

SBRT-SG 05: TRATAMIENTO DE LAS OLIGOMETÁSTASIS DE CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE SBRT. ESTUDIO FASE II.

Investigadores

Investigador principal y Coordinador del estudio : Antonio J. Conde Moreno
Investigadores: D. Carlos Ferrer Albiach, D. Angel L. Sánchez Iglesias, D. Rodrigo Muelas Soria
y Dña. María Albert Antequera

Estudio número (código): SBRT-SG 05

Promotor: GICOR (Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica)

Título corto: SBRT en Oligometástasis de Cáncer de Próstata.

Versión final V.4: 10-10-14

ÍNDICE:

I. Antecedentes y Justificación.....	4
II. Resumen.....	27
III. Propósito del estudio.....	30
IV. Objetivos.....	30
V. Diseño del Estudio.....	31
VI. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	33

Anexos:

1. Irradiación de metástasis vertebrales (SBRT-SG 03).....	36
2. Irradiación de metástasis ganglionares (SBRT-SG 04).....	52
3. Irradiación de metástasis óseas no raquídeas, raquídeas y ganglionares...	57

4. Escala FACT-P.....	71
5. Escala SINS.....	75
6. Hoja de recogida de datos (<i>tabla</i>) y cuaderno de recogida de datos (versión en impresa).....	76
7. Hoja de información al paciente y consentimiento informado general del estudio.....	84
8. Memoria económica del estudio.....	90
9. Autorización del jefe del servicio.....	91
10. Certificado de idoneidad del equipo colaborador y de las instalaciones del centro.....	92

11. Compromiso del investigador.....	
--------------------------------------	--

93

BIBLIOGRAFÍA.....	94
-------------------	-----------

Han participado en la redacción/corrección del texto:

*Carlos Ferrer, Carmen Rubio, Víctor Macías, Escarlata López,
Rosa Morera, María García Aranda.*

Antecedentes y justificación

1 - Tenemos evidencia clínica que dentro de los pacientes metastásicos hay distintas evoluciones de la enfermedad. Por ello es muy importante diferenciar distintas situaciones oncológicas: hablamos de Oligometástasis en aquella situación en la que un paciente presenta enfermedad a distancia en un número limitado de regiones, tenga el tumor primario controlado o no. Por ello Yazuro Niibe¹ acuñó un término más preciso, el de Oligorreurrencia, según el cual un paciente presentaría una o varias metástasis a distancia o recurrencias en 1 o varios órganos, pero además el primario estaría controlado, estas metastasis o recurrencias podrían ser abordables con tratamientos locales y no habría más enfermedad que la descrita. En esta línea, Niibe, Onishi, Chang y otros expertos en el tema², acaban de publicar una clasificación pronóstica en función de la localización y número de metástasis, su histología y el momento en el que se presentan en función del primario. Si bien esta clasificación está muy centrada en cancer de pulmón, se trata de un trabajo abierto a modificaciones y a la inclusión de otras histologías.

Otro trabajo muy importante de cara a clasificar de manera diferente a los distintos pacientes con metástasis, es la propuesta de modificación del TMN hecha por Rubin³, donde sugería añadir una "M", en función del número de metástasis, añadir una "S" en función de si hay marcadores serológicos detectable y sus niveles, añadir una "H", mediante una modificación de la escala de Karnofsky para determinar el estado general del paciente, y finalmente añadir una "A" o "B", de manera similar a como se realiza en la clasificación de la Enfermedad de Hodgkin en función de si el paciente es sintomático o no. Señalar que si bien todos estos factores son importantes, a la hora de decidir e individualizar el tratamiento, es fundamental tener en cuenta el binomio edad/estado general, donde lo que ha de primar, es el estado general del paciente.

2 –El patrón de diseminación del cáncer de próstata es eminentemente óseo y ganglionar, así Budendorf et al.⁴, basándose en una serie autopsia de 19,316 pacientes entre los cuales 1,589 presentaban cáncer de próstata, se detectaron metástasis en 35% de ellos. Respecto a la localización, el 90% era a nivel de hueso, seguido de Pulmón (46%), Hígado (25%), Pleura (21%), Adrenales (13%). Y dentro de las localizaciones óseas, el 90% de la afectación es espinal.

Respecto a las vías o patrones para esta diseminación, existe un eminente patrón de extensión local, que lo haría a través de la cápsula, las vesículas seminales y la vejiga, de modo que los tumores del ápex, al haber menor cápsula, pueden presentar mayor extensión extracapsular. La fascia de Denovillers hace de barrera natural al recto, por lo que no es frecuente una extensión a este nivel.

Otra vía importante es la linfática, que se da de entre un 9 a un 16% de los casos, que lo haría a nivel de obturadores, presacros, ilíacos internos y comunes, hasta poder afectar a nivel extrarregional a cadenas paraaórticas.

En menor medida, y muy relacionada con el volumen tumoral, existe una diseminación hematógena vía Cava, hasta hígado y pulmones.

Una de las vías fundamentales de diseminación en los pacientes metastásicos es la retrógrada venosa a través del Plexo de Batson, que llevaría de la Próstata, a las venas periprostáticas, venas presacras, columna y posteriormente a pulmón.

Respecto a esta vía, existen una serie de evidencias que la prueban, como es la relación inversa entre las metástasis espinales y las pulmonares. De este modo, el que la máxima frecuencia de afectación espinal se dé en tumores pequeños (4 a 6 cm) frente a la mayor afectación pulmonar en tumores grandes (6 a 8 cm) y en hígado (>8 cm), sugiere que las metástasis espinales preceden a las pulmonares y a las

hepáticas. Además, se ha objetivado un descenso gradual entre la afectación espinal lumbar y la cervical (97% vs 38%)⁵⁶.

3 –En el diagnóstico de las metástasis de cáncer de próstata, en primer lugar, destacar el PSA, marcador que es elevadamente predictivo para metástasis óseas, de modo que valores mayores de 100 ng/mL tienen un valor predictivo positivo del 74% y los menores de 10 ng/mL, un valor predictivo negativo del 98%. Otras pruebas serológicas, como los modelos basados en células tumorales circulantes, todavía están en desarrollo.

Tras un aumento del PSA, se suelen seguir diversas pruebas de radiología convencional, como la TAC, donde generalmente se detectan metástasis de predominio blástico, características de esta patología, así como metástasis pulmonares o hepáticas. La RMN tiene un importante papel para el diagnóstico de metástasis hepáticas y sobretodo espinales. La aparición de dolor raquídeo junto con rápida elevación del PSA, es indicación de un estudio con RMN a nivel del raquis. Dentro de la RMN, las nuevas técnicas no paramétricas, como es la difusión y los estudio de cuerpo entero (WB MRI+DWI), han mostrado su utilidad para la detección de metástasis linfáticas, óseas y viscerales⁷⁸⁹¹⁰¹¹¹².

Sin lugar a dudas, es el PET/CT la técnica que mayor versatilidad está mostrando de cara a la detección de metástasis. Existen distintos radiomarcadores útiles para cáncer de próstata y que superan la utilidad de la 18F-FDG, como son los marcadores de proliferación membrana celular (11C -18F-colina), de síntesis de ácidos grasos (11C- acetato), transporte de amino- ácidos y síntesis proteica (11C-metionina), expresión del receptor androgénico (18F-FDHT) y de la actividad de los osteoblastos (18F-fluoride), así como muchos otros en investigación. De este modo, de entre todos los nuevos marcadores, la mayor experiencia se tiene con la Colina,

bien colina-C11 o fluorocolina-F18 ¹³ , cuya principal diferencia entre ambos reside en su tiempo de vida media. Dado que la colina es un componente esencial de los fosfolípidos que se encuentran en la membrana celular, un aumento de la proliferación celular tumoral del cáncer de próstata se asocia a un incremento de esta sustancia¹⁴.

Desde su descubrimiento, son muchos los autores que han planteado el uso de esta técnica tanto en el diagnóstico y estadiaje del cáncer de próstata como en el reestadiaje de pacientes con recaídas (tanto locales como sistémicas) obteniendo resultados dispares. Con la finalidad de intentar unificar criterios y conclusiones Umbehr et al. 2013 ¹⁵ publican en la Asociación Europea de Urología un metaanálisis en el que incluyen 44 estudios que reúnen 2293 pacientes; 25 de ellos en el estadiaje y 19 en las recaídas. Cuando se estudiaron las variables se observó una gran heterogenicidad entre los estudios. Por ejemplo, en los 25 que analizaban el papel de la PET-TAC en el estadiaje, en 4 de ellos se incluían pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata, mientras que en los 21 restantes se trataba de pacientes ya diagnosticados con confirmación histológica pero sin haber recibido ningún tratamiento previo.

De los 19 estudios que analizaban a los pacientes con recaída, 14 de ellos incluían a pacientes con fallo bioquímico tras tratamiento local con intención curativa mientras que los otros 5 incluían a pacientes con enfermedad avanzada recurrente tales como recurrencia local, metástasis ganglionares o bien metástasis a distancia en huesos u otros tejidos blandos.

La utilización de colina-C11 como radiotrazador fue utilizado en 32 estudios; en 18 de ellos, se utilizó para el estadiaje y en 14 para el reestadiaje, mientras que la fluorocolina-F18 se utilizó en 12 estudios; 7 de ellos en estadiaje y 5 en reestadiaje.

Cuando analizaron la sensibilidad y especificidad de los 44 artículos, en los pacientes en los que la PET-TAC se había utilizado para el estadiaje inicial, se alcanzó una sensibilidad del 84% y una especificidad del 79%. Algo mejores fueron los resultados en el caso de los pacientes reestadificados donde la sensibilidad fue del 85% y la especificidad del 41,4%. Sin embargo, los autores asumen la existencia de algunas limitaciones tales como la heterogeneidad entre las variables recogidas en los diferentes estudios que imposibilitan la estratificación de la muestra así como la aplicación de técnicas subóptimas en el diagnóstico que no sólo limitan la validez interna de algunos estudios sino también la del metaanálisis.

Por tanto, los autores concluyen que a pesar de que la utilización de la PET-TAC permite una correcta estadificación y reestadificación de los pacientes con cáncer de próstata que han recibido tratamiento con intención radical previo, ésta no debe considerarse como prueba gold standard en todos los pacientes si no que es necesaria una correcta selección de los mismos para evitar la existencia de falsos negativos (FN).

Así pues, en el caso de la utilización de dicha prueba dentro del estadiaje; pacientes de alto riesgo con puntuación Gleason 8-10 y niveles elevados de PSA ($\geq 20\text{ng/mL}$) serían los grupos más favorables ¹⁶. Por el contrario, en aquellos pacientes del grupo de reestadaje, las variables predictivas más importantes corresponden a bajos niveles de PSA ($\geq 1\text{ng/mL}$), tiempos breves de duplicación (menor de 3 meses hasta 6) y un estadiaje inicial $\geq \text{pT3b}$ o pN1 ¹⁷¹⁸.

Por tanto, pese a todos estos avances, no podemos decir que exista una técnica de imagen “gold standard” que sea precisa, directa, y reproducible para delimitar las metástasis de cáncer de próstata, si bien, como veremos más adelante, la mayoría

de trabajos recientes emplean la PET/CT con Colina y la RMN de cuerpo entero con técnicas de difusión.

4 – Respecto a los criterios de selección tratamiento ablativo en metástasis cáncer de próstata es importante señalar que a día de hoy, guías como las de la NCCN¹⁹, no recogen la posibilidad de un tratamiento ablativo sobre las metástasis de cáncer de próstata, relegando el papel de la radioterapia como técnica paliativa en pacientes sintomáticos. Esto contrasta con otras patologías donde ya se establece un papel claro en el tratamiento de la situación de oligometástasis, como puede ser a nivel de tumores de origen pulmonar o colorrectal²⁰²¹. El origen de esta indicación, ha radicado en los buenos resultados que se han obtenido en series quirúrgicas de metastasectomías hepáticas y pulmonares, mientras que las técnicas quirúrgicas radicales a nivel de raquis en estos pacientes, ni siquiera en nuestros días, están generalizadas. Pero esto no quiere decir que no existen pacientes que sean oligometastásicos por cáncer de próstata y que se puedan beneficiar de tratamientos locales²²²³.

Ya en 2004, en la Universidad de Rochester²⁴, se preguntaron si existía un subtipo favorable de pacientes que desarrollarían oligometástasis. Basándose en datos retrospectivos de 369 pacientes tratados con radioterapia externa por su primario en próstata, estudiaron la evolución del 20% (74pacientes) que desarrollaron metástasis. Con más de 10 años de seguimiento, determinaron de manera significativa una mayor supervivencia global en los metastásicos a nivel óseo, siendo del 58% a 5 años y 27% a 10 años. Observaron que las metástasis óseas pélvicas se asocian a menor supervivencia que las metástasis espinales. A su vez, que los pacientes con menos de 5 metástasis presentaban una mayor supervivencia respecto a los que presentaban más de 5 metástasis (73% y 36% a 5 y a 10 años vs. 45% y 18% a 5 y

10a.), y que el intervalo libre de metástasis tras el diagnóstico de cáncer de próstata fue mayor en los que presentaban menos de 5 lesiones respecto a los que presentaban mayor número. Y además observaron que la supervivencia desde el diagnóstico de metástasis óseas al éxitus no fue estadísticamente significativo entre los distintos grupos, por tanto, concluyeron que dado que estas lesiones pueden originar nuevas metástasis, se ha de realizar una detección temprana y un tratamiento agresivo con cirugía o radioterapia sobre las mismas.

Por tanto, según los conocimientos actuales los criterios a la hora de realizar un tratamiento ablativo en un paciente metastásico²⁵ y especialmente con metástasis de cáncer de próstata serían:

- Pacientes oligorrecurrentes (primario controlado o controlable),
- Número de metástasis igual o menor de 5, idealmente entre 1 y 3.
- Localización ósea, preferiblemente espinales, o ganglionares.
- Tiempo de duplicación de PSA prolongado ²⁶.
- Considerar el binomio edad/estado general del paciente.

Otras localizaciones como a nivel pulmonar o hepático en situación de oligorreurrencia, es decir, sin afectación linfática ni ósea, son anecdóticas en la literatura.

En las series de rescate quirúrgico mediante linfadenectomía también se han considerado como factores favorables para su rescate la presencia de un PSA < 4 ng/ml en el momento de las metástasis, un intervalo entre el primario y las metástasis >2 años y un estadio pN0 en el momento del diagnóstico del primario²⁷.

5 –Las experiencias quirúrgicas sobre abordaje de metástasis óseas de cáncer de próstata, se han centrado fundamentalmente en la cirugía de las metástasis vertebrales. Distintos sistemas de gradación o “scores” se han propuesto para

plantear la indicación y seleccionar a los pacientes subsidiarios de una cirugía raquídea. El primero de relevancia fue el de Tomita²⁸, donde se tenía en cuenta como factores pronósticos el tipo de crecimiento tumoral/histología, la presencia o no de metástasis viscerales y el número de metástasis óseas. En función de estos datos se indicaba una técnica quirúrgica u otra. Estos “scores” han ido evolucionando y completándose, así, el de Tokuhashi²², tiene también en cuenta el índice de Karnofsky del paciente, el número de segmentos vertebrales afectados y la presencia de clínica motora o no. Este sistema ha demostrado tener un elevado valor predictivo para metástasis de cáncer de próstata²³.

A la hora de seleccionar un tipo de tratamiento u otro de cara a afrontar una metástasis vertebral por cáncer de próstata habrá que tener en cuenta múltiples factores. De entre todos ellos, el fundamental será la presencia o no de un síndrome de compresión medular. Patchel et al.²⁹ realizaron un estudio aleatorizado comparando cirugía más radioterapia postoperatoria versus radioterapia más corticoides ante un síndrome de compresión medular. El reclutamiento del estudio se cerró antes de alcanzar el número previsto ante los eminentes resultados del análisis interino, que mostraban una clara ventaja del tratamiento combinado frente a la radioterapia exclusiva. Por tanto, en nuestros días, el nivel de evidencia 1 de cara al manejo de un síndrome de compresión medular lo tiene el abordaje con cirugía y radioterapia postoperatoria. Si bien este estudio ha tenido diversas críticas, como lo fue la inclusión de pacientes para el brazo de radioterapia exclusiva que no deberían de ser subsidiarios de esta, por presentar, por ejemplo problemas mecánicos asociados como fracturas vertebrales, este abordaje es el mundialmente aceptado en pacientes seleccionados. Posteriormente han aparecido diversos trabajos, en su mayoría retrospectivos, que señalan que la clasificación por grupos pronósticos no

muestra una clara ventaja entre un abordaje u otro, así como el escaso beneficio de la cirugía en los pacientes mayores de 70 años o la clara ventaja de la misma en las histología radiorresistentes³⁰³¹³².

Con objeto de protocolizar este manejo y de individualizar tratamientos, han surgido distintos algoritmos, como el que corresponde al acrónimo N.O.M.S. empleado en el Memorial Sloan Kettering de Nueva York³³. Según este, en función de la clínica neurológica del paciente, de la situación oncológica del mismo, del grado de inestabilidad mecánica y de la situación de la enfermedad sistémica, se indicará un tipo de tratamiento u otro. De este modo, el dolor es un síntoma clave que nos puede orientar a las posibilidades terapéuticas para la resolución del mismo. La presencia de dolor raquídeo oncológico, aquel que viene influenciado por la producción endógena de esteroides, responderá bien a corticoides y radioterapia, mientras la presencia de dolor mecánico es una indicación de cirugía o vertebroplastia/cifoplastia y radioterapia posterior. El dolor radicular puede responder bien a la radioterapia siempre que no se asocie a alteración mecánica y la enfermedad epidural podrá ser abordada de una manera u otra en función de su grado y de su histología. Así, según la clasificación de Bilsky³⁴ para enfermedad epidural, y conociendo el patrón de radiosensibilidad de diferentes histologías a esquemas convencionales de radioterapia externa como el de 10 fracciones de 300cGy, cualquier grado de enfermedad epidural de una histología radiosensible o moderadamente radiosensible, puede tratarse con radioterapia externa convencional. Ahora, grados de enfermedad epidural 0-1 en histologías radioresistentes o moderadamente radiorresistentes, tendrán que ser tratadas con esquemas ablativos de radioterapia, y los grados 2 y 3, requerirán de un abordaje quirúrgico, la denominada “separation surgery” para liberar el espacio epidural, asociado a una estabilización de ese segmento seguida de una radioterapia

postoperatoria con esquemas ablativos. Como se había comentado previamente, la inestabilidad es una indicación de cirugía o cifo/vertebroplastia previa a la radioterapia. El Spine Oncology Study Group (SOSG) ha creado un sistema de gradación denominado SINS (Spine Instability Neoplastic Score)³⁵, basado en una revisión sistemática de la literatura y la opinión de expertos, y que ha mostrado como fiable, válido y reproducible. Y por último, hay que tener en cuenta el grado de enfermedad sistémica y la co-morbilidad que pueda presentar el paciente. Será un abordaje diferente el que recibirá un paciente en situación de oligometástasis u oligorrecurrencia, el que presente un índice de Karnofsky u otro, y en función de la capacidad que tenga para tolerar la cirugía u otro tratamiento ablativo como la SBRT. En cuanto al rescate quirúrgico de la recaída ganglionar, existe una experiencia más limitada. Las series consultadas no establecen un claro beneficio de la cirugía, con cifras de control bioquímico a 5 años del 19%, por lo que distintos autores sugieren que es necesaria una selección de los pacientes que se pueden beneficiar³⁶³⁷.

A nivel de metástasis óseas no espinales, si bien en la encuesta sobre práctica clínica en Estados Unidos realizada por Pan et al.³⁸ mostraba como la SBRT es una técnica que cada vez se está empleando más para el manejo de los pacientes oligometastásicos, incluyendo las metástasis óseas no espinales, si embargo, las tasas de efectos secundarios y de eventos posiblemente relacionados, como son fracturas y osteoradionecrosis, no se conocen. Por este motivo, consideramos muy importante el trabajo colaborativo entre la Clínica Mayo y el MD Anderson publicado por Owen et al.³⁹ donde se recoge de manera retrospectiva su experiencia con 74 pacientes oligometastásicos que han recibido SBRT para sus 85 localizaciones óseas no espinales. Entre ellos destacar que la histología más prevalente es la de cáncer de próstata (31%) y con menos de 3 localizaciones metastásicas(64%).

En esta serie se emplean 3 esquemas de fraccionamiento de manera mayoritaria: 24 Gy/1 fracción, 16 Gy/ 1 fracción y 30 Gy/3 fracciones. El esquema más empleado en cáncer de próstata fue 16Gy/1 fracción. En este trabajo describe tasas de control local del 91.8% a 1 año para todas las histologías y del 100% para el caso del cáncer de próstata.

Con una mediana de seguimiento de 7.6 meses, la mediana de SG y SLP fue de 9.3 y 9.7 meses, respectivamente. 18 pacientes desarrollaron toxicidad aguda (generalmente fatiga de grado 1 y 2, así como fenómeno de dolor agudo de tipo “flare”), 9 pacientes desarrollaron toxicidad tardía grado 1-2. 2 desarrollaron fracturas patológicas siendo ambas asintomáticas. No se presentaron toxicidades grado 3 o 4. Ante estos datos, los autores concluyeron que este abordaje de la metástasis óseas no espinales con SBRT es seguro y bien tolerado.

En varias series previas se ha mostrado la ventaja tanto a nivel logístico como de equidad de resultados entre esquemas de 1 sola fracción vs a hipofraccionados a dosis moderadas ^{40,41,42,43,44,45,46}, por lo que continuar explorando las ventajas que ofrecen las dosis altas por fracción con las técnicas actuales de IMRT-SBRT, está justificado.

Históricamente han existido una serie de dificultades a la hora de poder tratar las metástasis con dosis ablativas. La primera dificultad ha sido el límite de tolerancia de dosis los tejidos sanos y el fraccionamiento. Esta dificultad ya fue solventada con éxito en el desarrollo de la radiocirugía craneal⁴⁷. La asociación de sistemas de elevada precisión a la hora de determinar la posición del volumen de tratamiento mediante un marco de esterotaxia, y la posterior implementación de la TAC, la RMN y de otras técnicas de imagen permitieron una exactitud milimétrica que aseguraba el adecuado

depósito de dosis. A ello se ha añadido la filosofía del hipofraccionamiento. Al extrapolar esta filosofía a nivel extracraneal y con la aparición de las modernas técnicas de radioterapia guiada por la imagen, estos tipos de tratamientos ablativos están generalizándose y ya forman parte de un gran número de servicios de oncología radioterápica.

La segunda dificultad ha sido el poder identificar a los verdaderos pacientes oligometastásicos, pero gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen como la RMN de cuerpo entero con difusión y de los nuevos radiomarcadores de PET, especialmente la colina, se está permitiendo seleccionar a los pacientes.

Pero la mayor dificultad, y esto es algo inherente a todos los tratamientos ablativos, es que hay que tener en cuenta a diferentes cohortes de pacientes oligometastásicos. No será lo mismo un paciente oligometastásico al diagnóstico, que tras tratamiento citorreductor o curativo locorregional, dado que probablemente tendrán diferentes pronósticos y requerirán de diferentes enfoques terapéuticos. Por ello es primordial definir el verdadero estadio oligometastásico. En este respecto han surgido diversas teorías: se ha definido como que sería aquella situación en la que hay un largo intervalo entre el tratamiento del primario y la aparición de las metástasis y que habría un alto porcentaje de crecimiento tumoral de la metástasis respecto al primario. Así, Withers y Lee⁴⁸, definieron que a mayor tiempo de duplicación transcurrido entre la exéresis del primario y la detección clínica de la metástasis “líder”, mayor probabilidad de que realmente se trate de una distribución oligometastásica. Pero afortunadamente ya disponemos de algo más que modelos matemáticos. Lussier et al.⁴⁹ en un brillante trabajo, estudiaron distintas muestras de metástasis pulmonares resecadas en pacientes con enfermedad metastásica limitada, y las clasificaron en función de la tasa de progresión de enfermedad que presentaba el paciente. De este modo

identificaron patrones de expresión de microRNAs diferenciados entre pacientes con tasas bajas y altas de progresión metastásica, validado la capacidad de estos fenotipos para predecir la progresión supervivencia, y demostrado que los microRNAs eran capaces de predecir los fenotipos en dos conjuntos de datos, diferenciando entre los que finalmente fueron oligometásicos y los que acabaron siendo polimetastásicos. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la situación clínica de oligometastasis es una entidad clínica con mecanismos biológicos diferenciados que pueden diferir de los presentes en la enfermedad de polimetastásica.

Llegados a este punto, podemos formular la siguiente hipótesis:

Determinados subgrupos de pacientes, los verdaderamente oligometastásicos, se pueden beneficiar de un tratamiento ablativo con altas dosis pudiendo cambiar su pronóstico, y por tanto no recibir sólo un tratamiento paliativo. De este modo pasaríamos a dejar de relacionar necesariamente a la presencia de metástasis con enfermedad incurable y con radioterapia paliativa, para tener un subgrupo de pacientes oligometastásicos donde consideraremos la situación clínica de oligometastasis como enfermedad potencialmente curable e indicar el empleo de técnicas de radioterapia ablativa.

A nivel de metástasis óseas, la mayor experiencia documentada es en el tratamiento ablativo de metástasis vertebrales (Stereotactic Ablative Radiotherapy, SABR), bien mediante dosis únicas, hablaremos de radiocirugía espinal (Spine Radiosurgery, SRS), o bien mediante esquemas hipofraccionados de 5 o menos fracciones, hablaremos entonces de SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) y como veremos más adelante, estas experiencias ya se están recogiendo dentro de ensayos clínicos fase III. De hecho, ya se han publicado RPAs (recursive partitioning analysis index)⁵⁰ que tras el análisis de una serie de variables como la histología, sexo, edad, karnofsky

(IK), control del tumor primario, presencia de metástasis extra óseas, tiempo desde el diagnóstico del tumor primario, dosis de radioterapia, extensión de la enfermedad espinal, tratamiento primario o de rescate, extensión paraespinal y antecedentes de cirugía previa, han determinado 4 grupos de pacientes. La primera clasificación se realizaría en función del tiempo desde el diagnóstico del tumor primario (mayor o menor de 30 meses), de modo que el grupo 1, lo compondrían los de más de 30 meses y un IK mayor de 70. El grupo 2, sería con IK menor de 70. El grupo 3 sería el compuesto por los que tienen menos de 30 meses desde el primario a las metástasis y edad menor de 70 años, y el grupo 4, lo compondrían los mayores de esta edad. La medianas de supervivencia global para las distintas histologías permitirán clasificarlas en Favorables (Próstata y Mama) con 14 meses, 11,2 meses para las Radiorresistentes, 7.3 m para las otras, si bien la p para estos datos fue de 0.02, por lo que la histología no se incluyó dentro del algoritmo final. De manera que los en los pacientes dentro del grupo 1 serían claros candidatos a tratamientos ablativos, los del grupo 4 a esquemas paliativos y en los grupos 2 y 3, la decisión tendrá que ser individualizada.

6 -Podríamos definir que las bases de estas nuevas técnicas están basadas en 3 principios: altas dosis, alta conformación y alta precisión.

Altas dosis de radiación por fracción: radioterapia ablativa

Trabajos como los de Greco et al.⁵¹ pusieron de manifiesto cifras de control local de una metástasis en torno al 90%, de manera independiente de su histología, cuando se administran fracciones únicas por encima de 21 Gy, y puede que esto también se pueda conseguir con fraccionamientos por encima de 8 Gy. La base fundamental de estos tratamientos es el empleo de la radioterapia de intensidad modulada y de la

radioterapia guiada por la imagen con un objetivo diferente al empleado en la radioterapia convencional. Por tanto los avances en la tecnología de los nuevos equipamientos disponibles en el mercado, ha de traducirse en innovaciones y avances en la biología.

Este tipo de respuesta es debido al efecto umbral que tienen las altas dosis⁵². Mientras que el blanco de la radioterapia convencional es las células madre tumorales, las dosis por fracción por encima de 8 Gy, provocan un daño en el endotelio de los vasos tumorales, con la liberación intracelular de ceramidas, que se traducirá también en un daño del estroma tumoral. Este mismo mecanismo se ha relacionado con el efecto sistémico inmunomodulador de estos tratamientos⁵³, también definido como efecto abscopal. De esta forma, la apoptosis celular puede ser iniciada por daño en el ADN inducido por SABR y una la regulación positiva del gen supresor tumoral p53 y además, puede ser desencadenada por los daños SABR-inducidos a la membrana celular lipídica, capaz de inducir formación de ceramidas y activar la vía de señalización de SAPK / JNK. Por lo tanto, SAPK / JNK puede regular positivamente la expresión de PKR, que a su vez puede inducir complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) y citoquinas a través de NF-kB. Esto se traduce en la expresión celular de MHC de clase I, moléculas de adhesión, moléculas co-estimuladoras, proteínas de choque térmico, mediadores inflamatorios, citoquinas inmuno-moduladoras y receptores de muerte celular. Este tipo de efectos se están explorando sobre todo de manera conjunta con inmunoterapia y en histologías como el melanoma.

Radioterapia de alta conformación.

El empleo de técnicas ablativas de radioterapia requiere una precisa conformación del tratamiento, dado que habrá de existir un elevado gradiente de dosis entre el

volumen blanco y los órganos de riesgo dosis limitante. La manera de conseguir esto, es por un lado, manteniendo una correcta inmovilización del paciente. Para ello se han desarrollado múltiples sistemas comerciales de inmovilización, con objeto de promover la estabilidad y el confort del paciente. Además es muy importante que estos sistemas puedan ser compatibles con RMN y PET/CT, dado que así se podrán emplear estudios realizados en la posición de tratamiento para la fusión de imagen CT con RMN y PET. La mayoría de los sistemas de planificación de radioterapia ya permiten la fusión de imagen con otros estudios, bien por registro rígido o deformable. A nivel de tratamientos ablativos vertebrales, actualmente hay dos tendencias: bien emplear fusión con RMN para delimitar la médula, o bien el empleo durante el CT de planificación de un mielograma⁵⁴. A nivel de metástasis ganglionares, la mayoría de los estudios emplean PET Colina.

Y el otro aspecto fundamental de la alta conformación ha sido el desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y su nuevo desarrollo, la radioterapia volumétrica o arcoterapia (VMAT y Rapid Arc)⁵⁵. Estas técnicas son las que permiten la elevada conformación de los tratamientos, y para que esta conformación teórica del planificador se convierta en real en el paciente, este ha de mantenerse estable durante la administración del mismo y lo que es todavía más importante, hemos de asegurarnos de que el depósito de la dosis la hacemos en el lugar apropiado, lo que nos llega al tercer principio:

Alta Precisión

La base fundamental que permite poder administrar este tipo de tratamientos con seguridad viene de la mano del desarrollo de la Radioterapia Guiada por la Imagen (IGRT)⁵⁶, que permite determinar la posición del volumen blanco y de los órganos de riesgo en el momento de la administración del tratamiento. Existen distintos

dispositivos en el mercado, y podrían diferenciarse en función del tipo de imagen que aportan, de modo que tendríamos los basados con tomografía axial de haz cónico de kilovoltage, de megavoltaje, imágenes estereoscópicas, o bien los que aportan información sobre la posición del paciente y/o las estructuras de interés, como son los sensores de infrarrojos, sistemas laser de barrido de superficie o bien detectores de posición por radiofrecuencia implantables. Todos estos sistemas se pueden combinar de distintas formas y ya hay distintas soluciones comerciales que las ofrecen integradas.

7- Experiencia actual en el tratamiento con radioterapia de las oligometástasis de cáncer de próstata: existen diferentes experiencias documentadas focalizadas en el tratamiento con radioterapia de las oligometástasis de cáncer de próstata, si bien, en la mayoría de número trabajos sobre el tratamiento de las oligometástasis en general, o bien focalizadas en las metástasis espinales o ganglionares, se incluyen casos de origen prostático, dado que no es infrecuente su presentación⁵⁷. Pero en este apartado, incluiremos sólo los trabajos focalizados en esta histología así como las experiencias actuales sobre el manejo con radioterapia de la enfermedad metastásica.

Mediante el empleo de técnicas de IMRT-3D-Dinámica, Schick et al. ⁵⁸ han publicado datos de 22 pacientes diagnosticados de oligometástasis de cáncer de próstata, el 55% con solo una lesión, que recibieron el tratamiento combinado con hormonoterapia y hasta dosis de 65Gy con fraccionamiento convencional. Emplearon para el diagnóstico y la delimitación de las lesiones 18F-Colina o C11-Acetato PET-CT, siendo 9 casos de recaídas ganglionares locales, 6 de recaída ganglionar distal, 6 metástasis óseas, y 1 visceral. Con una mediana de seguimiento de 39 meses (rango entre 11-75 meses), obtienen cifras de supervivencia libre de recaída

bioquímica (SLRBq) a 3 años del 63% y una supervivencia global del 89%. El análisis multivariante estableció como variable asociada a SLRBq la edad mayor de 61 años.

Ya focalizados en esquemas ablativos de radioterapia, e incluyendo a pacientes con recaída local, Jerezek-Fossa et al.⁵⁹⁶⁰⁶¹ empleando Ciberknife®, reportan datos de 34 pacientes, 38 lesiones, de los cuales 15 son reirradiados tras recaída local, 4 reirradiados tras recaída en anastomosis, 16 recaída ganglionar única, 3 metástasis (2 retroperitoneales y 1 ósea). De ellos en 30 casos, se empleó para el diagnóstico el PET/CT con ¹¹C colina. Los esquemas de dosis a nivel del tratamiento de las metástasis ganglionares fue de 33 Gy en 3 fracciones y en las óseas de 36 Gy en 3 fracciones.

La mediana de seguimiento fue de 16,9 meses, describiendo una toxicidad aguda urinaria (3 casos grado 1, 2 casos grado 2 y 2 eventos grado 3) y rectal (1 casos de Grado 1). La toxicidad tardía urinaria fue de 3 casos grado 1, 2 casos grado 2 y 2 casos de grado 3, y la rectal fue de 1 caso de grado 1 y 1 caso de grado 2. Se observó una respuesta bioquímica en 32 de 38 lesiones evaluables. La estabilización del PSA se observó para 4 lesiones, y en 2 casos se informó de la progresión de PSA. La tasa de supervivencia libre de progresión a 30 meses fue del 42,6%. Se observó progresión de la enfermedad para 14 lesiones (5, 2, 5, y 2 en Grupos próstata, anastomosis, adenopatías, y metástasis, respectivamente). En sólo 3 casos, se observó progresión en el campo. En el momento del análisis (mayo de 2010), 19 pacientes estaban vivos sin evidencia de enfermedad y 15 vivos con la enfermedad. Focalizados en las metástasis ganglionares, dentro de los 16 casos de recaída ganglionar única, con una mediana de seguimiento de 21.9 meses, publicaron datos de 10 respuestas completas, 1 enfermedad estable y 5 progresiones de enfermedad evaluadas por PET/CT Colina. Y a nivel de respuesta del PSA, 12 respuestas

completas, 1 respuesta parcial, 2 enfermedades estables y 1 progresión de enfermedad. Respecto a las 3 metástasis tratadas, con una mediana de seguimiento de 13.7 meses, describen 1 caso de progresión radiológica fuera de campo de tratamiento y 1 progresión de enfermedad por aumento del PSA y 1 respuesta completa. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11 meses (6-16m) y no describieron casos de toxicidad.

Empleando dosis únicas de radiación (SRS), Muacevic et al.⁶², empleando también Ciberknife® en 40 pacientes, 19 de los cuales llevaban hormonoterapia, siendo 64 metástasis óseas detectadas con ¹⁸F-colina PET/CT, que fueron tratadas con media de dosis única de 20,2Gy (entre 16.6 y 22Gy). El 75% de los pacientes sólo tenía una metástasis ósea y el 25% tenía 2. Destacar que 8 pacientes habían recibido quimioterapia previamente a la radioterapia ablativa. Con una mediana de seguimiento 14 meses, rango entre 3 y 48 meses, describen fibras de control local del 95,5% a los 6, 12, y 24 meses, evaluados mediante RMN y PET/CT. Previamente a la SRS, la mediana de PSA fue 5.4 ng/dl bajando a 2.7 ng/dl a los 3 meses. Respecto a las toxicidades, describen el caso de 1 paciente que desarrolló déficits neurológicos progresivos tras el tratamiento.

Otra experiencia muy importante es la de Ahmed et al.⁶³, en la que 17 pacientes diagnosticados de un número menor o igual a 5 de metástasis de cáncer de próstata (21 lesiones) fueron tratados con SBRT. Destacar que, 11pacientes (65%) presentaban enfermedad resistente a castración. Respecto a las localizaciones, 19 lesiones eran óseas, 1 adenopatía y 1 metástasis hepática. Para las lesiones óseas, la mediana de dosis fue de 20 Gy (rango,8–24Gy) de entre 1 y 3 fracciones. Excepto 2, todos los pacientes recibieron tratamiento hormonal tras la SBRT. Señalar que

control local se alcanzó en el 100% de los pacientes, y que el PSA nadir fue indetectable en el 53% de los casos. El 88% presentaron un descenso del PSA tras el tratamiento y continuaron con este descenso o se hizo indetectable en el 71% con una mediana de seguimiento de 6 meses. (Mediana de PSA previa a SBRT y en el último control de 2.1ng/dl (rango,0.13–36.4) y 0.17ng/dl (rango,<0.1–140), respectivamente. En esta serie 6 de los 11 pacientes (53%) con cáncer de próstata resistente a la castración, también alcanzaron un descenso o niveles indetectables de PSA con una mediana de seguimiento de 4.8meses (rango, 2.2 a 6.0 meses) lo que se traduce en que la SBRT también es efectiva en este subgrupo de pacientes. Quizás la adición de los nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración, como abiraterona, enzalutamida y otros en desarrollo, pueden ayudar a equiparar los resultados. En ningún paciente se presentó toxicidad de grado ≥ 3 .

Respecto al manejo de los pacientes oligometastásicos mediante radioterapia ablativa, y con el objetivo de retrasar el inicio de la hormonoterapia, Berkovic et al.⁶⁴ han publicado su experiencia en el tratamiento de 24 pacientes con recaída bioquímica tras el tratamiento inicial y con un 3 o menos metástasis detectadas mediante Colina PET/CT, a nivel óseo y/o ganglionar, que no habían recibido hormonoterapia. Estos pacientes fueron tratados con un esquema de 50 Gy en 10 fracciones. En el caso de no conseguir el control bioquímico o bien detectarse en el seguimiento una nueva metástasis, si estas eran de número menor o igual a 3, de nuevo recibían radioterapia. Los pacientes iniciaban la hormonoterapia si el PSA era mayor de 50 o si el número de metástasis era mayor de 3. De este modo, describen cifras de control local a 2 años del 100%, con una supervivencia libre de progresión a

2 años del 42%. 10 pacientes acabaron recibiendo hormonoterapia con una mediana de supervivencia libre de tratamiento hormonal de 38 meses. No describen ningún caso de toxicidad grado 3. La importancia de este trabajo radica en que es el primero que muestra que mediante el tratamiento con radioterapia ablativa se puede retrasar el inicio del tratamiento sistémico, por lo que acaban de iniciar un estudio prospectivo fase 2.

Si hablamos del papel general que está teniendo la radioterapia ablativa en el manejo de las oligometástasis, Tree et al.²⁵ acaban de publicar una revisión basada en la evidencia donde establecen, basándose en recomendación de expertos, que este tipo de tratamientos produce un elevado control de las metástasis tratadas, siendo en torno al 80%, con un 20% de los pacientes libres de progresión 2-3 años tras el tratamiento y con baja toxicidad. Así, esta sería una opción a considerar en pacientes con metástasis aisladas (menos de 3 o 5 lesiones), y con intervalos libres de enfermedad previos mayores de 6 m. Estos hechos ponen de manifiesto la necesidad de ensayos aleatorizados que establezcan si aumenta SLP y la SGI así como su comparación frente a Cirugía. Los trabajos señalados describen que los pacientes que más se benefician son los que tiene un gran intervalo libre de enfermedad, las histologías más radiosensibles, seguidas del origen pulmonar y el colorrectal, metástasis pequeñas en número entre 1 y 3, y cuando se administran tratamientos de altas dosis de radiación, con una BED mayor a 100 Gy.

Lo cierto es que hay un gran nivel de evidencia científica para la radioterapia convencional en su empleo a nivel de metástasis vertebrales con 3 ensayos aleatorizados (nivel 1 de evidencia), 4 estudios prospectivos (nivel 2) y 40 estudios no-prospectivos (nivel 3), incluyéndose en total más de 5.000 pacientes en la literatura. Mientras que para la radioterapia ablativa espinal hay en torno a 30

artículos uni-institucionales (nivel 3-4) y no hay datos de ensayos aleatorizados. Pero es muy importante señalar que los datos que hay son robustos, dado que se recoge que de un 85 a 100% de los pacientes descritos experimentaron una paliación eficaz del dolor y de un 75 a 92% de los pacientes experimentaron una mejoría progresiva de los síntomas neurológicos después del tratamiento, por lo que se puede concluir que la radioterapia ablativa espinal es segura y eficaz con una respuesta duradera los síntomas y control local incluso en histologías radorresistentes, independientemente de haber recibido radioterapia fraccionada con anterioridad y se debe considerar frente a la radioterapia fraccionada convencional para el tratamiento de la metástasis de columna vertebral por tumor sólidos en el contexto de la enfermedad oligometastásica y / o histología radorresistente, afirmaciones que pese a basarse en opiniones de expertos y estudios uni-instituciones se hacen con una fuerte recomendación⁶⁵. Pero en breve se dispondrá de nivel de evidencia 1 para la SRS espinal, dado que una vez concluido de manera satisfactoria el estudio fase II de la RTOG 0631⁶⁶, ya está en marcha el fase III que compara la SRS espinal a dosis única de 16Gy frente a la radioterapia convencional con dosis única de 8Gy, en pacientes que presentaron de 1 a 3 metástasis espinales. Además, hay hasta la fecha más de 133 ensayos clínicos que exploran el papel de la radioterapia ablativa en distintos escenarios, 53 de los cuales lo hacen en pacientes con oligometástasis y al menos 18 sobre metástasis espinales, por lo que hablamos de una línea de trabajo que no ha hecho más que comenzar.

Sin lugar a dudas, el máximo beneficio del empleo de estas técnicas no sólo vendrá de la mano del aumento de la calidad tecnológica en imagen en la detección de las oligometástasis, y es cierto que el papel de los nuevos marcadores moleculares, permitirá una selección mas apropiada de los pacientes, permitiendo que la posible

combinación con tratamientos sistémicos lo que puede aportar mejores resultados. La radioterapia ablativa se puede asociar a tratamientos con bifosfonatos y con denosumab, y se ha descrito en la bibliografía a asociación a la hormonoterapia, pero quizás su asociación con los nuevos fármacos de terapia biológica, y a los nuevos antiandrógenos, como abiraterona, enzalutamida u otras moléculas en desarrollo como el o validación (como el tasquinimod), permitan un abordaje dual, promoviendo un mayor control sistémico de la enfermedad al actuar sobre las micrometástasis, mientras que la radioterapia actuaría sobre la enfermedad macroscópica.

El desarrollo de la radioterapia ablativa a nivel del tratamiento de las oligometástasis extracraneales, está suponiendo un cambio de paradigma en el manejo de estos pacientes, de manera similar al que se produjo con la radiocirugía craneal, para el manejo de las metástasis cerebrales.

II. Resumen

Propósito del estudio

Este protocolo tiene el objetivo de comprobar el efecto de la SBRT como tratamiento de las oligometástasis de cáncer de próstata, de manera independiente al tratamiento basal del mismo, y conocer la respuesta local, el control bioquímico, la supervivencia libre de progresión y/o de tratamiento quimioterápico, así como su impacto en la calidad de vida.

Objetivos

1 - Primarios:

Control local y sintomático de las oligometástasis de cáncer de próstata tratadas mediante SBRT.

2 - Secundarios:

Analizar las tasas progresión bioquímica, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de quimioterapia y supervivencia global.

Analizar las toxicidades y la calidad de vida de los pacientes antes y después del tratamiento.

Criterios de inclusión

1 –Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de próstata, que tras un tratamiento primario de su enfermedad, se encuentran en fase de oligometástasis y concretamente en situación de oligorrecurrencia:

- Primario Controlado y además:

- Tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta la recidiva bioquímica mayor de 1 año

- Tiempo de duplicación de PSA > 3 meses

- Menos de 5 metástasis en localización ósea (incluyendo vertebral) o ganglionar.

- Se han descartado otras metástasis o recurrencias mediante un PET Colina o/ y RMN de Difusión de cuerpo entero.

2 – Se podrán incluir pacientes bien en situación de hormonosensibilidad o resistentes a castración, que reciban en el momento de la administración de la SBRT cualquier

tipo de tratamiento (análogos LH-RH, antiandrógenos, ac. zoledrónico, denosumab). No se incluirán pacientes con quimioterapia, inmunoterapia, terapia con radioisótopos, abiraterona, o enzalutamida de manera concomitante con la radioterapia.

3 – Ninguna de estas lesiones ha de provocar sintomatología o clínica que requiera de cirugía como primera indicación (compresión de estructuras viscerales, inestabilidad en raquis según escala SINS (ver anexos) riesgo elevado de fractura).

4 – El tamaño máximo de las lesiones vendrá definido por los límites de volumen definidos para la técnica.

5 – Se obtendrá el consentimiento informado del paciente.

Criterios de exclusión

1 - Falta de diagnóstico histológico de cáncer de próstata, falta de situación de oligorrecurrencia o bien presentación de 5 o más metástasis en el momento del tratamiento.

2 – Primario no controlado y/o tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta la recidiva bioquímica menor de 1 año y/o Tiempo de duplicación de PSA < 3 meses.

3 - Estar en tratamiento con abiraterona, enzalutamida, quimioterapia, inmunoterapia o radioisótopos en el momento del tratamiento.

4 - Presencia de sintomatología o signos que sean indicación de cirugía como primer tratamiento.

5 - Lesiones con características que excedan los límites de volumen, tolerancia de órganos críticos, o bien que no se cumplan los criterios de prescripción para la técnica de SBRT empleada según los anexos.

6 - Falta de consentimiento informado o de capacidad del paciente para dar el mismo.

Diseño del estudio

Métodos

1 –Todos los pacientes han de tener diagnóstico histológico de Adenocarcinoma de Próstata el cual habrá sido tratado a nivel local obteniéndose el control del mismo durante al menos 1 año. Posteriormente se habrá constatado una recidiva de la

enfermedad con patrón de oligorrecurrencia: menos de 5 metástasis y tumor primario controlado.

2 - Todos los pacientes tienen que estar estadiados mediante gammagrafía ósea, RMN de difusión de cuerpo entero y/o PET/CT colina.

3 - La irradiación de las metástasis podrá ser administrada con cualquier técnica de SBRT de las descritas en los protocolos SBRT-SG 03 y 04 (para metástasis vertebrales y ganglionares) y siguiendo los criterios de volumen, prescripción y dosimetría descritos en estos. La irradiación de las metástasis óseas no vertebrales se realizará según se describirá en el apartado correspondiente del presente protocolo.

4 – La valoración de respuesta se realizará mediante determinaciones de PSA, y recomendándose que sea con la técnica de imagen del diagnóstico (Gammagrafía ósea, TAC, RMN con difusión, o PET/CT colina)

5- Los datos serán recogidos mediante un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) en formato electrónico.

Seguimiento

1 –Además de la historia clínica donde se recogerá la aparición de dolor, su incremento (escala EVA), la aparición de nuevos eventos óseos y/o nuevas metástasis óseas, se realizarán determinaciones de PSA de manera mensual en el primer control y posteriormente trimestral (ver tabla de seguimiento) se recogerá la calidad de vida mediante el test FACT-P (Funcional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate Questionnaire)⁶⁷

2 – Al mes y posteriormente cada 3-6 meses se realizará RMN con difusión, o PET/CT colina, en función de la técnica empleada para su diagnóstico.

Diseño estadístico

La SLPBq se calculará a partir del momento de la SBRT hasta el aumento por **encima de 2ng/ml del PSA.**

La SLP se calculará como el tiempo desde la SBRT hasta progresión de la enfermedad constatada por técnicas de imagen o por aparición de sintomatología relacionada con esta.

La SLQt se considera el tiempo que el paciente permanece sin quimioterapia desde la SBRT.

La SG se determinará desde la SBRT hasta el momento del éxitus.

Las curvas de SG, SLPBq, SLP y SLQt se generarán utilizando el método de Kaplan-Meier. El test log-rank se realizará para el análisis univariado, y la prueba de Cox para el análisis multivariado.

El ensayo está diseñado como un estudio no aleatorizado de fase II con la tasa de control local y sintomático como primer objetivo. El criterio es demostrar un control local y sintomático superior al 80%. Con un nivel de confianza del 95%, y una precisión del 10%, se necesitan un total de 61 pacientes. Ajustando el tamaño a un 10% de pérdidas, el tamaño final que precisa el estudio será de 68 pacientes.

Calidad de vida

Instrumento: calidad de vida mediante el test FACT-P (Funcional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate Questionnaire) (*ver anexos*)

Análisis interino: en los primeros 20 pacientes reclutados.

III. Propósito del estudio

Este protocolo tiene el objetivo de comprobar el efecto de la SBRT como tratamiento de las oligometástasis de cáncer de próstata, de manera independiente al tratamiento basal del mismo, y conocer la respuesta local, el control bioquímico, la supervivencia libre de progresión y/o de tratamiento quimioterápico, así como su impacto en la calidad de vida.

IV. Objetivos

1 - Primarios:

Reducir la probabilidad de progresión local y sintomática de las oligometástasis de cáncer de próstata tratadas mediante SBRT.

2 - Secundarios:

Analizar las tasas progresión bioquímica, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de quimioterapia y supervivencia global.

Analizar las toxicidades y la calidad de vida de los pacientes antes y después del tratamiento.

V. Diseño del estudio.

Tipo de Estudio

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal descriptivo y multicéntrico.

Métodos

1-Todos los pacientes han de tener diagnóstico histológico de Adenocarcinoma de Próstata el cual habrá sido tratado a nivel local obteniéndose el control del mismo durante al menos 1 año. Posteriormente se habrá constatado una recidiva de la enfermedad con patrón de oligorrecurrencia: menos de 5 metástasis y tumor primario controlado.

2 - Todos los pacientes tienen que estar estadiados mediante gammagrafía ósea, RMN de difusión de cuerpo entero y/o PET/CT colina.

3 - La radiación de las metástasis podrá ser administrada con cualquier técnica de SBRT de las descritas en los protocolos SBRT-SG 03 y 04 (para metástasis vertebrales y ganglionares) y siguiendo los criterios de volumen, prescripción y dosimetría descritos en estos. La irradiación de las metástasis óseas no vertebrales se realizará según se describirá en el apartado correspondiente del presente protocolo (*ver anexo: Irradiación de metástasis óseas no vertebrales mediante SBRT*)

4 – La valoración de respuesta se realizará mediante determinaciones de PSA, gammagrafía ósea, TAC o bien RMN con difusión, o PET/CT colina, recomendándose que se realice la técnica empleada para su diagnóstico. La valoración de respuesta se realizará siguiendo los criterios RECIST⁶⁸ o PERCIST⁶⁹ según la técnica empleada.

5- Los datos serán recogidos mediante un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) en formato electrónico.

Seguimiento

1 – Además de la historia clínica donde se recogerá la aparición de dolor, su incremento (escala EVA), la aparición de nuevos eventos óseos y/o nuevas metástasis óseas, se realizarán determinaciones de PSA de manera mensual en el primer control y posteriormente trimestral (ver tabla de seguimiento) se recogerá la calidad de vida mediante el test FACT-P (Funcional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate Questionnaire) (ver anexo)

2 – Al los 3 meses se recomienda realizar una RMN con difusión, o PET/CT colina, en función de la técnica empleada para su diagnóstico (valoración de respuesta) y posteriormente cuando se de una aumento de PSA>2 y/o sintomatología compatible con progresión de enfermedad estableciéndose un mínimo de control de imagen anual.

3- El período de seguimiento estimado para el estudio en 5 años.

6-Se notificarán las reacciones adversas no descritas previamente para la técnica de tratamiento empleada.

Política en la progresión

Durante el seguimiento, la aparición de 1 a 3 metástasis, podrá/an ser tratadas con los esquemas descritos en el ensayo siempre que se haya constatado una respuesta de las lesiones previamente tratadas y un PSA < de 50.

Diseño estadístico

La SLPBq se calculará a partir del momento de la SBRT hasta el aumento por encima de 2ng/ml del PSA.

La SLP se calculará como el tiempo desde la SBRT hasta progresión de la enfermedad constatada por técnicas de imagen o por aparición de sintomatología relacionada con esta.

La SLQt se considera el tiempo que el paciente permanece sin quimioterapia desde la SBRT.

La SG se determinará desde la SBRT hasta el momento del éxito.

Las curvas de SG, SLPBq, SLP y SLQt se generarán utilizando el método de Kaplan-Meier. El test log-rank se realizará para el análisis univariado, y la prueba de Cox para el análisis multivariado.

El ensayo está diseñado como un estudio no aleatorizado de fase II con la tasa de control local y sintomático como primer objetivo. El criterio es demostrar un control local y sintomático superior al 80%. Con un nivel de confianza del 95%, y una precisión del 10%, se necesitan un total de 61 pacientes. Ajustando el tamaño a un 10% de pérdidas, el tamaño final que precisa el estudio será de 68 pacientes.

Se anotarán número de nuevas metástasis y recidivas en el lecho irradiado.

Las curvas de supervivencia y de progresión local se generarán utilizando el método de Kaplan-Meier. El test log-rank se realizará para el análisis univariado, y la prueba de Cox para el análisis multivariado.

Calidad de vida

Tanto SBRT puede mejorar la calidad de vida si esta proporciona una reducción de la sintomatología en los pacientes y de igual manera, la puede empeorar si aparece toxicidad en relación a la misma. La evaluación longitudinal de la calidad de vida puede proporcionar información útil para los clínicos y para los pacientes para que los

pacientes en un futuro puedan ser asesorados sobre los síntomas que puedan incidir en su calidad de vida, bien de manera positiva o negativa.

Instrumento: FACT-P (Funcional Assessment Of Cancer Therapy - Prostate Questionnaire) (*ver anexos*)

Análisis interino: *en los primeros 20 pacientes reclutados.*

VI. Criterios de inclusión y exclusión

V.1. Criterios de inclusión

1 – Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de próstata, que tras un tratamiento primario de su enfermedad, se encuentran en fase de oligometástasis y concretamente en situación de oligorrecurrencia:

- Primario Controlado y además:

- Tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta la recidiva bioquímica mayor de 1 año

- Tiempo de duplicación de PSA > 3 meses

- Menos de 5 metástasis en localización ósea (incluyendo vertebral) o ganglionar.

- Se han descartado otras metástasis o recurrencias mediante un PET Colina o/ y RMN de Difusión de cuerpo entero.

2 – Se podrán incluir pacientes bien en situación de hormonosensibilidad o resistentes a castración, que reciban en el momento de la administración de la SBRT cualquier tipo de tratamiento (análogos LH-RH, antiandrógenos, ac. zoledrónico, denosumab). , No se incluirán pacientes en tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia, terapia con radioisótopos, abiraterona, o enzalutamida de manera concomitante con la radioterapia. Para asegurar una homogeneidad en la muestra, todos los pacientes deberán llevar hormonoterapia según las recomendaciones actuales si bien esta se podrá valorar su retirada en los dos años posteriores al tratamiento si se ha conseguido control bioquímico. El número de pacientes en situación de resistencia a castración será como máximo un 30% de la muestra y un mínimo del 10%.

- 3 – Ninguna de estas lesiones ha de provocar sintomatología o clínica que requiera de cirugía como primera indicación (compresión de estructuras viscerales, inestabilidad en raquis según la escala SINS, riesgo elevado de fractura).
- 4 – El tamaño máximo de las lesiones vendrá definido por los límites de volumen definidos para la técnica.
- 5 – Se obtendrá el consentimiento informado del paciente.

V.2. Criterios de exclusión

- 1 - Falta de diagnóstico histológico de cáncer de próstata, falta de situación de oligorrecurrencia o bien presentación de 5 o más metástasis en el momento del tratamiento.
- 2 – Primario no controlado y/o tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta la recidiva bioquímica menor de 1 año y/o Tiempo de duplicación de PSA < 3 meses.
- 3 - Estar en tratamiento con abiraterona, enzalutamida, quimioterapia, inmunoterapia o radioisótopos en el momento del tratamiento.
- 4 - Presencia de sintomatología o signos que sean indicación de cirugía como primer tratamiento.
- 5 - Lesiones con características que excedan los límites de volumen, tolerancia de órganos críticos, o bien que no se cumplan los criterios de prescripción para la técnica de SBRT empleada según los anexos.
- 6 - Falta de consentimiento informado o de capacidad del paciente para dar el mismo.

V.3 criterios de retirada y de finalización del estudio

Los pacientes deberían ser retirados del estudio si ocurre cualquiera de los siguientes eventos:

- a) Revocación por parte del paciente del consentimiento informado. En este caso no tiene que redundar en perjuicio de los cuidados posteriores que requiera el enfermo.
- b) El paciente no cumple con las indicaciones del investigador bien porque no usa la medicación de la forma pautada bien porque toma medicamentos sin el conocimiento del investigador, o se de una violación del protocolo.

- c) El paciente no colabora, a juicio del investigador, en las visitas de control estipuladas en el protocolo.
- d) Ocurrencia de cualquier evento que obligue a interrumpir el tratamiento de radioterapia por un periodo superior a cinco días laborables sucesivos.
- e) La progresión de enfermedad que no sea abordable mediante SBRT según se describe en el estudio o el éxitus se considera como fin del estudio, si bien se tendrá que recoger claramente la causa del mismo y si se relaciona con la evolución del cáncer de próstata, toxicidad del tratamiento o proceso intercurrente.

SBRT-SG 05

ANEXOS:

1. Irradiación de metástasis vertebrales (SBRT-SG 03)

SUBGRUPO DE TRABAJO SBRT / SABR SPANISH GROUP - LESIONES VERTEBRALES - COORDINADOR SUBGRUPO: Escarlata López

a) Introducción. Definición de SBRT/SABR para esta patología

Para distintos tipos de tumores la columna es el sitio de metástasis más común (Hall WA, 2011). Un 30-50% de los pacientes oncológicos van a desarrollar metástasis vertebrales. La incidencia y prevalencia de las mismas va a incrementarse debido a un aumento de su incidencia y a una prolongación de la supervivencia debida a los tratamientos (Sohn, S 2012).

Las metástasis óseas exponen a los pacientes a un dolor resistente a los fármacos, complicaciones neurológicas y fracturas patológicas de la columna vertebral o los huesos largos. Por lo tanto, son responsables del deterioro significativo de la calidad de vida de los pacientes (Helissey C, 2011).

Los objetivos de la radioterapia (RT) en el tratamiento de los tumores vertebrales han sido la paliación de los síntomas arriba mencionados (Lu C, 1998; Gerszten 2009).

La RT es un tratamiento establecido para las metástasis vertebrales dolorosas. Hay varios estudios prospectivos que establecen las tasas de respuesta analgésica en el 50-90% (Gaze MN, 1997; Price P, 1986; Roos DE, 2005; Steenland E, 1999).

Además, las directrices ASTRO actuales para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas claramente recomiendan la radioterapia convencional (3DCRT) principalmente para el tratamiento del dolor y/o la prevención de la morbilidad causada por metástasis óseas (Lutz, 2011).

Gerszten et al han analizado cuarenta y nueve estudios, pero sólo tres eran ensayos aleatorios: RTOG 74-02, Duth Bone Metastasis Study and Bone Pain Trial Working Party (Tong E, 1982; Steenland E, 1999; BPTWP, 1999). Basándonos en estos estudios randomizados, no hay diferencias en la respuesta al dolor entre los diferentes esquemas de fraccionamiento que oscilan entre 40 Gy en 20 sesiones y 8 Gy en sesión única (Chow E, 2007; Lutz S, 2011; Guckenberger M, 2011).

La duración media de la respuesta analgésica después de la 3DCRT paliativa es aproximadamente de 3-6 meses, nuevamente no hay diferencias entre diferentes esquemas (Gaze MN, 1997; Price P, 1986; Roos DE, 2005; Steenland E, 1999, Guckenberger M, 2011). Esta breve respuesta paliativa puede ser suficiente para algunos pacientes con una esperanza de vida muy corta (Guckenberger M, 2011).

Además, la quimioterapia moderna puede prolongar la esperanza de vida por lo que alargar la paliación y el control tumoral se vuelven objetivos muy importantes a pesar de tener enfermedad metastásica ([Guckenberger M, 2011](#)).

Sin embargo, la eficacia de la 3DCRT ha estado limitada por la médula espinal, que es intolerante a las altas dosis radiación ([Gerszten 2009](#)). La eficacia depende en gran medida también de la radiosensibilidad del tumor ([Bartels, 2008](#)).

Con el avance de la Radioterapia Guiada por Imagen (IGRT), la radiocirugía extracraneal espinal o SBRT/SABR, ha emergido como un tratamiento efectivo y seguro para los tumores espinales tanto primarios como metastásicos dentro de un manejo multidisciplinar ([Hall WA, 2011](#)).

Los objetivos de este tratamiento son ([Sohn S, 2012; Sahgal, 2009](#)):

- Mejorar el control local
- Paliar el dolor o los síntomas neurológicos
- Reducir la tasa de repetición del tratamiento
- Tratar las lesiones previamente irradiadas con cierta seguridad

En Estados Unidos el 64% de los oncólogos radioterápicos utilizan la SBRT/SABR y el tratamiento de las metástasis vertebrales es la segunda patología más común (39% de todas las prescripciones de SBRT) ([Pan H, 2011](#)).

En España también es la segunda localización más común (16% de todas las prescripciones después de la SBRT/SABR pulmonar).

Hoy, la SBRT/SABR se define como "una técnica terapéutica distinta que utiliza la radiación ionizante, en ciertos casos seleccionados, para inactivar o erradicar unos blancos definidos en la columna sin necesidad de hacer ninguna incisión. El blanco se define con imágenes estereotácticas de alta resolución" ([Barnett GH, 2007; Hall WA, 2011](#)).

En Estados Unidos la SBRT/SABR se define como un tratamiento como máximo de 5 sesiones (aunque hay centros donde utilizan hasta 10 sesiones). En este caso las técnicas deben ser similares a cuando se trata en 1 - 5 sesiones ([Guckenberger, M, 2011](#)).

Por lo tanto, la SBRT/SABR es una técnica que permite la irradiación de un volumen diana pequeño utilizando un gran número de haces por lo general no coplanares. Se utiliza para proporcionar una alta dosis de radiación en el volumen objetivo y por lo tanto una dosis biológica equivalente alta, mientras que la protección de los órganos en riesgo (médula espinal y otros órganos dosis-sensibles paraespinales), generalmente con 1 a 5 fracciones ([Gérard, 2010, Lo, 2007](#)). Esto permite superar parcialmente la resistencia intrínseca del tumor a la radiación ionizante.

En la siguiente Tabla vemos las diferencias entre la 3DCRT y la SBRT/SABR

Parámetro	3DCRT	SBRT/SABR
-----------	-------	-----------

Longitud de médula espinal	Longitud larga de médula espinal expuesta a una dosis homogénea	Volúmenes pequeños como un punto están expuestos a una dosis alta mientras que los grandes volúmenes están expuestos a una dosis baja
Dosis	La dosis por fracción en la médula espinal es 1.8-2 Gy	La dosis por fracción en la médula espinal es > 5 Gy
Movimiento	Pequeños movimientos no afectan a la dosimetría	Pequeños movimientos pueden desviar la distribución de dosis a la médula espinal
Radiobiología	Utiliza el modelo lineal cuadrático	El modelo lineal cuadrático no predice ciertamente el daño en el rango de dosis ablativas

b) Elección de SBRT / SABR como tratamiento: Indicaciones. Selección de pacientes. Pruebas de diagnóstico y extensión necesarias

La SBRT/SABR puede utilizarse en distintos **tipos de lesiones**:

- Lesiones primarias medulares
- Lesiones metastásicas vertebrales o medulares
- Reirradiaciones

La SBRT/SABR tiene **ventajas** respecto a la radioterapia convencional ([Guckenberger, M, 2011](#)):

- Control del dolor (85-100%) y control tumoral local (90%) más duraderos. El control tumoral radiológico depende de la histología: mama (100%), pulmón (100%), riñón (87%) y melanoma (75%) ([Gerszten PC, 2007](#)).
- Alivio del dolor más rápido (semanas y ocasionalmente en días)
- Indicada especialmente en histologías radorresistentes
- Más cómoda para el paciente
- Mejora potencial de la supervivencia global al controlar la enfermedad oligometastásica

La **selección de pacientes** respecto a su esperanza de vida es diferente según los centros. Algunos seleccionan pacientes exclusivamente con buena esperanza de vida, otros excluyen a los pacientes con muy mala esperanza de vida y para otros esto no es relevante ([Guckenberger, M, 2011](#)). Los pacientes deben ser capaces de tenderse en el sistema de inmovilización durante un período de tiempo prolongado.

Se ha publicado recientemente un Recursive Partitioning Analysis (RPA) en supervivencia específica para SBRT/SABR ([Chao ST, 2011](#))

- Clase I: más de 30 meses del diagnóstico inicial (TPD) y KPS > 70 (Supervivencia global de 21.1 meses)
- Clase II: TPD > 30 meses y KPS < 70 o TPD < 30 meses y edad < 70 años (Supervivencia global de 8.7 meses)
- Clase III: TPD < 30 meses y edad > 70 años (Supervivencia global de 2.4 meses).

Lo cierto es que los pacientes con esperanza de vida más corta también pueden beneficiarse de la SBRT/SABR en el sentido de alivio más rápido del dolor por lo que debe tenerse en cuenta como opción.

Las **características de la lesión** metastásica incluyen ([Guckenberger, M, 2011](#)):

- La relación entre la lesión y cualquier órgano de riesgo que no sea la médula no influye.
- Tanto las lesiones líticas como las blásticas son subsidiarias a tratamiento
- Se pueden tratar todos los niveles vertebrales (cervicales, torácicas y lumbares)
- El volumen blanco debe limitarse a < de 3 vértebras
- Se recomienda una distancia entre la lesión y el espacio epidural de 5 mm ya que el 47-50% de los fallos locales después de la SBRT/SABR se producen en este espacio ([Chang EL, 2007](#); [Nguyen QN, 2010](#); [Nelson JW, 2009](#)).
- Si hay inestabilidad de la columna se prefiere realizar antes la estabilización quirúrgica. De acuerdo con la American Academy of Orthopaedic Surgeons ([AAO, 1985](#)), la inestabilidad se define como una respuesta anormal a las cargas aplicadas, que se caracteriza por el movimiento en el segmento más allá de las limitaciones normales. Puede ayudar a su valoración el Índice de Inestabilidad Espinal Neoplásica (SINS = Spine Instability Neoplastic Score) ([Fisher CG, 2010](#)) (Tabla)
- La compresión medular sintomática es una contraindicación y se debe descomprimir quirúrgicamente

Componente SINS	Descripción	Puntuación
Localización	Uniones (Occ-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S)	3
	Móvil (C3-6, L2-4)	2
	Semirrígido (T3-10)	1
	Rígido (S2-5)	0
Dolor	Sí	3
	Dolor ocasional no mecánico	1
	No	0
Lesión ósea	Lítica	2
	Mixta	1
	Blástica	0
Alineación	Subluxación /translación	4
	Deformación de novo	2
	Normal	0
Cuerpo Vertebral	>50% colapso	3
	<50% colapso	2
	Sin colapso con >50% del cuerpo vertebral afecto	1
	Ninguno de los anteriores	0
Afectación Posterolateral	Bilateral	3
	Unilateral	1
	No	0

Estable: 0-6

Potencialmente Inestable: 7-12

Inestable: 13-18

La **indicaciones** de la SBRT/SABRT son:

- Control del dolor debido a afectación específica de un cuerpo vertebral
- Primer tratamiento de una progresión radiológica del tumor que causa síntomas neurológicos progresivos
- Tratamiento adyuvante después de la cirugía abierta

Se pueden agrupar estas indicaciones en **4 grupos** (Sahgal A, 2009):

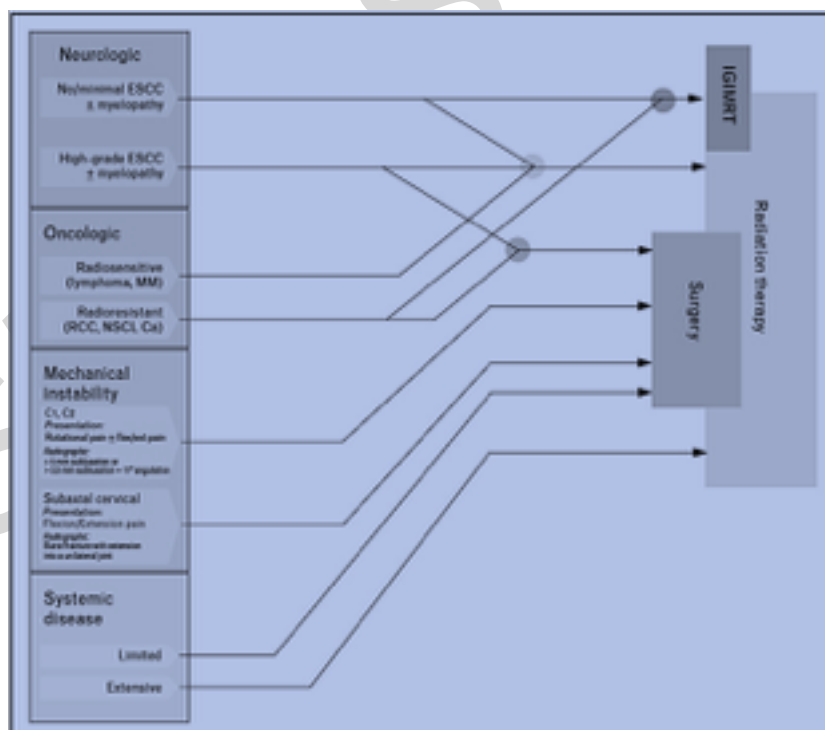
- 1) Pacientes no irradiados o tratamiento primario: lesiones espinales en pacientes con un volumen no irradiado. Conforme la experiencia sea mayor, la SBRT/SABR evolucionará a una primera línea en el tratamiento de las lesiones espinales, especialmente en los pacientes oligometastásicos. Además, las lesiones asintomáticas deben tratarse para evitar la irradiación adicional del sistema nervioso, la supresión de la médula ósea y permitir los tratamientos sistémicos posteriores (Sohn S, 2012). La SBRT/SABR de columna se puede utilizar para tratar a pacientes con déficit neurológicos progresivos cuando la intervención quirúrgica abierta se considera contraindicada (Gerszten, 2009).
- 2) Pacientes reirradiados: metástasis espinales en volúmenes previamente irradiados que ahora presentan enfermedad nueva, recurrente o progresiva (Gerszten, 2009).
- 3) Pacientes postoperatorios: pacientes intervenidos con o sin estabilización. Si queda un resto tumoral puede ser tratado con SBRT/SABR y evitar el repetir la cirugía y los posibles efectos secundarios derivados de ello. Se pueden evitar las corpectomías anteriores manejando la lesión posteriormente y eventual tratamiento de la lesión restante anterior con SBRT/SABR (Sohn S, 2012).
- 4) Pacientes mixtos: pacientes con asociación de situaciones de los casos anteriores

En la siguiente tabla se resumen las indicaciones para la cirugía abierta, la SBRT/SABR y la 3DCRT en pacientes con metástasis vertebrales (selección precisa de los pacientes)

Indicaciones para la cirugía de columna tradicional	Indicaciones para la SBRT/SABR vertebral	Indicaciones para la 3DCRT vertebral
---	--	--------------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> - Inestabilidad biomecánica de la columna vertebral - Compresión medular significativa - Deterioro neurológico agudo o progresivo - Diagnóstico incierto y necesidad de examen histológico - KPS > 70 y > 3 meses de supervivencia esperada 	<ul style="list-style-type: none"> - No inestabilidad biomecánica - No compresión apreciable de la médula - Mínimos déficits neurológicos - La certeza del diagnóstico - Enfermedad metastásica que implica < 2-3 niveles espinales contiguos - KPS > 70 y > 3 meses de supervivencia esperada - Histología radiorresistente - También: volúmenes pequeños únicos y dolor severo asociado al tumor 	<ul style="list-style-type: none"> - Participación espinal amplia (> 3 niveles) - Pobre performance status (KPS <70) - Enfoque paliativo (<3 meses de supervivencia esperada) - Déficits neurológicos estables - La certeza del diagnóstico
---	---	---

Se puede aplicar el siguiente algoritmo NOMS (Neurologic, Oncologic, Mechanical, Sistemic disease or comorbidity) para el manejo de las metastasis vertebrales



- **Metástasis con compresión medular en tumores radiorresistentes:** Cirugía + SBRT/SABR
- **Metástasis sin compresión medular en tumores radiorresistentes:** SBRT/ SABR

- **Metástasis en tumores sensibles:** 3DCRT

c) Protocolo Clínico

Actualmente, hay falta de uniformidad en la práctica clínica y no existe una aproximación establecida a la práctica de la SBRT/SABR. Hay variabilidad en:

- Técnicas de tratamiento
- Dosis
- Fraccionamiento
- Criterios de aceptación de la planificación
- Dosis en los órganos críticos

a. Requisitos para la planificación de SBRT/SABR

Adquisición de Imágenes: Los requisitos para la planificación de la SBRT han sido descritos en diversos informes, como el 101 de la AAPM ([Benedict SH, 2010](#)) y el del Grupo de Física Médica de la SBRT SG (en breve dispondremos de él). El objetivo fundamental será la adquisición de una serie de imágenes para el cálculo de la dosis en la situación más reproducible y parecida, a la que presentará el paciente durante el tratamiento. Por tanto, dado el elevado gradiente de dosis empleado en la SBRT/SABR, se requiere delimitación precisa de la anatomía del paciente y de una visualización clara de la localización del volumen blanco durante la administración del tratamiento.

En general, la TAC es la técnica de imagen principal para la planificación de la SBRT/SABR y constituye la base para la planificación de los cálculos. Sobre esta imagen, y a ser posible empleando el mismo sistema de inmovilización, se pueden fusionar imágenes de RMN o de PET/CT, teniendo en cuenta en éste último caso, las posibles incertidumbres por el co-registro y la resolución espacial, por lo que la PET/CT a día de hoy, aporta más información orientativa que resolutiva sobre los límites de la lesión a tratar. La TAC de simulación debe extenderse por lo menos 5-10 cm a nivel superior e inferior del área de tratamiento. En el caso de tratamientos no coplanares la longitud tendrá que ser mayor. Dentro de éstos límites, deberán estar incluidos todos los órganos en riesgo de manera que puedan ser considerados correctamente dentro de los cálculos de dosis/volumen. El tamaño de los cortes podrá oscilar entre los 1 y 3 mm en la mayoría de los casos.

Inmovilización: Cada centro podrá emplear el sistema de inmovilización más adecuado para la técnica de IGRT que emplee, siempre que se cumplan estas recomendaciones.

En el caso del tratamiento de la columna se recomienda utilizar:

- Máscaras termoplásticas de cabeza y cuello para las localizaciones cervicales y dorsales superiores (por encima de D6) y
- Sistemas de inmovilización corporal para lesiones torácicas inferiores y lumbares.

Definición de las estructuras (GTV, CTV, PTV, OAR, PRV):

Se deben seguir las recomendaciones del International Spine Radiosurgery Consortium (ISRC) ([Cox BW, 2012](#)):

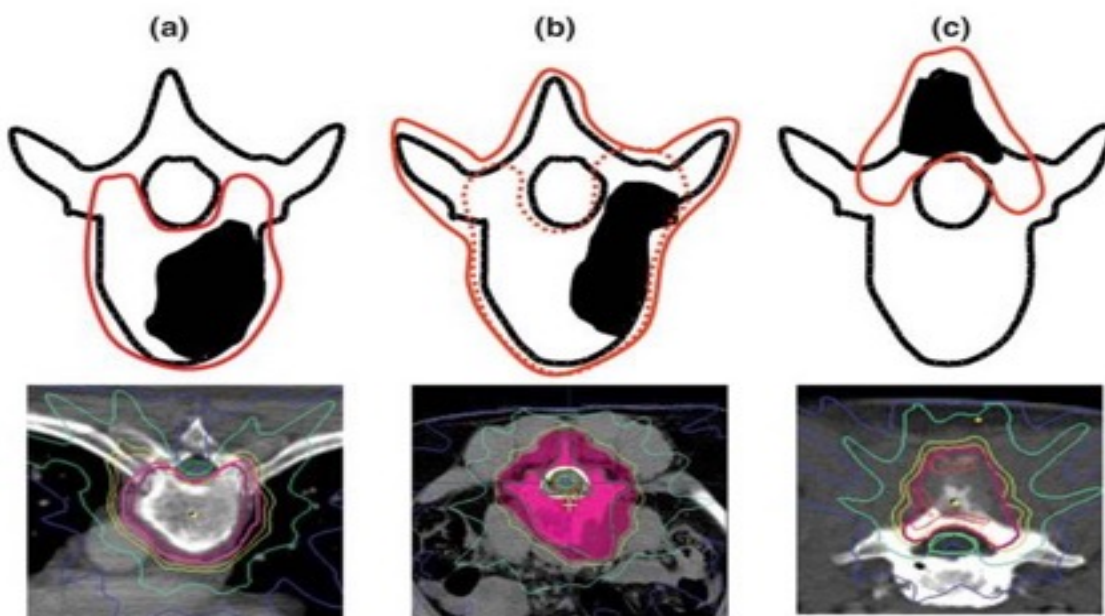
- el CTV vertebral debe incluir la medular anormal sospechosa de invasión microscópica.
- El CTV debe expandirse al hueso adyacente normal para considerar la extensión subclínica.
- No se recomienda una expansión del CTV epidural.
- Los CTV circunferenciales que engloben toda la médula deben evitarse.

Además se recomienda que:

- Se traten sólo las vértebras afectas sin incluir profilácticamente las vértebras superior e inferior porque la progresión a los cuerpos vertebrales adyacentes es rara.

Hay dos opciones para delimitar los volúmenes de tratamiento:

- o El volumen blanco se extiende a partes no afectas de la vértebra (CTV) y se añaden 2-3 mm de margen (PTV). (Ejemplos a, b y c)
- o Se pueden utilizar dos niveles de dosis: el volumen blanco de alta dosis se define como GTV con 3 mm de margen y el volumen blanco de baja dosis es la vértebra completa (CTV) y se añaden 2-3 mm de margen (PTV).



La médula espinal se debe delimitar en la RM y se extiende como mínimo a una vértebra superior e inferior al volumen de planificación (OAR). Se le añade un margen de 1-2 mm (PRV). Hay centros en los que se añaden 2 mm alrededor del canal medular. En la cauda equina se define el saco tecal como PRV.

Tolerancia de la médula espinal: La tolerancia de la médula no varía en función del segmento medular (cervical, torácico o lumbar).

Con RT convencional el riesgo de mielopatía es menos de un 1% para 54 Gy y menos de un 10% para 61 Gy ([Kirkpatrick JP, 2010](#)). La tolerancia de la médula ósea al hipofraccionamiento es más importante ([Rades D, 2005](#); [Rades D, 2005b](#)), es bastante más incierta y faltan suficientes datos a largo plazo ([Nikolajek, 2011](#)).

Es bien conocido que los esquemas de hipofraccionamiento de 8 Gy en sesión única y 4 Gy x 5 sesiones son seguros con un riesgo de mielitis de un 0%.

Adicionalmente, datos prospectivos sugieren que la médula espinal puede tolerar al menos 10 Gy en el 10% del volumen definido como la médula en el nivel del tratamiento y 6 mm por encima y debajo de esta región con aceptable riesgo de mielitis ([Ryu S, 2007](#)).

Los parámetros dosimétricos utilizados como umbral son: D_{max} , D_{10} , $D_{0,1cc}$ y D_{2cc}

14 Gy como D_{max} ([Yamada, 2008](#))

10 Gy al $D_{10\%}$ ([Ryu S, 2007](#))

8 Gy de dosis equivalente a no más de 1 cc ([Gibbs IC, 2009](#))

Una EQD_{2Gy} de 30-35 Gy para 1-5 sesiones ([Schultheiss TE, 1995](#)).

Para una sesión única un punto máximo de dosis de 10 Gy parece seguro ([Hall WA, 2011](#)).

La médula tiene capacidad de recuperarse de la radiación, por lo que puede ser reirradiada.

Dosis biológicamente equivalentes a (BED) de 80-100 Gy en la médula espinal, no han producido mielitis en 8 meses de seguimiento ([Brenner DJ, 2008](#); [Jones L, 2001](#); [Rades D, 2005](#)).

Aceptación de la planificación: La IMRT (fija o dinámica) puede reducir significativamente la incidencia y la gravedad de las complicaciones iatrogénicas mediante la mejor conformación de la radiación alrededor de los volúmenes blanco, con distribuciones de dosis más precisas usando modulación de la intensidad de irradiación con haces múltiples (Veldeman, 2008).

La cobertura del PTV se sacrifica hasta que las dosis limitantes de los OAR, especialmente la médula, se cumplan.

Verificación del tratamiento: Se realiza IGRT diaria previamente a cada sesión y se corrigen los errores de posicionamiento.

Serie	Descripción	Nº Casos	Sistema Tratamiento	Dosis	Complicaciones	Resultados	Nivel de Evidencia
Haley et al, 2011	Estudio retrospectivo con controles apareados	22 parejas	Cyberknife	16 (14-20)	1 G II náuseas, vómitos	No diferencias con 3DRT	Bajo
Gerszten et al, 2010	Cohorte prospectiva	136	Synergy LINAC	16 (12-20)	No	Segura y precisa	Bajo
Choi et al, 2010	Estudio retrospectivo	42	Cyberknife	20 (10-30)	1 G IV neurotoxicidad	87/81% a los 6/12 meses	Bajo
Ryu et al, 2010	Cohorte prospectiva	62	Novalis	16 (12-20)	Mucositis esofágica G I	80% respuestas	Bajo
Gerszten et al, 2009	Serie de casos	11	Cyberknife	19 (16-22.5)	No	100% de control tumoral	Muy bajo
Sheehan et al, 2009	Estudio retrospectivo	40	Tomoterapia	17.3(10-24)	73% de kifosis segmentaria	82% de control tumoral	Bajo
Gagnon et al, 2009	Cohorte prospectiva	151	Cyberknife	26.4 (no RT previa 21.05 (RT previa) En 3 fracciones	1 herida abierta 2 fracturas vertebrales	Mejoría significativa del dolor (97%)	Bajo
Gibbs et al, 2009	Serie de Casos	919	Cyberknife	12.5-25	3 mielopatías tardías	No disponible	Muy bajo
Tsai et al, 2009	Serie de Casos	69	Cyberknife	15.5(10-30)	50% cansancio, 27% náuseas, 16% vómitos 11% esofagitis 3% diarrea 5% dolor al tragar 1% anemia 2% trombocitopenia 4% neutropenia	96.8% de control local	Muy bajo
Levine et al, 2009	Ensayo clínico	10	Cyberknife	30(20-36) en 3 fracciones	No	9/10 estables	Muy bajo
Sahgal et al, 2009	Estudio retrospectivo	39	Cyberknife	24(7-40) en 3 fracciones	3 G I/II náusea, 1 estreñimiento, 3 aumentos transitorios del dolor	85% en 1 año	Bajo
Nelson et al, 2009	Cohorte prospectiva	32	LINAC	18(14-30)	7 G I náuseas	Todos excepto 4 se controlaron	Muy bajo
Wowra et al, 2008	Serie de casos prospectiva	102	Cyberknife	19.4(15-24)	1 hemorragia 1 inestabilidad espinal	98% de control local	Bajo
Ryu et al, 2008	Serie de Casos	49	Novalis	10-16	No	84% de control del dolor	Muy Bajo
Gagnon et al, 2007	Parejas	18 parejas	Cyberknife	21-28 en 3-5 fracciones	1 G II náusea, 2 GI cansancio, 2 G I/II disfagia, 1 G II debilidad de miembros inferiores	No diferencias con 3DCRT en control del dolor	Bajo

Gibbs et al, 2007	Cohorte prospectiva	74	Cyberknife	16-25 en 1-5 fracciones	3 mielopatía	84% en mejoría de síntomas	Bajo
Teh et al, 2007	Estudio retrospectivo	80	Novalis	6-12 en 3-5 fracciones	No disponible	Alivio del dolor bueno, buen control local	Muy bajo
Gerszten et al, 2007	Cohorte prospectiva	393	Cyberknife	20(12.5-25)	No	86% mejoría del dolor, 88-90% control local	Bajo
Ryu et al, 2007	Cohorte prospectiva	177	Novalis	8-18	1 mielopatía	No disponible	Bajo

Administración del tratamiento y seguimiento del paciente durante el mismo

b. Selección de los fraccionamientos y temporalidad

Hay gran variación en las dosis y fraccionamientos ([Guckenberger M, 2011](#)):

- Dosis únicas de 16-24 Gy
- Fraccionamiento de 2-10 sesiones con dosis de 20-48.5 Gy (8 Gy x 3; 6 Gy x 5; 4 Gy x 5; 9 Gy x 3).

La dosis de radiación prescrita depende la histología del tumor, la tolerancia de la médula, radiación previa de los tejidos sanos... No existe un esquema de fraccionamiento o dosis firmemente establecido en los tumores metastásicos ([Gerszten, 2009](#); [Sohn S, 2012](#)). En el caso de reirradiaciones la dosis media es de 20 Gy en 1-5 fracciones ([Sohn S, 2012](#)).

La mayoría de los centros prescriben al D90% y no aplican la ICRU 83 (específica para IMRT) en la que se prescribe al D50%.

Una estrategia para manejar la enfermedad epidural puede ser fraccionar:

- Dosis única para lesiones con una distancia clara entre el tumor y la médula
- Fraccionamiento cuando esta distancia no se cumple.

A continuación se presentan algunas de las distintas series con SBRT/SABR vertebral (más de 10 pacientes con metástasis de columna y menos de 5 sesiones, publicadas en inglés). Treinta y un estudios cumplieron los criterios de inclusión del estudio (no se presentan todos): 21 CyberKife, 7 Novalis, 1 Linac, 1 Elekta Synergy, 1 Tomoterapia.

c. Efectos agudos secundarios y su valoración.

Generalmente, son autolimitados y moderados.

Las toxicidades limitadas y menores son:

- Esofagitis
- Disfagia
- Diarrea
- Parestesias
- Laringitis
- Radiculitis transitoria

Las toxicidades graves pueden ser ([Gómez, 2009](#)):

- Necrosis esofágica
- Estenosis bronquial
- Fractura vertebral (38%): Especialmente cuando al menos un 20% del cuerpo vertebral está afecto, lesiones entre T10 y sacro y cuando la lesión es lítica ([Rose](#)

PS, 2009; Laufer I, xxxx). El uso de fracciones altas únicas produce un aumento significativo de lesiones nuevas o progresivas (39%) (Rose PS, 2009). Hay causas asociadas para producir estas fracturas vertebrales como la edad, el sexo, el tamaño corporal, el calcio, el ejercicio, fármacos, cafeína y alcohol, densidad ósea y enfermedades metabólicas. Antes de la SBRT/SABR vertebral se recomienda una densitometría ósea en las mujeres de más de 65 años con factores clínicos que puedan contribuir a la baja densidad ósea (Rodríguez Ruíz ME, 2012).

- Daño medular inducido

El estudio de la RTOG 0631 recomienda las siguientes limitaciones de dosis para distintos órganos de riesgo (dosis única):

Organos en Serie	Volumen	Dosis Máxima	Efecto
Médula	0.035 cc 0.35 cc <1.2 cc (fraccionada)	14 Gy 10 Gy 7 Gy	Mielitis
Cola de Caballo	0.035 cc < 5 cc	16 Gy 14 Gy	Neuritis
Plexo Sacro	0.035 cc <5 cc	18 Gy 14.4 Gy	Neuropatía
Esófago*	0.035 cc <5 cc	16 Gy 11.9	Estenosis/fístula
Plexo braquial	0.035 cc <3 cc	17.5 Gy 14 Gy	Neuropatía
Corazón	0.035 cc <15 cc	22 Gy 16 Gy	Pericarditis
Grandes vasos*	0.035 cc <10 cc	37 Gy 31 Gy	Aneurisma
Traquea/laringe	0.035 cc <4 cc	20.2 Gy 10.5 Gy	Estenosis/fístula
Piel	0.035 cc <10 cc	26 Gy 23 Gy	Ulceración
Estómago	0.035 cc <10 cc	16 Gy 11.2 Gy	Ulceración/fístula
Duodeno*	0.035 cc <5 cc	16 Gy 11.2 Gy	Ulceración
Yeyuno/Ileon*	0.035 cc <5 cc	15.4 Gy 11.9 Gy	Estenosis/obstrucción
Colon*	0.035 cc <20 cc	18.4 Gy 14.3 Gy	Colitis/fístula
Recto*	0.035 cc <20 cc	18.4 Gy 14.3 Gy	Proctitis/fístula
Hilio renal	<2/3 volumen	10.6 Gy	HTA maligna
Organos en Paralelo			
Pulmón	1000 cc	7.4 Gy	Neumonitis
Corteza renal	200 cc	8.4 Gy	Función renal

*Evitar irradiación circunferencial

d. Seguimiento

Los pacientes acudirán ambulatoriamente cada 3 meses a revisión.

El control local del tumor se define como la reducción tumoral o la no progresión tumoral en las imágenes siendo la RM la técnica de imagen de elección. Algunos centros utilizan PET-FDG para la evaluación del control local del tumor.

El dolor se evalúa utilizando la Escala Visual Analógica (EVA) ([Guckenberger M, 2011](#)).

e. Ventajas y Limitaciones de la SBRT/SABR

Hay varias **ventajas** teóricas al utilizar la SBRT en tumores espinales:

- 1) Tratamiento precoz de estas lesiones antes de que el paciente esté sintomático
- 2) La SBRT conformada evita la necesidad de irradiar segmentos largos de la médula espinal
- 3) Puede obviar la necesidad de cirugías espinales extensas para descompresión y fijación
- 4) Evita la necesidad de irradiar segmentos largos de la médula lo que se sabe que tiene efectos deletéreos en la reserva de la médula ósea en estos pacientes.
- 5) Facilita la continuación de la quimioterapia en estos pacientes.
- 6) Mejora el control local
- 7) El tratamiento se completa en uno o pocos días más que durante varias semanas
- 8) Al asociar radiosensibilizantes al hipofraccionamiento se puede aumentar más el control tumoral y, subsiguientemente, la supervivencia.
- 9) Ventaja radiobiológica en ciertos tumores como los sarcomas, los melanomas y las metástasis renales
- 10) La respuesta clínica como la mejoría del dolor o la mejoría del déficit neurológico pueden también ser más rápidas.
- 11) Es mínimamente invasiva y puede ser administrada de un modo ambulatorio.

Las **limitaciones** de la SBRT/SABR son:

- 1) La SBRT en metástasis vertebral tiene varias limitaciones. En primer lugar, la calidad de la literatura sobre SBRT espinal es pobre, no hay ningún estudio controlado que se haya llevado a cabo.
- 2) En segundo lugar, es más caro que la RT convencional, de acuerdo con el sistema Medicare de EE.UU el costo de la RT es de aproximadamente el 80% menos del de la SBRT ([Sohn, 2012](#)).

f. Futuro

La SBRT espinal permanece en su infancia.

La SBRT espinal debería también tener un papel en el tratamiento de algunas lesiones espinales benignas, aunque este papel no está bien definido y hacen falta más estudios clínicos y preclínicos.

Actualmente, la RTOG está realizando un ensayo fase II/III que está reclutando pacientes (RTOG 0631); aunque los resultados de este ensayo no estarán disponibles hasta un futuro a medio plazo. El estudio compara 8 Gy en sesión única con radioterapia convencional frente a 16 Gy en sesión única con SBRT/SABR.

PROPUESTA:

Sesión Única: 16 Gy a GTV (lesión) + CTV (partes adyacentes de la vértebra) + 2mm

Fraccionada a días alternos: 5 s x 4 Gy a CTV + 2 mm con Simultaneous Integrated boost (SIB) a 6 Gy en GTV

BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Orthopaedic Surgeon : A glossary on spinal terminology. Chicago 1985.

Barnett GH, Linskey ME, Adler JR et al. Stereotactic radiosurgery-an organized neurosurgery-sanctioned definition. *Journal of Neurosurgery* 2007, 106(1): 1-5.

Bartels RH, van der Linden YM, van der Graaf WT. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin*. 2008, 58 (4): 245-259.

Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galin JM, Hinson W, Kavanagh B, Keall P, Loelock M, Meeks S, Papiez L, Purdie T, Sadagopan R, Schell MC, Salter B, Schlesinger DJ, Shiu AS, Solberg T, Song DY, Stieber V, Timmerman R, Tomé WA, Verellen D, Wang L, Yin FF. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37(8): 4078-4101.

Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Seminars in Radiation Oncology* 2008, 18(4): 234-239.

Bone Pain Trial Working Party: 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction Schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol*, 1999, 52: 111-121.

Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, Weinberg JS, Brown BW, Wang XS, Woo Sy, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 2007, 7(2): 251-160.

Chao ST, Koyfman SA, Woody N, Angelov L, Soeder SL, Reddy CA, Rybicki LA, Djemil T, Suh JH. Recursive Partitioning Analysis Index is Predictive for Overall Survival in Patients Undergoing Spine Stereotactic Body Radiation for Spinal Metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012, 82(5): 1738-43.

Choi CY, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, Jackson PS, Minn AY et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in closer proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 78: 499-506.

Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative Radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007, 25(11): 1423-1436.

Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, Sheehan J, Gerszten PC, Chang E, Gibbs I, Soltys S, Sahgal A, Deasy J, Flickinger J, Quader M, Mindea S, Yamada Y. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e597-605. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.009. Epub 2012 May 19.

Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, Harrop JS, Fehlings MG, Boriani S, Chou D, Schmidt MH, Polly DW, Biagini R, Burch S, Dekutoski MB, Ganju A, Gerszten PC, Gokaslan ZL, Groff MW, Liebsch NJ, Mendel E, Okuno SH, Patel S, Rhines LD, Rose PS, Sciubba DM, Sundaresan N, Tomita K, Varga PP, Vialle LR, Vrionis FD, Yamada Y, Fourney DR. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Oct 15;35(22):E1221-9.

Gagnon GJ, Henderson FC, Gehan EA, et al. Cyberknife radiosurgery for breast cancer spine metastases: a matched-pair analysis. *Cancer* 2007; 110: 1796-802.

Gagnon GJ, Nasr NM, Liao JJ, et al. Treatment of spinal tumors using cyberknife fractionated stereotactic radiosurgery: pain and quality-of-life assessment after treatment in 200 patients. *Neurosurgery* 2009; 64: 297-306; discussion 306-7.

Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A, Howard GC, Rodger A. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiotherapy and oncology. Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1997, 45(2): 109-116.

Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007, 32: 193-199.

Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and Radiosurgery for metastatic spine disease. *Spine*, 2009, 34(22S): 78-92.

Gerszten PC, Monaco EA 3rd. Complete percutaneous treatment of vertebral body tumors causing spinal canal compromise using a transpedicular cavitation, cement augmentation, and radiosurgical technique. *Neurosurg Focus* 2009, 27: E9.

Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu MR, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol* 2007; 82: 185-90.

Gibbs IC, Patil C, gerszten PC, Adler JR, Burton SA. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009, 64(2 suppl): A67-72.

Gómez DR, Hunt MA, Jackson A, O'Meara WP, Bukanova EN, Zelefsky MJ, Yamada Y, Rosenzweig KE. Low rate of therapeutic toxicity in palliative paraspinal single-fraction stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol* 2009, 93: 414-8.

Guckenberger M, Sweeney R, Flickinger JC, Gerszten PC, Kersh R, Sheehan J, Sahgal A. Clinical practice of image-guided spine radiosurgery-results from an international research consortium. *Radiation Oncology* 2011, 6: 172.

Haley ML, gerszten PC, Heron DE, Chang YF, Atteberry DS, Burton SA: Efficacy and cost-effectiveness analysis of external beam and stereotactic body radiation therapy in the treatment of spine metastases: a matched-pair analysis. *J Neurosurg Spine* 2011, 14: 537-542.

Hall WA, Stapleford LJ, Hadjipanayis CG, Curran WJ, Croker I, Shu HG. Stereotactic Body Radiosurgery for Spinal Metastatic Disease: An Evidence-Based Review. *International Journal of Surgical Oncology* 2011.

Helissey C, Levy A, Jacob J, Dutertre G, Tardo-Dino PE, Bauduceau O, Vedrine L, Chargari C. External Beam Radiotherapy in the Management of Spinal Metastases: Review of Current Strategies and Perspectives for Highly Conformal Irradiation Modalities. 2011.

Jones L, Hoban P, Metcalfe P. The use of the linear quadratic model in radiotherapy: a review. *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine* 2001, 24(3): 132-146.

Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ and Schultheiss E. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010, 76 (3): 42-49.

Laufer I, Rose P, Lis E, bilsky MH, Yamada Y. An analysis of risk factors for vertebral body fracture following high-dose single-fraction image guided intensity modulated radiotherapy (IG IMRT) of spine metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72(1): S52.

Levine AM, Coleman C, Horasek S. Stereotactic radiosurgery for the treatment of primary sarcomas and sarcoma metastases of the spine. *Neurosurgery* 2009, 64: A54-A59.

Lu C, Stomper PC, Drislane FW, et al. Suspected spinal cord compression in breast cancer patients: a multidisciplinary risk assessment. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 121-31.

Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn , Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology biology physics* 2011, 79(4): 965-976.

Nelson JW, Yoo DS, Sampson JH, Isaacs RE, Larrier NA, Marks LB, Yin FF, Wu QJ, Wang Z, Kirkpatrick JP. Stereotactic body radiotherapy for lesions of the spine and paraspinal regions. *International journal of radiation oncology biology physics* 2009, 73(5): 1369-1375.

Nguyen QN, Shiu AS, Rhines LD, Wang H, Allen PK, Wang XS, Chang EL. Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. *International journal of radiation oncology biology physics* 2010, 76(4): 1185-1192.

Nikolajek K, Markus Kufeld, Alexander Muacevic, Wowra B, Niyazi M and Ganswindt U. Spinal radiosurgery-efficacy and safety after prior conventional radiotherapy. *Radiat Oncol* 2011, 6: 173.

Pan H, Simpson DR, Mell LK, Mundt AJ, Lawson JD. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States. *Cancer* 2011, 117(19): 4566-72.

Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1986, 6(4): 247-255.

Rades D, Stalpers JA, Veninga T et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23 (15): 3366-3375.

Rades D, Stalpers JA, Hulshof CC, Zschenker O, Alberti W, Koning CCE. Effectiveness and toxicity of single-fraction radiotherapy with 1 x 8 Gy for metastatic spinal cord compression. *Radiotherapy and Oncology* 2005, 75 (1): 70-73.

Rades D, Stalpers JA, Veninga T, Hoskin PJ. Spinal reirradiation after short-course RT for metastatic spinal cord compression. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005, 63(3): 872-875.

Rodríguez Ruíz ME, San Miguel I, Gil-Bazo I, Pérez-Gracia JL, Arbea L, Moreno-Jiménez M, Aristu J. Pathological vertebral fracture after stereotactic body radiation therapy for lung metastases. Case report and literature review. *Radiation and Oncology* 2012, 7: 50.

Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Sminth JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group. TROG 96.05). *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005, 75(1): 54-63.

Rose PS, Laufer I, Boland PJ, Hanover A, Bilsky MH, Yamada J, Lis E: Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases. *J Clin Oncol* 2009, 27(30): 5075-5079.

Ryu S, Jin Y, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, Rosenblum M, Kim JH. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 2007, 109 (3): 628-636.

Ryu S, Jin R, Jin JY, et al. Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 292-8.

Ryu S, Rock J, Jain R, Lu M, Anderson J, Jin JY, et al. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression. *Cancer* 2010, 116: 2250-2257.

Sahgal A, Ames C, Chou D, Ma I, Huang K, Xu W, et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 74 723-731.

Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31(5): 1093-1112.

Sheehan JP, Shaffrey CI, Schlesinger D, Williams BJ, Arlet V, Lerner J. Radiosurgery in the treatment of spinal metastases: tumor control, survival, and quality of life after helical tomotherapy. *Neurosurgery* 2009, 65: 102-1061; discussion 1061-1062.

Sohn S, Chung CK. The role of stereotactic radiosurgery in metastasis to the spine. *J Korean Neurosurg Soc* 2012, 51: 1-7.

Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1999, 52(2): 101-109.

Teh BS, Paulino AC, Lu HH, Chiu JK, Richardson S, Chiang S, et al. Versatility of the Novalis system to deliver image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT) for various anatomical sites. *Technol Cancer Res Treat* 2007, 6: 347-354.

Tsai JT, Lin JW, Chiu WT, Chu WC. Assessment of image-guided Cyberknife radiosurgery for metastatic spine tumors. *J Neurooncol*, 2009 94 (1): 119-127.

Tong d, Gillick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases: final results fo the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, 1982, 50: 893-899.

Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. 2008, *Lancet Oncol* 9 (4): 367-375.

Wowra B, Zausinger S, Drexler C, Kufeld M, Muacevic a, Staehler M, et al. Cyberknife radiosurgery for malignant spinal tumors: characterization of well-suited patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008, 33: 2929-2934.

Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 484-90.

2. Irradiación de metástasis ganglionares (SBRT-SG 04)

PROTOCOLO CLINICO CONSENSUADO SOBRE LA SBRT/SABR EN LAS METÁSTASIS GANGLIONARES

a) Introducción. Definición de SBR / SABRT para esta patología.

Una de las vías fundamentales de diseminación tumoral es la linfática o ganglionar (además de la hematológica directa y la diseminación locorregional). La aparición de este tipo de metástasis tiene un impacto importante en la evolución de la enfermedad, así como en el pronóstico y el tipo de tratamiento que recibirán los pacientes afectados. Dependiendo de la localización anatómica y el origen del tumor, las vías de metástasis ganglionar, o estadios N, varían sustancialmente entre los distintos tumores⁷⁰.

Si bien el tratamiento clásico de las metástasis ganglionares ha sido la cirugía, en los últimos años han ido aumentando el número de estudios que muestran la utilidad de la SBRT para el tratamiento de este tipo de patología, especialmente en la situación oncológica de oligometástasis u oligorrecurrencia, si bien hasta la fecha, desconocemos la existencia de estudios que comparen la cirugía con la SBRT en este aspecto.

La teoría de las oligometástasis propone una etapa de la enfermedad, que está en un punto intermedio entre ausente y ampliamente metastásico, que podría ser curada si son erradicadas el limitado número de metástasis presentadas. Un paso más allá es la propuesta de Niiibe sobre la oligorrecurrencia, cuando además de existir un número limitado de metástasis (menor o igual a 5), el primario se encuentra controlado y las metástasis pueden ser abordadas mediante cirugía o radioterapia⁷¹. En esta línea, la hipótesis de Norton-Simon sugiere que la carga sistémica de las células tumorales aumenta de un nivel inicialmente bajo, no detectable, a través de una fase de crecimiento exponencial, a un "plateau" letal⁷². Una intervención local, como la SBRT, podría ayudar a reducir la

carga sistémica de la enfermedad de una manera que podría ayudar a prevenir o retrasar la condición de la carga tumoral letal.

Además, la SBRT está siendo explorada en el concepto más amplio de la inmunomodulación, por el que se hace un esfuerzo para aprovechar la respuesta sistémica anti-tumoral inmune generada en ciertas condiciones de muerte tumoral radio-inducida con altas dosis por fracción⁷³.

Según la literatura actual, podríamos definir la SBRT para las metástasis ganglionares como un tratamiento ablativo con radioterapia, administrado en un número de fracciones de entre 1 y 6 (si bien existe también amplia experiencia con esquemas de hasta 10 fracciones) con dosis por fracción superiores o iguales a 8 Gy (dosis menores en el caso de mayor número de fracciones). Este concepto de hipofraccionamiento se aplica para obtener la ventaja radiobiológica de las altas dosis por fracción (>6-8Gy), umbral en el que las curvas de muerte celular no pueden ser explicadas por el modelo lineal cuadrático y entran en marcha mecanismos de daño endotelial al estroma tumoral.

Por tanto, la indicación fundamental de la SBRT será la del abordaje de la enfermedad oligometastática (idealmente Oligorrecurrente), pero dadas las características de la técnica, con alta conformación y alta precisión, también puede tener un papel importante en situaciones de reirradiación tanto con intención curativa como paliativa, en pacientes seleccionados⁷⁴.

b) Elección de SBRT / SABR como tratamiento: Indicaciones. Selección de pacientes. Pruebas de diagnóstico y extensión necesarias

Los criterios de selección para la SBRT como tratamiento de metástasis ganglionares, según la literatura actual⁷⁵, serían:

- Paciente oligometastático (idealmente, oligorrecurrente o en su defecto, con posibilidad de tratamiento/control del primario).
- Índice de Karnofsky mayor o igual al 70%, ECOG menor o igual a 2.
- Expectativa de vida mayor a 3 meses.
- Tamaño de la metástasis menor de 5cm en el mayor de sus ejes, según técnicas de imagen.
- Paciente mayor de 18 años de edad (posibilidad de un subgrupo pediátrico).

La situación de oligometástasis/oligorreurrencia, habrá sido determinada mediante las distintas técnicas de imagen establecidas para cada uno de los tumores primarios.

En los casos de intención paliativa, fuera de la situación de oligometástasis/oligorreurrencia, se planteará en el contexto de una reirradiación o cuando no exista otra posibilidad de abordaje para la enfermedad y/o esta provoque sintomatología.

A continuación, se describirán las distintas indicaciones especiales en función de la enfermedad primaria:

- Cáncer de próstata

Dentro de los patrones de diseminación del cáncer de próstata, destaca la afectación ósea y la linfática. En esta línea existen múltiples estudios que muestran el beneficio de administrar SBRT para el control local de este tipo de metástasis y para diferir el inicio del tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica^{76 77 78 79 80 81}.

Las metástasis ganglionares se producen en aproximadamente del 9 al 16% de los pacientes con cáncer de próstata. Estas metástasis implican más comúnmente las cadenas la ílica interna, ílica externa, o las obturadoras. En pacientes con tumores unilaterales, las metástasis ganglionares tienden a ser ipsilaterales, si bien esta situación, no suele ser siempre determinada a no ser que se disponga de la pieza de prostatectomía. La evolución de la esta afectación ganglionar, será generalmente hacia las cadenas paraaorticas.

Cabe destacar, en este tipo de patología, el empleo de diversas técnicas de imagen para el estadiaje de la enfermedad. Si bien no podemos definir una técnica que sea el "gold standard" para esta situación, los trabajos actuales emplean la RMN de cuerpo entero (asociada a la difusión) y sobre todo el PET con colina (tanto con carbono como con flúor) como base del estadiaje de la enfermedad, tanto para la indicación del tratamiento, como para la delimitación de los volúmenes blanco (GTV).

- Cáncer Colorrectal

A diferencia de la mayoría de los otros cánceres, el carcinoma colorrectal a menudo presenta

una metástasis solitaria o oligometástasis, que con más frecuencia se encuentra en el hígado, si bien también pueden aparecer a nivel pulmonar o ganglionar. Esto ha hecho que exista una gran experiencia en el rescate quirúrgico en este tipo de pacientes, relegándose la radioterapia a los pacientes que bien no toleran o bien no quieren someterse a procedimientos más invasivos, o cuando la localización de la metástasis es en un área en la que los procedimientos invasivos se derivarían en la morbilidad inaceptable. Sin embargo, no existe una norma clara para esta indicación.

Los distintos trabajos al respecto, parten de un estadiaje del paciente con PET/ CT con FDG además del resto de pruebas estándar para esta patología^{82 83 84}.

- Cáncer Gástrico

La presencia de metástasis en ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos más importantes tras la resección de un cáncer de estómago, si bien la extensión de esta disección durante la cirugía sigue siendo motivo de controversia. Series quirúrgicas como la de Nashimoto et al.⁸⁵ Detectaron metástasis paraaórticas en un 25% de los pacientes que habían sido sometidos a linfadenectomía extensa, y que la tasa de supervivencia a 5 años de estos pacientes fue de 23,1%, si bien tras series muestran cifras aún menores^{86 87}. La recidiva peritoneal se considera que es el tipo de recurrencia más común después de la cirugía del cáncer gástrico, seguido de la hematógena, local y regional. Cuando esta recaída aparece después de la cirugía radical en el cáncer gástrico, no se ha establecido un tratamiento estándar, dado que suelen aparecer como una siembra peritoneal o una metástasis linfática extensa. Esto hace que los trabajos sobre rescates a este nivel, sean escasos⁸⁸. El estadiaje general de este tipo de pacientes comprende el empleo de la TAC y cada vez es más frecuente el empleo del PET/CT con FDG para detectar las recaídas⁸⁹.

- Cáncer de Cérvix y Endometrio

Los carcinomas de útero son los cánceres ginecológicos más comunes y tienen un pronóstico relativamente bueno comparado con otras neoplasias. Sin embargo, el pronóstico después de la recurrencia es pobre^{90 91 92}, y se estima que hasta un 30% de estas pacientes pueden presentar una recaída bien local o a distancia^{93 94 95 96}. Si bien las metástasis para-aórticas aisladas son raras, su pronóstico es infausto. Series como la Grigsby et al.⁹⁷ muestran un 0% de supervivencia a 2 años en esta situación, pese al uso de radioterapia convencional como de rescate, no ofreciendo las series quirúrgicas unos mejores resultados. Las opciones de tratamiento sistémico también son escasas y limitadas. Dentro del estudio de estas pacientes, cabe destacar el papel del PET/CT con FDG, junto con las técnicas de RMN de difusión y la TAC⁹⁸.

- Otros orígenes

Existen diversos estudio que comprenden dentro de los mismos, tratamientos de metástasis ganglionares de distintos orígenes, si bien, pocos trabajos hablan sobre la escalada de dosis en función de la histología, más bien se establece el límite en la tolerancia de los órganos de riesgo^{99 100 101 102}.

Por tanto, el estadiaje de los pacientes con metástasis ganglionares deberá comprender:

- Analítica completa, con serie hematológica, bioquímica con perfil hepático y marcadores para cada uno de los primarios.
- TAC abdominal y/o RMN (especialmente en el pelvis)
- RO , sobretodo en los casos de cáncer de próstata.
- Estudios de RMN de cuerpo entero (+/- difusión) para cáncer de próstata *en función del centro*.
- PET/CT con FDG (Colina en el caso de la próstata)

c) Protocolo Clínico

a. Requisitos para la planificación de SBRT / SABR

Los requisitos para la planificación de la SBRT en estas localizaciones han sido descritos en diversos informes, como el 101 de la AAPM¹⁰³ y el del Grupo de Física Médica de la SBRT SG ([en breve dispondremos de él y creo que es el que deberíamos seguir](#)). El objetivo fundamental será la adquisición de una serie de imágenes para el cálculo de la dosis en la situación más reproducible y parecida, a la que presentará el paciente durante el tratamiento. Por tanto, dado el elevado gradiente de dosis empleado en la SBRT, se requiere delimitación precisa de la anatomía del paciente y de una visualización clara de la localización del volumen blanco durante la

administración del tratamiento. En general, la TAC es la técnica de imagen principal para la planificación de la SBRT y constituye la base para la planificación de los cálculos. Sobre esta imagen, y a ser posible empleando el mismo sistema de inmovilización, se pueden fusionar imágenes de RMN o de PET/CT, teniendo en cuenta en éste último caso, las posibles incertidumbres por el co-registro y la resolución espacial, por lo que la PET/CT a día de hoy, aporta más información orientativa que resolutive sobre los límites de la lesión a tratar.

La TAC de simulación debe extenderse por lo menos 5-10 cm a nivel superior e inferior del área de tratamiento. En el caso de tratamientos no coplanares la longitud tendrá que ser mayor. Dentro de éstos límites, deberán estar incluidos todos los órganos en riesgo de manera que puedan ser considerados correctamente dentro de los cálculos de dosis/volumen. El tamaño de los cortes podrá oscilar entre los 1 y 3mm en la mayoría de los casos.

Inmovilización: El grado de inmovilización requerido para SBRT está relacionado con el sistema de imagen empleado para la verificación del tratamiento. Incluso los actuales sistemas guiados por imagen de tomografía de haz cónico integrado en el acelerador, reducen pero no eliminan la necesidad de inmovilización adecuada. En la tabla IV del informe 101 de la AAPM se resumen las estrategias históricas de inmovilización y los errores de localización asociados.

Table IV. Achievable accuracies reported in the literature categorized by body site and immobilization/positioning device.

Author, year	Site	Immobilization/positioning	Reported accuracy
Wood frame/isocentric coordinates			
Lee, 1990 ²	Abdomen	on lines to skin marks	3.7 mm Lat, 3.7 mm Long
Hamilton, 1990 ²	Spine	Screw fixation of opticon goniometer to box	2 mm
Frame/radiograph fiducial markers with real-time imaging and tracking			
Mogley, 1997 ²	Spine	Body cast with stereotactic coordinates	1.0 mm radial
Leib, 1998 ²	Spine	Body cast with stereotactic coordinates	<1.0 mm mean vector
Yonck, 2002 ²	Spine	Custom stereotactic frame and in-room CT guidance	1.5 mm system accuracy, 2-3 mm positioning accuracy
MRI Bodyfix with stereotactic frame/fluoro/CT on table with 6D robotic couch			
Cheng, 2002 ²	Spine	with 6D robotic couch	1 mm system accuracy
Tokuyasu, 1997 ²	Liver	Brace position jaw and arm straps	3 mm
Nakagawa, 2000 ²	Thoracic	MFCT on frame	Not reported
Wahl, 2000 ²	Long, liver	Elekta TM body frame	3.5 mm lat, 3.5 mm long Body anatomy translation: 0.4, 0.1, 1.0 mm (mean 0.7, 0.2, 0.5) tumor translation before image guidance: 0.9, 1.5, 5.2 mm (mean 0.7, 0.2, 0.5)
MRI Bodyfix			
Farr, 2004 ²	Long, liver	Elekta TM body frame	1.0-0.7 mm
Richard, 2000 ²	Liver	Elekta TM body frame	2 mm
Nagata, 2002 ²	Long	Elekta TM body frame	Not reported
Pakowitz, 2002 ²	Long	Elekta TM body frame	Not reported
Custom bed transferred to treatment unit after radiotherapy room			
Blum, 2003 ²	Long	Leibinger body frame	3 mm
Blum, 2003 ²	Long	Elekta TM body frame	1.5-4 mm
Timmerman, 2002 ²	Long	Elekta TM body frame	Approx. 3 mm
Wang, 2000 ²	Long	Medical Intelligence body frame stereotactic coordinates/CT on table	0.5 ± 1.0 mm AP; -0.8 ± 3.2 mm Lat; 1.0 ± 3.7 mm HI

Históricamente, con el fin de minimizar muchos de estos posibles variaciones, las primeras técnicas de SBRT empleaban la misma filosofía que la radiocirugía: emplear un marco robusto que sirviera de eje de coordenadas, si bien esto no garantizaba que las estructuras internas estuvieran en la localización calculada.

La disponibilidad actual de IGRT ha hecho de que el empleo de estos marcos corporales como sistema fiducial, sea algo obsoleto. Por tanto, el objetivo fundamental del sistema de inmovilización ha de ser que sea estable y reproducible. Para todo ello existen distintas soluciones en el mercado que además se pueden integrar dentro de mesas robóticas de tratamiento que permiten correcciones en los 6 ejes.

Cada centro podrá emplear el sistema de inmovilización más adecuado para la técnica de IGRT que emplee, siempre que se cumplan estas recomendaciones.

En el caso del tratamiento de metástasis ganglionares abdominales o pélvicas se tendrá en cuenta la variación de la posición de las asas intestinales, por lo que se recomienda realizar la TAC en ayunas de 6 horas como mínimo, al igual que el tratamiento, manteniendo vacíos el recto y la vejiga.

La definición de las estructuras, será la descrita en los ICRU 50 y 62, es decir GTV, CTV, PTV y OAR. En cada localización ganglionar, en función de la movilidad de la estructura a tratar y de los órganos de riesgo, se determinarán unos márgenes u otros. Así a nivel paraaortico, la movilidad de las adenopatías se ha estimado en trabajos como el de Wysocka et al.¹⁰⁴ de 3,8mm como media de desplazamiento cráneo-caudal y menor en otros ejes. De este modo y basándonos en trabajos como el de Bignardi et al.¹⁰⁵ y asumiendo el margen de sep-up con técnicas de IGRT como el CBKvCT va a ser cercano a 0, podemos establecer un GTV igual al CTV y un margen de PTV de 6mm cráneo-caudal y de 3-4mm a nivel antero-posterior y lateral.

b. Selección de los fraccionamientos y temporalidad

Distintos esquemas de fraccionamiento se han descrito en la literatura, oscilan entre las dosis únicas de 24Gy hasta esquemas de 10 fracciones de 5 Gy^{106 107}. Hasta la fecha no disponemos de resultados claros que muestren la ventaja de uno u otro tipo de dosis o fraccionamiento, si bien los mejores resultados publicados se han obtenido con las mayores dosis por fracción. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico fase III a cargo del MSKCC y la Universidad de Pisa, comparando esquemas de dosis única por encima de 21Gy, versus esquemas hipofraccionados de 3 fracciones de 9 Gy para distintos tipos de metástasis, entre ellas las ganglionares¹⁰⁸. Mientras no exista una evidencia científica clara sobre el umbral de dosis necesaria para el control de la metástasis, el objetivo será administrar la mayor dosis por fracción que no comprometa los órganos de riesgo. Para ello emplearemos los límites de dosis de tolerancia descritos en la tabla III del trabajo de la AAPM:

Table III. Summary of suggested dose constraints for various critical organs. Note that for serial tissues, the volume-dose constraints are given in terms of the critical maximum tissue volume that should receive a dose equal to or greater than the indicated threshold dose for the given number of fractions used. For parallel tissue, the volume-dose constraints are based on a critical minimum volume of tissue that should receive a dose equal to or less than the indicated threshold dose for the given number of fractions used.

Serial tissue	Max. critical volume above threshold	One fraction		Three fractions		Five fractions		End point (rGrade3)
		Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ^a	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ^a	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ^a	
Optic pathway	<0.2 cc	8	10	15.3 (5.1 Gy/fx)	17.4 (5.8 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			9		17.1 (5.7 Gy/fx)		25 (5 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem (not medulla)	<0.5 cc	10	15	18 (6 Gy/fx)	23.1 (7.7 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	31 (6.2 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord and medulla	<0.35 cc	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
Spinal cord subvolume (5-6 mm above and below level treated per Rys)	<1.2 cc	7		12.3 (4.1 Gy/fx)		14.5 (2.9 Gy/fx)		
Cauda equina	<10%							
Sacral plexus	<3 cc	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
Esophagus ^b	<5 cc	14.4	16	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuritis
Rectal plexus	<5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<3 cc	14	17.5	20.4 (6.8 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	27 (5.4 Gy/fx)	30.5 (6.1 Gy/fx)	Stenosis/ischemia
Gross vessels	<15 cc	16	22	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Neuropathy
Trachea and large bronchi ^c	<10 cc	31	37	39 (13 Gy/fx)	48 (16 Gy/fx)	47 (9.4 Gy/fx)	53 (10.6 Gy/fx)	Pericarditis
Bronchus-smaller airways	<4 cc	10.5	20.2	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	16.5 (3.3 Gy/fx)	40 (8 Gy/fx)	Aneurysm
Rib	<0.5 cc	12.4	13.3	18.9 (6.3 Gy/fx)	23.1 (7.7 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	33 (6.6 Gy/fx)	Stenosis/ischemia
Skin	<1 cc	22	30	28.8 (9.6 Gy/fx)	36.9 (12.3 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	43 (8.6 Gy/fx)	Stenosis with arteritis
Stomach	<30 cc			30.0 (10.0 Gy/fx)				Pain or fracture
Duodenum ^b	<10 cc	23	26	30 (10 Gy/fx)	33 (11 Gy/fx)	36.8 (7.3 Gy/fx)	39.8 (7.9 Gy/fx)	
Jejunum/ileum ^b	<10 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
Colon ^b	<5 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration/ischemia
Rectum ^b	<10 cc	9		11.4 (3.8 Gy/fx)		12.5 (2.5 Gy/fx)		Ulceration
Bladder wall	<5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Intestinal obstruction
Prostate bulb	<20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Colitis/ischemia
Femoral heads (right and left)	<20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Proctitis/ischemia
Penile bulb	<15 cc	11.4	18.4	16.8 (5.6 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	18.3 (3.65 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Cystitis/ischemia
Testes	<3 cc	14	34	21.9 (7.3 Gy/fx)	42 (14 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	50 (10 Gy/fx)	Impotence
Renal hilum/vascular trunk	<10 cc	14		21.9 (7.3 Gy/fx)		30 (6 Gy/fx)		Necrosis
	<2/3 volume	10.6	18.6 (6.2 Gy/fx)			23 (4.6 Gy/fx)		Malignant hypertension

Señalar la importancia crucial de seguir una misma metodología a la hora de la prescripción de dosis, dado que formamos un grupo heterogéneo tanto en patología, localización, histología como en los sistemas/algoritmos de cálculo empleados y unidades de tratamiento. La propuesta de prescripción sería acorde a las recomendaciones del Grupo Español de Física Médica para SBRT, es decir la dosis que cubre al menos el 95% del PTV.

La propuesta al subgrupo de cara al ensayo clínico multicéntrico sería emplear 2 esquemas de dosis por fracción a criterio médico:

- 6 fracciones de 7.5 Gy o 3 fracciones ≥ 10 Gy.

De este modo, al homogeneizar dentro de un tiempo podríamos comparar resultados entre los dos esquemas.

A continuación se describen los distintos fraccionamientos en distintas series y sus resultados:

Autor	Dosis	Localización	Resultados	Toxicidad
Bignardi 2011	7,5Gy x 6	Abdomen	19 pacientes: Mediana Seg. 12,2m CL 12m 77.8% \pm 13.9% SLP 12m 29.5% \pm 13.4% 24m 19.7% \pm 12.0%,	GI G3 1 paciente

Jereczek-Fossa 2009	10Gy x 3	Pelvis Retroperitoneo	14 pacientes: Mediana Seg. 18,6m 100% Control Local 1 Progresión Bioquímica 5 Progresiones Clínicas (entre 6.1–19.8 m) 2 Progresiones a distancia	No toxicidad G3
Choi 2009	RTE+ SBRT como Boost	Retroperitoneo	30 pacientes: Median Seg. 15m SG a 4 años 50,1% CL a 4 años 67%	G>3 1 paciente
Salama 2011	Fase 2 de escalada de dosis: Mínimo 8Gyx 3	Varias localizaciones: 3 ganglios paraaorticos	61 pacientes de varias localizaciones, de entre 1 a 5 metástasis. SLP 1 año 33.3% 2 años 22.0% SG 1 año 81.5% 2 años 56.7%	G3 1 paciente
Jereczek-Fossa 2012	11Gy x 3	Varias localizaciones en Ca de próstata. 16 met. ganglionares	16 pacientes: Med. Seguimiento 21,9m Control Bioq. 32 de 38 pac. Estabilización PSA 4 pac. Progr. PSA 2 pac. SLP 30m 42.6%. RC Met. Ganglionares 62,5% Progresión 5/13 Met. Ganglionares.	G3 1 paciente

c. Efectos agudos secundarios y su valoración.

Los efectos secundarios descritos en la literatura en los tratamientos de SBRT para metástasis ganglionares van en función de la localización del volumen blanco, los órganos de riesgo expuestos y la dosis por fracción administrada. Así trabajos como el de Salama et al.¹⁰⁹ Describen 3 casos de toxicidad gastro-intestinal G3 tras administrar 3 fracciones de 8Gy en adenopatías paraaorticas a los tres meses de finalizar el tratamiento. El resto de series no describen toxicidad de grado mayor o igual a 2 en el caso de las adenopatías pélvicas. Trabajos como el de Bae et al.¹¹⁰ para esquemas de 3 fracciones definen como mejor predictor de toxicidad gastro-intestinal mayor de G3 la Dmax. Así con Dmax >35 Gy describen una probabilidad del 5% y con Dmax>38 Gy una del 10%. En el análisis multivariante descartaron como factor de riesgo independiente el antecedente previo de úlcera gastro-intestinal.

La toxicidad será recogida tras finalizar el tratamiento, al mes y en las visitas sucesivas cada 3-4 meses. Las escalas a emplear serán las de la CTCAE.4 y la RTOG.

d. Seguimiento.

El seguimiento dependerá del tipo de tumor primario. Así para los casos de cáncer de próstata se podrá emplear el PSA si bien el uso de marcadores no está tan claramente correlacionado con respuesta en otro tipo de tumores. Así durante las visitas sucesivas, a partir del tercer mes, se solicitarán pruebas de imagen: TAC o RMN así como PET/CT de control si se disponía de estudios previos.

3.Irradiación de metástasis óseas no raquídeas, raquídeas y ganglionares (siguiendo recomendaciones de SBRT-SG 03 y 04):

3.1 Elección de SBRT / SABR como tratamiento: Indicaciones. Selección de pacientes. Pruebas de diagnóstico y extensión necesarias.

Los criterios de selección para la SBRT como tratamiento de metástasis óseas y ganglionares, según la literatura actual¹¹¹ y según los protocolos del SBRT-SG, serían:

- Paciente oligometastásico (idealmente, oligorrecurrente o en su defecto, con posibilidad de tratamiento/control del primario).
- Índice de Karnofsky mayor o igual al 70%, ECOG menor o igual a 2.
- Expectativa de vida mayor a 3 meses.
- Tamaño de la metástasis menor de 5cm en el mayor de sus ejes, según técnicas de imagen.
- Paciente mayor de 18 años de edad.

La situación de oligometástasis/oligorrecurrencia, habrá sido determinada mediante técnicas de imagen, que para el caso del cáncer de próstata son la RMN de cuerpo entero con difusión y/o PET/CT Colina, además del resto de exploraciones requeridas, que deberán comprender:

- *Analítica completa, con serie hematológica, bioquímica con perfil hepático, PSA y Testosterona.*
- *TAC abdominal*
- *RO.*

11.11.1. Protocolo Clínico

A. Requisitos para la planificación de SBRT / SABR

Los requisitos para la planificación de la SBRT en estas localizaciones han sido descritos en diversos informes, como el 101 de la AAPM¹¹² y el del Grupo de Física Médica de la SBRT SG . El objetivo fundamental será la adquisición de una serie de imágenes para el cálculo de la dosis en la situación más reproducible y parecida, a la que presentará el paciente durante el tratamiento. Por tanto, dado el elevado gradiente de dosis empleado en la SBRT, se requiere delimitación precisa de la anatomía del paciente y de una visualización clara de la localización del volumen blanco durante la administración del tratamiento. En general, la TAC es la técnica de imagen principal para la planificación de la SBRT y constituye la base para la planificación de los cálculos. Sobre esta imagen, y a ser posible empleando el mismo sistema de inmovilización, se pueden fusionar imágenes de RMN o de PET/CT, teniendo en cuenta en éste último caso, las posibles incertidumbres por el co-registro y la resolución espacial, por lo que la PET/CT a día de hoy, aporta más información orientativa que resolutive sobre los límites de la lesión a tratar.

La TAC de simulación debe extenderse por lo menos 5-10 cm a nivel superior e inferior del área de tratamiento. En el caso de tratamientos no coplanares la longitud tendrá que ser mayor. Dentro de éstos límites, deberá estar incluido todo el volumen de los órganos en riesgo de manera que puedan ser considerados correctamente dentro de los cálculos de dosis/volumen. El tamaño de los cortes podrá oscilar entre los 1 y 3 mm en la mayoría de los casos y entre 1 y 2 mm si la dosimetría se realiza con IMRT.

Inmovilización: El grado de inmovilización requerido para SBRT está relacionado con el sistema de imagen empleado para la verificación del tratamiento. Incluso los actuales sistemas guiados por imagen de tomografía de haz cónico integrado en el

acelerador, reducen pero no eliminan la necesidad de inmovilización adecuada. En la tabla IV del informe 101 de la AAPM se resumen las estrategias históricas de inmovilización y los errores de localización asociados.

TABLE IV. Achievable accuracies reported in the literature categorized by body site and immobilization/repositioning device.

Author, year	Site	Immobilization/repositioning	Reported accuracy
Lax, 1994 ⁴	Abdomen	Wood frame/stereotactic coordinates on box to skin marks	3.7 mm Lat, 5.7 mm Long
Hamilton, 1995 ⁵	Spine	Screw fixation of spinous processes to box	2 mm
Murphy, 1997 ⁶	Spine	Frameless/implanted fiducial markers with real-time imaging and tracking	1.6 mm radial
Lohr, 1999 ⁷	Spine	Body cast with stereotactic coordinates	≤3.6 mm mean vector
Yenice, 2003 ⁸	Spine	Custom stereotactic frame and in-room CT guidance	1.5 mm system accuracy, 2–3 mm positioning accuracy
Chung, 2004 ⁷	Spine	MI™ BodyFix with stereotactic frame/linac/CT on rails with 6D robotic couch	1 mm system accuracy
Tokuncy, 1997	Liver	Prone position jaw and arm straps	5 mm
Nakagawa, 2000 ⁹	Thoracic	MVCT on linac	Not reported
Wulf, 2000 ⁵	Lung, liver	Elekta™ body frame	3.3mm lat, 4.4 mm long
Fuss, 2004 ¹	Lung, liver	MI™ BodyFix	Bony anatomy translation 0.4, 0.1, 1.6 mm (mean X, Y, Z); tumor translation before image guidance 2.9, 2.5, 3.2 mm (mean X, Y, Z)
Herfarth, 2001 ¹	Liver	Leibinger body frame	1.8–4.4 mm
Nagata, 2002 ⁴	Lung	Elekta™ body frame	2 mm
Fukumoto, 2002 ¹	Lung	Elekta™ body frame	Not reported
Hara, 2002 ¹⁰	Lung	Custom bed transferred to treatment unit after confirmatory scan	2 mm
Hof, 2003 ⁴	Lung	Leibinger body frame	1.8–4 mm
Timmerman, 2003 ¹¹	Lung	Elekta™ body frame	Approx. 5 mm
Wang, 2006 ⁷	Lung	Medical Intelligence body frame stereotactic coordinates/CT on rails	0.3 ± 1.8 mm AP; -1.8 ± 3.2 mm Lat, 1.5 ± 3.7 mm SI

Históricamente, con el fin de minimizar muchos de estos posibles variaciones, las primeras técnicas de SBRT empleaban la misma filosofía que la radiocirugía: emplear un marco robusto que sirviera de eje de coordenadas, si bien esto no garantizaba que las estructuras internas estuvieran en la localización calculada.

La disponibilidad actual de IGRT ha hecho de que el empleo de estos marcos corporales como sistema fiducial, sea algo obsoleto. Por tanto, el objetivo fundamental del sistema de inmovilización ha de ser que sea estable y reproducible. Para todo ello existen distintas soluciones en el mercado que además se pueden integrar dentro de mesas robóticas de tratamiento que permiten correcciones en los 6 ejes.

Cada centro podrá emplear el sistema de inmovilización más adecuado para la técnica de IGRT que emplee, siempre que se cumplan estas recomendaciones.

B. Localizaciones:

B.1 Metástasis Ganglionares:

En el caso del tratamiento de metástasis ganglionares abdominales o pélvicas se tendrá en cuenta la variación de la posición de las asas intestinales, por lo que se recomienda realizar la TAC en ayunas de 6 horas como mínimo, al igual que el tratamiento, manteniendo vacíos el recto y la vejiga.

La definición de las estructuras, será la descrita en los ICRU 83, es decir GTV, CTV, PTV, PRV y OAR. En cada localización ganglionar, en función de la movilidad de la estructura a tratar y de los órganos de riesgo, se determinarán unos márgenes u otros. Así a nivel paraaortico, la movilidad **intrafracción** de las adenopatías se ha estimado en trabajos como el de Wysocka et al.¹¹³ de 3,8mm como media de desplazamiento cráneo-caudal y menor en otros ejes. De este modo y basándonos en trabajos como el de Bignardi et al.¹¹⁴ y asumiendo el margen de sep-up con técnicas de IGRT como el CBKvCT va a en torno a 2 mm (Protocolo para control de calidad en sistemas de planificación de terapia con radiaciones ionizantes, de la SEFM), podemos establecer un GTV igual al CTV y un margen de PTV de 6mm cráneo-caudal y de 3-4mm a nivel antero-posterior y lateral.

B.2 Metástasis Espinales:

Siguiendo el protocolo del SBRT-SG 03 de tratamiento de estas localizaciones para la **definición de las estructuras (GTV, CTV, PTV, OAR, PRV)** se deben seguir las recomendaciones del International Spine Radiosurgery Consortium (ISRC)⁵⁴:

- el CTV vertebral debe incluir la medular anormal sospechosa de invasión microscópica.

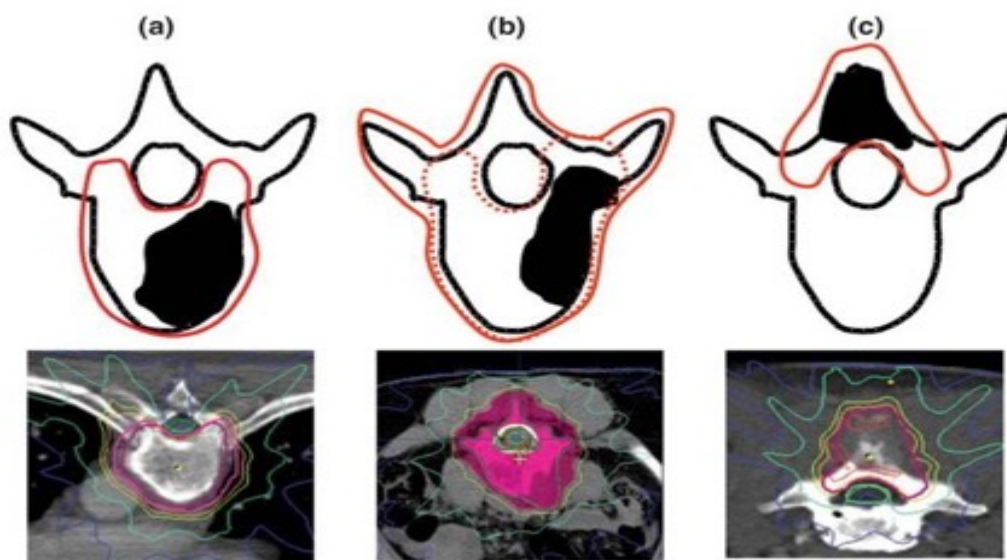
- El CTV debe expandirse al hueso adyacente normal para considerar la extensión subclínica.
- No se recomienda una expansión del CTV epidural.
- Los CTV circunferenciales que engloben toda la médula deben evitarse, excepto que la invasión tumoral de la vértebra sea circumferencial.

Además se recomienda que:

- Se traten sólo las vértebras afectas sin incluir profilácticamente las vértebras superior e inferior porque la progresión a los cuerpos vertebrales adyacentes es rara.

Hay dos opciones para delimitar los volúmenes de tratamiento¹¹⁵:

- o El volumen blanco se extiende a partes no afectas de la vértebra (CTV) y se añaden 2-3 mm de margen (PTV). (Ejemplos a, b y c)
- o Se pueden utilizar dos niveles de dosis: el volumen blanco de alta dosis se define como GTV con 3 mm de margen y el volumen blanco de baja dosis es la vértebra completa (CTV) y se añaden 2-3 mm de margen (PTV).



La médula espinal se debe delimitar en la RM y se extiende como mínimo a una vértebra superior e inferior al volumen de planificación (OAR). Se le añade un margen de 1-2 mm (PRV). Hay centros en los que se añaden 2 mm alrededor del canal medular. En la cauda equina se define el saco tecal como PRV.

Tolerancia de la médula espinal: La tolerancia de la médula no varía en función del segmento medular (cervical, torácico o lumbar).

Con RT convencional el riesgo de mielopatía es menos de un 1% para 54 Gy y menos de un 10% para 61 Gy¹¹⁶. La tolerancia de la médula espinal al hipofraccionamiento es más crítica^{117,118} es bastante más incierta y faltan suficientes datos a largo plazo^{119, 120, 121}.

Es bien conocido que los esquemas de hipofraccionamiento de 8 Gy en sesión única y 4 Gy x 5 sesiones son seguros con un riesgo de mielitis de un 0%.

Adicionalmente, datos prospectivos sugieren que la médula espinal puede tolerar al menos 10 Gy en el 10% del volumen definido como la médula en el nivel del tratamiento más 6 mm por encima y debajo de esta región con aceptable riesgo de

mielitis¹²².

Los parámetros dosimétricos utilizados como umbral son: D_{max} , D_{10} , $D_{0,1cc}$ y D_{2cc} ; 14 Gy como D_{max} ¹²³; 10 Gy al $D_{10\%}$ ¹²⁰; 8 Gy de dosis equivalente a no más de 1 cc¹²⁴. Una EQD_{2Gy} de 30-35 Gy para 1-5 sesiones¹²⁵.

Para una sesión única un punto máximo de dosis de 10 Gy parece seguro¹²⁶, si bien el protocolo de la RTOG 0631 ofrece una completa información sobre las tolerancias de órganos de riesgo para Radiocirugía vertebral.

Serial Tissue	Volume	Volume Max (Gy)	Endpoint (≥ Grade 3)
Spinal Cord	Less than or equal to 0.35cc	10 Gy	myelitis
AND			
Spinal Cord	Less than or equal to 10% of the partial spinal cord	10 Gy	myelitis
AND			
Spinal Cord	Less than or equal to 0.03cc	14 Gy	myelitis
Cauda Equina	<0.03 cc	16 Gy	neuritis

	<5 cc	14 Gy	
Sacral Plexus	<0.03 cc	18 Gy	neuropathy
	<5 cc	14.4 Gy	
Esophagus*	<0.03 cc	16 Gy	stenosis/fistula
	<5 cc	11.9 Gy	
Ipsilateral Brachial Plexus	<0.03 cc	17.5 Gy	neuropathy
	<3 cc	14 Gy	
Heart/Pericardium	<0.03 cc	22 Gy	pericarditis
	<15 cc	16 Gy	
Great vessels*	<0.03 cc	37 Gy	aneurysm
	<10 cc	31 Gy	
Trachea* and Larynx	<0.03 cc	20.2 Gy	stenosis/fistula
	<4 cc	10.5 Gy	
Skin	<0.03 cc	26 Gy	ulceration
	<10 cc	23 Gy	
Stomach	<0.03 cc	16 Gy	ulceration/fistula
	<10 cc	11.2 Gy	
Duodenum*	<0.03 cc	16 Gy	ulceration
	<5 cc	11.2 Gy	
Jejunum/Ileum*	<0.03 cc	15.4 Gy	enteritis/obstruction
	<5 cc	11.9 Gy	
Colon*	<0.03 cc	18.4 Gy	colitis/fistula
	<20 cc	14.3 Gy	
Rectum*	<0.03 cc	18.4 Gy	proctitis/fistula
	<20 cc	14.3 Gy	
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	10.6 Gy	malignant hypertension
Parallel Tissue	Critical Volume (cc)	Critical Volume Dose Max (Gy)	Endpoint (≥ Grade 3)
Lung (Right & Left)	1000 cc	7.4 Gy	Pneumonitis
Renal cortex (Right & Left)	200 cc	8.4 Gy	Basic renal function

*Avoid circumferential irradiation

Aceptación de la planificación: La IMRT (fija o dinámica) puede reducir significativamente la incidencia y la gravedad de las complicaciones iatrogénicas mediante la mejor conformación de la radiación alrededor de los volúmenes blanco, con distribuciones de dosis más precisas usando modulación de la intensidad de irradiación con haces múltiples¹²⁷, por lo que se considera imprescindible su empleo para esta localización.

La cobertura del PTV se sacrifica hasta que las dosis limitantes de los OAR, especialmente la médula, se cumplan, típicamente se acepta una cobertura del 90% para tratamientos de IMRT en Radiocirugía y SBRT vertebral dada la presencia de la médula espinal próxima al PTV.

Verificación del tratamiento: Se realiza IGRT diaria previamente a cada sesión y se corrigen los errores de posicionamiento. Si es posible se aconseja realizar control intrafracción en tratamientos de dosis única.

B.3 Metástasis óseas no espinales:

De manera análoga a otras localizaciones, se contornearán las estructuras (GTV, CTV, PTV, OAR, PRV), que dadas las características y localización de la lesión podrán variar.

Se definirá como GTV al área de enfermedad macroscópica. Sobre esta, se determinará un CTV, entendiendo como tal, el área de sospecha de enfermedad microscópica, que será de 5-10 mm sobre el hueso adyacente y/o partes blandas. Una vez definido este volumen, se tendrán en cuenta los OARs y su movilidad para delimitar el PRV. Se definirá el PTV con un margen de 2-5 mm en función de la

localización y las características de la técnica.

En las localizaciones costales o esternales se recomienda el empleo de técnicas de planificación de tengan en consideración los movimientos respiratorios, como la TAC 4D y/o la administración del tratamiento con técnicas de gating³⁹.

Las consideraciones dosimétricas serán las mismas que para los otros protocolos y consensuadas en el documento del Grupo de Física Médica del SBRT-SG, basadas en el TG-101.

C.1 Selección de los fraccionamientos y temporalidad en metástasis ganglionares.

Distintos esquemas de fraccionamiento se han descrito en la literatura, oscilan entre las dosis únicas de 24Gy hasta esquemas de 10 fracciones de 5 Gy¹²⁸¹²⁹. Hasta la fecha no disponemos de resultados claros que muestran la ventaja de uno u otro tipo de dosis o fraccionamiento, si bien los mejores resultados publicados se han obtenido con las mayores dosis por fracción. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico fase III a cargo del MSKCC y la Universidad de Pisa, comparando esquemas de dosis única por encima de 21Gy, versus esquemas hipofraccionados de 3 fracciones de 9 Gy para distintos tipos de metástasis, entre ellas las ganglionares¹³⁰. Mientras no exista una evidencia científica clara sobre el umbral de dosis necesaria para el control de la metástasis, el objetivo será administrar la mayor dosis por fracción que no comprometa los órganos de riesgo. Para ello emplearemos los límites de dosis de tolerancia descritos en la tabla III del trabajo de la AAPM:

Table III. Summary of suggested dose constraints for various critical organs. Note that for serial tissues, the volume-dose constraints are given in terms of the critical maximum tissue volume that should receive a dose equal to or greater than the indicated threshold dose for the given number of fractions used. For parallel tissues, the volume-dose constraints are based on a critical minimum volume of tissue that should receive a dose equal to or less than the indicated threshold dose for the given number of fractions used.

Serial tissue	Max critical volume above threshold	One fraction		Three fractions		Five fractions		End point (rGrade)
		Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ^a	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ^a	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ^a	
Optic pathway	<0.2 cc	8	10	15.5 (5.1 Gy/fx)	17.4 (5.8 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	28 (5.6 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			9		17.1 (5.7 Gy/fx)		25 (5 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem (not midulla)	<0.5 cc	10	15	18 (6 Gy/fx)	23.1 (7.7 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	31 (6.2 Gy/fx)	Caudal neuropathy
Spinal cord and midulla	<0.35 cc	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
Spinal cord subvolume (5–6 mm above and below level treated per Rx)	<1.2 cc	7		12.3 (4.1 Gy/fx)		14.5 (2.9 Gy/fx)		
Subvolume of	<10%							
Cauda equina	<10%	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
Sacral plexus	<5 cc	14	16	21.9 (7.3 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus ^b	<5 cc	14.4	16	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Brachial plexus	<5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<3 cc	14	17.5	20.4 (6.8 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	27 (5.4 Gy/fx)	30.5 (6.1 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<15 cc	16	22	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Aneurysm
Trachea and large bronchus ^c	<10 cc	31	37	39 (13 Gy/fx)	48 (16 Gy/fx)	47 (9.4 Gy/fx)	53 (10.6 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Bronchus–smaller airways	<4 cc	10.5	20.2	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	16.5 (3.3 Gy/fx)	40 (8 Gy/fx)	Stenosis
Rib	<0.5 cc	12.4	13.3	18.9 (6.3 Gy/fx)	23.1 (7.7 Gy/fx)	21 (4.2 Gy/fx)	33 (6.6 Gy/fx)	Stenosis with atelectasis
Stomach	<1 cc	22	30	28.8 (9.6 Gy/fx)	36.9 (12.3 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	43 (8.6 Gy/fx)	Pain or fracture
Ductum ^b	<30 cc			30.0 (10.0 Gy/fx)				
Skin	<10 cc	23	26	30 (10 Gy/fx)	33 (11 Gy/fx)	36.8 (7.3 Gy/fx)	39.8 (7.9 Gy/fx)	Ulceration
Bladder wall	<10 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Penile bulb	<5 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
Rectum ^b	<10 cc	9		11.4 (3.8 Gy/fx)		12.5 (2.5 Gy/fx)		
Colon ^b	<5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Intestinal obstruction
Rectum ^b	<20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	28 (5.6 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Colitis/fistula
Bladder wall	<20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Proctitis/fistula
Penile bulb	<15 cc	11.4	18.4	16.8 (5.6 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	18.3 (3.65 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Cystitis/fistula
Prostate bed	<3 cc	14	34	21.9 (7.3 Gy/fx)	42 (14 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	50 (10 Gy/fx)	Impotence
Rectal bed	<10 cc	14		21.9 (7.3 Gy/fx)		30 (6 Gy/fx)		Necrosis
Rectal bed	<2/3 volume	10.6	18.6 (6.2 Gy/fx)			23 (4.6 Gy/fx)		Malignant hypertension

Señalar la importancia crucial de seguir una misma metodología a la hora de la prescripción de dosis, dado que formamos un grupo heterogéneo tanto en patología, localización, histología como en los sistemas/algoritmos de cálculo empleados y unidades de tratamiento. La propuesta de prescripción sería acorde a las recomendaciones del Grupo Español de Física Médica para SBRT, es decir la dosis que cubre al menos el 95% del PTV.

Dentro de las propuestas del subgrupo de cara al ensayo clínico multicéntrico está el emplear 2 esquemas de dosis por fracción a criterio médico, 6 fracciones de 7.5 Gy o 3 fracciones ≥ 10 Gy.

De este modo, al homogeneizar dentro de un tiempo podríamos comparar resultados entre los dos esquemas. Pero dada la positiva experiencia existente con esquemas de 3 fracciones para las oligometástasis de cáncer de próstata, el esquema propuesto

será de 3 fracciones de 10-11 Gy y en el caso de no cumplir los DVH propuestos para 3 fracciones, 6 fracciones de 7,5Gy.

A continuación se describen los distintos fraccionamientos en distintas series y sus resultados:

Autor	Dosis	Localización	Resultados	Toxicidad
Bignardi 2011	7,5Gy x 6	Abdomen	19 pacientes: Mediana Seg. 12,2m CL 12m 77.8% ± 13.9% SLP 12m 29.5% ± 13.4% 24m 19.7% ± 12.0%,	G 1 G 3 1 paciente
J e r e c z e k - Fossa 2009	10Gy x 3	Pelvis Retroperitoneo	14 pacientes: Mediana Seg. 18,6m 100% Control Local 1 Progresión Bioquímica 5 Progresiones Clínicas (entre 6.1–19.8 m) 2 Progresiones a distancia	No toxicidad G3
Choi 2009	R T E + S B R T c o m o Boost	Retroperitoneo	30 pacientes: Median Seg. 15m SG a 4 años 50,1% CL a 4 años 67%	G > 3 1 paciente
Salama 2011	Fase 2 d e escalada de dosis: Mínimo 8Gyx 3	V a r i a s localizaciones: 3 ganglios paraaorticos	61 pacientes de varias localizaciones, de entre 1 a 5 metástasis. SLP 1 año 33.3% 2 años 22.0% SG 1 año 81.5% 2 años 56.7%	G 3 1 paciente
J e r e c z e k - Fossa 2012	11Gyx 3	V a r i a s localizaciones en C a d e próstata. 1 6 m e t . Ganglionares	16 pacientes: Med. Seguimiento 21,9m Control Bioq. 32 de 38 pac. Estabilización PSA 4 pac. Progr. PSA 2 pac. SLP 30m 42.6%. RC Met. Ganglionares 62,5% Progresión 5/13 Met. Ganglionares.	G 3 1 paciente

C.2 Selección de los fraccionamientos y temporalidad en metástasis vertebrales:

Hay gran variación en las dosis y fraccionamientos¹³¹, dosis únicas de 16-24Gy y fraccionamiento de 2-10 sesiones con dosis de 20-48.5 Gy (8 Gy x 3; 6 Gy x 5; 4 Gy x 5; 9 Gy x 3).

La dosis de radiación prescrita depende la histología del tumor, la tolerancia de la médula, radiación previa de los tejidos sanos... No existe un esquema de fraccionamiento o dosis firmemente establecido en los tumores metastásicos¹³². En el caso de reirradiaciones la dosis media es de 20 Gy en 1-5 fracciones¹³³.

La mayoría de los centros prescriben al D90%.

Una estrategia para manejar la enfermedad epidural puede ser fraccionar:

- Dosis única para lesiones con una distancia clara entre el tumor y la médula
- Fraccionamiento cuando esta distancia no se cumple.

Con la finalidad de homogeneizar, para el caso de las oligometástasis de cáncer de próstata se proponen 2 fraccionamientos a elegir en función del criterio médico:

1x16-18Gy ó 3x 8-9Gy.

C.3 Selección de los fraccionamientos y temporalidad en metástasis óseas no espinales:

Basándonos en la literatura anteriormente descrita³⁹⁶²⁶³⁶⁴, se proponen los siguientes fraccionamientos para el tratamiento de las metástasis óseas no espinales: **1x16Gy** vs **3x10Gy**.

La selección del fraccionamiento se realizará por estricto criterio médico para asegurar el cumplimiento de los límites de dosis descritos en el documento de la AAPM TG 101.

D. Efectos agudos secundarios y su valoración.

En los distintos protocolos del SBRT-SG se han definido los posibles efectos secundarios descritos en la literatura.

Añadir que para el caso de las metástasis óseas no espinales, por el momento no se han descrito casos de toxicidad mayor a G3, siendo en la mayoría de los casos de grado G1 y G2, fundamentalmente fatiga y dolor de tipo “flare”.

En el trabajo de Owen et al.³⁹, entre los parámetros dosimétricos relacionados con la aparición de toxicidad precoz, sólo el número de fracciones tuvo relación estadísticamente significativa. En este trabajo también se describen 2 fracturas acontecidas a más de 90 días tras el tratamiento y asintomáticas: una a nivel sacro y otra clavicular. En ningún caso había antecedentes de irradiación sobre esas áreas. No determinaron factores dosimétricos relacionados con las mismas.

Respecto al fenómeno de “flare”, existen distintos trabajos que relacionan su aparición con la administración de dosis por fracción de 8 Gy en adelante a nivel de las metástasis óseas¹³⁴. Según el estudio fase II de Hird et al.¹³⁵, el tratamiento profiláctico con dexametasona a dosis de 8mg justo antes de iniciar la radioterapia y durante los tres días sucesivos, se ha mostrado eficaz para la reducción de este fenómeno al administrar dosis únicas de 8 Gy en metástasis óseas, por lo que este tipo de profilaxis podrá ser empleada bajo criterio del investigador en función de la valoración individualizada del riesgo/beneficio de la corticoterapia en cada uno de los pacientes.

La toxicidad será recogida tras finalizar el tratamiento, al mes y en las visitas sucesivas cada 3-4 meses. Las escalas a emplear serán las de la CTCAE.4 y la RTOG.

E. Seguimiento.

1 – El seguimiento se realizará mediante consultas médicas al finalizar la radioterapia, a los 10-15 días tras finalizar la misma, al mes y cada 3-4 meses.

Además de la historia clínica donde se recogerá la aparición de dolor, su incremento (escala EVA) o la aparición de nuevos eventos óseos, se realizarán determinaciones de PSA de manera mensual en el primer control y posteriormente trimestral, se recogerá la calidad de vida mediante el test FACT-P (Funcional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate Questionnaire)¹³⁶

2 – Cada 3-6 meses se realizará RMN con difusión, o PET/CT colina, en función de la técnica empleada para su diagnóstico. De esta manera se realizará un control inicial de imagen a los 3-6 meses y posteriormente cuando se de una aumento de PSA>2, estableciéndose como mínimo un control de imagen anual.

El periodo de seguimiento establecido será inicialmente de 2 años prorrogable hasta 5 años.

4. Escala FACT-P

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. **Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.**

I. ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD

Nad
a Un
poco Algo Much
o Muchí-
simo

II.

GP1	1. Me falta energía	0	1	2	3	4
GP2	Tengo náuseas	0	1	2	3	4
GP3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia	0	1	2	3	4
GP4	Tengo dolor	0	1	2	3	4
GP5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento	0	1	2	3	4
GP6	Me siento enfermo(a)	0	1	2	3	4

GP7	2. Tengo que pasar tiempo acostado(a)	0	1	2	3	4
	0					

IV. AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL

		Nad a	Un poco	Algo	Much o	Muchí- simo
GS1	Me siento cercano(a) a mis amistades	0	1	2	3	4
					
	0					
GS2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	1	2	3	4
					
	0					
GS3	Recibo apoyo por parte de mis amistades	0	1	2	3	4
					
	0					
GS4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
					
	0					
GS5	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad	0	1	2	3	4
					
	0					
GS6	1. Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo)	0	1	2	3	4
	0					
Q1	Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla y continúe con la siguiente sección.					
GS7						

a)

0 1 2 3 4

*Est
oy
sat
isf
ec
ho(
a)
co
n
mi
vid
a
se
xu
al
....*

SBRT-SG 05

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

VI. ESTADO EMOCIONAL

		Nad a	Un poco	Algo	Much o	Muchí- simo
GE1	1. Me siento triste 0	0	1	2	3	4
GE2	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad 0	0	1	2	3	4
GE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad 0	0	1	2	3	4
GE4	Me siento nervioso(a) 0	0	1	2	3	4
GE5	Me preocupa morir 0	0	1	2	3	4
GE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore 0	0	1	2	3	4

VIII. CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL

Nad a	Un poco	Algo	Much o	Muchí- simo
----------	------------	------	-----------	----------------

GF1	Puedo trabajar (incluya el trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
					
	0					
GF2	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
					
	0					
GF3	Puedo disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
					
	0					
GF4	He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
					
	0					
GF5	Duermo bien	0	1	2	3	4
					
	0					
GF6	1. Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
GF7	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual	0	1	2	3	4
					
	0					

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

X. OTRAS PREOCUPACIONES

Nad
a Un
poco Algo Much
o Muchí-
simo

XI.

C2	Estoy bajando de peso	0	1	2	3	4
					
	0					
C6	Tengo buen apetito	0	1	2	3	4
					
	0					
P1	Tengo dolores que me molestan	0	1	2	3	4
					
	0					
P2	Tengo dolor en ciertas partes del cuerpo	0	1	2	3	4
					
	0					
P3	El dolor me impide hacer las cosas que quiero hacer	0	1	2	3	4
					
	0					
P4	Estoy satisfecho con el alivio que tengo por el momento	0	1	2	3	4
					
	0					
P5	Soy capaz de sentir como hombre	0	1	2	3	4
					
	0					
P6	Tengo problemas con el estreñimiento	0	1	2	3	4
					
	0					

P7	Tengo dificultad al orinar	0	1	2	3	4
					
	0					
BL2	Orino más frecuentemente de lo usual	0	1	2	3	4
					
	0					
P8	Mis problemas con el orinar limitan mis actividades	0	1	2	3	4
					
	0					
BL5	Soy capaz de tener y mantener una erección	0	1	2	3	4
					
	0					

5. ESCALA SINS

Puede tener un valor entre 0-18.

Componentes SINS	Puntos
Localización	
Transicional (occipucio-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Columna móvil (C3-C6, L2-L4)	2
Semirígida (T3-T10)	1
Rígida (S2-S5)	0
Dolor*	
Sí	3

Dolor ocasional pero no mecánico	1
Lesión sin dolor	0
Lesión ósea	
Lítica	2
Mixta (lítico/blástica)	1
Blástica	0
Alineación radiográfica de columna	
Subluxación/traslación**	4
Nueva deformidad (cifosis/escoliosis)	2
Normal	0
Colapso del cuerpo vertebral	
> 50% colapso	3
< 50% colapso	2
Sin colapso con > 50% del cuerpo afecto	1
Nada	0
Afectación posterolateral de elementos de la columna†	
Bilateral	3
Unilateral	1
Nada de la anterior	0

6. Hoja de recogida de datos (*tabla esquema*)

	Basal	Fin SBRT	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	1 año	18 meses	2 años	2-5 años: Cada 6 mese s
PSA	x		x	X	x	x	x	x	x	x
FACT-P	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
Toxicidad		x	x	X	x	x	x	x	x	x
Imagen Nuevo evento/ Nueva Lesión				X	x	x	x	x	x	x
Localización 1										
EVA	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
Respuesta				X	x	x	x	x	x	x
Localización 2										
EVA	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
Respuesta				X	x	x	x	x	x	x
Localización 3										
EVA	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
Respuesta				X	x	x	x	x	x	x
Localización 4										
EVA	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
Respuesta				X	x	x	x	x	x	x

NOTA: Se realizará un control inicial de imagen a los 3-6 meses y posteriormente cuando se de una aumento de PSA>2 y/o un mínimo de control de imagen anual.

Cuaderno de Recogida de Datos (CRD impreso)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (SE HAN DE CUMPLIR TODOS)

1 –Paciente con diagnóstico histológico de cáncer de próstata, que tras un tratamiento primario de su enfermedad, que se encuentra en fase de oligometástasis y concretamente en situación de oligorreurrencia:

-Primario Controlado y además:

Tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta la recidiva bioquímica mayor de 1 año

Tiempo de duplicación de PSA > 3 meses

-Menos de 5 metástasis en localización ósea (incluyendo vertebral) o ganglionar.

-Se han descartado otras metástasis o recurrencias mediante un PET Colina o/ y RMN de Difusión de cuerpo entero.

2 – Paciente bien en situación de hormonosensibilidad o resistentes a castración, que recibe en el momento de la administración de la SBRT cualquier tipo de tratamiento (análogos LH-RH, antiandrógenos, ac. zoledrónico, denosumab) a excepción quimioterapia, inmunoterapia, terapia con radioisótopos, abiraterona, o enzalutamida de manera concomitante con la radioterapia.

3 – Ninguna de estas lesiones ha de provocar sintomatología o clínica que requiera de cirugía como primera indicación (compresión de estructuras viscerales, inestabilidad en raquis según escala SINS o riesgo elevado de fractura).

4 – El tamaño máximo de las lesiones está dentro del definido por los límites de volumen definidos para la técnica.

5 – Se dispone de consentimiento informado del paciente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (NO SE HA DE CUMPLIR NINGUNO)

- 1 - Falta de diagnóstico histológico de cáncer de próstata, falta de situación de oligorrecurrencia o bien presentación de 5 o más metástasis en el momento del tratamiento.
- 2 – Primario no controlado y/o tiempo desde el diagnóstico de cáncer de próstata hasta la recidiva bioquímica menor de 1 año y/o Tiempo de duplicación de PSA < 3 meses.
- 3 - Estar en tratamiento con abiraterona, enzalutamida, quimioterapia, inmunoterapia o radioisótopos en el momento del tratamiento.
- 4 - Presencia de sintomatología o signos que sean indicación de cirugía como primer tratamiento.
- 5 - Lesiones con características que excedan los límites de volumen, tolerancia de órganos críticos, o bien que no se cumplan los criterios de prescripción para la técnica de SBRT empleada según los anexos.
- 6 - Falta de consentimiento informado o de capacidad del paciente para dar el mismo.

Datos del Paciente

N. Paciente.

Edad

Patologías Concomitantes

Tratamientos concomitantes

Tumor Primario de Próstata:

-Fecha diagnóstico cáncer de próstata

-Gleason

-Estadío

-PSA

-Tratamiento primario

-Hormonoterapia

-Tratamiento recaída

-Hormonoterapia

Oligorrecurrencia

Fecha de recaída Bioquímica

- PSA
- Fecha diagnóstico de Oligorrecurrencia
- Método diagnóstico: (TAC/RO/PETCT Colina/WB DW MRI)
- Número, localización y tamaño de las metástasis
- Sintomatología/EVA
- FAC-P
- Tratamiento Hormonal
- CPRC fecha tratamiento médico:
 - Corticoides fecha dosis duración
 - Quimioterapia fecha dosis/ciclos duración
 - Abiraterona fecha dosis duración

Tratamiento de las metástasis

Localización 1: Volumen Técnica Dosis Total Fraccionamiento Protacción

Localización 2: Volumen Técnica Dosis Total Fraccionamiento Protacción

Localización 3: Volumen Técnica Dosis Total Fraccionamiento Protacción

Localización 4: Volumen Técnica Dosis Total Fraccionamiento Protacción

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS DOSIMÉTRICOS

Localización	Vetrebral				
	Ganglionar				
	Ósea				
Fecha de irradiación					
Técnica de irradiación		IMRT	3D		
Sistema de IGRT					
PTV1		PTV2		PTV3	
<i>Dosis total</i>		<i>Dosis total</i>		<i>Dosis total</i>	
<i>Dosis fracción</i>		<i>Dosis fracción</i>		<i>Dosis fracción</i>	
<i>Número de fracciones</i>		<i>Número de fracciones</i>		<i>Número de fracciones</i>	
<i>Tiempo entre fracciones</i>		<i>Tiempo entre fracciones</i>		<i>Tiempo entre fracciones</i>	
<i>Volumen (cc)</i>		<i>Volumen (cc)</i>		<i>Volumen (cc)</i>	
<i>Dosis media</i>		<i>Dosis media</i>		<i>Dosis media</i>	
<i>Dosis máxima (D2)</i>		<i>Dosis máxima (D2)</i>		<i>Dosis máxima (D2)</i>	
<i>Dosis mínima (D98)</i>		<i>Dosis mínima (D98)</i>		<i>Dosis mínima (D98)</i>	
<i>D100</i>		<i>D100</i>		<i>D100</i>	
<i>D110</i>		<i>D110</i>		<i>D110</i>	
<i>Indice de Conformidad (IC)</i>		<i>IC</i>		<i>IC</i>	

<p>Órganos críticos (especificar según localización y fraccionamiento) Teneindo en cuenta los constrains de dosis del protocolo de la AAPM</p>				
Órgano	Dosis	1 Fracción	3 Fracciones	5-6 Fracciones
Médula	D max a 0.035 cc			
	D max a 0.35 cc			
	D max a 1.2 cc			
Cauda euquina	D max a 5 cc			
Plexo sacro	D max a 5 cc			
Plexo braquial	D max a 3 cc			
Corazón	D max a 15 cc			
Costillas	D max a 1 cc			
	D max a 30 cc			
Piel	D max a 10 cc			
Grandes vasos	D max a 10 cc			
Traquea /laringe	D max a 4 cc			
Bronquio	D max a 0.5 cc			
Esófago	D max a 5 cc			
Estómago	D max a 10 cc			
Intestino Delgado	D max a 5 cc			
	D max a 10 cc			
Colon	D max a 20 cc			
Riñón derecho	A 2/3 del volumen			
Riñón izquierdo	A 2/3 del volumen			
Recto	D max a 20 cc			
Pared vesical	D max a 15 cc			

Cabeza femoral derecha	D max a 10 cc		
Cabeza femoral izquierda	D max a 10 cc		

SBRT-SG 05

Valoración y Respuesta al tratamiento

Fin SBRT :FACT-P Toxicidad CTCAE.4

Al mes: PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

3 meses: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

6 meses: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

9 meses: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

1 año: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

18 meses: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

2 años: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

Nuevas Lesiones:

Fecha

Número

Localización

Tratamiento médico instaurado: Quimioterapia Abiraterona Otros

Abordables con nueva SBRT SI/NO

Localización 1: Volumen Técnica Dosis Total Fraccionamiento Protacción

Localización 2: Volumen Técnica Dosis Total Fraccionamiento Protacción

Localización 3: Volumen Técnica Dosis Total Fraccionamiento Protacción

Valoración y Respuesta al tratamiento de las nuevas lesiones

Fin SBRT :FACT-P Toxicidad CTCAE.4

Al mes: PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

3 meses: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

6 meses: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

9 meses: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

1 año: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

18 meses: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4

(2 años: Imagen PSA FACT-P Toxicidad CTCAE.4)

7. Hoja de información al paciente y consentimiento informado del estudio.

Título: TRATAMIENTO DE LAS OLIGOMETÁSTASIS DE CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE SBRT. ESTUDIO FASE II.

Hoja de información al paciente

A usted le han diagnosticado oligometástasis de un cáncer de próstata, esto quiere decir que tiene un número limitado de lesiones (menos de 5). Estas metástasis tienen la característica que se ha originado a partir de un cáncer de próstata por el que ya fue tratado y que tuvo una evolución favorable de manera local pero que ha migrado a otro lugar del organismo, y ésta migración de la enfermedad es lo que se llama metástasis. Cuando un paciente es diagnosticado de metástasis de cáncer de próstata, según la evidencia actual, puede recibir una serie de tratamientos que han mostrado su eficacia en esta situación y que comprenden el tratamiento hormonal, el uso de bifosfonatos o denosumab, quimioterápicos (docetaxel, cabizataxel) así como fármacos para la situación de resistencia a castración (abiraterona, enzalutamida). Otro de los tratamientos que está indicado es la administración de radioterapia. Esta generalmente se suele administrar cuando se detectan metástasis sintomáticas, es decir, que provocan dolor o bien alteraciones de fuerza y/o sensibilidad, y este tipo de tratamiento se ha demostrado como efectivo para el control de estos síntomas, por lo que se denomina como paliativo. Las dosis de tratamiento se suelen emplear en estas situaciones son consideradas como bajas, dado que lo que prima es el control inmediato de los síntomas. Existe un tipo de radioterapia especial que se llama SBRT (sterotactic body radiation therapy) o SABR (sterotactic ablative radiotherapy) que consiste en administrar dosis elevadas de radiación con elevada precisión y limitando estas altas dosis al tumor y reduciéndola en los tejidos sanos. Este tipo de tratamiento ha demostrado que produce unos porcentajes de control de los tumores superior a las obtenidas con la denominada radioterapia paliativa y se ha visto que incluso puede producir descensos de los niveles de PSA, todo esto que podría estar asociado a una mejor calidad de vida al prevenir los eventos óseos (fracturas) y la aparición de dolor o alteraciones motoras y/o sensitivas, así como unas mejores respuestas a los tratamientos sistémicos y mejor supervivencia.

Es por ello, que hemos diseñado un protocolo de tratamiento para administrar este tipo radioterapia llamada **SBRT como tratamiento para el tipo de metástasis que le han detectado, para evaluar si proporciona un beneficio**. También cabe la posibilidad de que puedan surgir durante el seguimiento otras metástasis y que puedan ser también susceptibles de ser tratadas si el tratamiento se ha mostrado efectivo en las previas. Estas lesiones también se tratarán de forma focalizada siempre que usted nos dé de nuevo su consentimiento.

Usted será seguido regularmente por el equipo médico que le atiende con pruebas de imagen y seguimiento clínico. Cualquier duda sobre la evolución de su enfermedad se comentará con su equipo médico y se intentará resolver.

¿Puedo abandonar el estudio?

Sí. Usted puede decidir suspender el tratamiento en cualquier momento. Le rogamos que informe a su médico (el doctor encargado del estudio) si piensa interrumpir el estudio o si ha decidido abandonar. Él/ella le ayudará a interrumpir el tratamiento de forma segura y concertará con usted una visita de finalización del estudio.

No necesita justificar su decisión para interrumpir el tratamiento, y ello no influirá en la atención y los cuidados que reciba del equipo sanitario que le atiende. Su médico le informará entonces de las mejores opciones de atención sanitaria de que dispone fuera del protocolo del estudio.

Su médico encargado del estudio o los médicos y el equipo que supervisan el estudio pueden decidir que debe interrumpir su tratamiento o el estudio en cualquier momento, si consideran que es lo mejor para usted o que no es capaz de seguir las normas del estudio.

Descripción de riesgos e inconvenientes previsibles

¿Qué efectos secundarios o qué riesgos cabe esperar al participar en el estudio?

La terapia por irradiación puede causar en función de la zona irradiada, unos riesgos específicos que vendrán especificados en el consentimiento informado que le presentará y explicará su médico responsable.

En raras ocasiones pueden aparecer reacciones tardías a la radioterapia, que también estarán influenciadas por la localización. Importante señalar que los tratamientos que se le van a administrar ya han sido validados en distintos estudios y que siguen las recomendaciones de dosis limitantes a los tejidos sanos según diversos organismos nacionales e internacionales. En muy raras ocasiones, la irradiación puede inducir la aparición de otros tumores (tanto benignos como malignos) años después del tratamiento.

Beneficios esperados

¿Se obtiene algún beneficio al participar en este estudio?

Participar en este estudio puede que le ayude a mejorar su salud, o puede que no. Aunque los médicos esperan que la adición de la radioterapia focalizada en las áreas donde se le han detectado metástasis proporcione un mejor resultado, hasta la fecha no existen muchas pruebas que lo confirmen y por ello se le propone participar en este estudio.

La información que obtengamos a partir de este estudio ayudará a mejorar los tratamientos de las metástasis de cáncer de próstata.

Este trabajo de investigación nos enseñará aún más acerca del cáncer [de próstata](#). Esto permitirá mejorar el tratamiento ayudando así a otros pacientes diagnosticados

de cáncer **de próstata** en el futuro. Sin embargo, nadie puede predecir si usted se beneficiará directamente de la participación en el ensayo clínico.

Participación voluntaria

Su participación en este ensayo clínico es totalmente voluntaria y se le dará tiempo suficiente para decidir si desea participar en él o no. Es libre de decidir en cualquier momento y sin aportar ningún motivo que no desea seguir participando en el ensayo. Tal decisión no afectará de ninguna manera a su tratamiento ni a las relaciones con el médico que le atiende o con el personal del hospital. Los datos médicos recogidos durante su participación en el ensayo clínico, así como los datos del seguimiento que se recogerán posteriormente serán conservados para su investigación y análisis a menos que especifique lo contrario.

Le informaremos de cualquier dato nuevo o de los cambios en el estudio que puedan afectar a su salud o a su voluntad de continuar en el estudio.

¿Cuáles son mis derechos si participo en este estudio?

Su participación en este estudio es una decisión suya. Puede decidir tanto participar en este estudio como no hacerlo. Si decide participar en este estudio, puede dejar el estudio en cualquier momento. Independientemente de lo que haya decidido, no habrá ninguna penalización contra usted ni perderá ninguno de sus beneficios habituales. El hecho de abandonar el estudio no afecta a la atención médica que reciba. Podrá continuar siendo atendido en su centro sanitario.

Si decide no participar en este ensayo, su médico comentará con usted las opciones alternativas de tratamiento de que dispone fuera del estudio de investigación. Lo más probable es que mantenga el tipo de tratamiento y seguimiento que seguía previamente a que se le propusiera participar en el mismo.

Protección de los datos

¿Se mantendrá la confidencialidad de mis datos médicos?

Le garantizamos la confidencialidad de todos los datos personales de su historial médico. Todas las personas que tienen acceso a sus historiales médicos tienen la obligación estricta de mantener el secreto médico. Los datos médicos serán codificados y registrados en un formato **informatizado** en el que sólo se podrá conocer la fecha de nacimiento y un código de identificación personal, lo que hace imposible que alguien pueda identificarle fuera del centro médico donde será tratado.

Al dar su consentimiento para participar en este protocolo también incluye su consentimiento para permitir el uso de los datos de su historial médico/clínico con fines de investigación. Su consentimiento también permite asociar estos

datos a otros datos procedentes de otras fuentes (como historiales oncológicos, historiales médicos/clínicos, etc.).

Todos los datos personales y clínicos recopilados referentes a usted serán tratados según las leyes europeas y nacionales vigentes.

Los datos serán utilizados exclusivamente en proyectos de investigación aprobados destinados a aumentar los conocimientos y mejorar los tratamientos de las metástasis de cáncer de próstata.

La información médica registrada podrá ser comprobada bajo la más estricta confidencialidad por personas autorizadas. Es muy importante que la información recopilada sea exacta. Por tanto, ésta información recopilada se podrá verificar periódicamente para contrastarla con su historial médico. Las personas que estén debidamente autorizadas podrán tener acceso a su historial médico. A excepción del acceso por parte de las personas debidamente autorizadas, los datos personales que figuran en su historial médico y toda la información contenida en el mismo se mantendrá en la más estricta confidencialidad.

De acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, usted puede ejercer los derechos de acceso (pedir información sobre la información suya que hay guardada en la base de datos), de oposición (negarse a dar los datos), de cancelación (solicitar que se destruyan los datos) y rectificación (si con el tiempo se modifica algún dato o se detecta algún error).

Comité Ético de Investigación Clínica

Este protocolo de investigación ha sido enviado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica responsable del hospital o del país donde está siendo tratado. La misión del Comité Ético de Investigación Clínica es verificar que se respetan todas las condiciones respecto a su seguridad y sus derechos. El protocolo también ha sido aprobado por las autoridades sanitarias reguladoras de su país. La aprobación de esta investigación ha sido concedida por el Comité Ético de Investigación Clínica de _____ en _____

Personas de contacto

En caso de que se plantee algún problema o duda, su médico contestará gustosamente cualquier cuestión, y podrá ponerse en contacto con él atendiendo a los siguientes datos:

Nombre del médico: _____

Hospital: _____

Teléfono: _____

Cuando otorgue su consentimiento para participar en este ensayo, se le facilitará un número de teléfono del hospital que podrá utilizar en cualquier momento si no se encuentra bien o tiene alguna cuestión que plantear. Una vez nos dé su acuerdo, se informará a su médico de cabecera de su participación en el ensayo y de lo que ello implica, si así lo acepta.

Le rogamos que se tome el tiempo que necesite para considerar esta información y que no dude en preguntar a su médico ante cualquier duda que se le plantee. Usted tiene derecho a conservar una copia de este documento una vez que tanto usted como su médico lo hayan firmado.

SBRT-SG 05

Título: TRATAMIENTO DE LAS OLIGOMETÁSTASIS DE CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE SBRT. ESTUDIO FASE II.

Consentimiento informado

- ♦ He sido informado adecuadamente acerca del estudio clínico y me han concedido tiempo suficiente para considerar mi participación.
- ♦ He recibido una copia de la hoja informativa para el paciente.
- ♦ Me han explicado con claridad todos mis derechos.
- ♦ He aceptado participar en el estudio de investigación descrito anteriormente.
- ♦ Acepto que todos los datos derivados de este estudio clínico de investigación puedan asociarse con otros recursos con el fin de investigar sobre el cáncer **de próstata**.
- ♦ Mi participación es totalmente voluntaria y tengo la posibilidad de retirar mi consentimiento en cualquier momento sin necesidad de ninguna explicación. Esto no afectará mi relación con el médico que me está tratando. Los datos recopilados referentes a mí serán estrictamente confidenciales y serán tratados según las leyes europeas y nacionales vigentes.
- ♦ He sido informado de que los datos (personales, clínicos) recopilados podrán utilizarse en el futuro con el fin de investigar sobre el cáncer **de próstata**, garantizando la confidencialidad.

☐ SÍ

☐ NO

Todos los datos y el material recopilado serán tratados con la más estricta confidencialidad. Fuera de la institución que aplica el tratamiento sólo se podrá visualizar un código, siendo imposible identificarme individualmente. Todos los

datos serán tratados según las leyes europeas y nacionales vigentes. De acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, usted puede ejercer los derechos de acceso (pedir información sobre la información suya que hay guardada en la base de datos), de oposición (negarse a dar los datos), de cancelación (solicitar que se destruyan los datos) y rectificación (si con el tiempo se modifica algún dato o se detecta algún error).

Mi consentimiento no exime a los organizadores de la investigación de sus responsabilidades, y sigo conservando todos los derechos que me garantiza la ley.

Nombre del paciente: _____

Firma del paciente: _____ Fecha: _____

Investigador:

Nombre: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Título/Cargo: _____

8. Memoria económica del estudio

TITULO: “SBRT-SG 05: TRATAMIENTO DE LAS OLIGOMETÁSTASIS DE CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE SBRT. ESTUDIO FASE II.”

(Versión3:10/04/2014)

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

-Dr. Antonio Conde Moreno S. de Oncología Radioterápica C.H.P. Castellón.

PROMOTOR: Grupo GICOR.

XIII. RESUMEN ECONÓMICO TOTAL DE LAS CANTIDADES A ABONAR POR PACIENTE:

(1) Pago total por paciente: 0 €/paciente

1-GASTOS ADMINISTRACIÓN Y GESTIÓN (20%): 0€/paciente

3-GASTOS DE SERVICIO Radioterapia: 0€/paciente

Vº.Bº. Investigador Principal	Vº.Bº. Jefe de Servicio	Vº.Bº. Fundación CHPCS

9. Autorización del jefe del servicio

Yo **Carlos Ferrer Albiach** Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del CHP Castellón.

Soy conocedor de la puesta en marcha en nuestro hospital del ensayo clínico con el nombre de **SBRT-SG 05: TRATAMIENTO DE LAS OLIGOMETÁSTASIS DE CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE SBRT. ESTUDIO FASE II.**

(Versión3:10/04/2014)

Por la presente autorizo la realización de dicho estudio en el Servicio de Oncología Radioterápica del CHP Castellón.

El Investigador principal del mismo será el **Dr. Antonio J. Conde Moreno.**

Investigador Principal

Director del centro

10. Certificado de idoneidad del equipo colaborador y de las instalaciones del centro.

Promotor: Grupo GICOR

Título: SBRT-SG 05: TRATAMIENTO DE LAS OLIGOMETÁSTASIS DE CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE SBRT. ESTUDIO FASE II.
(Versión3:10/04/2014)

Código de protocolo: CODIGO (Versión3:10/04/2014)

Dr. Antonio J. Conde Moreno del Servicio de Oncología Radioterápica, Investigador principal del estudio

Hace constar:

- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para la realización correcta y segura del estudio.
- Que el equipo investigador que se necesita para realizar el estudio es el propuesto y tras su evaluación se ha considerado idóneo.
- Dicho Equipo estará formado por:
 - **D. Carlos Ferrer Albiach**
 - **D. Angel L. Sánchez Iglesias**
 - **D. Rodrigo Muelas Soria**
 - **D. Raquel García Gómez**
 - D.....
 - D.....

Castellón a ____ de _____ de 2014
Fdo. Dr. Fdo. Dr.

11. Compromiso del investigador

Don Antonio J. Conde Moreno
Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el ensayo clínico titulado "**SBRT-SG 05: TRATAMIENTO DE LAS OLIGOMETÁSTASIS DE CÁNCER DE PRÓSTATA MEDIANTE SBRT. ESTUDIO FASE II.**"

código de protocolo y fecha de la versión (**Versión3:10/04/2014**)

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Agencia Española del Medicamento.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de **D. Carlos Ferrer Albiac, D. Angel L. Sánchez Iglesias, D. Rodrigo Muelas Soria y Dña. María Albert Antequera**

como investigadores colaboradores.

En Castellón..... a..... de de

Firmado:

Don/Doña.....
Investigador principal

Firmado: Firmas de los investigadores colaboradores (cuando proceda)

Don/Doña.....

Castellón a de de 2014

BIBLIOGRAFÍA

¹Niibe Y , Hayakawa K Jpn. J. Clin. Oncol. 2010;40:107-111

²Niibe Y, Chang JY, Onishi H, et al. Oligometastases/Oligo-Recurrence of Lung Cancer. Pulmonary Medicine Volume 2013, Article ID 438236

³Solitary Metastases: Illusion Versus Reality. Rubin et al. Semin Radiat Oncol 2006 16:120-130

⁴Bubendorf et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol. 2000 May;31(5):578-83.

⁵ Saitoh H, Yoshida K, Uchijima Y, Kobayashi N, Suwata J, Kamata S (1990) Two different lymph node metastatic patterns of a prostate cancer. Cancer 65:1843–1846

⁶ Fabozzi SJ, Schellhammer PF, el-Mahdi AM (1995) Pulmonary metastases from prostate cancer. Cancer 75:2706–2709

⁷ Byun WM, Shin SO, Chang Y, Lee SJ, Finsterbusch J, Frahm J. Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: assessment of response to therapy. AJNR Am J Neuroradiol. 2002 Jun;23(6):906–12.

⁸Padhani AR, Koh D-M, Collins DJ. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions. Radiology. 2011 Dec;261(3):700–18.

⁹Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. American Journal of Roentgenology. 2007 Jun;188(6):1622–35.

- ¹⁰Mosavi F, Johansson S, Sandberg DT, Turesson I, Sörensen J, Ahlström H. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI Compared With ¹⁸F-NaF PET/CT for Detection of Bone Metastases in Patients With High-Risk Prostate Carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2012 Nov;199(5):1114–20.
- ¹¹Luboldt W, Kufer R, Blumstein N, Toussaint TL, Kluge A, Seemann MD, et al. Prostate Carcinoma: Diffusion-weighted Imaging as Potential Alternative to Conventional MR and ¹¹C-Choline PET/CT for Detection of Bone Metastases. *Radiology*. 2008 Nov 14;249(3):1017–25.
- ¹²Wu L-M, Gu H-Y, Zheng J, Xu X, Lin L-H, Deng X, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2011 May 25;34(1):128–35.
- ¹³ Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. Value of [¹¹C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003;169:1337–40.
- ¹⁴ Richter JA, Rodriguez M, Rioja J, et al. Dual tracer ¹¹C-choline and FDG-PET in the diagnosis of biochemical prostate cancer relapse after radical treatment. *Mol Imaging Biol* 2010;12:210–7.
- ¹⁵ Martin H Umbehr, Michael Müntener, Thamoas Hany, Tullio Sulser, Lucas M. Bachmann. The role of ¹¹C-Choline and ¹⁸F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Association of Urology*. 2013.
- ¹⁶ Kjolhede H, Ahlgren G, Almquist H, et al. Combined (¹⁸F)-fluorocholine and (¹⁸F)-fluoride positron emission tomography/ computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:1501–6.
- ¹⁷ Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, et al. [¹¹C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:13–26.
- ¹⁸ Murphy RC, Kawashima A, Peller PJ. The utility of ¹¹C-choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1390–8.
- ¹⁹ Prostate Cancer. NCCN Guidelines. Version 2.13. NCCN.org.
- ²⁰ Rectal Cancer. NCCN Guidelines. Version 4.13. NCCN.org.
- ²¹ Non Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines. Version 2.13. NCCN.org.
- ²² Tokuhashi et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* (2005) vol. 30 (19) pp. 2186-91
- ²³ Wang et al. Predictive Value of Tokuhashi Scoring Systems in Spinal Metastases, Focusing on Various Primary Tumor Groups *SPINE* (2012) Vol 37 (7), pp 573–582

- ²⁴Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 58, No. 1, pp. 3–10, 2004
- ²⁵Tree AC, Khoo VS, Eeles RA. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14: e28–37
- ²⁶ Ost P. et al. Prognostic Factors Influencing Prostate Cancer-Specific Survival in Non-Castrate Patients with Metastatic Prostate Cancer. *The Prostate* 2014 74:297-305
- ²⁷ Rigatti P, et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C] choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60(5): 935–943.
- ²⁸Tomita, K Surgical Strategy for Spinal Metastases. *Spine*. 26(3):298-306, February 1, 2001.
- ²⁹Patchell R. et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 20-26;366(9486):643-8.
- ³⁰Rades D. et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3388-93.
- ³¹Rades D. et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3597-604.
- ³² Rades D. Et al. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):e861-8.
- ³³Laufer I, Rubin DG, Lis E, et al. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors. *Oncologist*. 2013 May 24. [Epub ahead of print]
- ³⁴Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine*. 2010 Sep;13(3):324-8. doi: 10.3171/2010.3.SPINE09459
- ³⁵Fisher CG, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 35(22):E1221-9, 2010
- ³⁶Rigatti P, Suardi N, Briganti A, et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol*. 2011 Nov;60(5):935-43.
- ³⁷Suardi N, Briganti A, Salonia A, Rigatti P. Salvage lymphadenectomy in postprostatectomy patients with prostate-specific antigen recurrence. *Curr Opin Urol*. 2011 May;21(3):237-40.
- ³⁸ Pan H, Simpson DR, Mell LK, Mundt AJ, Lawson JD. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States. *Cancer*. 2011;117:4566-4572.

- ³⁹ Owen D. et al .Outcomes and toxicities of stereotactic body radiation therapy for non-spine bone oligometastases. *Practical Radiation Oncology* (2013). . [Epub ahead of print]
- ⁴⁰ Tong d, Gillick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases: final results fo the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, 1982, 50: 893-899.
- ⁴¹ Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative Radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *Journal of clinical oncology: official journal of the America Society of Clinical Oncolgy* 2007, 25(11): 1423-1436.
- ⁴² Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A, Howard GC, Rodger A. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiotherapy and oncology. Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1997, 45(2): 109-116.
- ⁴³ Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn , Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology biology physics* 2011, 79(4): 965-976.
- ⁴⁴ Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1986, 6(4): 247-255.
- ⁴⁵ Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Sminth JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group. TROG 96.05). *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005, 75(1): 54-63.
- ⁴⁶ Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1999, 52(2): 101-109.
- ⁴⁷ TsaoMN, Rades D, Wirth A,et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* (2012) 2, 210–225.
- ⁴⁸ Withers HR, Lee SP. Modeling growth kinetics and statistical distribution of oligometastases. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 111–19.
- ⁴⁹ Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, et al. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One*. 2012;7(12):e50141. doi: 10.1371/journal.pone.0050141. Epub 2012 Dec 10.
- ⁵⁰ Chao ST, Koyfman SA, Woody N, et al. Recursive partitioning analysis index is predictive for overall survival in patients undergoing spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1738-43.

- ⁵¹Greco C, Zelefsky MJ, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 15;79(4): 1151-7
- ⁵²Truman JP, García-Barros M, Kaag M, et al. Endothelial membrane remodeling is obligate for anti-angiogenic radiosensitization during tumor radiosurgery. *PLoS One*. 2010 Sep 30;5(9). doi: 10.1371/annotation/6e222ad5-b175-4a00-9d04-4d120568a897.
- ⁵³Finkelstein SE, Timmerman R, McBride WH, et al. The confluence of stereotactic ablative radiotherapy and tumor immunology. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:439752.
- ⁵⁴Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, et al. International SpineRadiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e597-605.
- ⁵⁵Matuszak MM, Yan D, Grills I, Martinez A. Clinical applications of volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1;77(2):608-16.
- ⁵⁶Ferrer Albiach C, Rodríguez Cordon M, Conde Moreno AJ. Radioterapia Guiada por la Imagen. *Cáncer de Próstata: Enfoque Multidisciplinar*. Grupo URONC-OR SEOR. Editado por Medical Practice Group. 2007: 365-384
- ⁵⁷Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer*. 2012 Jun 1;118(11):2962-70.
- ⁵⁸Schick U, Jorcano S, Nouet P, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol*. 2013 Apr 2. [Epub ahead of print]
- ⁵⁹Jereczek-Fossa BA, Fariselli L, Beltramo G, et al. Linac-based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009 Oct;93(1):14-7
- ⁶⁰Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2): 889-97.
- ⁶¹Vavassori A, Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, et al. Image-guided robotic radiosurgery as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam irradiation: retrospective feasibility study on six cases. *Tumori*. 2010 Jan-Feb;96(1):71-5.
- ⁶²Muacevic A, Kufeld M, Rist C, et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013 May;31(4):455-60.
- ⁶³Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol*. 2012;2:215.

⁶⁴Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring Androgen Deprivation Therapy. Clin Genitourin Cancer. 2012 Sep 22. [Epub ahead of print]

⁶⁵Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? Spine (Phila Pa 1976). 2009 Oct 15;34(22 Suppl):S78-92.

⁶⁶RTOG 0631 Phase II/III Study of Image-Guided Radiosurgery/SBRT for Localized Spine Metastasis. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0631>

⁶⁷Moul JW. Et al. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. Cancer Invest 2012;30 (1):1-12

⁶⁸Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 45: 228-247, 2009

⁶⁹Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA: From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med, 50 (suppl 1): 122S-150S, 2009.

⁷⁰McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic Metastases from Pelvic Tumors: Anatomic Classification, Characterization, and Staging. Radiology: Volume 254: Number 1—January 2010

⁷¹Niibe Y, Hayakawa k. Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy Jpn J Clin Oncol 2010;40(2)107–111

⁷²Simon R, Norton L. "The Norton-Simon hypothesis: Designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens," Nat. Reviews Clin. Oncol. **3**, 406–407 2006.

⁷³Finkelstein SE, Timmerman R, McBride WH, et al. The Confluence of Stereotactic Ablative Radiotherapy and Tumor Immunology Hindawi Publishing Corporation Clinical and Developmental Immunology Vol 2011, Article ID 439752, 7 pages

⁷⁴Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy Breast Cancer Res Treat (2009) 115:601–608

⁷⁵Salama JK, Hasselle MD, Chmura JS, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Multisite Extracranial Oligometastases Cancer 00:1-9 2011

⁷⁶Jerezek-Fossa BA, Fariselli L, Beltramo G, et al. Linac-based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. Radiother Oncol. 2009 Oct;93(1):14-7

⁷⁷Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. Cancer. 2012 Jun 1;118(11):2962-70.

- ⁷⁸ Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2): 889-97.
- ⁷⁹ Muacevic A, Kufeld M, Rist C, et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2011 Apr 8. [Epub ahead of print]
- ⁸⁰ Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring Androgen Deprivation Therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2012 Sep 22. [Epub ahead of print]
- ⁸¹ Vavassori A, Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, et al. Image-guided robotic radiosurgery as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam irradiation: retrospective feasibility study on six cases. *Tumori*. 2010 Jan-Feb;96(1):71-5.
- ⁸² Kang JK, Kim MS, Kim JH, et al. Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT. *Clin Exp Metastasis*. 2010 Apr;27(4):273-8.
- ⁸³ Kim MS, Cho CK, Yang KM, et al. Stereotactic body radiotherapy for isolated paraaortic lymph node recurrence from colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Dec 28;15(48):6091-5.
- ⁸⁴ Hoyer M, Roed H, Traberg A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases *Acta Oncologica* Vol. 45, No. 7 2006, Pages 823-830
- ⁸⁵ Nashimoto A, Sasaki J, Sano M, et al. Disease-free survival for 6 years and 4 months after dissection of recurrent abdominal paraaortic nodes (no. 16) in gastric cancer: report of a case. *Surg Today* 1997; 27: 169-73.
- ⁸⁶Yonemura Y, Miyazaki I. Surgical techniques and clinical significance of radical lymphadenectomy for paraaortic lymph nodes in advanced gastric cancer. *J Clin Surg* 1989; 777-84.
- ⁸⁷ Kitamura M, Arai K, Iwasaki Y. Clinicopathological studies on paraaortic lymph node metastasis and postoperative quality of life in gastric cancer patients. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1994; 2073-8.
- ⁸⁸ [Mi-Sook Kim](#), [Sung Yul Yoo](#),¹ [Chul Koo Cho](#), et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Isolated Para-aortic Lymph Node Recurrence after Curative Resection in Gastric Cancer. *J Korean Med Sci*. 2009 June; 24(3): 488–492.
- ⁸⁹ Min Jung Park, Won Jae Lee, Hyo K. Lim, et al. Detecting recurrence of gastric cancer:the value of FDG PET/CT. *Abdom Imaging* (2009) 34:441–447
- ⁹⁰ Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, et al. Recurrent stage IB cervical carcinoma: Evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103: 1156–1158.
- ⁹¹ Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 1989;63:1283–1286.
- ⁹² Verschraegen CF, Kavanagh JJ, Loyer E, et al. Phase II study of carboplatin and liposomal doxorubicin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 2001;92: 2327–2333.

- ⁹³ Brady LW, Perez CA, Bedwinek JM. Failure patterns in gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:549–557.
- ⁹⁴ Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:197–204.
- ⁹⁵ Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983;51:1393–1402.
- ⁹⁶ Hong JH, Tsai CS, Chang JT, et al. The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:823–830.
- ⁹⁷ Grigsby PW, Vest ML, Perez CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the para-aortic nodes following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:451–455.
- ⁹⁸ Chulwon Choi, Chul Koo Cho, Seong Yul Yoo, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 74, No. 1, pp. 147–153, 2009
- ⁹⁹ Milano MT, Katz AW, Schell MC, et al. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1516–1522.
- ¹⁰⁰ Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol* 2010;33:157–163.
- ¹⁰¹ Cupp JS, Koong AC, Fisher GA, et al. Tissue effects after stereotactic body radiotherapy using cyberknife for patients with abdominal malignancies. *Clin Oncol* 2008;20:69–75.
- ¹⁰² Fogliata A, Clerici E, Navarria P, et al. Volumetric modulated arc therapy with flattening filter free beams for isolated abdominal/pelvic lymph nodes: report of dosimetric and early clinical results in oligometastatic patients *Radiation Oncology* 2012, 7:204
- ¹⁰³ Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med. Phys.* 37 (8) August 2010
- ¹⁰⁴ Wysocka B, Kassam Z, Lockwood G, et al. Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:53–59.
- ¹⁰⁵ Bignardi M, Navarria P, Mancosu P, et al. Clinical outcome of hypofractionated stereotactic radiotherapy for abdominal lymph node metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 81, No. 3, pp. 831–838, 2011
- ¹⁰⁶ Greco C, Zelefsky M, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, No. 4, pp. 1151–1157, 2011
- ¹⁰⁷ Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring Androgen Deprivation Therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Mar;11(1):27-32.

- ¹⁰⁸ Randomized Study Comparing Two Dosing Schedules for Hypofractionated Image-Guided Radiation Therapy. Verified March 2012 by Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Sponsor: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Collaborator: University of Pisa. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01223248
- ¹⁰⁹ Salama JK, Hasselle MD, Chmura JS, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Multisite Extracranial Oligometastases Cancer 00:1-9 2011
- ¹¹⁰ Bae SH, Kim MS, Cho CK et al. Predictor of Severe Gastroduodenal Toxicity After Stereotactic Body Radiotherapy for Abdominopelvic Malignancies. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 84, No. 4, pp. e469ee474, 2012
- ¹¹¹ Salama JK, Hasselle MD, Chmura JS, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Multisite Extracranial Oligometastases Cancer 00:1-9 2011
- ¹¹² Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. Med. Phys. 37 (8) August 2010
- ¹¹³ Wysocka B, Kassam Z, Lockwood G, et al. Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:53–59.
- ¹¹⁴ Bignardi M, Navarria P, Mancosu P, et al. Clinical outcome of hypofractionated stereotactic radiotherapy for abdominal lymph node metastases. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 3, pp. 831–838, 2011
- ¹¹⁵ Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, Sheehan J, Gerszten PC, Chang E, Gibbs I, Soltys S, Sahgal A, Deasy J, Flickinger J, Quader M, Mindea S, Yamada Y. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Aug 1;83(5):e597-605. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.009. Epub 2012 May 19.
- ¹¹⁶ Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ and Schultheiss E. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2010, 76 (3): 42-49.
- ¹¹⁷ Rades D, Stalpers JA, Veninga T et al. Evaluation of five radiation schedules and pronostic factors for metastatic spinal cord compression. Journal of Clinical Oncology 2005, 23 (15): 3366-3375.
- ¹¹⁸ Rades D, Stalpers JA, Hulshof CC, Zschenker O, Alberti W, Koning CCE. Effectiveness and toxicity of single-fraction radiotherapy with 1 x 8 Gy for metastatic spinal cord compression. Radiotherapy and Oncology 2005, 75 (1): 70-73.
- ¹¹⁹ Nikolajek K, Markus Kufeld, Alexander Muacevic, Wowra B, Niyazi M and Ganswindt U. Spinal radiosurgery-efficacy and safety after prior conventional radiotherapy. Radiat Oncol 2011, 6: 173.
- ¹²⁰ Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. Seminars in Radiation Oncology 2008, 18(4): 234-239.
- ¹²¹ Jones L, Hoban P, Metcalfe P. The use of the linear quadratic model in radiotherapy: a review. Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine 2001, 24(3): 132-146.

- ¹²²Ryu S, Jin Y, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, Rosenblum M, Kim JH. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 2007, 109 (3): 628-636.
- ¹²³Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 484-90.
- ¹²⁴Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC, Adler JR, Burton SA. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009, 64(2 suppl): A67-72.
- ¹²⁵Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31(5): 1093-1112.
- ¹²⁶Hall WA, Stapleford LJ, Hadjipanayis CG, Curran WJ, Croker I, Shu HG. Stereotactic Body Radiosurgery for Spinal Metastatic Disease: An Evidence-Based Review. *International Journal of Surgical Oncology* 2011.
- ¹²⁷Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. 2008, *Lancet Oncol* 9 (4): 367-375.
- ¹²⁸Greco C, Zelefsky M, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, No. 4, pp. 1151–1157, 2011
- ¹²⁹Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring Androgen Deprivation Therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Mar;11(1): 27-32.
- ¹³⁰Randomized Study Comparing Two Dosing Schedules for Hypofractionated Image-Guided Radiation Therapy. Verified March 2012 by Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Sponsor: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Collaborator: University of Pisa. *ClinicalTrials.gov Identifier*:NCT01223248
- ¹³¹Guckenberger M, Sweeney R, Flickinger JC, Gerszten PC, Kersh R, Sheehan J, Sahgal A. Clinical practice of image-guided spine radiosurgery—results from an international research consortium. *Radiation Oncology* 2011, 6: 172.
- ¹³²Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and Radiosurgery for metastatic spine disease. *Spine*, 2009, 34(22S): 78-92.
- ¹³³Sohn S, Chung CK. The role of stereotactic radiosurgery in metastasis to the spine. *J Korean Neurosurg Soc* 2012, 51: 1-7.
- ¹³⁴Loblaw A. et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy—a nested randomized control trial. *Support Care Cancer* (2007) 15: 451–455
- ¹³⁵Hird A. et al. Dexamethasone for the Prophylaxis of Radiation-induced Pain Flare after Palliative Radiotherapy for Symptomatic Bone Metastases: a Phase II Study. *Clinical Oncology* (2009) 21: 329e335

SBRT-SG 05