en comparación con los tumores fríos. Sumamos a este fenómeno la presentación de distintos fenotipos de macrófagos asociados a tumores, M2 protumoral y M1 proinflamatorio y favorable al tratamiento de la OMD. También se comprobó que, como consecuencia de la respuesta de Linfocitos T CD8+, se produce un exceso de IFN y sobreexpresión de PDL-1, pero el aumento de PDL-1 puede contrarrestarse con la adición de un CPIs anti PDL-1. En este sentido, el estudio C4-MOSART- NCT03431948 está investigando actualmente el papel de SBRT y nivolumab en combinación con cabiralizumab y urelumab. Al bloquear el reclutamiento en el microambiente tumoral y la actividad de los macrófagos asociados a tumores dependientes de CSF1R, Cabiralizumab mejora la infiltración de células T y la respuesta inmune contra las metástasis. Los TAM desempeñan un papel clave en la supresión inmunitaria y promueven la inflamación, la proliferación y la supervivencia de las células tumorales.

Los datos preclínicos apoyan el beneficio de añadir anticuerpos monoclonales agonistas 4-1BB a la SBRT, ya que aumenta significativamente las tasas de respuesta en modelos murinos de carcinoma de mama y pulmón. La combinación de agonistas 4-1BBL con anti-PD-1 más SBRT se ha estudiado en modelos de melanoma murino con tasas de respuesta prometedoras. El ensayo NCT03431948 está investigando actualmente la adición del agonista 4-1BBL Urelumab, a nivolumab (anti-PD-1) y SBRT en pacientes con tumores sólidos avanzados, con resultados prometedores.

Los buenos resultados observados se ven reforzados con las innovaciones y las mejoras técnicas en radioterapia, que han permitido un avance crucial en la planificación del tratamiento de la OMD con dosis ablativas altamente conformadas, ofreciendo resultados satisfactorios a nivel de supervivencia libre de enfermedad y progresión, hasta llegar a lograr el objetivo final, que es la remisión total de la enfermedad. Una mayor escalada de dosis más allá de las dosis ablativas estándar puede ser un método factible para mejorar la eficacia de la combinación de la SBR-CPIs, funcionando como una “vacuna inmune inicial”, basculando el microambiente tumoral hacia el polo antitumoral e inmunoestimulador y protegiendo los tejidos adyacentes para que preserven su capacidad de mantener o amplificar la respuesta favorable local del tumor, evitando la linfopenia y otros efectos tóxicos.

**Tabla 1.** Recopilación de estudios que aportaron datos sobre la seguridad y eficacia del tratamiento combinado con SBRT y CPIs.

NCT/PMID NUMBER	CONDITIONS	INTERVENTIONS	PHASE AND STUDY DESIGN	SBRT DOSIS/FRACTION	PFS/ORR/OS	TOXICITY (CTCAE)
NCT02239900 . MDACC Sep215	Patients With Advanced Solid Tumors	Ipilimumab with SBRT concurrent (early) or sequential (late)	Phase 1/2 monocentric randomized n= 106	50 Gy/4 fractions to 1 - 4 liver lesion(s) or 60 Gy in 10 fractions to 1 - 4 lung, liver, or adrenal lesion (s)	ORR 23% the median follow-up time was 10.5 months, PFS :2.93 months The 1-year, 2-year, and 3-year OS rates were 76%, 73%, and 73%	All ≤ G3
NCT02492568 PEMBRO-RT July 2015	Advanced NSCLC ( 2 MTS at least)	Pembrolizumab after SBRT vs Pembrolizumab only	Phase 2 randomized monocentric n=92	24 Gy/3	ORR at 12 weeks was doubled with experimental arm (36% vs 18%), median PFS and OS were also improved: 6.6 months and 15.9 months respectively	12 > G3
PMID: 29485071 Chen et al. (2018)	NSCLC ( brain MTS)	Ipilimumab/Nivolumab/Pembrolizumab concurrente y secuencial con SBRT	Retrospective n=37	24Gy–24Gy-25Gy/ 1-3-5	PFS concurrent therapy: 24,7 PFS secuencial therapy: 14,5	16% > G3
Mts: Metastasis. NSCLS: Non-Small Cell Lung Cancer. ORR:Overall Response Rate						

Los ensayos clínicos existentes en vigor en la actualidad tienen como objetivos aportar evidencias y medir otros datos de interés para ratificar la importancia de la inmunomodulación del microambiente tumoral con SBRT- IT. Tales como son la infiltración de células T citotóxicas CD8+, la expresión de genes y de distintas moléculas que puedan funcionar como marcadores de diagnóstico o marcadores pronósticos que permitan crear modelos matemáticos predictivos y más datos sobre los efectos Bystander y Abscopal. Se llevan a cabo mediante recogida de muestras de sangre, heces y tejido tumoral para valorar y analizar la presencia de células tumorales circulantes (CTC), DNA circulante tumoral (ctDNA) e infiltración de linfocitos T en lesiones irradiadas y no irradiadas. Para analizar la respuesta específica a la inmunoterapia en los ensayos clínicos se basan en la guía consensuada *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (iRECIST), que recoge patrones de respuesta tumoral y otros parámetros, funcionando como un almacén organizado de datos recopilados.

**Tabla 2.** Resumen de ensayos prospectivos aleatorios en curso, iniciados en los últimos 5 años, con los datos más relevantes relativos a su diseño. Evalúan la eficacia de la doble terapia SBRT-CPIs en el tratamiento de la OMD.(3–8)

NCT/PMID NUMBER	CONDITIONS	INTERVENTIONS	PHASE AND STUDY DESIGN	OUTCOMES
NCT03511391 PMID: 33962592 CHEERS April 2018	advanced solid tumors	CPIs monotherapy versus CPIs with concurrent SBRT	Phase 2 multicentric randomized prospective: different groups according to histological type of tumor and number of metastases (< 3 / ≤ 3) n=98	PFS Others: , SG, LC, tox/CITY, QOL. Blood and tissue analysis
NCT03833154 PACIFIC-4 AstraZeneca March 2019	Early Stage Unresected NSCLC	Durvalumab with SBRT vs Placebo with SBRT	Phase 3 multicentric randomized parallel assignment quadruple n=733	OS/ PFS/TOXICITY
NCT04214262 March 2020	High Risk, Early Stage NSCLC	Atezolizumab with SBRT vs SBRT	Phase 3 multicentric randomized parallel assignment quadruple n=480	OS/ PFS/TOXICITY
NCT02364557 NRGBR002 February 2015	Oligometastatic breast cancer : resection of all known metastases locations	SOC with SBRT/ surgery vs SOC oly	Phase 2/3 Multicentric randomized parallel assignment open label n=360	OS/ PFS/ LC MTS CONTROL/ toxicity/ CTCs and ctDNA
NCT02206334 PMID: 33885704 NRG-BR001 August 2014	om- Breast cancer 34% om- Prostate cancer 29% om- NSCLC 37%	SBRT off all metastatic locations: 2,3 or 4 MTS	Phase 1 Multicentric n=42	Rate of Long term AEs and Rate of = > Grade 3 AEs
NCT03137771 PMID: 33608212 NRG LU002 May 2017	Limited Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Maintenance Systemic Therapy vs SBRT Plus Maintenance Systemic Therapy	Phase 2/3 Multicentric n=400	PFS/ OS/ AEs
NCT03548428 PMID: 32967883 STEREOSARC October 2019	Oligometastatic Sarcoma	SBRT with concurrent atezolizumab vs SBRT only (2:1)	Phase 2 multicentric randomized prospective n=103	PFS at 6 months /OS/ AEs/predictive markers of response to immunotherapy
NCT03862911 PMID: 32370765 SABR-COMET-3 March 2019	oligometastatic solid tumors 1-3 MTS	SOC vs SOC after SABR to all oligoMTS( in a 1:2 ratio) DOSIS:60-54-48-35-24 Gy/ 8-3-4-5-2 Y 20-24-18/1	Phase 3 multicentric randomized stratified by two factors: histology (prostate, breast, or renal vs. all others), and disease-free interval (defined as time from diagnosis of primary tumor until first detection of the metastases being treated on this trial; divided as ≤2 vs. > 2 years n=297	OS, PFS, QOL, toxicity, CTC, cell-free DNA, and tumor tissue as prognostic and predictive markers, including assessment of immunological predictors of response and long-term survival, Ct- DNA and CTC
NCT03721341 PMID: 31426760 SABR-COMET-10 OCTOBER 2018	oligometastatic solid tumors 4-10 MTS	SOC vs SOC after SABR to all oligoMTS( in a 1:2 ratio) DOSIS: 20 Gy/1, 30 Gy/3, 35 Gy/5	Phase 3 multicentric randomized stratified by two factors: histology (Group 1: prostate, breast, or renal; Group 2: all others), and type of pre-specified systemic therapy (Group 1: immunotherapy/targeted; Group 2: cytotoxic; Group 3: observation n=159	OS, PFS, QOL, toxicity, CTC, cell-free DNA, and tumor tissue as prognostic and predictive markers, including assessment of immunological predictors of response and long-term survival, Ct- DNA and CTC

CTC:Circulating Tumor Cells. Ct-DNA: Circulating Tumor DNA. SOC:Standard Of Care. MTS: metastasis

Los nuevos ensayos aportarán más datos sobre los efectos adversos y la toxicidad producidos al administrar dosis más altas de radioterapia, además de los efectos de una irradiación multisitio sobre un mayor número de lesiones metastásicas, ya que la mayoría de los ensayos realizados hasta ahora recogen menos de 3 metástasis e incluyen grupos muy heterogéneos. La SBRT-IT debe administrarse en fases tempranas del desarrollo tumor y la aplicación multisitio, siempre que sea posible, parece esencial para controlar e intentar curar la OMD, eliminando los focos de células tumorales que potencialmente deriven en la progresión y diseminación de la enfermedad.

## 6. CONCLUSIÓN

Todos los estudios que buscan la inducción de un microambiente tumoral favorable antineoplásico e inmunoestimulador hacen referencia a la eficacia de la combinación de la SBRT e CPIs y su efecto sinérgico. Hay datos que indican que se trata de una terapia segura, pero, respecto a la eficacia, traducida en aumento significativo de FPS Y OS, los datos preliminares todavía no la confirman. No obstante, pese a que el interés en este tema y los estudios al respecto ha aumentado bastante en los últimos años, es preciso un seguimiento más prolongado y obtener los resultados finales de los ensayos en marcha. Se precisan más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúen la utilidad, la eficacia y la seguridad de la SBRT multisitio dirigida a la metástasis a dosis ablativas en combinación con CPIs para optimizar la proporción terapéutica y secuencia de ambas en los distintos tipos de tumores y en los diversos tipos histológicos. Lo que parece evidente es la importancia de las células T citotóxicas en la vigilancia antitumoral y que el grado de infiltración es un determinante significativo de la respuesta a la terapia combinada.

Las estrategias revisadas en este trabajo apoyan la necesidad de manipular el microambiente tumoral para conseguir un desequilibrio favorable antineoplásico local que pueda diseminarse y amplificarse vía sistémica. Es importante continuar investigando el proceso bioquímico responsable de los efectos Abscopal y Bystander con mayor profundidad para poder aplicarlo a la terapia.

Pese a que se estableció un nuevo consenso para ayudar a definir la OMD desde el punto de vista de la oncología radioterápica para una mejor selección de los pacientes, todavía hay datos no concluyentes que precisan continuidad en su estudio. No obstante, aportan resultados alentadores para el tratamiento de la OMD, pese a su evolución y respuesta al tratamiento impredecibles, razón por la cual cobra cada vez más sentido la medicina personalizada y adaptada a cada paciente.

Aunque falten datos por concretar, sería interesante continuar con esta línea de investigación para conseguir alcanzar una respuesta a las preguntas “¿La doble terapia SBRT- ICI puede considerarse una terapia con potencial curativo de la OMD?”, “Con los datos obtenidos hasta la actualidad, ¿debemos esperar a resultados con mayor nivel de evidencia o empezar ya a tratar pacientes potencialmente beneficiarios y candidatos a esta estrategia terapéutica?”. Es posible que los resultados de los nuevos ensayos aclaren cuál es la pauta de tratamiento adecuada, confirmen la seguridad de dosis ablativas más elevadas, y aporten más datos clínica y estadísticamente significativos sobre la eficacia y establezcan modelos predictivos de selección, diagnóstico y pronóstico, además de establecer nuevas líneas de investigación con la detección de nuevas moléculas diana.

## 7.GLOSARIO

**OMD** Oligometastatic disease

**ESTRO** European Society for Radiotherapy and Oncology

**ASTRO** American Society for Radiation Oncology

**SBRT** Stereotactic Body Radiotherapy

**SABR** Stereotactic ablative radiotherapy

**Gy** Gray

**CPIs** Checkpoint Inhibitors

**BED** biological equivalent dose

**IMRT** intensity modulated radiotherapy

**VMAT** volume modulated RT

**DFS** disease free survival

**RNA** Ribonucleic Acid

**LTCD8+** Lymphocytes T CD8+ (Cluster of Differentiation 8 positive)

**APC** antigen presenting cell

**DC** dendritic cell

**PD-(L)1** Programmed Death protein-(ligand) 1

**CTCAE** Common Toxicity Criteria for Adverse Events

**iRECIST** Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**OS** Overall Survival

**PFS** Progression-Free Survival

**QOL** Quality Of Life

**SOC** Standard Of Care

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 1 de julio de 2020;148:157-66.
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [citado 2 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
3. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer.* 19 de agosto de 2019;19(1):816.
4. Olson R, Mathews L, Liu M, Schellenberg D, Mou B, Berrang T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1-3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer.* 5 de mayo de 2020;20(1):380.
5. Spaas M, Sundahl N, Hulstaert E, Kruse V, Rottey S, De Maeseneer D, et al. Checkpoint inhibition in combination with an immunoboost of external beam radiotherapy in solid tumors (CHEERS): study protocol for a phase 2, open-label, randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 7 de mayo de 2021;21(1):514.
6. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients With Unresected Stage I/II, Lymph-node Negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515) Osimertinib Following SBRT, a Single Arm Cohort for Patients With Unresected Stage I/II, Lymph Node Negative NSCLC Harboring a Sensitizing EGFR Mutation [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 abr [citado 28 de abril de 2022]. Report No.: NCT03833154. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03833154>
7. Chmura S, Winter KA, Robinson C, Pisansky TM, Borges V, Al-Hallaq H, et al. Evaluation of Safety of Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Patients With Multiple Metastases: Findings From the NRG-BR001 Phase 1 Trial. *JAMA Oncol.* 1 de junio de 2021;7(6):845-52.
8. le Guevelou J, Debaigt C, Saada-Bouzid E, Viotti J, Khalladi N, Thibouw D, et al. Phase II study of concomitant radiotherapy with atezolizumab in oligometastatic soft tissue sarcomas: STEREOSARC trial protocol. *BMJ Open.* 23 de septiembre de 2020;10(9):e038391.
9. Janopaul-Naylor JR, Shen Y, Qian DC, Buchwald ZS. The Abscopal Effect: A Review of Pre-Clinical and Clinical Advances. *Int J Mol Sci.* 14 de octubre de 2021;22(20):11061.
10. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, Ye X, Marciscano AE, Forde PM, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain

Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de marzo de 2018;100(4):916-25.

11. Theelen WSME, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med.* mayo de 2021;9(5):467-75.
12. PubMed entry [Internet]. [citado 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33096027>
13. Welsh J, Menon H, Chen D, Verma V, Tang C, Altan M, et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial. *J Immunother Cancer.* octubre de 2020;8(2):e001001.
14. National Cancer Institute, Naples. PRELUDE-1 (Prospective Evaluation of Radiotherapy-induced Biologic Effects in Colorectal Cancer Oligometastatic Patients With LUng-limited Disease: Evolution of Cancer Genetics and Regulatory Immune Cells) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 abr [citado 28 de abril de 2022]. Report No.: NCT04854213. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04854213>
15. Mattes MD, Eubank TD, Almubarak M, Wen S, Marano GD, Jacobson GM, et al. A Prospective Trial Evaluating the Safety and Systemic Response From the Concurrent Use of Radiation Therapy with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* julio de 2021;22(4):268-73.
16. Barnum KJ, Weiss SA. Prognostic and Predictive Biomarkers in Oligometastatic Disease. *Cancer J Sudbury Mass.* abril de 2020;26(2):100-7.
17. Onderdonk BE, Chmura SJ. The Yin and Yang of Cytoreductive SBRT in Oligometastases and Beyond. *Front Oncol.* 2019;9:706.
18. Li GJ, Arifin AJ, Al-Shafa F, Cheung P, Rodrigues GB, Palma DA, et al. A review of ongoing trials of stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic disease in the context of new consensus definitions. *Ann Palliat Med.* mayo de 2021;10(5):6045051-6051.
19. Loss of Smad4 promotes aggressive lung cancer metastasis by de-repression of PAK3 via miRNA regulation | *Nature Communications* [Internet]. [citado 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-24898-9>
20. González-Vallinas M, Rodríguez-Paredes M, Albrecht M, Sticht C, Stichel D, Gutekunst J, et al. Epigenetically Regulated Chromosome 14q32 miRNA Cluster Induces Metastasis and Predicts Poor Prognosis in Lung Adenocarcinoma Patients. *Mol Cancer Res.* marzo de 2018;16(3):390-402.

## ANEXO 1

### Nuevo consenso ESTRO-ASTRO 2020 para definir el nuevo estado de enfermedad oligometastásica(1)

**Table 1**  
Key questions per topic addressed in the Delphi process, with level of consensus obtained in the different Delphi rounds.

Key questions and consensus statements	Level of consensus	Delphi Round
<b>Disease characteristics</b>		
KQ 1: Is the concept of OMD depending on the type of primary tumour? No, the concept of OMD is not related to a specific primary	100% (11/11)	Delphi round 3
KQ 2: Is the concept of OMD depending on the site of metastasis? No, the concept of OMD is not dependent on the site of the metastasis	100% (10/10)	Delphi round 3
KQ 3: Are there any validated biomarkers that are indicative of an oligometastatic state? No, there are currently no validated biomarkers that differentiate between the oligometastatic and the polymetastatic state	100% (11/11)	Delphi round 1
KQ 4: Are there any minimum imaging requirements to define an oligometastatic state? Yes, diagnostic imaging should be performed using whichever modalities are adequate to image sites of common metastases and to detect small lesions for that histology. CT scan of the chest/abdomen/pelvis and MRI of the brain or spine, if indicated, is recommended. PET/CT is recommended	91% (10/11) 91% (10/11) 82% (9/11)	Delphi round 2 Delphi round 2 Delphi round 2
<b>Maximum disease burden</b>		
KQ 5: Is OMD defined by a maximum number of lesions and/or sites? No, the possibility to safely deliver curative intent metastasis-directed radiotherapy determines the maximum number	82% (9/11)	Delphi round 2
KQ 6: Is maximum disease burden defined by technically safe treatment with curative intent? Yes, but it is recognized that the ability to treat safely does not mean that one should treat. Regardless of the number of metastases the patient should not be treated if not safe	90% (9/10) 100% (10/10)	Delphi round 3 Delphi round 3
<b>Timing of OMD development</b>		
KQ 7: Are there different types of OMD related to the time of diagnosis of primary tumour? Yes, there are different types of OMD, defined by the timing of OMD vs. primary tumour	91% (10/11)	Delphi round 1
KQ 8: Are there different types of OMD related to the onset of metastases? Yes, different states of systemic therapy induced OMD are reported in the literature	100% (11/11)	Delphi round 1
<b>Relation of metastasis-directed radiotherapy to other treatments</b>		
KQ 9: Should there be a disease-free interval after treatment of the primary tumour? No, a disease-free interval is not mandatory to define OMD	91% (10/11)	Delphi round 1
KQ 10: Should there be a treatment-free interval after systemic treatment of metastases? No, a treatment-free interval is not mandatory to define OMD	100% (11/11)	Delphi round 1
KQ 11: When is progression under systemic therapy considered oligo-metastatic? 'Oligoprogression' should be defined differently than 'oligometastasis'. There is no consensus whether or not the criteria for number of disease sites or locations should differ	90% (9/10) 50% (5/10)	Delphi round 3 Not reached
KQ 12: Are patients who had polymetastatic disease and have induced OMD after systemic therapy considered oligo-metastatic? Yes, patients with prior polymetastatic disease can become OM after successful systemic therapy	82% (9/11)	Delphi round 1
<b>Endpoints</b>		
KQ 13: Does the risk for toxicity of metastasis-directed radiotherapy impact the indications for treatment of OMD? Yes, the risk of toxicity impacts treatment indications	100% (11/11)	Delphi round 1
KQ 14: Which endpoints are important for OMD? Following endpoints are considered important:		
- overall survival	91% (10/11)	Delphi round 2
- disease-free or progression-free survival (including time to recurrence, progression or death)	100% (11/11)	Delphi round 2
- local control	91% (10/11)	Delphi round 2
- toxicity	100% (11/11)	Delphi round 2
- quality-of-life	82% (9/11)	Delphi round 3
- patient-reported outcomes	82% (9/11)	Delphi round 2
- cost	82% (9/11)	Delphi round 2
- delay or deferral of systemic treatment	82% (9/11)	Delphi round 2
- ability to stay on the same systemic treatment	80% (8/10)	Delphi round 3
<b>Impact of technology on indication and outcome</b>		
KQ 15: Does the availability of technology impact the indications for treatment of OMD? Yes, although technology <i>per se</i> does not impact the indications, adequate technology and/or techniques (e.g. SBRT) are a minimum requirement to treat OMD	82% (9/11)	Delphi round 1
KQ 16: Is there a minimum BED ( $\alpha/\beta = 10$ ) required to achieve local control of OMD? Yes, although likely there will be variation as the data emerge, the goal is control of the targeted metastasis, for which the data support a higher biologic equivalent dose (such as >100 Gy BED <sub>10</sub> )	90% (9/10)	Delphi round 2

**Abbreviations:**

KQ: Key question; OMD: oligometastatic disease; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; PET: positron-emission tomography; SBRT: stereotactic body radiotherapy; BED: biologically effective dose

Note: The order of the key questions and of the resulting statements presented here reflects the structure per topic used in the Delphi process. In the manuscript, the statements have been reorganised following their content and discussion.

## ANEXO 2

### Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0

#### Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Publish Date: November 27, 2017

##### Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

##### SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA<sup>1</sup> hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

##### CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

##### Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.
- Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL\*\*.
- Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5** Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

##### Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

##### Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

##### Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

##### Activities of Daily Living (ADL)

\*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.  
\*\*Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

<sup>1</sup> CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<https://www.meddra.org/>).

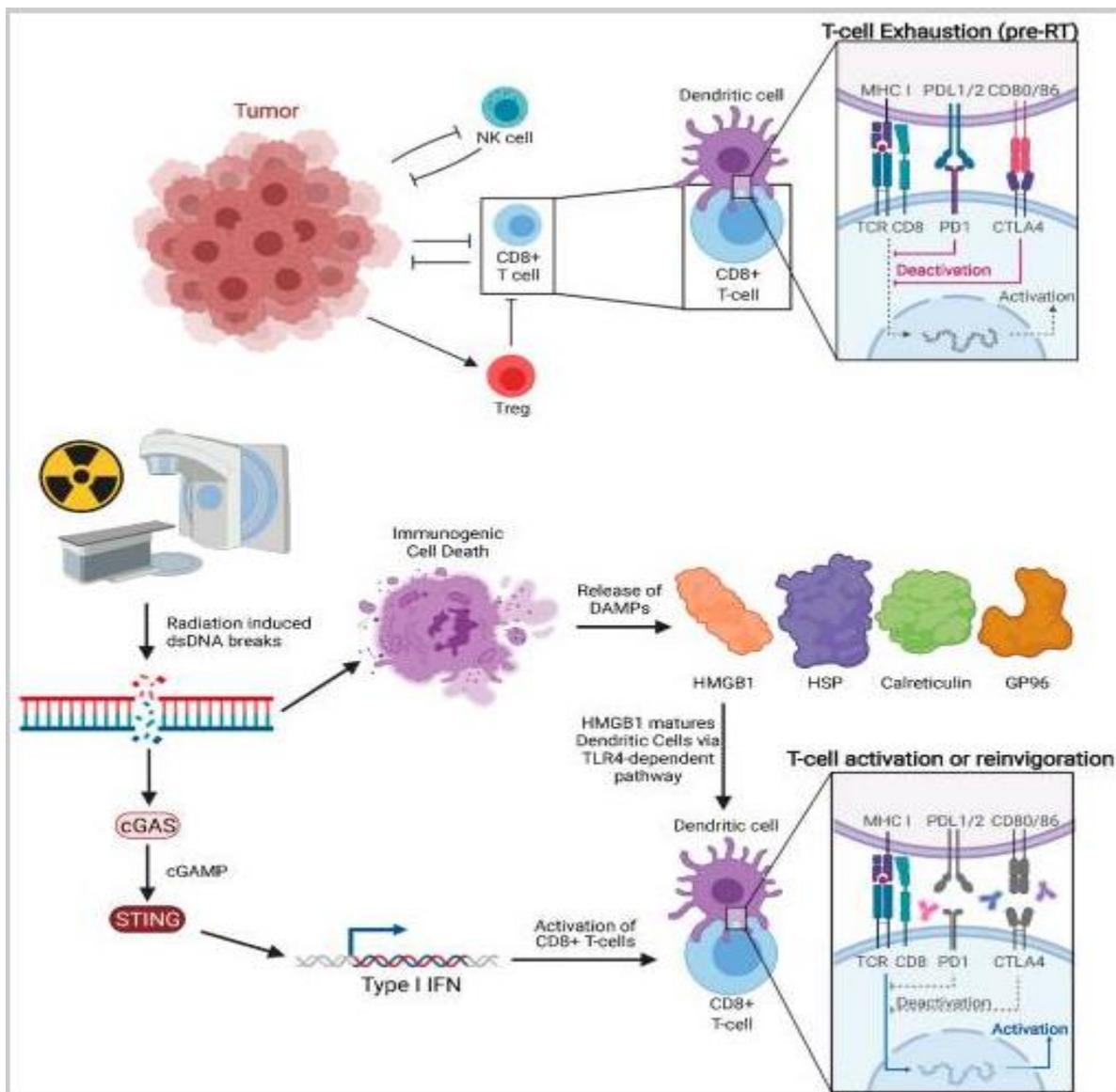
Published: November 27, 2017. U.S. Department of Health and Human Services.

Los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos son la referencia para valorar y clasificar los efectos adversos y toxicidad derivados de la terapia oncológica, que han servido de referencia para los estudios analizados en esta revisión (v.4 y v.5).

Actualmente se está actualizando a la versión 6(v.6).(2)

## ANEXO 3

Mecanismo de acción y sitio de unión de los principales CPIs.



“Pre-treated tumor with exhausted CD8+ T cells and tumor proliferating without immune inhibition. Radiation of tumors leads to double-stranded DNA breaks and downstream cGAS-STING signaling, which in turn increases Type 1 IFN release. Immunogenic cell death releases DAMPs such as HMGB1, HSP, GP96, and calreticulin. HMGB1 activates Dendritic Cells through TLR4-dependent pathway. Anti-CTLA-4 agents act on naïve and regulatory T cells while anti-PD-1 agents predominantly work on exhausted T cells”. (9)

# POSTER

## ESTADO DEL ARTE DE LA OLIGOMETÁSTASIS

AUTORA: ANA PAULA DE ALMEIDA SOBRINHO  
TUTORAS: PATRICIA DIEZHANDINO GARCÍA, MARIA HERRERA ROMÁN

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad oligometastásica (OMD) de progresión lenta supone un nuevo estado intermedio en el paciente oncológico. Por ello se reformularon, en un nuevo consenso ESTRO-ASTRO, los parámetros para la selección de los pacientes beneficiarios de las nuevas estrategias terapéuticas con potencial curativo.

La combinación sinérgica de la radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) y la inmunoterapia con inhibidores de checkpoints (CPIs) parece la opción más prometedora para conseguir este resultado.

COMBINACIÓN TERAPÉUTICA CONCURRENTES O SECUENCIAL CON EFECTO SINÉRGICO POTENCIALMENTE CURATIVO DE LA OMD

**SBRT** Radioterapia corporal estereotáxica  
Dosis hipofraccionada: altas dosis, menos sesiones  
A mayor dosis mayor efecto inmunomodulador  
Irradiación multibito  
Clonación de tumor  
Efecto vacuna: liberación Ag tumorales. Conversión tumores fríos en calientes (↑ infiltración linfocitos activados)  
Mayor expresión de marcadores inmunogénicos en la superficie celular  
Induce respuesta inmunitaria sistémica: mayor control local y a distancia  
Efecto Abscopal a distancia y Bystander proximal.



**Inmunoterapia: CPIs**  
Sueltan los frenos tumorales del control inmunitario  
Anticuerpos monoclonales: Bloqueo interacción ligando receptor entre linfocitos y células tumorales  
Bloqueo sobreexpresión tumoral de PD-L1  
Mayor activación Linfocitos T

Anti CTLA4	Anti PD-1	Anti PD-L1
Ipilimumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
Tremelimumab	Nivolumab	Durvalumab

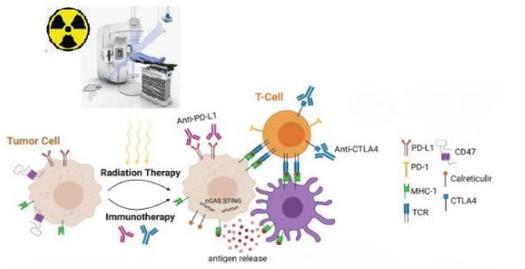
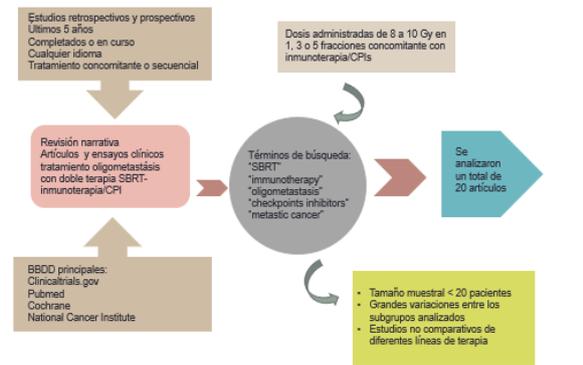


Imagen 1: Esquema del efecto de la SBRT y la inmunoterapia sobre el sistema inmune. James R. Janopaul-Naylor et al. *The Abscopal Effect: A review of Pre-Clinical and Clinical Advances*. International Journal of Molecular Science. 2021 Oct 14; 22(20): 11061. doi: 10.3390/ijms222011061.

### OBJETIVOS

- Conocer las últimas evidencias en lo que respecta a la selección y tratamiento de pacientes con OMD.
- Analizar los resultados de una de las líneas terapéuticas más favorables y prometedoras frente a la OMD: la combinación de la SBRT e inmunoterapia dirigida mediante inhibidores de puntos de control inmunitario (CPIs).

### MÉTODO Y MATERIALES



### RESULTADOS

- La SBRT unida a la inmunoterapia modifica el microambiente tumoral, consigue mayor infiltración linfocitaria y amplifica la respuesta inmune antitumoral a través de la diseminación de células inmunes a distancia y el efecto Abscopal.
- Los efectos adversos no suelen superar el G3 (escala de referencia CTCAE).
- Los ensayos retrospectivos apuntan a mejores resultados en términos de OS, PFS, QoL y menor toxicidad respecto a tratamientos convencionales.

Trial	Conditions	Interventions	SBRT dosis/fracciones	PFS/ORR/OS	Toxicity (CTCAE)
MDACC	Patients with advanced solid Tumors	Ipilimumab + SBRT concurrent (early) or sequential (late)	50 Gy/4 to 1-4 liver lesion(s) or 60 Gy /10 to 1-4 lung, liver or adrenal lesion (s)	ORR 23% the median follow-up time was 10.5 months PFS 2.63 months 1-year, 2-year, and 3-year OS rates were 78%, 73%, and 73%	All ≤ G3
PEMBRO-RT	Advanced NSCLC (2 MTS at least)	Pembrolizumab after SBRT vs Pembrolizumab only	24 Gy/3	GRR at 12 weeks was doubled with experimental arm (56% vs 19%); median PFS and OS were also improved: 6.6 months and 18.6 months respectively	12 > G3
Chen et al (2018)	NSCLC (brain MTS)	Ipilimumab/ Nivolumab/ Pembrolizumab + concurrent/ sequential SBRT	24Gy-24Gy-25Gy/ 1-3-5	PFS concurrent therapy: 24.7 months PFS sequential therapy: 14.5 months	10% > G3

Tabla 1: Recopilación de estudios que aportaron datos sobre la seguridad y eficacia del tratamiento combinado con SBRT y CPIs.

Trial	Conditions	Interventions	Phase and study design	Outcomes
CHEERS	advanced solid tumors	CPIs vs concurrent SBRT	Phase 2 multicentric randomized prospective: different groups according to histological type of tumor and number of metastases (< 3 /s 3) n=98	PFS Others: SG, LC, toxicity, QOL, Blood and tissue analysis
PACIFIC-4	Early Stage Unresected NSCLC	Durvalumab +SBRT vs Placebo + SBRT	Phase 3 multicentric randomized n=73	OS/ PFS/TOXICITY
NCT04214282	High Risk, Early-Stage NSCLC	Atezolizumab + SBRT vs SBRT	Phase 3 multicentric randomized n=480	OS/ PFS/TOXICITY
NRGBR002	Oligometastatic breast cancer: resection of all known metastasis locations	SOC + SBRT/ surgery vs SOC	Phase 2/3 Multicentric randomized n=360	OS/ PFS/ LC MTS CONTROL/ toxicity/ CTCs and ctDNA
NRG LU002	Limited Metastatic (NSCLC)	Maintenance systemic therapy vs SBRT + Maintenance Systemic Therapy	Phase 2/3 Multicentric n=400	PFS/ OS/ AEs
STEREOSARC	Oligometastatic Sarcoma	SBRT + concurrent atezolizumab vs SBRT only (2:1)	Phase 2 multicentric randomized prospective n=103	PFS at 6 months OS/ AEs/predictive markers
SABR-COMET-3	oligometastatic solid tumors 1-3 MTS	SOC vs SOC after SABR to all oligoMTS: in a 1:2 ratio DOSSIS: 60-54-48-36-24 Gy/ 8-3-4-5-2 Y 20-24/ 18/1	Phase 3 multicentric randomized stratified by two factors: histology (prostate, breast, or renal vs. all others), and disease-free interval divided as ≤2 vs > 2 years n=297	OS, PFS, QOL, toxicity, CTC, cell-free DNA, and tumor tissue as prognostic and predictive markers, including assessment of immunological predictors of response and long-term survival, Ct-DNA and CTC
SABR-COMET-10	oligometastatic solid tumors 4-10 MTS	SOC vs SOC after SABR to all oligoMTS: in a 1:2 ratio DOSSIS: 30 Gy /1, 30 Gy /3, 35 Gy/ 5	Phase 3 multicentric randomized stratified by two factors: histology (Group 1: prostate, breast, or renal; Group 2: all others), and type of pre-specified systemic therapy (Group 1: immunotherapy/targeted; Group 2: cytotoxic; Group 3: observation) n=159	OS, PFS, QOL, toxicity, CTC, cell-free DNA, and tumor tissue as prognostic and predictive markers, including assessment of immunological predictors of response and long-term survival, Ct-DNA and CTC

Tabla 2: Recopilación de los ensayos prospectivos aleatorios en curso, iniciados en los últimos 5 años, con los datos más relevantes relativos a su diseño. Analizan la eficacia de la doble terapia SBRT-CPIs en OMD.

### CONCLUSIONES

- La combinación de la doble terapia SBRT con inmunoterapia tiene un efecto sinérgico. Los datos de toxicidad y efectos adversos obtenidos indican que es segura. La confirmación de la seguridad de dosis ablativas más elevadas es necesaria.
- Hay ensayos en curso que aportarán más datos sobre la eficacia de esta opción terapéutica, además de nuevas dianas, marcadores celulares y moleculares que sirvan como modelos predictivos de selección, diagnósticos, pronósticos y nuevas líneas de tratamiento.
- Esta doble terapia es ya una alternativa para tratar a la enfermedad oligometastásica, definida por el nuevo consenso ESTRO-ASTRO.

### BIBLIOGRAFÍA

Lievens Y, et al. *Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document*. Radiotherapy and Oncology. 1 de julio de 2020; 148: 157-66.

Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Hasseck CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. BMC Cancer. 19 de agosto de 2019;19(1):816.

Speas M, Sundahl N, Hulstairt E, Kruse V, Rotley S, De Maeseneer D, et al. Checkpoint inhibition in combination with an immunoblast of external beam radiotherapy in solid tumors (CHEERS) study protocol for a phase 2, open-label, randomized controlled trial. BMC Cancer. 7 de mayo de 2021;21(1):514.