

Oligometastasis & SBRT

Pablo CASTRO PEÑA
Radioterapia Oncológica

pcaspen@radioncologia-zunino.org



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE



Objetivos

- Definir Oligometastasis
- Definir concepto de tratamiento
- Definir modalidades de tratamiento
- Definir objetivos del tratamiento
- Selección pacientes
- Aspectos técnicos

Oligometastasis : Definición



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Hellman & Weichselman

- Describen presencia de limitado numero de sitios metastásicos de enfermedad, usualmente < de 4-6.
- La existencia de estas lesiones clínicas implicaría que la cura podría ser posible... *o al menos el la sobrevida libre enfermedad a distancia*



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

...conceptos básicos & clásicos...
el inicio de la historia...



Metástasis Oseas, preguntas clínicas ?

- Esquemas fraccionamiento
- Radioterapia Única fracción
- Riesgo a largo tiempo con Única Fracción
- Cuando repetir RT? Periferia & Columna..
- Rol de tratamiento “altamente” conformado, en primera instancia y repetición de tratamiento..
- Necesidad de RT con Cirugía, Radionucleidos, Bifosfonatos, Vertebroplastia...



Radioterapia Paliativa

Opciones terapéuticas

Metástasis Ósea

Radioterapia Externa

-Fracción única (1 x 8 Gy)

-Múltiples Fracciones (10 x 3 Gy)

-SBRT (Radioterapia Estereotática Corporal)

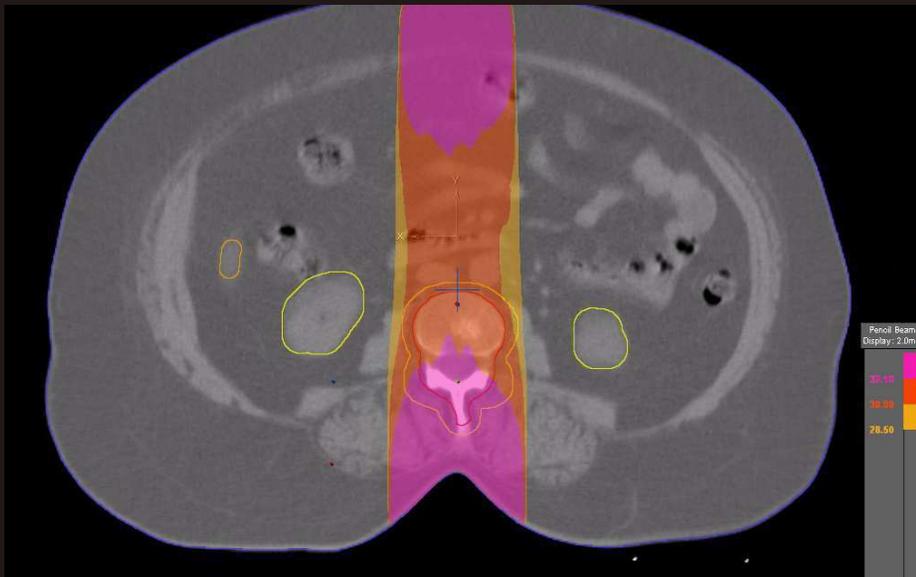
Cirugía

Comparación entre técnicas

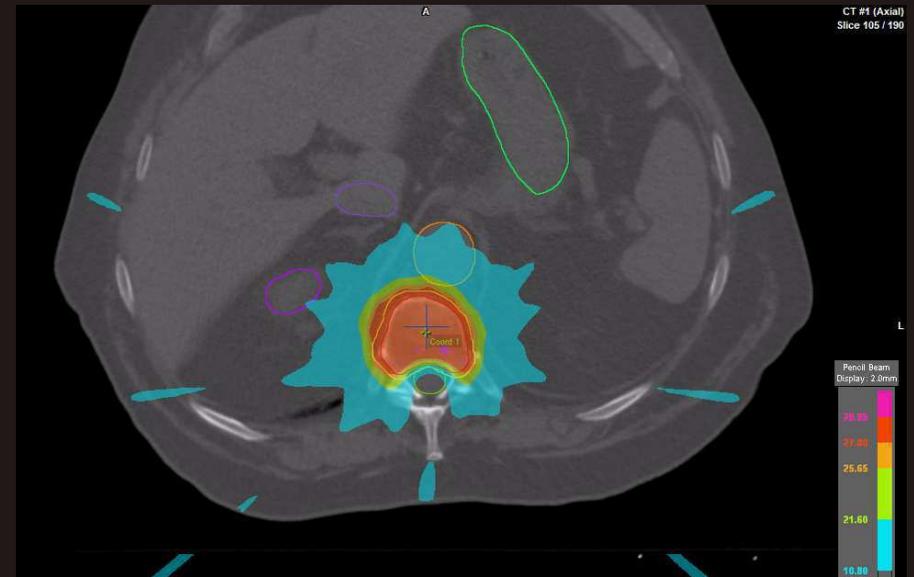


INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

RTC3D



SBRT





Radioterapia Paliativa

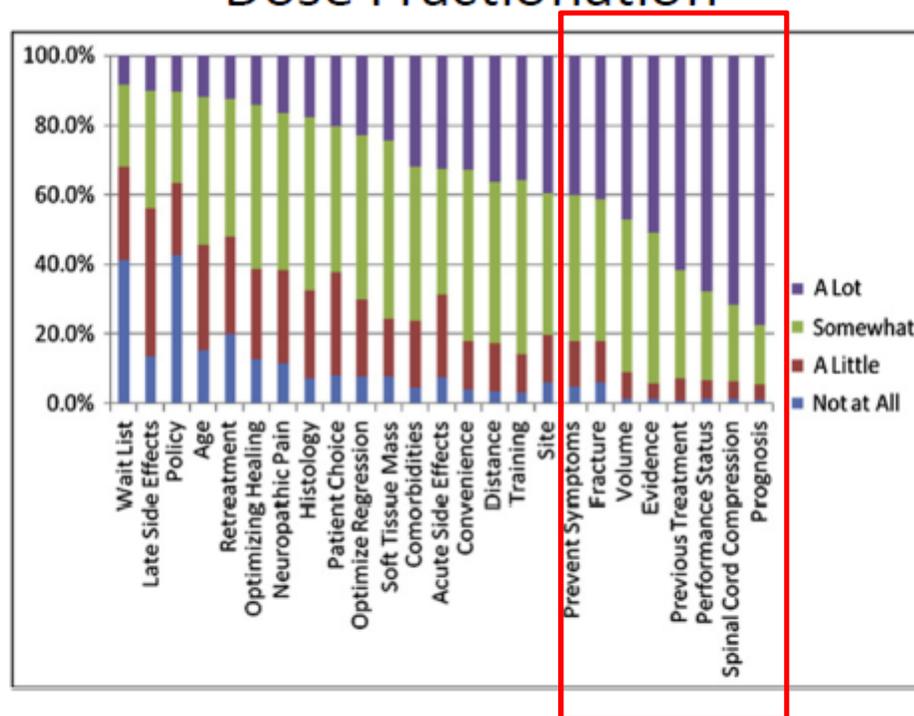
Un problema en común....

.....muchas opciones.....

...que hacer ?



Factors influencing Decisions: Dose Fractionation



INTERNATIONAL PATTERNS OF PRACTICE IN PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR PAINFUL BONE METASTASES: EVIDENCE-BASED PRACTICE?
ALYSA FAIRCHILD, et al IJROBP 2009



Factors influencing Decisions: Dose Fractionation



.....o mas simplemente disminuir volumen corporal de enfermedad, mejorar QOL (incluye estado clínico) y disminuir tiempo estadía durante tratamiento.....

Spi

INTERNATIONAL PATTERNS OF PRACTICE IN PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR PAINFUL BONE METASTASES: EVIDENCE-BASED PRACTICE?
ALYSA FAIRCHILD, et al IJROBP 2009



Selección de Pacientes para Tratamiento Ablativo de Mts

-No incluido en la Guías o Recomendaciones (ej:NCCN) para Ca. Próstata.

-Si esta incluido para patologías como Pulmón o Colo-Rectal , basado en series de metastatectomia de hígado y pulmón

Tokuhashi Y, Matsuzaki H Spine 2005, 30(19):2186–2191.
Wang M, Bünger CE, Spine 2012, 37(7):573–582.

-Tratamiento hormonal

efectividad +++



Por que necesitamos Guidelines.....?

-Mejorar QOL para cuidadores y pacientes

Sistematizar procedimientos y protocolos

Reducir la variabilidad de la práctica

Integrar las experiencias en la práctica

valor educativo

-Desarrollo de medidas de calidad

Necesidad de que sea basado en evidencia

RESULTADOS.....



Puntos a considerar de un tratamiento radiante...

- Habitualmente no histología
- Necesita imagen obligatoriamente
- Regímenes de tratamiento heterogéneos
- Uso de HT heterogéneo



PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR BONE METASTASES: AN ASTRO EVIDENCE-BASED GUIDELINE

STEPHEN LUTZ, M.D.,* LAWRENCE BERK, M.D., PH.D.,[†] ERIC CHANG, M.D.,[‡]
 EDWARD CHOW, M.B.B.S.,[§] CAROL HAHN, M.D.,[¶]
 PETER HOSKIN, M.D.,^{||} DAVID HOWELL, M.D.,[#] ANDRE KONSKI, M.D.,** LISA KACHNIC, M.D.,^{††}
 SIMON LO, M.B., CH.B.,^{‡‡} ARJUN SAHGAL, M.D.,^{§§} LARRY SILVERMAN, M.D.,^{¶¶}
 CHARLES VON GUNTEN, M.D., PH.D., F.A.C.P.,^{|||} EHUD MENDEL, M.D., F.A.C.S.,^{##}
 ANDREW VASSIL, M.D.,*** DEBORAH WATKINS BRUNER, R.N., PH.D.,^{†††} AND WILLIAM HARTSELL, M.D.^{‡‡‡}

*Department of Radiation Oncology, Blanchard Valley Regional Cancer Center, Findlay, OH; [†]Department of Radiation Oncology, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL; [‡]Department of Radiation Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; [§]Department of Radiation Oncology, Sunnybrook Odette Cancer Center, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [¶]Department of Radiation Oncology, Duke University, Durham, NC; ^{||}Mount Vernon Centre for Cancer Treatment, Middlesex, United Kingdom; [#]Department of Radiation Oncology, University of Michigan, Mt. Pleasant, MI; **Department of Radiation Oncology, Wayne State University, Detroit, MI; ^{††}Department of Radiation Oncology, Boston Medical Center, Boston, MA; ^{‡‡}Department of Radiation Oncology, Ohio State University, Columbus, OH; ^{§§}Department of Radiation Oncology, Sunnybrook Odette Cancer Center and the Princess Margaret Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ^{¶¶}21st Century Oncology, Sarasota, FL; ^{|||}The Institute for Palliative Medicine, San Diego Hospice, San Diego, CA; ^{##}Neurological Surgery, Ohio State University, Columbus, OH; ^{***}Department of Radiation Oncology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; ^{†††}University of Pennsylvania School of Nursing, Philadelphia, PA; ^{‡‡‡}Department of Radiation Oncology, Good Samaritan Cancer Center, Downers Grove, IL

-Esquemas con igual tasa de control dolor y toxicidad

-30 Gy x 10 fr

-24 Gy x 6 fr

-20 Gy x 5 fr

- 8 Gy x 1 fr

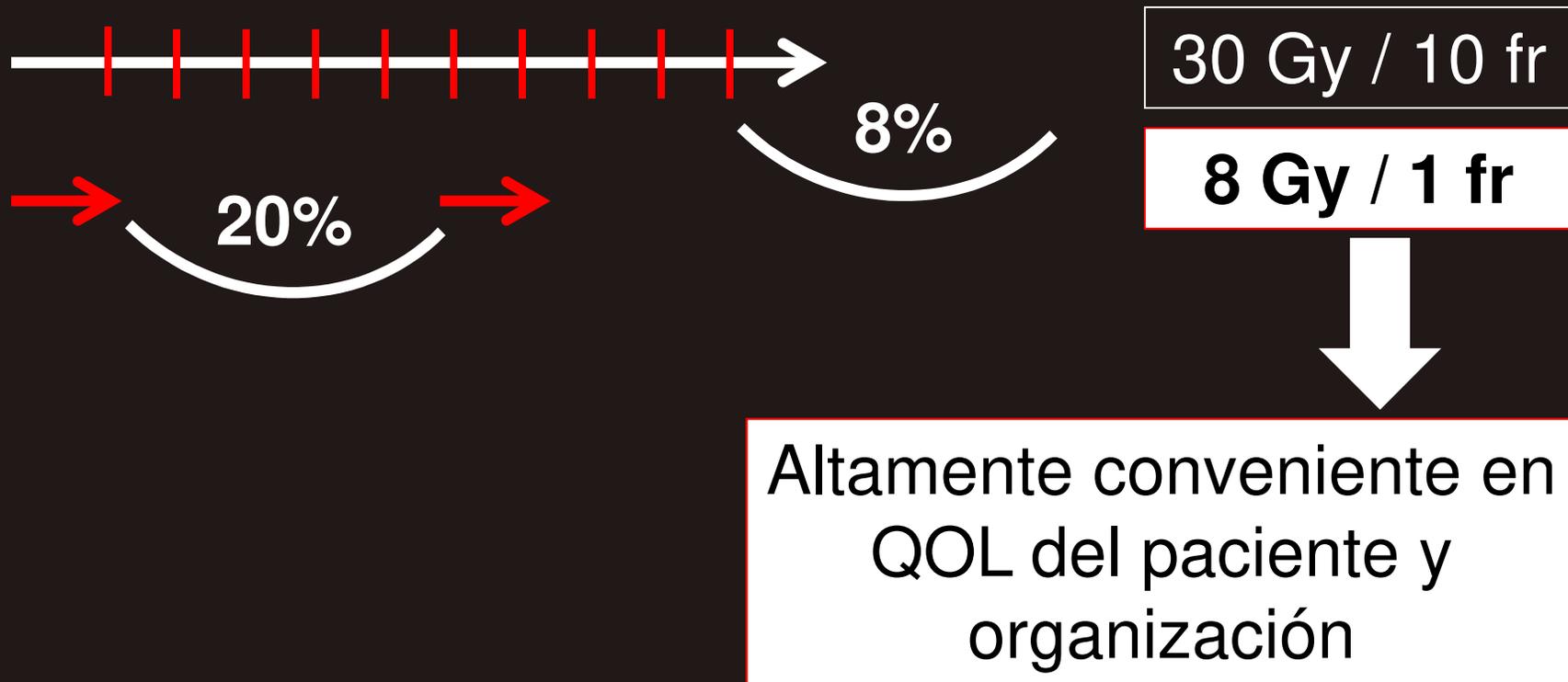


8% probabilidad de repetir tratamiento

20% probabilidad de repetir tratamiento



PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR BONE METASTASES: AN ASTRO EVIDENCE-BASED GUIDELINE

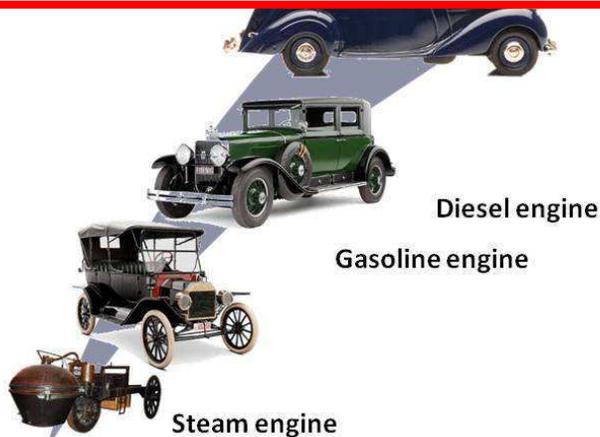


- Bifosfonatos & Vertebroplastia NO evitan uso de RT
- SBRT: estrictos criterios inclusión y solo en centros altamente especializados



The evolution of cars

...y los tratamientos radiantes en
Oligometts...no???
...ningún cambio de concepto????





Oligometastasis

Conducta estándar..

- Hormonoterapia
- Quimioterapia
- Terapia blanco

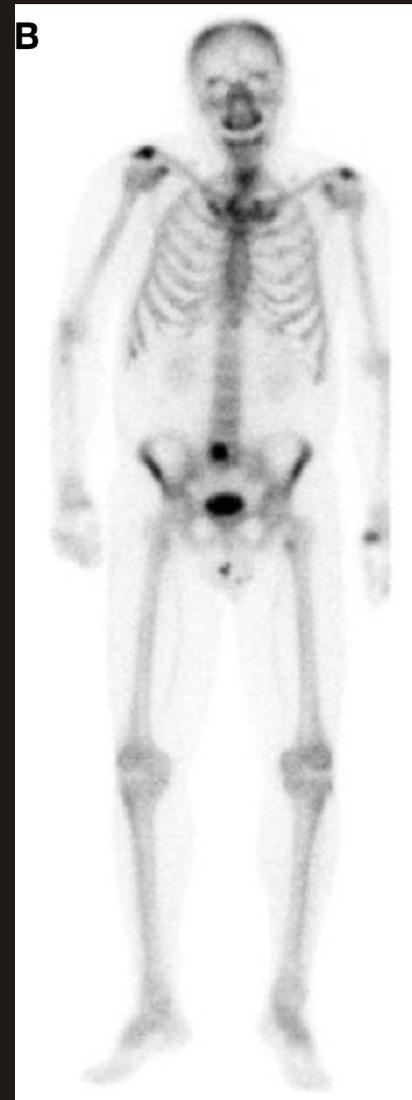
...sin embargo, las tasas de respuesta son subóptimas.....

Definición de Oligometastasis



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Presencia de 5 o
menos lesiones
Mttts Oseas y/o
de órganos
(LN inclusive)





Oligometastasis

-Una teoría ampliamente difundida es que la enfermedad Metastásica esta diseminada por toda la economía y la Radioterapia es solo un tratamiento paliativo...

-Sin embargo, evidencia sugiere que la enfermedad Metastásica puede ser limitada en órganos definidos en sitio y numero....



Justificación para tratamiento local agresivo de metástasis óseas....

Tratamiento sistémico efectivo puede potencialmente reducir el número de lesiones metastásicas a un número limitado y podría beneficiarse de un tratamiento local ablativo o SBRT...

Mayor evidencia necesaria...



Justificación para tratamiento local agresivo de metástasis óseas....

Oligometastasis verdaderas

Reduciendo el volumen de enfermedad sistémica, al disminuir el tumor macroscópico...



Mas sensibilidad al tratamiento sistémico
(Hipótesis Norton-Simon)



Justificación para tratamiento local agresivo de metástasis óseas....

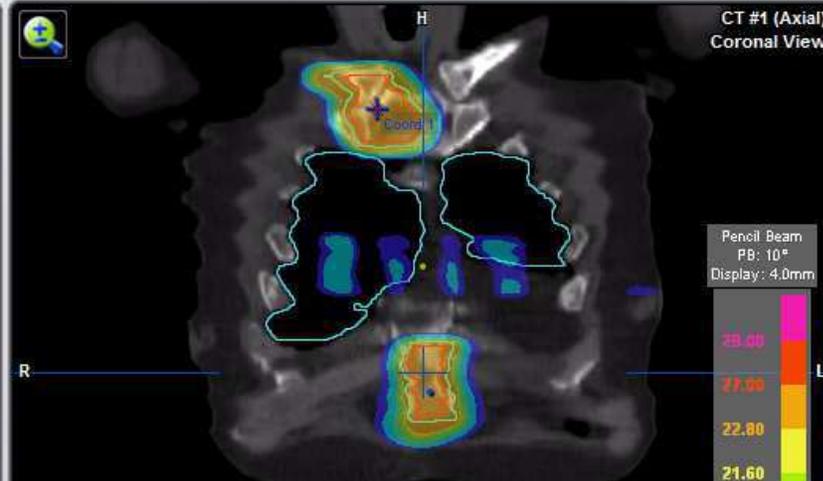
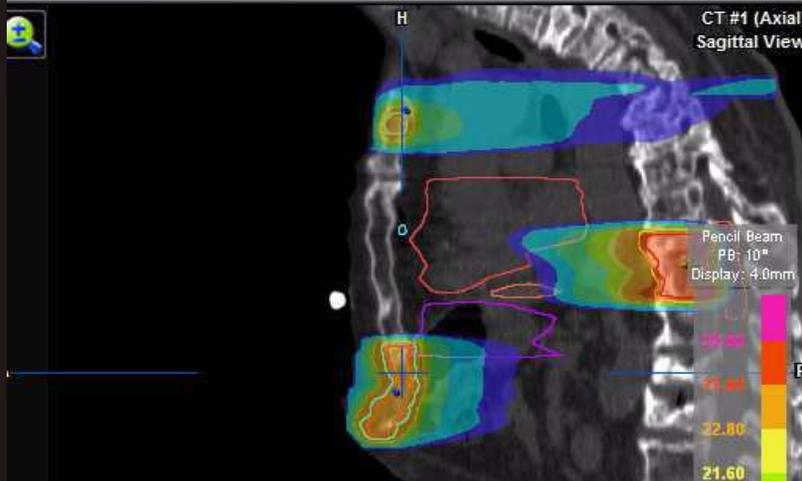
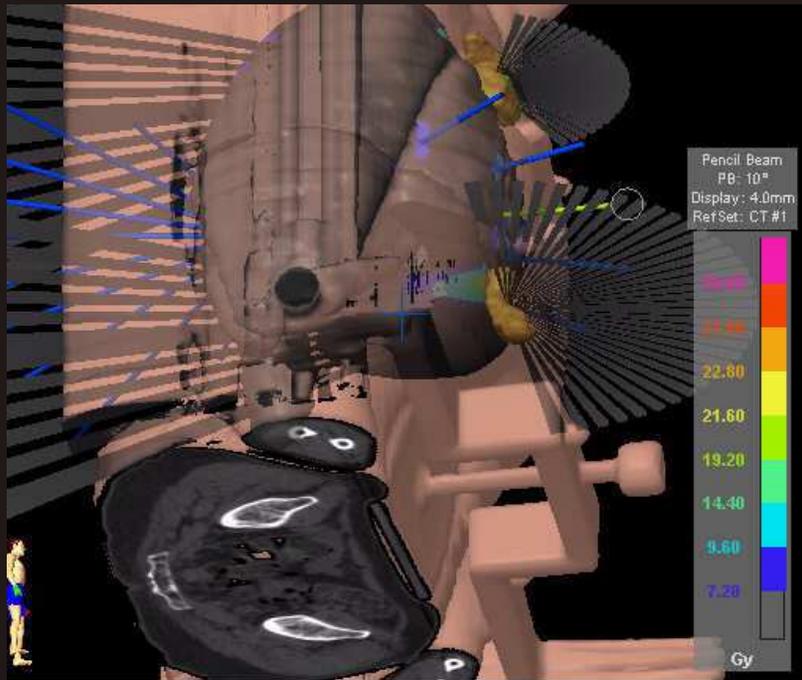
Efecto Abscopal

- Un particular fenómeno de regresión tumoral en un sitio distante del sitio primario de radioterapia
- Carcinoma células renales; Linfoma & Melanoma...otros?

SBRT



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE





Deberían ser tratados todos
los pacientes con CaP. &
Metástasis Oseas de
manera sistémica
obligatoriamente?



- En pacientes con enfermedad metastásica limitada, SBRT a las oligometástasis ofrece mejoría del control enfermedad e impacto en Sobrevida

Alongi et al.; *Oncologist* (2012) 17 (8): 1100 -7
Milano et al.; *IJROBP* (2012) 83 (3): 878-86

-HT podría eliminar las micrometastasis, mientras que SBRT eliminar los grandes cúmulos celulares donde hay mayor probabilidad de encontrar clones **hormono resistentes...**

Bhattasali et al.; *Front, in Oncol.* (2013) 3 (293)

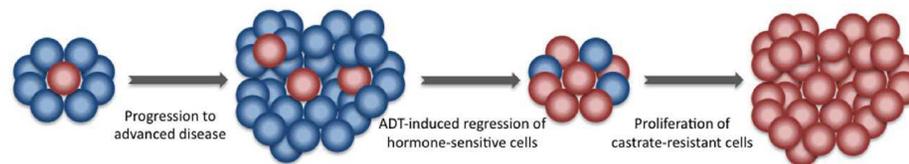


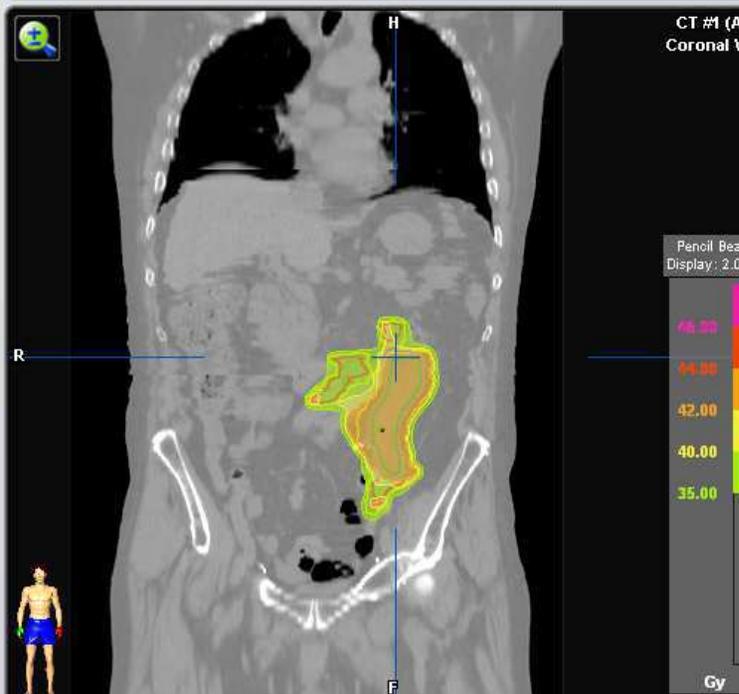
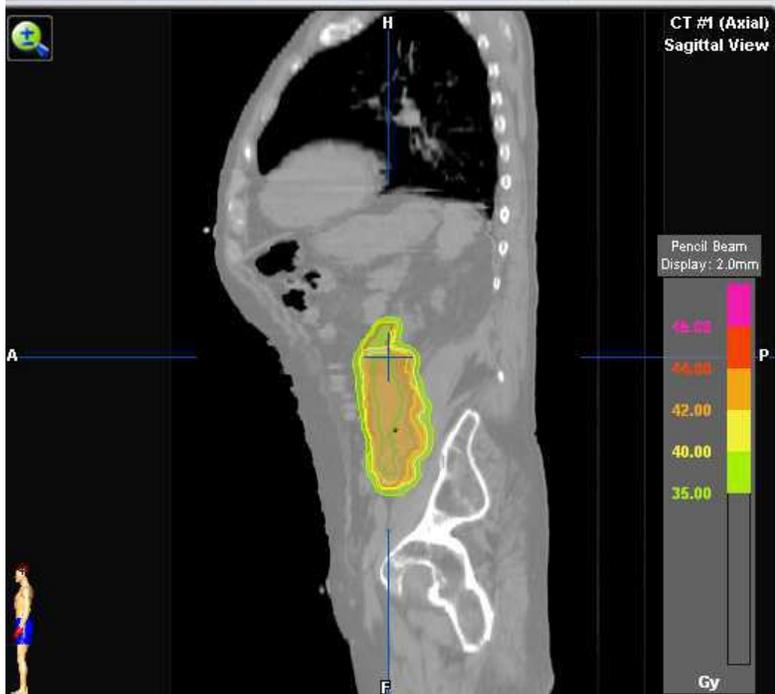
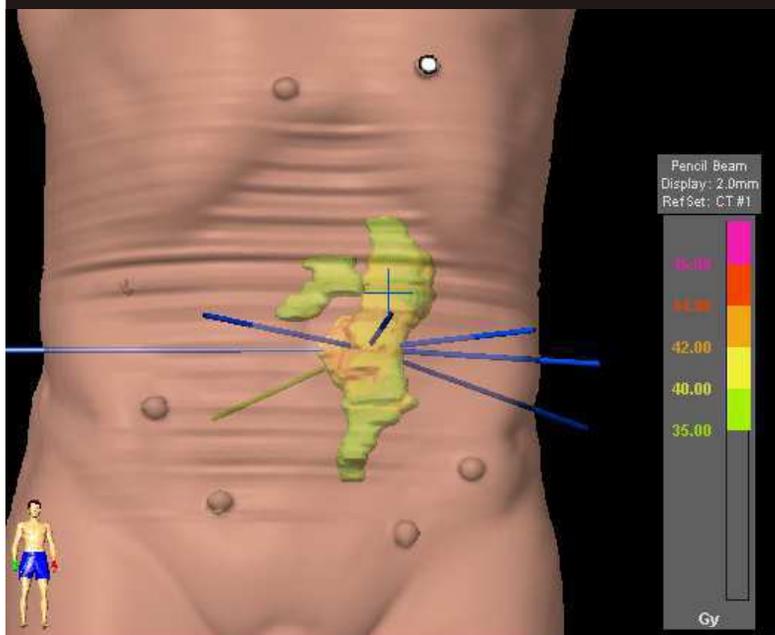
FIGURE 3 | Development of castrate-resistant prostate cancer. Newly diagnosed prostate cancer is composed of a group of heterogeneous cells. The majority is hormone-sensitive. A minority are castration-resistant.

Following the initiation of ADT, castration-resistant cells have a survival advantage and give rise to a more aggressive castration-resistant prostate cancer.



..realmente hay mas de 1 pregunta...

- 1- Las MTTS Oseas asintomáticas deberían ser tratadas sistémicamente ?
- 2- Importa el numero de lesiones en MTTS Os.?
- 3- Como deberíamos tratar pacientes asintomáticos con oligometastasis x CaP. Recurrente ?
- 4- Como estamos tratando los RadOnc. MTTS Os.?





INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Side effects of castration impact QOL!



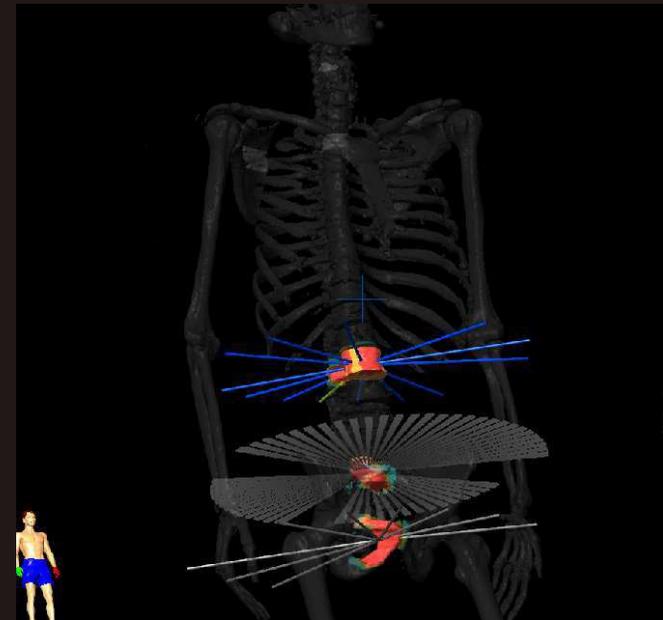
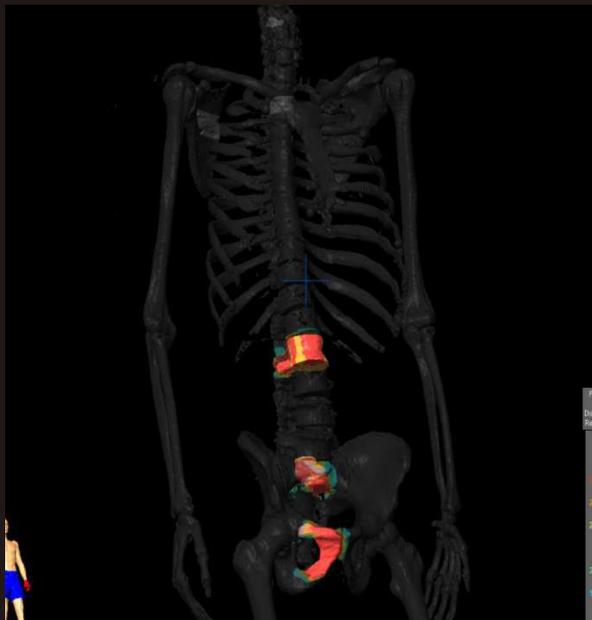
- **Osteoporosis**
- **Disf. Sexual**
 - **Anemia**
 - **Cardiopatía**
- **Tromboembolismo**
- **Aumento Peso**
 - **Diabetes**
- **Insulino Resist.**
- **Dislipidemia**

- 1: Nguyen PL,. Eur Urol. 2015 May;67(5):825-836.
 - 2: O'Farrell S ;J Clin Oncol. 2015 Apr
 - 3: Rhee H,. BJU Int. 2015 Apr;115
 - 4: Romo ML;. Eur J Clin Invest. 2015 Mar
 - 5: Monzó-Gardiner JJ. Actas Urol Esp. 2015
 - 6: Bosco A Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Mar
- ..etc



Como podríamos abordar un paciente con oligometastasis solitaria por CaP...?

SBRT



SBRT & Oligometastasis



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Reportes recientes han demostrado que SBRT es segura y efectiva para tratar lesiones óseas de huesos largos y columna vertebral

Jhaveri P. et al; Oncology (2008) 22 (7)
Wang XS. Et al; Lancet Oncology (2012) 13 (4)

- SBRT difiere HT 2 años, ctrol. local 100% y SV libre progresión clínica del 42%

Berkovic P. et al.; CGC (2012) 11 (1)



RESEARCH

Open Access

Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence

Karel Decaestecker¹, Gert De Meerleer², Bieke Lambert³, Louke Delrue⁴, Valérie Fonteyne², Tom Claeys¹, Filip De Vos⁵, Wouter Huysse⁴, Arne Hautekiet², Gaethan Maes² and Piet Ost^{2*}

- Objetivo:** Definir eficacia de SBRT en Oligometastasis sin HT
- Mat.Met:** Recurrencia Bioquímica pos tratamiento local
<3 MTTS
PET/CT Colina
SBRT: 30 Gy/ 3 fr o 50 Gy/ 10 fr
- Objetivo Primario:** SV libre deprivación androgenica
- Objetivos 2arios:** Control Local; SLP; Toxicidad



- Seguimiento $\frac{1}{2}$: 2 a.
- 50 pacientes / 70 Localizaciones

- Control Local: 100%
- SLP: 19 m

75% de recurrencias con < 3 MTTS --- **SBRT**
Hasta 3 cursos de SBRT/ paciente

- SV libre deprivación androgenica
media de 25 meses (20-30m)

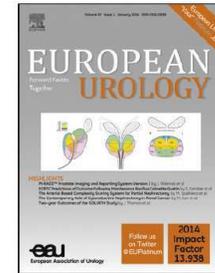
Tiempo duplicación PSA → único factor mal pronostico

- Toxicidad Gr3 6%

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Platinum Priority – Brief Correspondence

Editorial by Vincent Khoo on pp. 13–14 of this issue

Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naïve Recurrence: A Multi-institutional Analysis

Piet Ost^{a,*}, Barbara Alicja Jereczek-Fossa^b, Nicholas Van As^c, Thomas Zilli^d, Alexander Muacevic^e, Kenneth Olivier^f, Daniel Henderson^c, Franco Casamassima^g, Roberto Orecchia^b, Alessia Surgo^b, Lindsay Brown^f, Alison Tree^c, Raymond Miralbell^d, Gert De Meerleer^a

^a Department of Radiotherapy, Ghent University Hospital, Belgium; ^b University of Milan and European Institute of Oncology, Milan Italy; ^c Department of Radiotherapy Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK; ^d Department of Radiation Oncology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland; ^e Cyberknife Center Munich Grosshadern, Munich, Germany; ^f Department of Radiation Oncology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ^g Ecomedica Radioterapia, Empoli, Italy

- **INCLUSION:** 3 o < mts metacrónicas (LN u Ósea)
- **EXCLUSION:** PSA < 50 ng/ml & ADT > 12m/.



ESTADIFICACION

- PET FDG F-18
- PET Colina
- RMN

DOSIS

Dosis/ Fracción ≥ 5 Gy

BED ≥ 80 (a/b= 3)

119 pacientes & 163 metástasis

Seguimiento Medio= 3^a.



RESULTADOS

- DPFS $\frac{1}{2}$ 21 meses [15-26m]
- DPFS 3^a (31%) & 5^a (15%)

- DPFS $\frac{1}{2}$ 18 m vs. 25 m (**p = 0.09**)
SBRT vs. SBRT + HT ady.

- LPFS 3^a (93%) & 5^a (92%)
- LPFS 3^a 79 % vs 99 % si BED < vs >
100 Gy (**p=0.01**)

- Toxicidad**
- 17% Gr.1
- 3% Gr.2



La DPFS de 31% a 3 años es comparable a series de recurrencia en oligometastasis

-Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;67:852–63.

-Ploussard G, Almeras C, Briganti A, et al. Management of node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *J Urol*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.uro.2015.04.103>

-Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28–37.



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Progresión de enfermedad no
es el fin de la historia.....

CaP. MTTTS & Hormonoterapia



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Análogo LhRh es tratamiento de elección
- Tasa respuesta excede 80% y duración media de respuesta \approx 18-24 meses

-Si elevado volumen metastásico:

tiempo medio elevación PSA **< 10m**

t $\frac{1}{2}$ progresión clínica **\approx 14 meses**

PCTCG; Lancet (2000) 355 (9214)

-...bajo volumen metastásico:

tiempo medio elevación PSA **22 m**

t $\frac{1}{2}$ progresión clínica **\approx 30 meses**

Eisenberger MA.; NEJM (1998) 339 (15)



CaP. MTTTS & Hormonoresistencia

- Docetaxel (quimioterapia)
- Abiraterona (inhibe producción androgenica)
- Enzalutamida (antagonista Rec. Androgenico)
- Sipuleucel-T (vacuna inmuno-estimulante)
- **RADIUM-223** (radiofármaco)
-otras en curso



CaP. MTTs & Hormonoresistencia

Table 2 | Overall survival benefit of new chemotherapeutic agents for metastatic CRPC.

Trial	Patients	Treatment group	Control group	Median improvement in overall survival (months)	P-value
TAX 327	1006	Docetaxel + prednisone	Mitoxantrone + prednisone	2.9	=0.004
TROPIC	755	Cabazitaxel + prednisone	Mitoxantrone + prednisone	2.4	<0.0001
COU-AA-301	1195	Abiraterone + prednisone	Placebo + prednisone	3.9	<0.001
AFFIRM	1199	Enzalutamide	Placebo	4.8	<0.0001
IMPACT	512	Sipuleucel-T	Placebo	4.1	=0.03
ALSYMPCA	922	Radium-223	Placebo	3.6	<0.001

Bhattasali et al.; Front, in Oncol. (2013) 3 (293)



DOCETAXEL en Enf. Hormono Resistente

-S9916 trial

-Mejoría en SG (17.5 meses)

-Tiempo medio hasta Progresión = 6.3m

PetrylakDP,TangenCM; NEJM(2004) 351:1513–20

-TAX 327 trial

-SV 1/2 de 19.2 m

BertholdDR,PondGR;. J ClinOncol (2008) 26:242–5.



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Aspecto Inmunologico...

Abscopal Efect



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Acta Oncologica, 2006; 45: 493–497



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

LETTER TO THE EDITOR

Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma

PETER J. WERSÄLL¹, HENRIC BLOMGREN², PAVEL PISA¹, INGMAR LAX³,
KARL-MIKAEL KÄLKNER¹ & CHRISTER SVEDMAN¹

¹Department of General Oncology, Radiumhemmet, Karolinska University Hospital, 171 76, Stockholm, Sweden, ²Malzoni Radiosurgery Center, c/o Ospedale Civile di Agropoli, Italy and ³Department of Radiotherapy, Radiumhemmet, Karolinska University Hospital, 17176, Stockholm, Sweden

Abscopal Effect



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

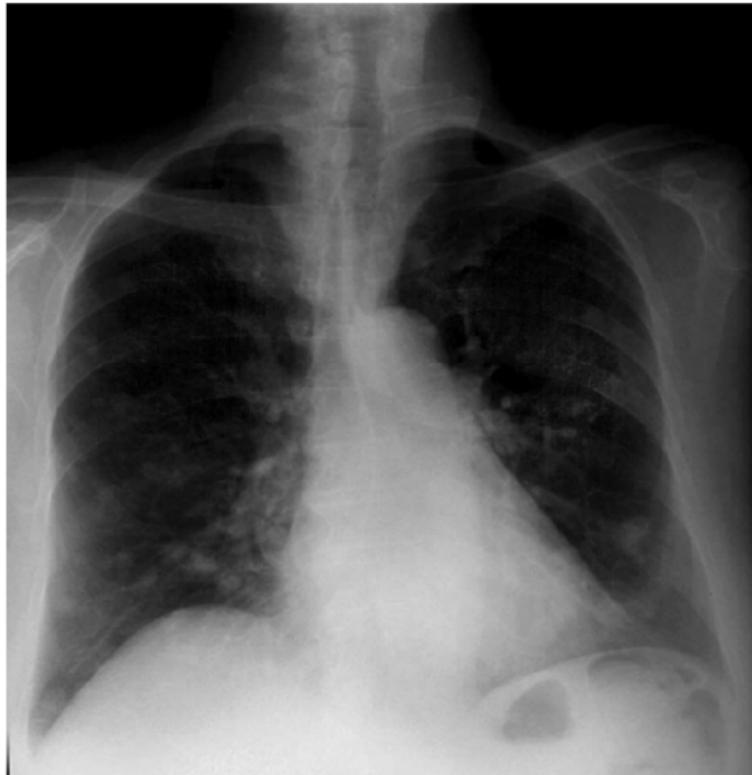


Figure 1. Pulmonary x-ray at diagnoses October 1999 showing multiple lung metastases in both lungs.

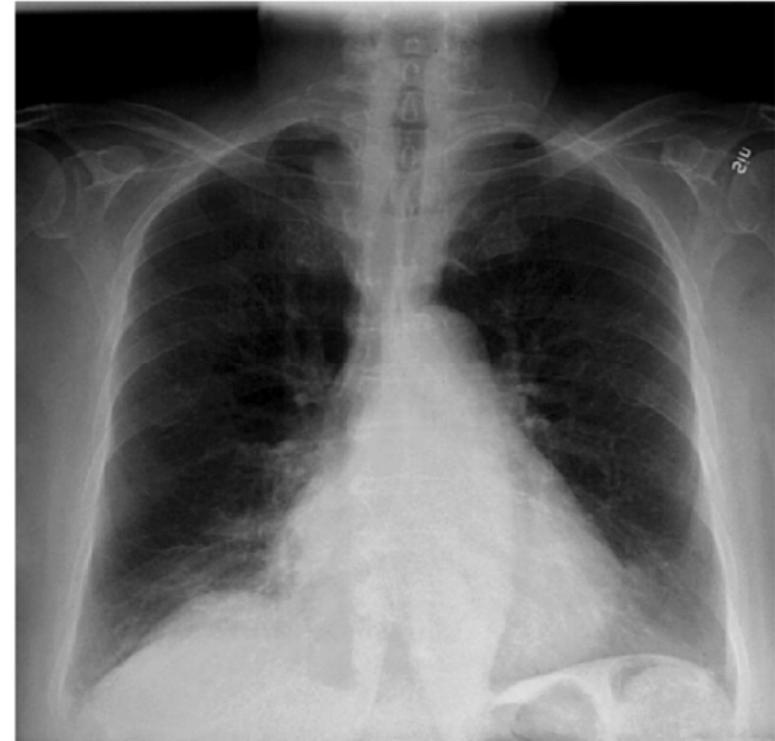


Figure 2. X-ray of lungs February 2005 with complete regression of all metastatic lung lesions.

Efecto Abscopal & Radioterapia



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

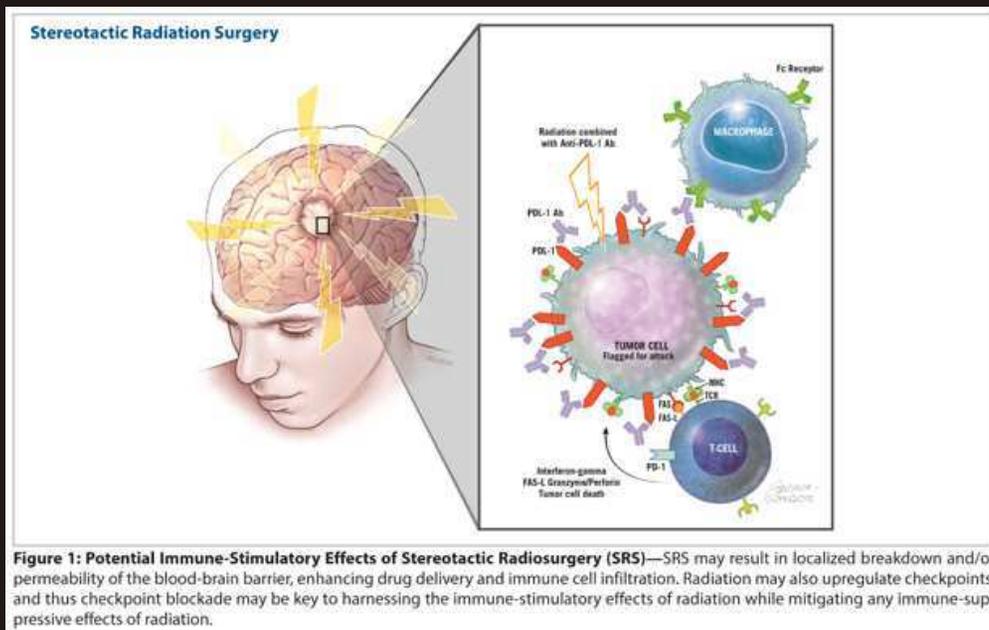
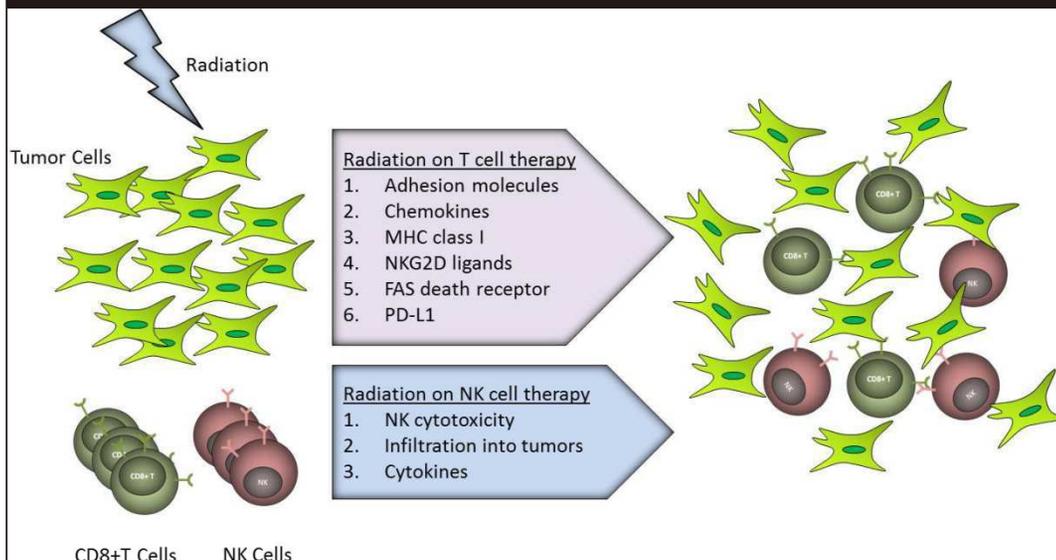


Figure 1: Potential Immune-Stimulatory Effects of Stereotactic Radiosurgery (SRS)—SRS may result in localized breakdown and/or permeability of the blood-brain barrier, enhancing drug delivery and immune cell infiltration. Radiation may also upregulate checkpoints, and thus checkpoint blockade may be key to harnessing the immune-stimulatory effects of radiation while mitigating any immune-suppressive effects of radiation.



[Curr Opin Urol.](#) 2016 Nov;26(6):529-34.

Immunotherapy for prostate cancer: is prostate an immune responsive tumor?

[Slovin SF](#)¹.

¹Genitourinary Oncology Service, Sidney Kimmel Center for Prostate and Urologic Cancers, Memorial Sloan Kettering CancerCenter, New York City, New York, USA.

SUMMARY: Why prostate cancer remains an immunologic conundrum remains a mystery. Patients with metastatic prostate cancer have a survival benefit but minimal or no antitumor response with the autologous cellular product immune therapy, sipuleucel-T, whereas checkpoint inhibitors, successful in melanoma, renal cell, nonsmall cell lung, and urothelial cancers, have little or no activity. This review serves to bring to the forefront the issues that may underlie why prostate cancer is not robustly responsive to immune strategies.



Necesitamos mas evidencia para
poder cuantificar el **EFEECTO
ABSCOPAL** y poderlo contar como
una herramienta terapéutica
concreta...

- Dosis total
- Fracciones
- Etc...



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

El futuro...

STUDY PROTOCOL

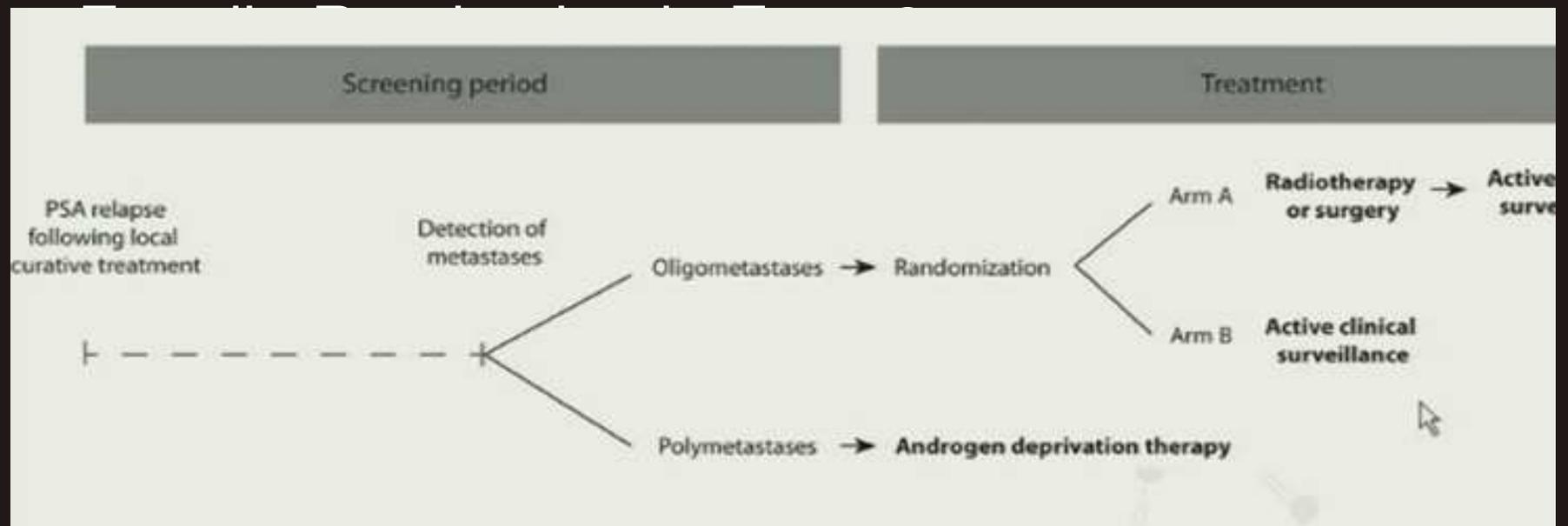
Open Access

Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial

Karel Decaestecker¹, Gert De Meerleer², Filip Ameye³, Valerie Fonteyne², Bieke Lambert⁴, Steven Joniau⁵, Louke Delrue⁶, Ignace Billiet⁷, Wim Duthoy⁸, Sarah Junius⁹, Wouter Huysse⁶, Nicolaas Lumen¹ and Piet Ost^{2*}

OBJETIVOS

- 1º -SVL HT
- 2º -SLProgr.
-SVEE
-QA
-Toxicidad



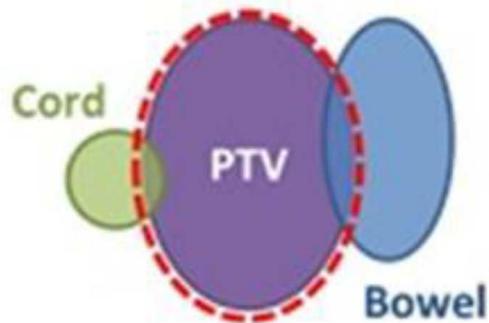


INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

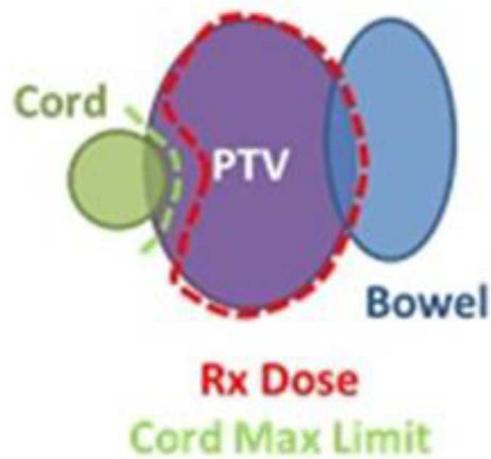
ASPECTOS TÉCNICOS



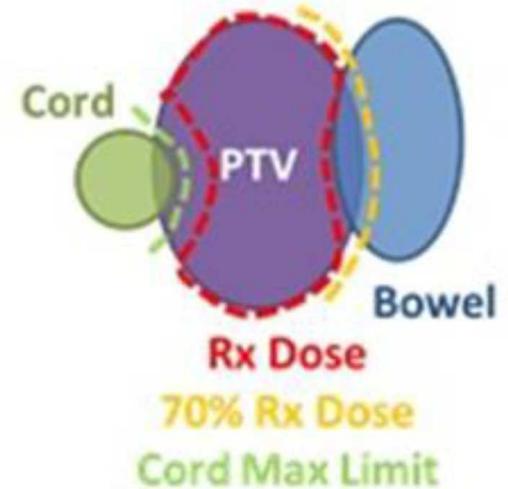
Unacceptable



Acceptable



Acceptable

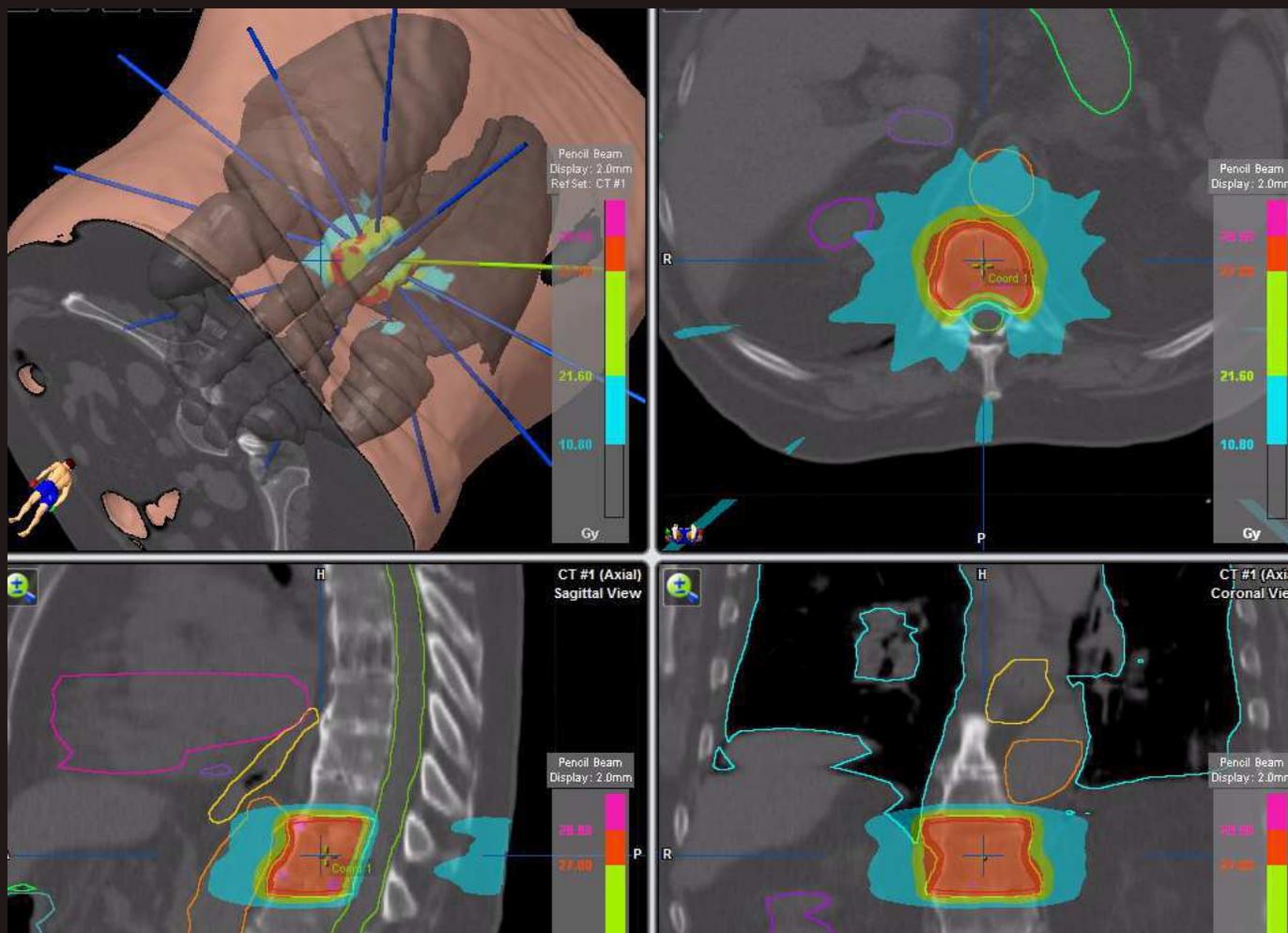


NRG-BR001: The First NCI-Sponsored Trial of SBRT for the Treatment of Multiple Metastases,
Practical Radiation Oncology (2016)

SBRT



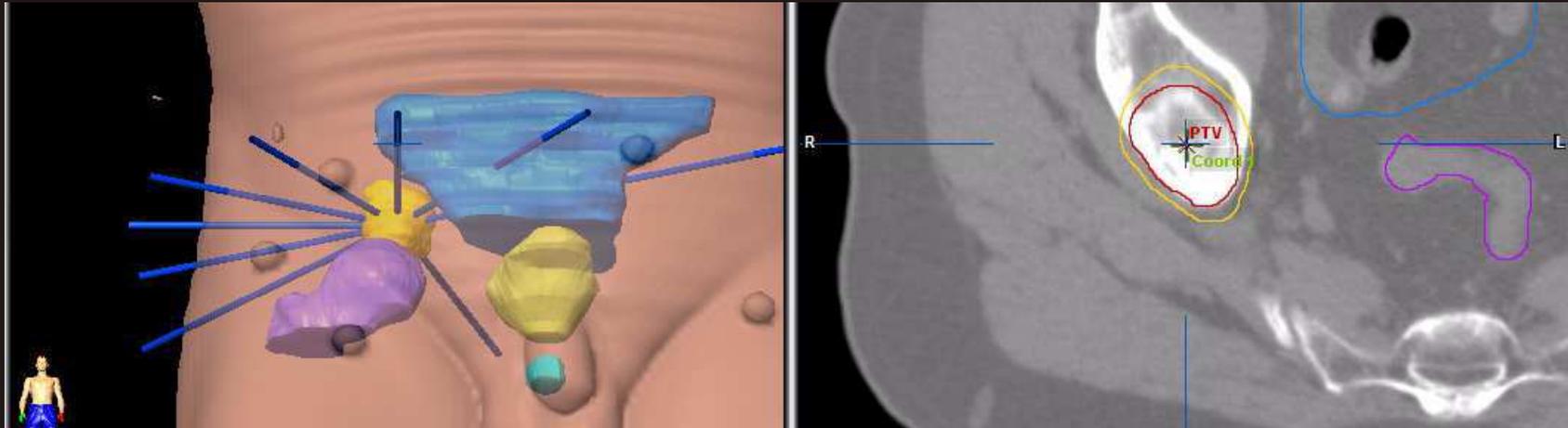
INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE



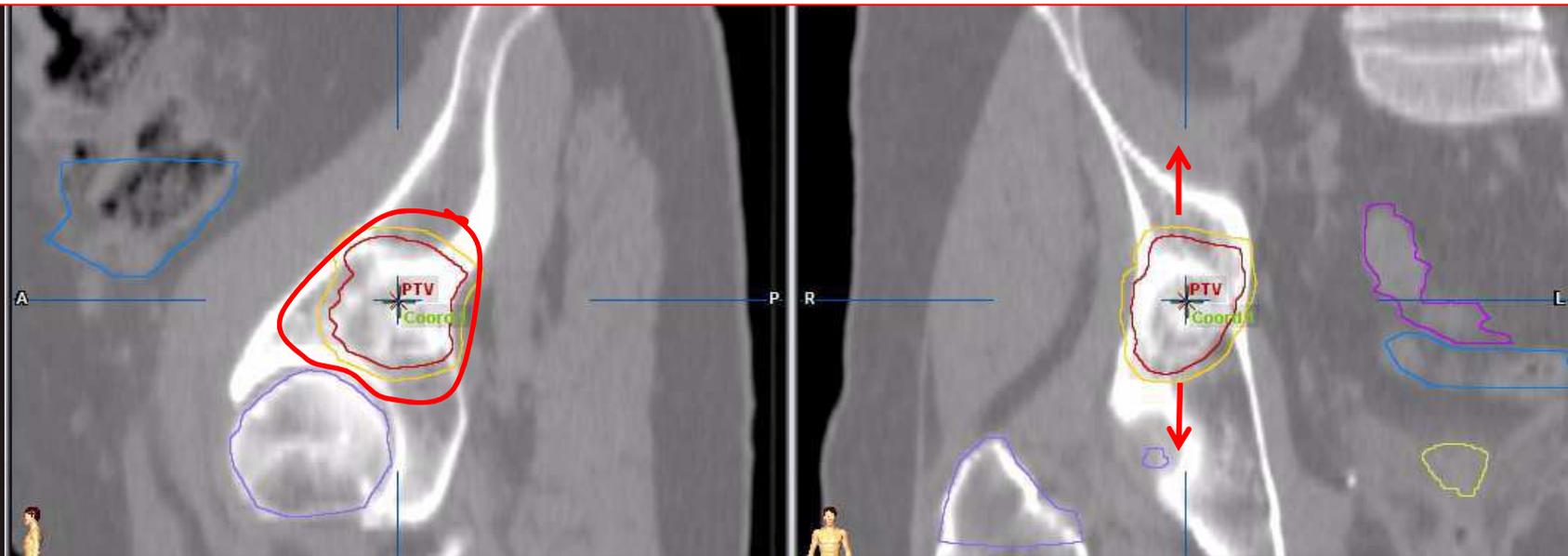
SBRT



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE



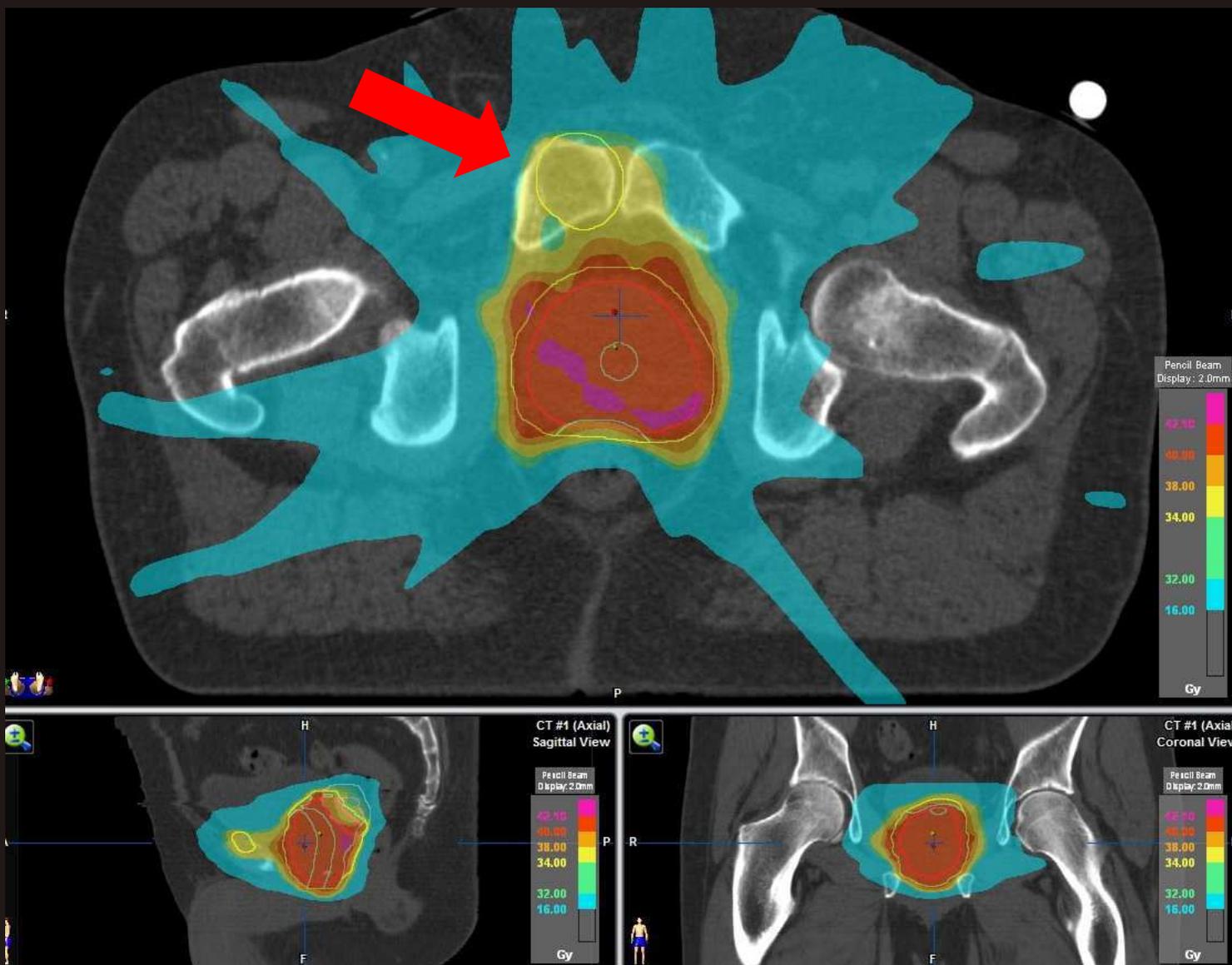
LIMITES “NO TAN” AJUSTADOS



SBRT Próstata + MTTTS Ósea



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE



65 a
SG 7
(3+4)
T2bN0M1
PET/CT
colina (+)

SBRT
Próstata
DT 40 Gy

MTTS Os
DT 29 Gy



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Protocolo Tratamiento

SBRT

DT 36 Gy

3 fracciones días contiguos



Conclusiones

- Oligometastasis: ≤ 5 lesiones Oseas
- Pacientes con ≤ 3 lesiones, realizar SBRT lesion/es
- Si no tiene HT en curso, considerar diferirlo según calidad vida del paciente
- Estadificación minuciosa con PSA y PET Colina o **PSMA**

Conclusiones



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

-DT BED \geq 100 Gy

-Seguimiento estricto con PSA y si elevación,
imágenes (PET)

-Si $>$ 5 lesiones óseas y hormono resistente,
considerar SBRT a la mayor cantidad de lesiones
posibles y valorar modificar tratamiento sistémico



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Gracias

pcaspen@radioncologia-zunino.org