



UNIVERSIDAD DE GRANADA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

**“Empleo de nuevas técnicas de radioterapia (VMAT, IMRT, SBRT) en el
tratamiento de pacientes metastásicos y oligometastásicos”**

Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada
que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía

DANIEL RIVAS SÁNCHEZ

Directoras

Dra. María Isabel Núñez Torres

Catedrática del Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada

Dra. Escarlata López Ramírez

Oncóloga Radioterápica. Directora médica de GenesisCare Andalucía

Granada, 25 de febrero de 2025

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Daniel Rivas Sánchez
ISBN: 978-84-1195-900-1
URI: <https://hdl.handle.net/10481/108346>

Dra. María Isabel Núñez Torres
Catedrática del Departamento de Radiología y Medicina Física
de la Universidad de Granada

HACE CONSTAR:

Que el trabajo de investigación titulado "EMPLEO DE NUEVAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA (VMAT, IMRT, SBRT) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES METASTÁSICOS Y OLIGOMETASTÁSICOS", ha sido realizado por D. Daniel Rivas Sánchez, en el Departamento de Radiología y Medicina Física, dentro del programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, bajo su dirección y asesoramiento. Y que, una vez redactada la presente memoria, ha sido revisada y la encuentra apta para ser presentada aspirar al grado de Doctor ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiende el presente certificado en Granada, a 25 de febrero de 2025.

Fdo: Dra. María Isabel Núñez Torres
Catedrática del Departamento de Radiología y Medicina Física

Dra. Escarlata López Ramírez
Oncóloga Radioterápica. Directora médica de GenesisCare Andalucía

HACE CONSTAR:

Que el trabajo de investigación titulado "EMPLEO DE NUEVAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA (VMAT, IMRT, SBRT) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES METASTÁSICOS Y OLIGOMETASTÁSICOS", ha sido realizado por D. Daniel Rivas Sánchez en el Departamento de Radiología y Medicina Física, dentro del programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, bajo su dirección y asesoramiento. Y que, una vez redactada la presente memoria, ha sido revisada y la encuentra apta para ser presentada aspirar al grado de Doctor ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiende el presente certificado en Granada, a 25 de febrero de 2025.

Fdo: Dra. Escarlata López Ramírez
Directora médica de GenesisCare Andalucía

AGRADECIMIENTOS:

A mi familia, en especial a mis padres, que tanto esfuerzo y sacrificio hicieron para dar valores y educación a sus dos hijos. A mi hermano, que antepuso su carrera a la mía y que siempre ha sido un apoyo constante para mí.

A Isa, por su infinita paciencia conmigo y su amor incondicional, por haber llegado en el momento preciso y por permitir que le robara tiempo que compartir juntos por cumplir un sueño.

A Dani y Guille, porque son el motor que me impulsa y que me hace avanzar en tiempos complicados y porque gracias a ellos intento mejorar cada día.

A mis directoras de Tesis, Doctora María Isabel Núñez y Doctora Escarlata López, por ser impulso y estímulo, por no permitirme abandonar cuando hubo serias dificultades, y por estar siempre disponibles para ayudar.

A la Universidad de Granada por darme esta oportunidad.

A mi jefe, Dr. Ismael Herruzo, y mis compañeros del Hospital Regional de Málaga (antiguo Carlos Haya) con los que empecé en este maravilloso camino y que tanto me enseñaron en mis primeros pasos en la Oncología.

A mis jefes, Dr. Antonio Sacchetti y Dr. Alberto Domínguez, porque confiaron en mí en un momento de mi trayectoria profesional y de los que tanto aprendí. Porque gracias a ellos pude compartir parte de mi vida con unos grandes compañeros como era el equipo de CROASA, RADON y ONCOSUR. Especial mención para Antonio Lazo y Goyo Arregui, que tanto me han ayudado y son parte de este trabajo.

A mis compañeros de GenesisCare Granada, Málaga, Benalmádena, Algeciras y Córdoba, porque siempre han estado para apoyarme ante las dificultades y han sabido escucharme y entenderme.

A quienes nos ayudaron cuando las cosas se pusieron difíciles con la partida de mi padre. Gracias de todo corazón.

Al Doctor Alejandro de la Torre, por su apoyo y asesoramiento estadístico en este proceso, y la rapidez en su soporte.

Y, por supuesto, a los pacientes, a los que directamente están incluidos en este trabajo y a los que a lo largo de mi trayectoria profesional he visto, porque he podido aprender de todos ellos, y porque, en este amargo proceso del cáncer, he podido y me han permitido curarlos, paliarles males y acompañarlos cuando no se pudo ni curar ni paliar. Gracias a todos ellos y espero, al menos, haberles servido de ayuda, porque al fin y al cabo ese es, a mi entender, el fin del médico, servir a los demás.

“Donde quiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad”

Platón

Filósofo

EMPLEO DE NUEVAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA (VMAT, IMRT, SBRT) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES METASTÁSICOS Y OLIGOMETASTÁSICOS

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	17
CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	33
CAPÍTULO 3. OLIGOMETÁSTASIS: OLIGORECURRENCIA, OLIGOPROGRESIÓN Y OLIGOPERSISTENCIA.....	35
3.1 Introducción.....	35
3.2 Papel de los avances tecnológicos en imagen para el diagnóstico de las oligometástasis.....	39
3.3 Tratamientos locales para el estado oligometastásico.....	43
CAPÍTULO 4. AVANCES TECNOLÓGICOS EN RADIOTERAPIA EXTERNA Y SU APLICACIÓN AL ESTADO OLIGOMETASTÁSICO.....	51
4.1 Introducción.....	51
4.2 Diferentes dispositivos para SBRT.....	53
4.3 Recomendaciones de dosis para diferentes localizaciones de SBRT.....	61
CAPÍTULO 5. MÉTODO, RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	63
5.1 Estudio “Radioterapia estereotáctica Corporal: ¿Son menos fracciones más efectivas en las lesiones adrenales y renales malignas?.....	63
5.1.1 Introducción.....	63
5.1.2 Hipótesis y objetivos del estudio.....	64
5.1.3 Pacientes y métodos.....	64
5.1.4. Resultados.....	69

5.1.5. Discusión.....	72
5.2 Estudio “Radioterapia estereotáctica corporal robótica para aliviar el dolor en metástasis vertebrales”.....	75
5.2.1. Introducción.....	75
5.2.2. Pacientes y métodos.....	79
5.2.3. Resultados.....	82
5.2.4. Discusión.....	85
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	95
BIBLIOGRAFÍA.....	97
ANEXO 1. PUBLICACIONES DERIVADAS.....	119

ABREVIATURAS:

AMO: Ablación por microondas.

ART: Radioterapia adaptativa.

ARF: Ablación por radiofrecuencia.

ASTRO: Sociedad Americana de Oncología Radioterápica.

BED: Dosis biológica equivalente.

BED10: Dosis biológica equivalente con $\alpha/\beta = 10$.

BPI: Inventario breve del dolor.

CdV: Calidad de vida.

CCR: Carcinoma de células renales.

CFRT: Radioterapia fraccionada convencional.

CL: Control local.

CLF: Foro de líderes clínicos.

CME: Compresión medular.

CMI: Cirugía mínimamente invasiva.

CPCP: Carcinoma de pulmón de células pequeñas.

CPNM: Carcinoma de pulmón no microcítico.

CFRT: Radioterapia conformada fraccionada convencional.

CTV: Volumen blanco clínico.

ESTRO: Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología.

EVA: Escala visual analógica.

VBF: Fracturas del cuerpo vertebral.

GTV: Volumen tumoral macroscópico.

IASLC: Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón.

KPS: Estado funcional de Karnofsky.

MA: Metástasis adrenales.

MDT: Equipo multidisciplinario.

MP: Metastasectomía pulmonar.

MRgRT: Radioterapia guiada por resonancia magnética.

NOMS: Marco neurológico-oncológico de inestabilidad mecánica y enfermedades sistémicas.

OAR: Órganos a riesgo.

OMD: Enfermedad oligometastásica.

OR: Odds ratio.

ORT: Oncología radioterápica.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada.

QT: Quimioterapia.

RM: Resonancia magnética.

RPM: Respuesta patológica mayor.

RT: Radioterapia.

RTr: Respuesta al tratamiento.

SABR: Radioterapia estereotáctica ablativa.

SG: Supervivencia global.

SINS: Puntuación neoplásica de inestabilidad espinal.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SMART: Radioterapia adaptativa estereotáctica por resonancia magnética.

SPECT: Tomografía computarizada de emisión de fotón único.

SRS: Radiocirugía estereotáctica cerebral.

TC: Tomografía computarizada.

VMAT: Arcoterapia volumétrica modulada.

EMPLEO DE NUEVAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES METASTÁSICOS Y OLIGOMETASTÁSICOS

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN GENERAL

Enfermedad oligometastásica

En el año 1995, Hellman y Weichselbaum proponían la existencia del estado clínico significativo de oligometástasis. Los tumores cuando empiezan a progresar, en sus estadios iniciales de progresión, pueden tener metástasis limitadas en número y localización, todo ello como consecuencia de que su capacidad de crecimiento metastásico no se ha desarrollado completamente y de que el sitio para dicho crecimiento aún es restringido. Además, este estado oligometastásico no debe confundirse con las micrometástasis, las cuales son pequeñas en cuanto a tamaño, pero extensas en cuanto a número (Hellman *et al.*, 1995). El término enfermedad oligometastásica (OMD) se refiere a un estado intermedio del cáncer entre la enfermedad localizada y la diseminada; actualmente se define como un estadio del cáncer en el que están presentes hasta 5 metástasis en hasta 3 órganos (Sritharan *et al.*, 2021; Teriaca *et al.*, 2024). En 2019, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) propuso un informe de consenso que definía el CPNM oligometastásico sincrónico como la presencia de 1-5 metástasis a distancia en un máximo de 3 órganos (Dingemans *et al.*, 2019). En 2020, la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) llegaron a un consenso sobre la definición de OMD, que ahora se define como 1-5 lesiones metastásicas que pueden tratarse de forma segura (Lievens *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2023).

En relación con diferentes factores clínicos y biológicos, diversos autores dividen a los pacientes oligometastásicos en tres subgrupos en los que se pueden utilizar diversos enfoques terapéuticos (Sritharan *et al.*, 2021):

- 1) pacientes oligometastásicos de novo que presentan inicialmente metástasis limitadas;

- 2) pacientes oligometastásicos inducidos que presentan metástasis limitadas como resultado de un tratamiento sistémico;
- 3) pacientes oligometastásicos recurrentes que presentan metástasis limitadas desarrolladas posteriormente tras el tratamiento de la enfermedad loco-regional inicial.

Gracias a los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen, cada vez es más frecuente encontrarnos con pacientes con OMD. Aunque, en la encuesta realizada por ESTRO y ASTRO para realizar su documento de consenso en pacientes oligometastásicos, no hubo consenso para recomendar modalidades específicas de diagnóstico por imagen como requisito para el estudio de la OMD, sí lo hubo para recomendar la tomografía por emisión de positrones (PET-TC), la tomografía computarizada (TC) torácica/abdominal y de pelvis con contraste, y/o la resonancia magnética (RM) cerebral o de columna (cuando esté indicada) para la evaluación diagnóstica. Además, como reflejo del futuro desarrollo de las tecnologías de imagen en determinadas áreas, hubo consenso en recomendar cualquier modalidad de imagen validada que ofrezca imágenes adecuadas de los lugares de metástasis comunes y que detecte lesiones pequeñas (Sritharan *et al.*, 2021). Todo ello va a contribuir a aumentar el número de diagnósticos de pacientes oligometastásicos.

Tratamiento de la OMD

Tradicionalmente el tratamiento de la enfermedad diseminada se basaba en terapias sistémicas tales como quimioterapia (QT), hormonoterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia o combinaciones de las anteriores. Sin embargo, ante estos pacientes con escaso volumen tumoral, cada vez más diagnosticados, la terapia local podría tener un papel potencialmente curativo (Navarria *et al.*, 2015; Hellman *et al.*, 1995; Christodouleas *et al.*, 2009; Niibe *et al.*, 2010). Por tanto, una consecuencia muy atractiva de este estado oligometastásico es que estos pacientes deberían ser susceptibles de una estrategia terapéutica curativa (Hellman *et al.*, 1995). Existe entonces un cambio de paradigma en el enfoque terapéutico de los pacientes oligometastásicos, debiendo ofrecerles unas terapias con intención radical o curativa.

El éxito ocasional de la escisión quirúrgica o la ablación por radiación de una o un pequeño número de metástasis pulmonares, hepáticas o incluso cerebrales es prueba de una forma limitada del estado oligometastásico (Hellman *et al.*, 1995).

En el enfoque terapéutico de los pacientes oligometastásicos cobran especial importancia la cirugía y métodos ablativos locales, como pueden ser la ablación por radiofrecuencia (ARF), la crioablación, la ablación por microondas (AMO), la electroporación irreversible o la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), también conocida como radioterapia estereotáctica ablativa (SABR). Como norma general suele preferirse el abordaje quirúrgico en el tratamiento de las oligometástasis, sin embargo, hay ocasiones en los que la cirugía no es posible llevarla a cabo (ya sea por expreso deseo del paciente, por comorbilidades asociadas, por dificultades técnicas), cobrando especial importancia los métodos locales y mínimamente invasivos anteriormente enumerados (Muacevic *et al.*, 2004).

Casi 30 años después de la primera descripción del denominado «estado oligometastásico», el tratamiento de la OMD con intención ablativa o curativa ha ido ganando cada vez más aceptación. Tras las pruebas quirúrgicas y radioterápicas que ilustran el potencial de curación de la OMD y la aparición de nuevas tecnologías y técnicas radioterápicas, el interés de los profesionales de la oncología radioterápica (ORT) por el tratamiento de la OMD con intención curativa no ha dejado de crecer, aunque algunos, afortunadamente cada vez menos, siguen dudando sobre su aplicación generalizada hasta que se disponga de pruebas adicionales en todas las localizaciones de la enfermedad (Lievens *et al.*, 2020). Por otra parte, se ha descrito que, en determinados pacientes la SBRT puede tener un mayor beneficio paliativo que la radioterapia (RT) convencional en lo referente a síntomas como el dolor (Song *et al.*, 2023).

Concepto y Características de la SBRT/SABR

Centrándonos en la SBRT o SABR es un tratamiento local y no invasivo que trata de depositar dosis elevadas de radiación en un volumen diana y, al mismo tiempo, trata de proteger los órganos sanos que tenemos en las proximidades del área a tratar (Folker *et al.*, 2016).

La SBRT nació de extrapolar el concepto de radiocirugía estereotáctica cerebral (SRS) a localizaciones tumorales extracerebrales. Todo ello ha sido posible gracias a los avances

tecnológicos en Física, Matemáticas, Ingeniería e Informática, que tanto influyen en la ORT.

A principios de los años 90 del siglo XX, y siguiendo los fundamentos de la SRS, se desarrolló un marco corporal estereotáctico para intentar inmovilizar el torso del paciente y establecer un sistema de coordenadas común para todo el cuerpo. Una vez desarrollado este sistema de inmovilización e indexación para hacerlo fácilmente reproducible, hubo que hacer frente a otra adversidad: el movimiento interno de los órganos, como por ejemplo la respiración, los latidos del corazón o los movimientos intestinales entre otros. Para controlar dichos movimientos, los medios pasivos de aplicación de dispositivos de compresión abdominal para restringir los movimientos diafragmáticos y/o las correas pesadas se han convertido en accesorios estándar de los marcos corporales estereotácticos (Blomgren *et al.*, 1995; Ma *et al.*, 2017). A principios de la década de 2000, se comenzó a experimentar con medios alternativos para localizar objetivos internos y gestionar los movimientos del paciente frente a los sistemas de armazón de cuerpo rígido. En este sentido uno de los principales avances fue el desarrollo de sistemas guiados por imagen mediante aparatos de rayos X de kilovoltaje, montados en la sala de tratamiento o bien directamente en los aceleradores lineales (Jaffray *et al.*, 2000; Siewerdsen *et al.*, 2000; Yin *et al.*, 2005; Yoo *et al.*, 2006; Ma *et al.*, 2017).

Todo ello contribuyó a reducir las incertidumbres en los tratamientos, dando lugar a aplicaciones de SBRT ultrahipofraccionada (1-10 fracciones) para múltiples localizaciones de la enfermedad. En definitiva, con la SBRT buscamos alcanzar una precisión estereotáctica tal que las incertidumbres del tratamiento sean sustancialmente menores que las de los tratamientos fraccionados convencionales (Ma *et al.*, 2017).

Dentro de los diferentes dispositivos capaces de llevar a cabo tratamientos de SBRT tendríamos los aceleradores lineales con sistemas del tipo de la arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) (figura 1), los aceleradores robóticos como el dispositivo CyberKnife®, y dispositivos especializados como los dispositivos de tomoterapia (figura 2) el GammaKnife Icon® o la MRLinac (Elekta Unity y de MRIdian® de ViewRay) (figura 3), En este último dispositivo contamos con un control de imagen de alta calidad a tiempo real con RM, lo que permite realizar RT adaptativa (ART) a tiempo real combinando la SBRT/SABR con la RT guiada por RM (MRgRT) y surgiendo el concepto de SMART o radioterapia adaptativa estereotáctica por RM (Chuong *et al.*, 2021).



Figura 1: Acelerador lineal de electrones Elekta VersaHD® (GenesisCare Málaga).



Figura 2: Tomoterapia Radixact®. Cortesía de Dra. Cristina Nuño (HC International, Marbella, Málaga).



Figura 3: MRIdian ViewRay®. Cortesía de Dra. Daniela Gonsalves (GenesisCare Hospital Vithas La Milagrosa, Madrid).

Los datos de múltiples ensayos clínicos han ilustrado un aumento de la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer cuando la terapia ablativa local se incluía en la terapia adyuvante sistémica (Izmailov *et al.*, 2023).

Por otro lado, sería interesante hablar acerca del efecto abscopal. La concepción del efecto abscopal se atribuye al científico británico Robin Mole, quien en 1953 aportó la noción de que «la irradiación de un mamífero tiene un efecto a distancia del volumen irradiado». Esta terminología fue adoptada posteriormente por los oncólogos que describieron casos muy raros de remisión de metástasis fuera del campo de irradiación a partir de la década de 1970 (Lippert *et al.*, 2021). La RT promueve la liberación de antígenos asociados al

tumor y la infiltración de células inmunitarias en el tumor, lo que puede dar lugar a un efecto abscopal en el que las lesiones tumorales no irradiadas responden.

La combinación de SBRT con inmunoterapia es de gran interés debido a su capacidad para inducir el efecto abscopal. En comparación con la RT fraccionada convencional (CFRT), la SBRT se asocia con menos linfopenia y mejor eficacia clínica, así como un mayor efecto abscopal que con la CFRT.

Un ejemplo, independientemente del efecto abscopal, del empleo de la SBRT junto a inmunoterapia sería el estudio SACTION01, un ensayo de fase 2, que ha reclutado a 46 pacientes (42 hombres y 4 mujeres) mayores de 18 años con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) resecable en estadios IIA-IIIB del Centro Oncológico de la Universidad Sun Yat-sen de Guangzhou (China). Los pacientes elegibles recibieron SBRT (24 Gy en tres fracciones) en el tumor primario seguido de dos ciclos de 200 mg de inhibidor de PD-1 intravenoso, tislelizumab, más QT basada en platino. La resección quirúrgica se realizó 4-6 semanas después del tratamiento neoadyuvante. El criterio de valoración primario fue la respuesta patológica mayor (RPM), definida como no más de un 10% de tumor viable residual en el tumor resecado. En este estudio, Ze-Rui Zhao *et al*, observaron una RPM en 35 (76%, IC 95%: 61-87) de 46 pacientes. Se suspendió el segundo ciclo de inmunoquimioterapia en cuatro (9%) pacientes debido a neumonía (n=2), colitis (n=1) y aumento de la creatinina (n=1). Se produjeron acontecimientos adversos de grado 3 o peor relacionados con el tratamiento neoadyuvante en 12 (26%, IC del 95%: 14-41) pacientes. El acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento (ATRT) más frecuente fue la alopecia (16 [35%] pacientes), y el ATRT de grado 3 o peor más frecuente fue la neutropenia (6 [13%]). Hubo una muerte relacionada con el tratamiento, causada por neutropenia. No se notificaron muertes en los 90 días siguientes a la intervención. Por tanto, la SBRT preoperatoria seguida de inmunoquimioterapia es bien tolerada, factible y conduce a una tasa de RPM clínicamente significativa (Zhao *et al.*, 2024).

Indicaciones generales de la SBRT:

La SBRT se puede emplear como tratamiento con intención radical o curativa como, por ejemplo, en pacientes con nódulos solitarios pulmonares en los que la cirugía no sea posible por comorbilidades o por expreso deseo de los pacientes, o en pacientes

oligometastásicos en los que como hemos visto con anterioridad se tiende y creo que es obligatorio realizar el tratamiento más radical posible. O también en pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado para realizar ultrahipofraccionamiento. Pero también puede emplearse con fines paliativos, como en los pacientes con lesiones óseas, ya sean espinales o no, y en pacientes en los que haya que realizar una reirradiación cercana a médula espinal para tratar de disminuir la dosis que reciba la médula para evitar efectos secundarios indeseables importantes o toxicidades graves no deseadas. Otras indicaciones paliativas de la SBRT pueden ser aquellos pacientes con metástasis en localizaciones cercanas a órganos de riesgo que toleran mal la radiación, como podrían ser las adenopatías retroperitoneales, por su cercanía al intestino.

Así, por ejemplo, van As *et al.*, en su ensayo clínico fase 3 PACE-B en el que comparan el ultrahipofraccionamiento (36,25 Gy en 5 fracciones) para cáncer de próstata localizado frente al fraccionamiento convencional (78 Gy en 39 fracciones) o al hipofraccionamiento moderado (62 Gy en 20 fracciones), con un total de 874 pacientes randomizados, demuestran que el ultrahipofraccionamiento no es inferior a los otros dos fraccionamientos para el fracaso bioquímico/clínico y es una opción de tratamiento eficaz para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo/intermedio (van As *et al.*, 2024). De hecho, en la actualidad la SABR está cada vez más aceptada para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, y ensayos aleatorizados recientes han demostrado que no es inferior a la CFRT o RT moderadamente hipofraccionada. La historia natural del cáncer de próstata requiere una vigilancia prolongada para detectar recidivas; sin embargo, existen pocos estudios prospectivos que informen de resultados a largo plazo. Kennedy *et al.* incluyeron en su estudio 267 pacientes provenientes de tres ensayos clínicos en Canadá, entre los años 2006 y 2013. Todos ellos recibieron dosis entre 35 y 40 Gy en 5 fracciones. Y tras una mediana de seguimiento de 10,3 años (rango intercuartílico 7,8-12,7), el fallo bioquímico a diez años (intervalo de confianza del 95%) fue del 7,7% (3,9%-11,5%); la SG a diez años, la supervivencia específica del cáncer de próstata y la ausencia de metástasis fueron del 84,1% (79,3%-89,1%), 99,2% (98,1%-100%) y 98,8% (97,5%-100%), respectivamente. Veintisiete (10,1%) pacientes experimentaron una segunda neoplasia maligna (NS), con 6/27 pacientes (22,2%) clasificados con una NS probablemente ($n = 3$) o posiblemente ($n = 3$) relacionada con la RT previa. La ausencia de segundas neoplasias a los diez años fue del 89,2%. Por tanto, la SBRT muestra un excelente control de la enfermedad a largo plazo para el cáncer de

próstata localizado de riesgo bajo e intermedio (Kennedy *et al.*, 2024). Si comparamos la SBRT en cáncer de próstata frente a la prostatectomía, van As *et al.* nos demuestran en su ensayo PACE-A, que, a los 2 años, el 50% de los pacientes sometidos a prostatectomía y el 6,5% de los que recibieron SBRT utilizaban una o más compresas urinarias al día ($p < 0,001$); la diferencia estimada fue del 43% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 25%, 62%). Las puntuaciones intestinales fueron mejores para la prostatectomía (mediana [intervalo intercuartílico] 100 [100-100]) que para la SBRT (87,5 [79,2-100]; $p < 0,001$), con una diferencia media estimada de 8,9 entre ellas (IC del 95%: 4,2, 13,7); las puntuaciones sexuales fueron peores para la prostatectomía (18 [13,8-40,3]) que para la SBRT (62,5 [32,0-87,5]). Es decir, la SBRT se asoció con menos incontinencia urinaria y disfunción sexual notificadas por los pacientes, y ligeramente más molestias intestinales que la prostatectomía. Estos datos aleatorizados deberían servir de base para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y deberían ser notificadas a los pacientes para que ellos participen también en la toma de decisión acerca de su tratamiento (van As *et al.*, 2024).

Pero no sólo se emplea la SBRT en pacientes con cáncer de próstata en estadios iniciales de la enfermedad, así en el estudio ARTO, un ensayo clínico aleatorizado de fase II multicéntrico que evalúa el beneficio de añadir SBRT a acetato de abiraterona y prednisona en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración oligometastásico, se ha observado que la respuesta bioquímica ocurrió en el 79,6% de los pacientes (92% frente a 68,3% en el brazo experimental frente al de control, respectivamente), con una *odds ratio* (OR) de 5,34 (IC 95%, 2,05 a 13,88; $P = 0,001$) a favor del brazo experimental. Se detectó una respuesta bioquímica completa en el 38,8% de los pacientes (56% frente a 23,2% en el brazo experimental frente al de control, respectivamente), con una OR de 4,22 (IC 95%, 2,12 a 8,38; $P < 0,001$). La SBRT produjo una mejora significativa de la SLP, con un cociente de riesgo de progresión de 0,35 (IC del 95%, 0,21 a 0,57; $p < 0,001$) en el brazo experimental frente al de control (Francolini *et al.*, 2023).

En el estudio LUSTRE, un ensayo clínico fase 3 randomizado, donde se compara la SBRT (48 Gy en 4 fracciones para tumores periféricos y 60 Gy en 8 fracciones para tumores centrales) en pacientes con CPNM estadio I clínicamente inoperables frente a RT convencional hipofraccionada (CRT) (60 Gy en 15 fracciones), se observó que no había diferencias en el control local (CL) entre los grupos. Los efectos tóxicos graves fueron limitados, incluidos los pacientes con tumores centrales. De los 233 pacientes incluidos,

119 (51,1%) eran varones, y la edad media era de 75,4 (7,7) años; la mediana de seguimiento fue de 36,1 (26,4-52,8) meses. Un total de 154 pacientes recibieron SBRT y 79 recibieron CRT. El CL a 3 años fue del 87,6% (IC del 95%, 81,9%-93,4%) para la SBRT y del 81,2% (IC del 95%, 71,9%-90,5%) para la CRT (hazard ratio [HR], 0,61; IC del 95%, 0,31-1,20; $p = 0,15$). La HR fue de 1,02 (IC 95%, 0,72-1,45; $p = 0,87$) para la supervivencia libre de eventos y de 1,18 (IC 95%, 0,80-1,76; $p = 0,40$) para la SG. Se observaron efectos tóxicos agudos mínimos. Entre los pacientes aleatorizados a SBRT, se produjeron efectos tóxicos tardíos de grado 3 ó 4 en 5 de 45 (11%) con CPNM central y en 2 de 109 (1,8%) con CPNM periférico; entre los aleatorizados a CRT, en 1 de 19 (5%) con CPNM central y en 1 de 60 (2%) con CPNM periférico. Un paciente que recibió SBRT para una lesión ultracentral (objetivo superpuesto al bronquio proximal) experimentó un posible evento de grado 5 relacionado con el tratamiento (hemoptisis) (Swaminath *et al.*, 2024).

Y la seguridad del empleo de la SBRT en los pacientes con cáncer de pulmón se observa en el estudio de Palma *et al.*, en el que 39 pacientes con enfermedad fibrótica intersticial pulmonar con CPNM en estadio inicial y clínicamente no operables, fueron tratados con SBRT (50 Gy en 5 fracciones a días alternos). La mediana de seguimiento fue de 19 (IQR, 14-25) meses. La SG a 1 año fue del 79% (IC del 95%, 62%-89%; $p < 0,001$ frente a la tasa inaceptable), y la mediana de SG fue de 25 meses (IC del 95%, 14 meses a no alcanzada), superando significativamente el objetivo de 12 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 19 meses (IC 95%, 13-28 meses), y el LC a 2 años fue del 92% (IC 95%, 69%-98%). Las tasas de acontecimientos adversos (grado más alto por paciente) fueron de grado 1 a 2: $n = 12$ (31%), grado 3: $n = 4$ (10%), grado 4: $n = 0$, y grado 5: $n = 3$ (7,7%, todos debidos a deterioro respiratorio). Por tanto, concluyen que el uso de la SBRT en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial fibrótica cumplió los umbrales de aceptabilidad preespecificados tanto para la toxicidad como para la eficacia, lo que respalda el uso de dicha técnica para el tratamiento con intención curativa tras una cuidadosa discusión de los riesgos y beneficios (Palma *et al.*, 2024).

Tal vez en el empleo de la SBRT en los pacientes oligometastásicos o en oligoprogresión, se tenga que tener en cuenta la anatomía patológica o el tumor primario del que proceden, ya que en el estudio CURB, un ensayo de fase 2, abierto, aleatorizado y controlado de SBRT en pacientes con cáncer de mama metastásico oligoprogresivo o CPNM después

de haber recibido al menos terapia sistémica de primera línea, definiéndose oligoprogresión como cinco o menos lesiones progresivas en PET-TC o TC, se observó que la SLP aumentaba en el grupo de SBRT más tratamiento estándar en comparación con el de tratamiento estándar únicamente. La oligoprogresión en pacientes con CPNM metastásico pudo tratarse eficazmente con SBRT más tratamiento estándar, lo que supuso un aumento de más de cuatro veces en la SLP en comparación con el tratamiento estándar únicamente. En cambio, no se observó ningún beneficio en pacientes con cáncer de mama oligoprogresivo (Tsai *et al.*, 2024). Son datos que habría que tener en cuenta para futuros ensayos clínicos.

Existen indicaciones innovativas en SBRT (ya no solo para pacientes oligometastásicos u oncológicos). Sirva de muestra el ensayo clínico STAR, en el que la SBRT puede disminuir el número de inyecciones intraoculares de Ranibizumab sin comprometer la visión en pacientes con degeneración macular neovascular asociada a la edad, una de las principales causas de ceguera, y ello contribuye a que el costo del tratamiento también sea inferior (Jackson *et al.*, 2024).

Indicación ablativa de la SBRT en oligometástasis suprarrenales y renales

La incidencia del carcinoma de células renales (CCR) ha aumentado recientemente hasta el 2% (Padala *et al.*, 2020) y la de las metástasis suprarrenales (MA) hasta el 15-35% (Francese *et al.*, 2021). Tradicionalmente, la cirugía se ha considerado el tratamiento estándar, con unas tasas de SG a los 2 años del 46%, una tasa global de complicaciones del 12,5% y una tasa de mortalidad de hasta el 6-8% en el abordaje laparoscópico. Sin embargo, la cirugía no es posible en algunas circunstancias (tumores bilaterales, riñón solitario o insuficiencia renal crónica preexistente). La SBRT ha surgido como una alternativa eficaz para estos pacientes (Siegel *et al.*, 2016, Kothari *et al.*, 2017).

En el estudio TROG 15.03 FASTRACK II Siva *et al.* demuestran que la SBRT fue una estrategia de tratamiento eficaz sin que se observaran fracasos locales ni muertes relacionadas con el cáncer. Observaron un perfil de efectos secundarios y una función renal aceptables tras la SBRT en CCR. Todos los pacientes incluidos tenían enfermedad T1-T2a y N0-N1. 23 pacientes recibieron una SABR de una sola fracción de 26 Gy y 47 recibieron 42 Gy en tres fracciones. La mediana de seguimiento fue de 43 meses (IQR 38-60). El CL a los 12 meses del inicio del tratamiento fue del 100% ($p < 0.0001$). Siete

(10%) pacientes presentaron acontecimientos adversos de grado 3 relacionados con el tratamiento, sin que se observaran acontecimientos adversos de grado 4. Los acontecimientos adversos de grado 3 relacionados con el tratamiento fueron náuseas y vómitos (tres [4%] pacientes), dolor abdominal, de costado o tumoral (cuatro [6%]), obstrucción colónica (dos [3%]) y diarrea (uno [1%]). No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento ni con el cáncer (Siva *et al.*, 2024).

Aunque se han utilizado diferentes tratamientos mínimamente invasivos (ARF, crioablación, AMO y electroporación irreversible), la SBRT parece ser una prometedora opción de tratamiento no invasivo (Pan *et al.*, 2015). A pesar de que el CCR se ha considerado tradicionalmente un tumor radiorresistente, los recientes hallazgos seriados en metástasis cerebrales de CCR han demostrado que es sensible a la SRS (Muacevic *et al.*, 2004), por lo que la SBRT también debería ser eficaz en estos tumores primarios (Siva *et al.* 2024).

Dosis Biológicas Equivalentes (BED) superiores superan el de las histologías radiorresistentes. El último trabajo de Siva en RCC (un tumor radiorresistente) con un control muy elevado (Siva *et al.*, 2024) nos lleva a creer que las MA (más radiosensibles) también tendrán un comportamiento similar.

A pesar de la alta frecuencia de MA en la autopsia y la posibilidad de que muchos tumores primarios metastaticen en las glándulas suprarrenales, la SBRT sigue estando infrautilizada (Ahmed *et al.*, 2013, Lemons *et al.*, 2020). El uso de RT para el tratamiento de las MA ha sido tradicionalmente paliativo (Ahmed *et al.* 2013), pero la SBRT ha cambiado la visión de los oncólogos sobre la enfermedad metastásica (Ahmed *et al.*, 2013, Arcidiacono *et al.*, 2020), convirtiéndola en una excelente opción para tratar el CCR y las MA incluso en pacientes con márgenes positivos postoperatorios (Bernard *et al.*, 2018).

La proximidad anatómica de las glándulas suprarrenales a los riñones justifica el análisis simultáneo de las cuestiones técnicas relacionadas con la administración de SBRT en ambos lugares (Kothari *et al.*, 2017), dado que las restricciones de dosis para órganos a riesgo (OAR) son las mismas en ambos casos. Aunque la radiosensibilidad del CCR y de las MA no es la misma debido a su diferente histología, la alta BED de la SBRT suele superar este reto tumoral.

Indicación paliativa de la SBRT en oligometástasis espinales

Aproximadamente el 40-70% de los pacientes con cáncer desarrollarán metástasis óseas (Pennington *et al.*, 2018) durante el transcurso de su enfermedad (Yeung, 2020), lo que supone una reducción significativa de su calidad de vida (CdV), así como un aumento de los costes sanitarios y de la utilización de servicios en comparación con los pacientes sin metástasis óseas (Li *et al.*, 2012). La incidencia aumenta debido a la mejora de las tasas de supervivencia del cáncer (Boussios *et al.*, 2018). Las metástasis espinales pueden afectar principalmente a la columna torácica (70%), seguida de la columna lumbar (20%) (Schulman *et al.*, 2007). De estos pacientes, el 10% desarrollará compresión medular (CME), una grave afección incapacitante que requiere tratamiento urgente (Spratt *et al.*, 2017). La metástasis medular también puede provocar complicaciones importantes -como dolor, debido a la destrucción del tejido óseo y/o dolencias neurológicas (Bach *et al.*, 1990)- hasta en el 90% de los pacientes (Perrin *et al.*, 1982).

La incidencia de metástasis medulares es más frecuente durante la evolución de los siguientes tumores primarios: pulmón (24%), mama (24%), hígado (12%), próstata (11%) y riñón (11%) (Pennington *et al.*, 2020). La mayoría de las lesiones sintomáticas se desarrollan debido al cáncer de mama, próstata y pulmón (56-74%), y son más frecuentes en la columna torácica (51-67%). El dolor se produce debido a la destrucción del tejido óseo y/o raíz nerviosa y/o CME. Tanto la RT como la cirugía son eficaces en el tratamiento de estos síntomas (Bollen *et al.*, 2018).

El alivio de los síntomas puede lograrse con la CFRT debido a su conveniencia y rentabilidad. No obstante, debido a la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer metastásico, es recomendable considerar tratamientos más radicales debido a las mejoras observadas en las terapias sistémicas, como las terapias dirigidas y las inmunoterapias. Adicionalmente, la baja tolerancia a la radiación de la médula espinal y la cauda equina requiere una administración óptima de la dosis de radiación para lograr un control duradero del tumor (Yeung, 2020). Sin embargo, dado que la dosis de tratamiento está limitada por los órganos en riesgo (OAR), no es posible alcanzar dosis ablativas dentro del volumen tumoral con la CFRT. Se han reportado tasas de respuesta completa del 17-34% y respuestas parciales del 49% con CFRT, lo que da una tasa de respuesta global del 60-66%. Adicionalmente, se ha descrito una incidencia de retratamiento entre el 7,4 y el 21,5%, dependiendo del esquema de fraccionamiento (Hartsell *et al.*, 2005; Sze *et al.*, 2004).

Por otro lado, la SBRT permite una mayor caída de dosis, minimizando las dosis a la médula espinal y a otros tejidos circundantes. Esto permite escalar la dosis hasta el volumen tumoral, lo que mejora las posibilidades de superarlo. Con la SBRT, la tasa de control tumoral es superior al 80% (Yamada *et al.*, 2008; Gertzen *et al.*, 2007; Nguyen *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012), alcanzando el 91,6% en pacientes con más de 5 años de supervivencia (Moussazadeh *et al.*, 2015); muestra una baja incidencia de complicaciones graves como la mielopatía (0,4%) (Yeung, 2020, Hall *et al.*, 2011); y permite a los pacientes preservar la función (Yeung *et al.*, 2020). Así, la SBRT espinal obtiene altas tasas de CL (84-90%) y es un tratamiento seguro con baja toxicidad (Kowalchuk *et al.*, 2020).

Tradicionalmente, las lesiones medulares metastásicas se han tratado con dosis y fracciones de RT consideradas seguras para la médula espinal y utilizadas con fines de alivio del dolor y CL de estas lesiones. Las dosis utilizadas habitualmente en este sentido son 10 fracciones de 3 Gy, 5 fracciones de 4 Gy o 1 fracción de 8 Gy. Ahora se pueden administrar dosis más altas, biológicamente eficaces y radicales al adaptar mejor la dosis y limitar la dosis tóxica a nivel de la médula espinal. La SBRT suele administrarse en 1 a 5 fracciones con más de 6 Gy por fracción. La progresión de la enfermedad a nivel espinal se asocia a morbilidad neurológica, dolor y opciones limitadas de tratamiento adyuvante, por lo que la SBRT es ideal para esta localización ya que mejora tanto el CL de la enfermedad como los síntomas (Díaz Silvera *et al.*, 2023).

La Asociación Canadiense de Oncología Radioterápica define la SBRT como la administración precisa de RT de haz externo altamente conformada, guiada por imagen e hipofraccionada que se administra en una o unas pocas fracciones a una diana extracraneal con dosis biológicamente equivalentes a un tratamiento radical fraccionado convencional (Tseng *et al.*, 2017). Los regímenes de SBRT utilizan dosis de 16-18 Gy en una fracción, 24-26 Gy en 2 fracciones, 24-27 Gy en 3 fracciones y 30-40 Gy en 5 fracciones (Díaz Silvera *et al.*, 2023, Gales *et al.*, 2023).

Algunos ensayos prospectivos han estudiado el papel de la SBRT para las metástasis medulares. En un ensayo de fase I/II que incluyó a 61 pacientes con tumores de columna no cervicales, el estudio mostró una tasa de control del 88% con 18 meses de seguimiento con una SBRT de fracción única (Garg *et al.*, 2012). El RTOG 0631 fue un ensayo de fase II que incluyó a 44 pacientes con 1-3 metástasis espinales. La administración de una SBRT de fracción única de 16 Gy demostró ser factible (Ryu *et al.*, 2014).

El ensayo clínico de fase III SC.24 demostró que la SBRT espinal era superior a la CFRT en términos de alivio del dolor y, por lo tanto, se ha establecido como uno de los tratamientos estándar (Ito *et al.*, 2023, Sahgal *et al.*, 2020).

La SBRT espinal se practica hoy en día como alternativa a la radiación paliativa convencional en el tratamiento primario, la reirradiación y en el entorno postoperatorio, aunque con ningún o muy pocos ensayos aleatorizados que respalden su práctica. Sin embargo, es cierto que las limitaciones de la SBRT espinal, así como sus posibles complicaciones, se conocen en mayor medida (Tseng *et al.*, 2017). Entre las posibles complicaciones se encuentran las fracturas del cuerpo vertebral (FCV) (11-39%) y la mielopatía (0,4%) (Díaz Sivera *et al.*, 2023, Ito *et al.*, 2023). Otra posibilidad es la aparición del efecto «Pain Flare» (14-68%), un aumento transitorio del dolor que puede controlarse con corticoides como medida preventiva.

CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis general

La hipótesis de este trabajo es que los avances tecnológicos suponen un impacto en el manejo de los pacientes con tumores primarios y oligometastásicos, así como en la efectividad de los tratamientos con RT. Además, permiten diseñar y planificar tratamientos con exactitud para plantear objetivos terapéuticos individualizados. Esto hace posible definir los objetivos del tratamiento con RT radical o paliativa de manera más adecuada para cada paciente. Asimismo, posibilitan optimizar su administración con mayor seguridad y precisión, aumentar la dosis en el tumor y adecuar los esquemas terapéuticos traduciéndose en una mejora sobre los resultados clínicos de control tumoral y sobre el alivio de los síntomas.

La incidencia e importancia de los pacientes en estadios iniciales y también oligometastásicos se encuentra en aumento, por lo tanto, la utilización de mejores técnicas terapéuticas, la intención del tratamiento más radical y la planificación de la RT (el contorno de volúmenes o la dosis prescrita) adquieren mayor relevancia. Estos cambios podrían impactar en CL de la enfermedad, en la supervivencia de los pacientes y en su CdV.

Si bien la RT ultrahipofraccionada, entre las que se encuentra la SBRT/SABR, no era el estándar de atención en el momento de la revisión previa al comienzo del estudio, la literatura existente en ese momento proporcionó un punto de partida sólido para respaldar la hipótesis de que el ultrahipofraccionamiento podría proporcionar un buen control de la enfermedad y una toxicidad menor a la RT con fraccionamiento convencional lo que aumentaría significativamente la mejora de la CdV de los pacientes.

2.2 Objetivo principal

Cabe constatar la relevancia de los avances tecnológicos en oncología radioterápica (ORT), particularmente la SBRT/SABR, en el tratamiento de tumores primarios y oligometastásicos y analizar su impacto en el manejo terapéutico y en los resultados clínicos tanto radicales como paliativos.

2.3 Objetivos específicos

- Analizar la influencia de los factores relacionados con el tumor, el paciente y el tratamiento en los resultados y efectos secundarios de la RT ultrahipofraccionada como la SBRT/SABR.
- Mostrar los beneficios de la SBRT/SABR como alternativa a la cirugía.
- Describir la experiencia de nuestro centro con la SBRT/SABR robótica (CyberKnife® VSI) en metástasis de columna.
- Verificar si los esquemas de RT con SBRT/SABR son viables, factibles, seguros y eficaces clínicamente.
- Evaluar los resultados oncológicos y el alivio del dolor observado en pacientes con tumores primarios renales, oligometastásicos tanto adrenales como espinales.
- Comprobar los resultados clínicos en cuanto a eficacia y toxicidad asociada al tratamiento con estas técnicas radioterápicas.

CAPÍTULO 3. OLIGOMETÁSTASIS: OLIGORECURRENCIA, OLIGOPROGRESIÓN Y OLIGOPERSISTENCIA

3.1 Introducción

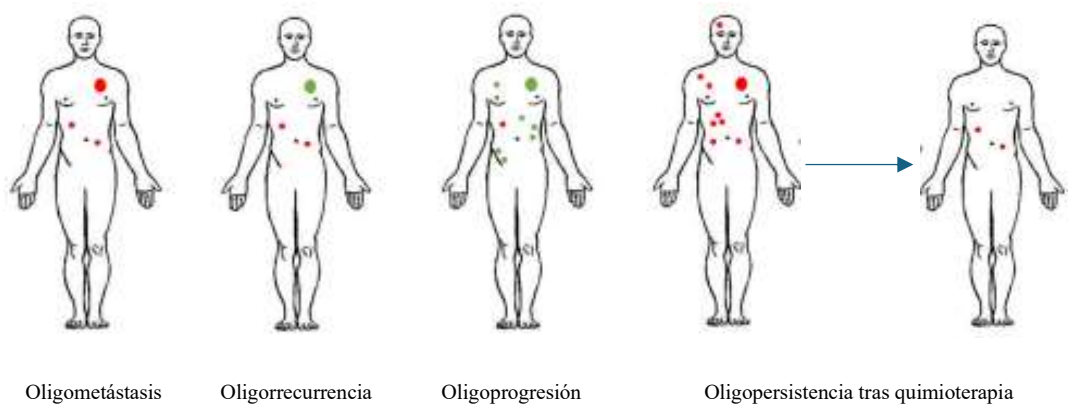
Como se comentó en el apartado de introducción general de este trabajo, según Hellman y Weichselbaum, existe un estado dentro de la enfermedad neoplásica que se situaría entre la enfermedad localizada y la enfermedad metastásica, los pacientes habrían desarrollado un número limitado de metástasis. Ese estado se conoce con el nombre de oligometástasis o estado oligometastásico y, en él, la enfermedad no habría progresado a una distribución sistémica amplia y, por tanto, podría ser potencialmente curada (Kennedy *et al.*, 2017). Para acotarlo más, se definió como estadio del cáncer en el que están presentes hasta 5 metástasis en hasta 3 órganos. Esta interesante situación se ha ido desglosando y complicando más según han ido avanzando las investigaciones y se han ido publicando trabajos de investigación basados en la OMD, hasta tal punto que se llegó a proponer incluso una modificación de la estadificación según la TNM atendiendo a la OMD (Rubin *et al.*, 2006).

Dentro de la OMD se pueden distinguir, según Niibe *et al.*, un par de términos que ayudarían a describir la situación clínica. Así pues, se puede distinguir entre OMD sincrónica y metacrónica. Todo se basa en el tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y del tumor metastásico. En la OMD sincrónica se realiza de forma simultánea el diagnóstico de la enfermedad primaria y de las lesiones metastásica. En la OMD metacrónica el diagnóstico entre la enfermedad primaria y las lesiones metastásicas no ocurre al mismo tiempo, sino que existe un decalaje, usualmente de 6 o más meses, entre dichos diagnósticos (Niibe *et al.*, 2010).

Otras definiciones propuestas por Niibe *et al.* y por Palma *et al.* serían oligorrecurrencia y oligoprogresión respectivamente. Por oligorecurrencia se entiende el estado de la enfermedad en la que el tumor primario se encuentra bien controlado y los nuevos sitios de recurrencia metastásica son controlables con un tratamiento local (Niibe *et al.*, 2010). La oligoprogresión se entiende como aquella situación en la que un número limitado de sitios metastásicos muestran progresión en el contexto de una enfermedad primaria y otros sitios metastásicos controlados (Palma *et al.*, 2014).

Por último, habría que hablar del término oligopersistencia. Sería aquella situación en la que tras un tratamiento sistémico de una enfermedad más o menos extendida, queda un número limitado de lesiones que pueden ser tratadas mediante un tratamiento local (Kissel *et al.*, 2019).

La figura 4 hace un resumen de todos estos estados de la enfermedad oligometastásica.



	Lesión controlada	Lesión no controlada
Lesión primaria		
Metástasis		

Figura 4: Definición del espectro oligometastásico. Adaptada de Kissel *et al.*, 2019.

En definitiva, Román-Jobacho *et al.* resumen los diferentes escenarios de la presentación de las oligometástasis:

Existen otras definiciones sugeridas que abarcan diferentes escenarios en la presentación de las oligometástasis.

- Las «oligometástasis de novo» u «oligometástasis sincrónicas» se refieren a la presencia de un número limitado de metástasis en el momento del diagnóstico. Los pacientes con enfermedad ampliamente diseminada en el momento del diagnóstico que presentan oligometástasis tras un tratamiento sistémico se denominan «oligometástasis inducidas» (Hellman *et al.*, 1995; Román-Jobacho *et al.*, 2021).
- El término oligorreurrencia se refiere a la progresión con nuevas oligometástasis metacrónicas tras el tratamiento definitivo de la enfermedad locorregional primaria (Niibe *et al.*, 2010; Román-Jobacho *et al.*, 2021).
- La enfermedad oligopersistente es un concepto que hace referencia a los pacientes oligometastásicos que permanecen estables tras la terapia sistémica o que, partiendo de una enfermedad más extendida, alcanzan un estado oligometastásico (Laurie *et al.*, 2019; Román-Jobacho *et al.*, 2021).
- La enfermedad oligoprogresiva describe una situación en la que los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico responden al tratamiento sistémico, permaneciendo estables mientras una o un número limitado de metástasis progresan durante el tratamiento sistémico (Campo *et al.*, 2016; Román-Jobacho A *et al.*, 2021).

En 2020, un grupo de 20 expertos de la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) desarrollaron un sistema integral para la caracterización y clasificación de las OMD. Este sistema identifica 17 características de OMD que deben ser evaluadas en todos los pacientes que se someten a tratamiento local radical. Estas características reflejan tanto la biología tumoral como las características clínicas de la enfermedad subyacente al desarrollo de la OMD, sin importar el tipo de tumor primario o el número de lesiones metastásicas presentes. Dicho sistema incluye las características del tumor primario (p. ej., localización, histología, estadio TNM, estado mutacional, marcadores tumorales específicos), parámetros clínicos (p. ej., intervalo libre de enfermedad, intervalo libre de tratamiento), terapias (p. ej., tratamiento local, radical o paliativo, los números de los regímenes terapéuticos) y el tipo de OMD (p. ej., invasivo). Basándose en los criterios mencionados, se introdujo en la clínica un algoritmo para clasificar las OMD de forma colectiva según su nomenclatura. Los antecedentes de enfermedad polimetastásica (EPM) previa a la OMD se utilizan como criterio para delimitar entre

OMD inducida (presenta antecedentes de EPM tras una terapia exitosa) y OMD genuina (sin antecedentes de EPM). La OMD genuina se divide en dos estados: OMD recurrente (es decir, ha tenido una historia previa de OMD) y OMD de novo (es decir, una primera enfermedad oligometastásica diagnosticada recientemente). La OMD de novo se diferencia en formas sincrónica y metacrónica en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico primario hasta la primera evidencia de OMD. En el caso de la OMD sincrónica, este periodo es inferior a 6 meses. Por último, las OMD metacrónicas e inducidas se dividen en oligorrecurrencia, oligoprogresión y oligopersistencia, dependiendo de si la OMD se diagnostica por primera vez durante la ausencia (oligorrecurrencia) o la presencia (oligoprogresión u oligopersistencia) de terapia sistémica activa (Izmailov *et al.*, 2023). Todos estos estados de la OMD se resumen en la figura 5.

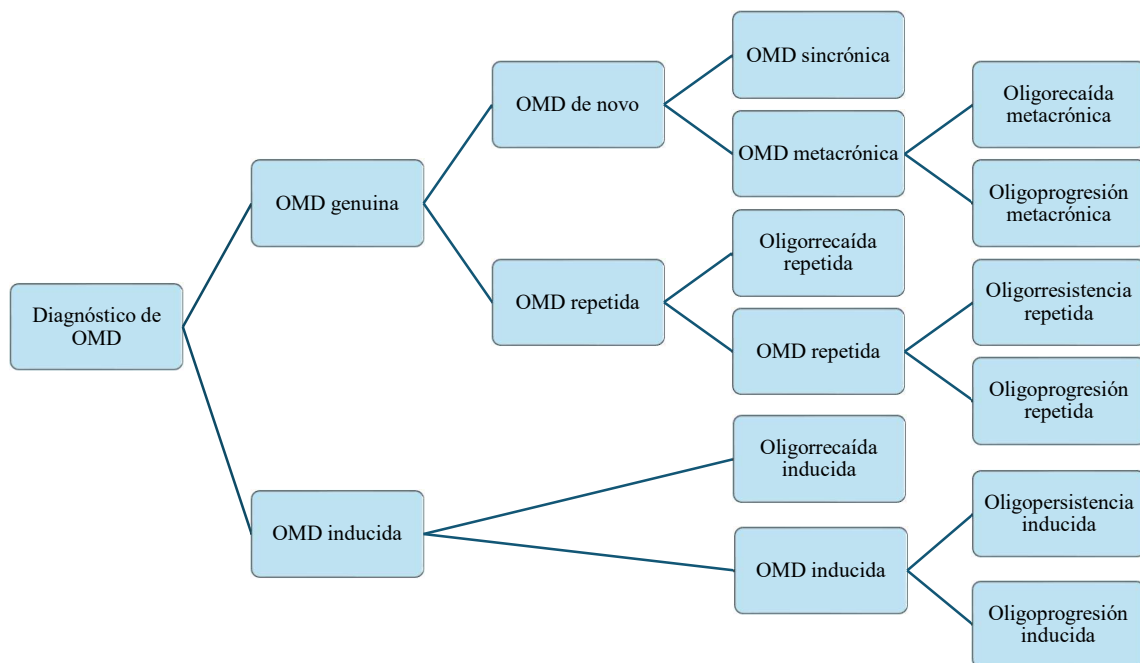


Figura 5: Clasificación de la OMD. Adaptada de Izmailov *et al.*, 2023.

3.2 Papel de los avances tecnológicos en imagen para el diagnóstico de las oligometástasis

Sin embargo, no sería factible estar hablando de oligometástasis sin los grandes avances tecnológicos producidos en el campo de la imagen médica. De hecho, dado que actualmente no se han establecido mutaciones conductoras y somáticas específicas de la OMD, el diagnóstico de la OMD se basa principalmente en los resultados de los estudios radiográficos (Izmailov *et al.*, 2023).

La imagen médica es el proceso de representación visual de diferentes tejidos y órganos del cuerpo humano, para monitorizar tanto la anatomía como la fisiología normal o anormal del cuerpo. Las técnicas de imagen usadas para este propósito son múltiples, radiografía, TC, RM, PET, tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), mamografía y ecografía diagnóstica.

En 1972, como relata Enrique Bosch, sir Godfrey Hounsfield publicó los primeros datos clínicos de la TC, por lo que siete años más tarde recibió el Premio Nobel de Medicina (Bosch, 2004). Desde entonces el gran desarrollo de esta técnica ha permitido el diagnóstico de múltiples enfermedades, entre ellas las lesiones neoplásicas o cancerosas. Actualmente el desarrollo de esta técnica ha hecho que esté presente en todos y cada uno de los protocolos médicos de estadificación del cáncer. Hoy en día es imposible pensar en que no se realice al menos una TC (figuras 6 y 7) para el estudio y estadificación de cualquier tipo de cáncer. A ello hay que añadir las dosis de radiación cada vez menores que se necesitan para realizar este tipo de estudios, la rapidez con la que se realizan los mismos y la calidad de la imagen obtenida, así como la posibilidad de realizar reconstrucciones tridimensionales.



Figura 6: TC Siemens Somaton Confidence® (Siemens Healthineers) con mesa adaptada para simulación de tratamientos de RT (GenesisCare, Málaga).

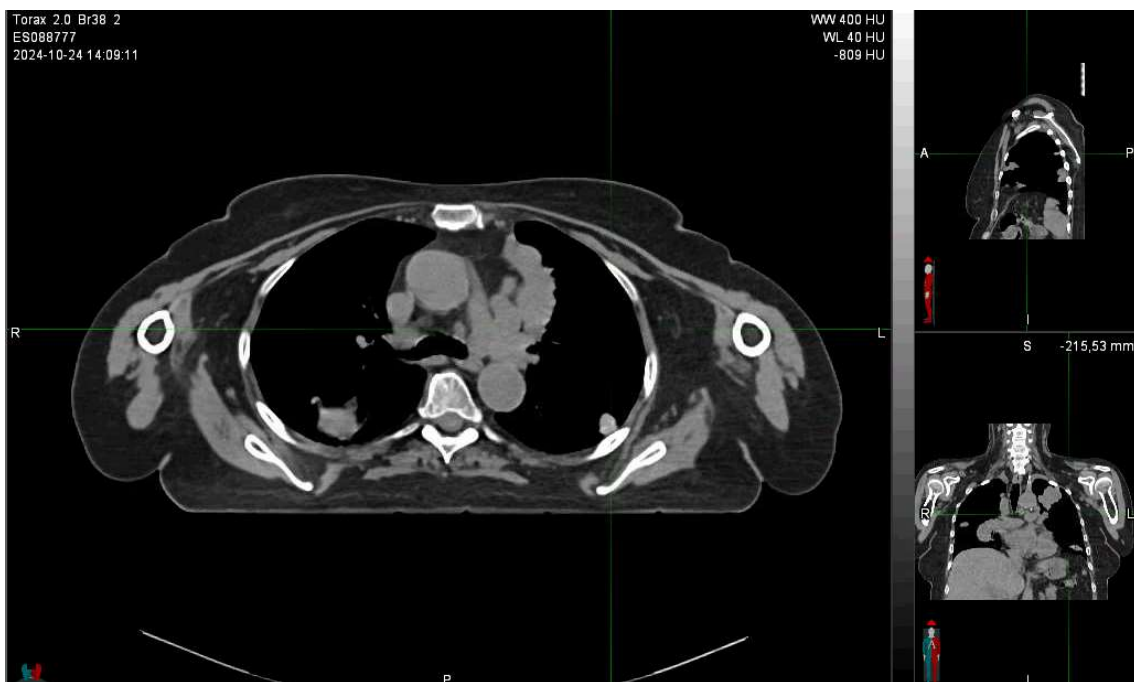


Figura 7: Imagen de metástasis pulmonares en TC.

Aunque en 1973 Peter Lauterbur ya obtuvo la primera imagen de RM que correspondía a dos tubos capilares, no fue hasta julio de 1977 cuando Raymond Damadian obtuvo la primera imagen del cuerpo mediante RM. Se trataba del tórax de su co-investigador Larry Minkoff y fue realizada en cuatro horas y cuarenta minutos. Previamente, en 1971, Damadian publicó el primer trabajo de RM que permitía distinguir el tejido tumoral del normal *in vivo* utilizando RM debido a que tenían diferentes tiempos de relajación y propuso que era posible realizar imágenes de RM para la detección de lesiones (Gálvez, 2013). El desarrollo de la imagen por RM (figura 8) también ha contribuido de manera importante al diagnóstico de la enfermedad neoplásica, sobre todo en ciertas localizaciones donde la TC puede tener ciertas limitaciones o no ser tan precisa, como por ejemplo a nivel cerebral o para el estudio local del cáncer de próstata, entre otros. La RM se ha hecho, por ejemplo, imprescindible en el estudio y diagnóstico de las metástasis cerebrales y también en la planificación del ultrahipofraccionamiento con SRS, o en el diagnóstico y en la planificación de las metástasis de columna vertebral mediante SBRT.



Figura 8: Imagen de RM de una metástasis hepática.

Por último, hay que hacer especial mención a la PET-TC (figuras 9 y 10), que combina la imagen anatómica que nos aporta la TC con la imagen metabólica que aporta la PET, lo que permite en un solo acto médico tener una información generalizada de la situación en ese momento de la enfermedad oncológica, tanto de la lesión primaria como de las posibles metástasis, localización, número, extensión, etc. Así, Alavi *et al.* afirman que la PET-TC es la técnica de imagen que más impacto ha causado en el manejo del paciente oncológico en la última década (Alavi *et al.*, 2004). El gran punto débil de la PET era su resolución anatómica, pero a partir de 1998 se solucionó este inconveniente gracias a la unión de la TC para aportar la información anatómica de la que carecía la PET por sí sola (Maldonado *et al.*, 2004). Según Rohren *et al.*, la PET-TC presenta tres puntos fuertes en Oncología:

- 1) la posibilidad de estudiar el cuerpo completo en un solo acto exploratorio, lo que permite establecer la extensión a distancia de los tumores malignos;
 - 2) su alta sensibilidad de detección, incluso cuando las adenopatías infiltradas son de tamaño normal o los órganos no presentan alteraciones estructurales en la TC y
 - 3) su alta resolución de contraste, que permite identificar fácilmente las lesiones.
- Numerosos trabajos demuestran que la PET tiene mayor sensibilidad y mejor especificidad que la TC para detectar la enfermedad tumoral, sobre todo en casos de recurrencia (Rohren *et al.*, 2004).



Figura 9: Dispositivo PET-TC Phillips® Gemini GXL ToF. Cortesía de Dr. Luis Villar (CADPET, Granada).

Por todo ello, la PET-TC se ha perfilado como prueba imprescindible en el estudio de extensión de ciertos tumores, como pueden ser las neoplasias malignas de cabeza y cuello, los cánceres de pulmón, melanomas o linfomas, y se perfilan como de vital importancia en tumores como el cáncer de próstata con sus variantes de PET-PSMA o PET-colina.

La evaluación del estado oligometastásico se ha visto históricamente limitada por las capacidades de diagnóstico por imagen, y muchos pacientes tratados previamente por enfermedad oligometastásica pueden haber tenido metástasis generalizadas subyacentes y no detectadas. El uso de la PET-TC ha mejorado significativamente la identificación de pacientes con enfermedad metastásica limitada (Ahmed *et al.*, 2016).



Figura 10: Imagen de una lesión pulmonar mediante PET-TC

3.3 Tratamientos locales para el estado oligometastásico

En los pacientes oncológicos con enfermedad estadio IV la QT paliativa se ha considerado como el tratamiento estándar. Así lo refieren por ejemplo Parikh *et al.* en su trabajo sobre cáncer de pulmón de células no pequeñas (Parikh *et al.*, 2014). Pero en aquellos pacientes oligometastásica, en los que el pronóstico es mejor, parece que estaría justificado realizar tratamientos locales más agresivos para incrementar su supervivencia (Román-Jobacho

et al., 2021). De hecho, existen múltiples estudios que muestran tasas de supervivencia a largo plazo en este subgrupo de pacientes cuando son tratados con terapia local agresiva, incluyendo cirugía y RT (Ahmed *et al.*, 2016).

Inicialmente, el único tratamiento radical para las oligometástasis era la cirugía y sigue siendo el “*gold standard*” en muchas localizaciones aún. Si se repasan las diferentes localizaciones de presentación de las oligometástasis podemos observar como en la cirugía ha sido la primera opción en la mayoría de ellas: la adrenalectomía en las metástasis suprarrenales, la resección de las metástasis hepáticas o cerebrales, la lobectomía o las resecciones atípicas en las metástasis pulmonares (Román-Jobacho *et al.*, 2021).

Para aquellos pacientes en los que la cirugía no es posible por sus comorbilidades o bien por su propio deseo de no someterse a la misma, se cuenta con diferentes métodos locales, menos agresivos e invasivos como la SBRT u otros métodos ablativos como la ARF, la crioablación, la AMO, todos ellos con buena respuesta. En el metaanálisis de Pan *et al.*, en el que incluyeron a 959 pacientes, se informaba de una tasa de CL a un año del 80% con una tasa de efectos secundarios grado 3 del 13,6% para la ablación percutánea de metástasis adrenales (Pan *et al.*, 2021). Y Franzese *et al.* confirman la eficacia y la seguridad de la SBRT en 149 tratamientos de metástasis adrenales con una SG a 1 y 2 años del 72,3% y 53,5% respectivamente (Franzese *et al.*, 2021). Por tanto, los tratamientos ablativos locales no invasivos son una excelente opción para aquellos pacientes en los que la cirugía no es posible o bien los pacientes no quieren ser intervenidos quirúrgicamente.

Aunque Londero *et al.* recuerdan en su revisión de la literatura que la SBRT se perfila como una alternativa menos invasiva a la cirugía, siendo los escenarios y las implicaciones de ambos tratamientos profundamente diferentes. Las dos técnicas muestran resultados similares a corto plazo, con menores tasas de complicaciones en el caso de la RT, mientras que a largo plazo la cirugía parece garantizar mayores tasas de supervivencia (Londero *et al.*, 2020).

La resección quirúrgica de los tumores cerebrales es uno de los métodos de tratamiento más utilizados. La cirugía puede aliviar rápidamente los síntomas neurológicos y obtener tejidos patológicos. Las muestras tumorales obtenidas en la cirugía pueden estudiarse más a fondo para orientar el siguiente plan de tratamiento. En algunos casos, es una forma más

precisa de obtener resultados diagnósticos histológicos. Este método es adecuado para el carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) con tumores con metástasis cerebral en pequeño número (≤ 3). Los tumores cerebrales operables tienen las siguientes características: los diámetros de los tumores son >3 cm; el cuerpo tumoral muestra aspecto de edema quístico o necrótico; la localización de la metástasis es adecuada y fácil de extirpar; y los síntomas sistémicos de los pacientes con CPCP y metástasis cerebral se han controlado y sus condiciones físicas pueden tolerar la cirugía (Soffietti *et al.*, 2017). Aunque el paciente tenga un único tumor con metástasis en el cerebro, se recomienda el uso combinado de cirugía y RT para pacientes con tipos tumorales sensibles a la RT o la QT (Zhu *et al.*, 2022).

Es ampliamente reconocido que los pulmones representan el segundo sitio más frecuente de metástasis, después del hígado, con una incidencia que varía entre el 20% y el 54% en pacientes fallecidos por neoplasias malignas extratorácicas. En la última década, la metastasectomía pulmonar (MP) se ha consolidado como una opción terapéutica ampliamente aceptada, favorecida por el desarrollo de nuevas herramientas de cribado, avances en técnicas quirúrgicas y anestésicas, así como mejoras en las terapias anticancerosas. La MP con intención curativa se incluye ahora en el abordaje multidisciplinar de las neoplasias metastásicas. De hecho, en pacientes seleccionados con metástasis pulmonares completamente resecables, CL del tumor primario, ganglios linfáticos mediastínicos clínicamente negativos y sin signos de metástasis extrapulmonares diseminadas, la MP ha demostrado ser segura y factible, con baja morbilidad y mortalidad perioperatorias. La cirugía debe permitir la extirpación completa de todas las metástasis pulmonares, asegurando un CL adecuado de la enfermedad sin perjudicar la función respiratoria. En general, se prefieren las resecciones sublobares a las lobectomías, basándose en el principio históricamente aceptado de preservación del parénquima y en previsión de posibles nuevas MP. Sin embargo, este supuesto no está respaldado por la evidencia, ya que las segmentectomías y las lobectomías han mostrado resultados funcionales comparables tres meses después de la cirugía. La MP conlleva una pérdida significativa de la función respiratoria (alrededor del 10%), que es relevante incluso en pacientes sometidos únicamente a resecciones en cuña. Por otro lado, las resecciones anatómicas mayores pueden ser más adecuadas desde el punto de vista oncológico, ya que aseguran una resección completa (R0). Sin embargo, la

neumonectomía está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad y rara vez se recomienda para tratar las metástasis pulmonares (Prisciandaro *et al.*). 2022).

Desde la primera hemihepatectomía derecha formal realizada por Lortat-Jacob en 1952, la cirugía hepática ha cambiado mucho. La cirugía hepática ha pasado de ser un procedimiento extremadamente arriesgado, con una elevada mortalidad y morbilidad en sus inicios, a ser una operación segura y, en centros especializados, rutinaria. Los resultados de la resección hepática parcial para las metástasis hepáticas colorrectales son generalmente buenos, con una baja tasa de mortalidad y una SG a 5 años de entre el 25% y el 40%. Así pues, la cirugía hepática se ha convertido en segura, no sólo por el aumento de los conocimientos técnicos de los cirujanos, sino también por el reconocimiento de que el acondicionamiento preoperatorio, la anestesia y los cuidados postoperatorios forman parte integrante del tratamiento de los pacientes con tumores hepáticos (de Jong, 2007).

La glándula suprarrenal es una localización metastásica frecuente de los cánceres de pulmón, riñón, mama y tracto gastrointestinal; se observó la presencia de metástasis suprarrenal en el 3,1% de los pacientes fallecidos. Con el creciente uso de técnicas de imagen, la detección de metástasis suprarrenales durante la estadificación o el seguimiento es cada vez mayor. Cuando hay metástasis en la glándula suprarrenal, el cáncer se define como enfermedad en estadio IV; una afección que hasta hace poco se consideraba incurable. Hoy en día, el enfoque está cambiando. Un paciente con una metástasis solitaria en una glándula suprarrenal se considera ahora potencialmente curable, si el tumor primario ha sido resecado, o se le puede ofrecer un tratamiento potencialmente curable, y la metástasis suprarrenal técnicamente puede ser resecada con márgenes claros. Según Vlk *et al.*, en uno de los mayores estudios retrospectivos a escala nacional sobre supervivencia, factores pronósticos y complicaciones en pacientes sometidos a metastasectomía suprarrenal, se observaron que aproximadamente un tercio de los pacientes lograron una supervivencia a largo plazo de 5 años tras la metastasectomía suprarrenal, y que el procedimiento era seguro. En segundo lugar, se identificaron varios factores pronósticos de SG corta, como la resección no radical, el tamaño tumoral grande, el origen del cáncer de pulmón, el abordaje abierto, la presencia de metástasis extra suprarrenales y la comorbilidad. Esta información puede orientar el asesoramiento de los pacientes y las decisiones terapéuticas (Vlk *et al.*, 2022).

Putzer *et al.* destacan entre las técnicas intervencionistas ablativas las siguientes:

La ARF se basa en el principio de la inducción de calor mediante la aplicación de corriente alterna (375-480 kHz), lo que provoca el calentamiento del tumor en función de la impedancia del tejido. La fricción de los iones que rodean la punta de la sonda de ablación, por lo demás aislada, provoca la necrosis por coagulación. La corriente se aplica entre la sonda de ablación y un electrodo cutáneo. Existen sondas unipolares o multipolares. La ARF se ha investigado en grandes cohortes de pacientes y ha resultado ser una técnica fiable y factible (Sancho *et al.*, 2012; Putzer *et al.*, 2019).

La AMO utiliza la inducción de calor mediante un campo electromagnético que rodea una antena en forma de aguja. La energía emitida provoca el calentamiento del tejido por excitación de las moléculas de agua, lo que da lugar a la necrosis por coagulación. El calentamiento del tejido se consigue más rápidamente y con diámetros mayores en comparación con la ARF (Pfannschmidt *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 1998; Putzer *et al.*, 2019). Sin embargo, hasta ahora, la ARF y la AMO han obtenido resultados similares en estudios clínicos (Mercier *et al.*, 2005; Putzer *et al.*, 2019).

Aunque las características técnicas de ARF y la AMO son similares, las diferencias surgen del fenómeno físico utilizado para generar calor. La ARF se ha convertido en una modalidad de tratamiento consolidada por su eficacia, reproducibilidad, baja tasa de complicaciones y disponibilidad. La AMO tiene varias ventajas sobre la ARF, que pueden hacerla más atractiva que la ARF para tratar tumores hepáticos. Los beneficios de la AMO son un perfil de convección mejorado, temperaturas intratumorales constantes más altas, tiempos de ablación más rápidos, y la capacidad de usar múltiples sondas para tratar múltiples lesiones simultáneamente. La AMO debe considerarse la técnica de elección cuando el tumor tiene ≥ 3 cm de diámetro o está cerca de grandes vasos, independientemente de su tamaño (Izzo *et al.*, 2019).

La crioablación consiste en la creación de una bola de hielo definida mediante sondas específicas por medio de la aplicación de gas argón o helio. La congelación provoca la deshidratación de las células tumorales y daños celulares irreversibles. La bola de hielo puede controlarse directamente mediante imágenes. En comparación con las técnicas de ablación térmica, la crioablación ha dado lugar a una mayor tasa de acontecimientos adversos en los primeros estudios disponibles (Huang *et al.*, 2013; Pearson *et al.*, 1999; Putzer *et al.*, 2019).

La electroporación irreversible es una técnica no térmica. La apoptosis de las células tumorales se induce mediante la aplicación de pulsos eléctricos cortos de alta frecuencia y alto voltaje utilizando electrodos especiales, lo que provoca la disrupción de la membrana celular. Para realizar este procedimiento se requiere anestesia general, bloqueo muscular y sincronización con los latidos del corazón (Putzer *et al.*, 2019). Ello lo hace una técnica más compleja que las anteriores.

Las técnicas endovasculares se pueden emplear en tumores que presentan un alto grado de vascularización, cateterizando selectivamente los vasos que irrigan el tumor, y administrando seguidamente sustancias terapéuticas en los vasos diana. Esto provoca la isquemia del tumor y los efectos locales de los quimioterápicos aplicados. Dentro de estas técnicas endovasculares se encuentra la embolización mecánica transarterial, la cual se realiza mediante la administración de determinados materiales de embolización en las arterias hepáticas. Si se utiliza lipiodol como portador de agentes quimioterapéuticos, la terapia se denomina quimioembolización transarterial convencional. Cuando se utilizan perlas liberadoras de fármacos, se aplican agentes quimioterapéuticos como doxorubicina o irinotecán para tratar las metástasis (Stanisławska *et al.*, 2017). Pueden emplearse microesferas de itrio-90 para la radioembolización transarterial de metástasis hepáticas, cuyos primeros informes indican un papel potencial de esta RT interna selectiva (Ho *et al.*, 2018). De este modo, pueden administrarse altas dosis de radiación directamente a las lesiones hepáticas, en función del riego sanguíneo local, que debe evaluarse antes de la terapia (Putzer *et al.*, 2019). Aunque inicialmente se describió y ahora se acepta como tratamiento de neoplasias malignas primarias y secundarias en el hígado, la terapia de radioembolización (figura 11) se ha ampliado para incluir el tratamiento de otras patologías y otros sistemas orgánicos, tanto oncológicos como no oncológicos (Murali *et al.*, 2021).

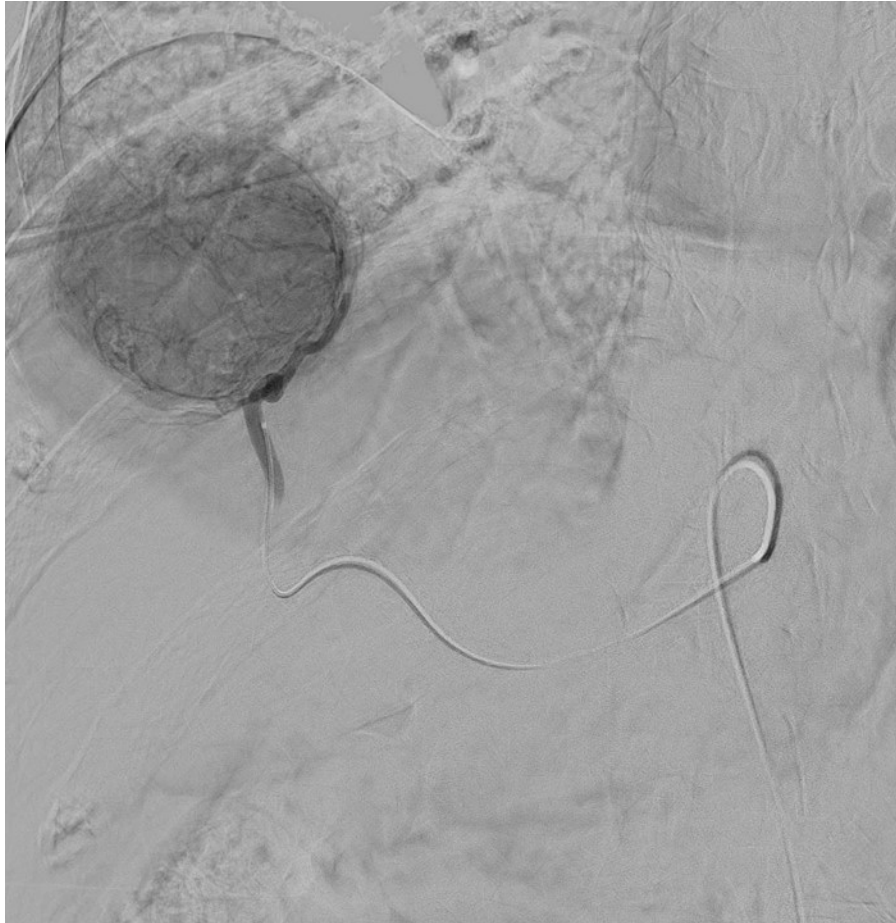


Figura 11: Radioembolización de una lesión hepática. Cortesía de Dr. Arturo del Toro (Hospital Vithas Xanit Internacional, Benalmádena, Málaga).

El objetivo principal de las terapias de ablación es obtener una necrosis completa (similar a la resección R0 en la cirugía) de los tumores hepáticos intentando crear un margen de seguridad de al menos 10 mm alrededor del margen externo de la lesión (Izzo *et al.*, 2019).

Las técnicas de ablación pueden realizarse por vía percutánea, laparoscópica o durante procedimientos quirúrgicos abiertos. El abordaje percutáneo representa un procedimiento mínimamente invasivo, y se dispone de diferentes procedimientos de imagen como la ecografía, la TC o la RM para guiar el procedimiento. La TC ofrece una excelente visibilidad de las estructuras diana y de los dispositivos utilizados durante el procedimiento. En comparación con los procedimientos quirúrgicos, las técnicas de ablación ofrecen una alternativa segura y fiable que preserva el parénquima, con una baja tasa de acontecimientos adversos y una reducción de los costes postintervención. La técnica sólo está limitada en caso de visibilidad restringida del tumor y la correcta

interpretación de la extensión y el estadio del tumor, dependiendo de la técnica aplicada, (Putzer *et al.*, 2019).

En una comparación realizada en el estudio CROSSFIRE de Timmer *et al.*, comparando SBRT realizada mediante MR-LINAC frente a electroporación percutánea irreversible guiada por TC para el cáncer de páncreas localmente avanzado, no se identificaron diferencias en la SG ni en la incidencia de acontecimientos adversos entre ambas técnicas. La mediana de SG desde la aleatorización fue de 16-1 meses (IC 95%: 12-1-19-4) en el grupo de SABR frente a 12-5 meses (10-9-17-0) en el grupo de electroporación irreversible (HR 1-39 [IC 95%: 0-84-2-30]; p=0-21). La probabilidad condicional de demostrar la superioridad de cualquiera de las dos técnicas fue de 0-13; por lo tanto, se interrumpió el reclutamiento de pacientes por futilidad. 20 (63%) de 32 pacientes del grupo de SABR frente a 19 (59%) de 32 pacientes del grupo de electroporación irreversible presentaron acontecimientos adversos (p=0-8) y cinco (16%) pacientes del grupo de SABR frente a ocho (25%) del grupo de electroporación irreversible presentaron acontecimientos adversos de grado 3-5 (p=0-35). Los acontecimientos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron colangitis (dos [6%] en el grupo SABR frente a uno [3%] en el grupo de electroporación irreversible), dolor abdominal (uno [3%] frente a dos [6%]) y pancreatitis (ninguno frente a dos [6%]). Un (3%) paciente del grupo SABR y uno (3%) del grupo de electroporación irreversible fallecieron a causa de un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento (Timmer *et al.*, 2024).

CAPÍTULO 4. AVANCES TECNOLÓGICOS EN RADIOTERAPIA EXTERNA Y SU APLICACIÓN AL ESTADO OLIGOMETASTÁSICO

4.1 Introducción

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una forma avanzada de radioterapia tridimensional conformada que utiliza intensidades de haz de radiación no uniformes (incidentes en el paciente) que se han determinado mediante diversas técnicas de optimización basadas en ordenador. La IMRT es actualmente la práctica estándar para muchas localizaciones.

La radioterapia guiada por imagen (IGRT) es un proceso que integra el posicionamiento del paciente/tumor y las herramientas de guiado por imagen de la máquina de tratamiento y otros sistemas de gestión del movimiento para dirigir mejor el haz de radiación al tumor/volumen diana del paciente. En la actualidad, la IGRT consiste principalmente en el uso frecuente de imágenes planares o volumétricas durante un ciclo de RT, junto con un software que permite el registro con el plan de tratamiento original para ajustar las coordenadas x, y y z de la mesa de tratamiento.

La ART es un proceso destinado a mejorar la RT mediante la monitorización sistemática de las variaciones posicionales y volumétricas del paciente/tratamiento y su incorporación para reoptimizar el plan de tratamiento en los intervalos adecuados durante el curso del tratamiento. El desarrollo de tecnologías y estrategias eficaces para la adaptación y replanificación de los planes en línea será un área de interés clave de cara al futuro (Purdy, 2011).

La RT guiada en superficie (SGRT) se basa en el empleo de métodos de imagen óptica para caracterizar la superficie externa de los pacientes sometidos a RT. Se trata, básicamente, de un sistema de estereoisagen tridimensional que proporciona una solución para capturar la topología de la superficie de la zona objetivo para la configuración del paciente y la vigilancia en tiempo real. Como ejemplo tendríamos el sistema AlignRT® de VisionRT Limited (figura 12) (Wu *et al.*, 2011).



Figura 12: Sistema AlignRT® de VisionRT Limited instalado en un acelerador lineal Elekta VersaHD (GenesisCare Málaga).

La SBRT es una técnica novedosa que aprovecha los avances tecnológicos en la guía por imagen y la administración de dosis de radiación para dirigir dosis ablativas a los tumores con una toxicidad aceptable que antes no se podía conseguir con las técnicas convencionales. La SBRT requiere un alto grado de confianza en la localización del tumor mediante estudios de diagnóstico por imagen de alta calidad y casi en tiempo real para administrar el tratamiento con exactitud y evaluar con precisión el movimiento fisiológico del tumor. Además, deben aplicarse parámetros dosimétricos estrictos, prestando especial atención a la disposición espacial de las subunidades funcionales en los tejidos normales adyacentes, para optimizar los resultados clínicos (Chang *et al.*, 2007). Hay que tener en cuenta que la SBRT procede en realidad de la traspolación de la técnica de SRS cerebral hacia otras localizaciones tumorales fuera del cerebro, como pueden ser el pulmón, la médula espinal, el hígado, el páncreas, los riñones y la próstata entre otras (Yoon *et al.*, 2017).

La SBRT ha emergido en los últimos tiempos como una tecnología con un potencial para el beneficio de los pacientes oncológicos en muchos aspectos. Tiene un papel establecido como tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de pulmón médicamente inoperables y es una alternativa viable a la cirugía y a otras formas de RT para otros numerosos tumores malignos. Sigue habiendo oportunidades para perfeccionar los

aspectos técnicos de la administración del tratamiento, así como nuestra comprensión de los pacientes ideales a tratar (Kavanagh *et al.*, 2016).

4.2 Diferentes dispositivos para SBRT

Entre los diferentes dispositivos que pueden realizar técnicas de SBRT o SABR contamos con aceleradores lineales tradicionales equipados con sistemas de IGRT, aceleradores lineales equipados con resonancia magnética, los llamados MRLinacs, los equipos de tomoterapia y los equipos de protones.

Aceleradores lineales con dispositivos de IMRT

Entre los diferentes dispositivos electrónicos capaces de llevar a cabo tratamientos de SBRT se encuentran los aceleradores lineales con sistemas del tipo de VMAT, los aceleradores robóticos como el dispositivo CyberKnife®, y dispositivos especializados como el GammaKnife Icon® o los aceleradores lineales con MRgRT.

Dentro de los aceleradores lineales con dispositivos de IMRT se dispone de los equipos Elekta Versa HD™ (figura 13) que permiten tratamientos de RT estereotáctica dinámicos, rápidos y fáciles, lo que permite que cualquier tratamiento de SBRT/SRS se realice en un intervalo de tiempo estándar de 15 minutos. Por otra parte, los Varian TrueBeam® (figura 14) proporcionan una variedad de técnicas de tratamiento, como HyperArc® y RapidArc®, para abordar una amplia gama de casos de cáncer.



Figura 13: Acelerador Elekta VersaHD con sistema de IMRT, IGRT y SGRT (GenesisCare Málaga).

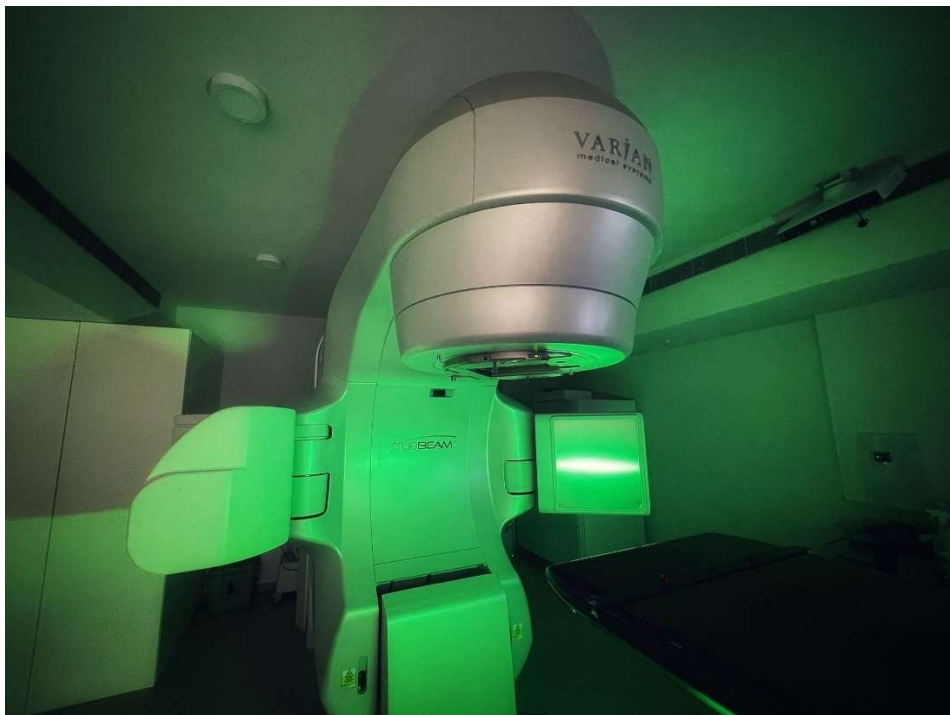


Figura 14: Acelerador lineal Varian TrueBeam® (GenesisCare Alicante).

Tomoterapia

La tomoterapia comparte una tecnología similar con la TC espiral. Consiste en una pequeña fuente de radiación instalada en un acelerador lineal de 6 MV, con un gantry anular de TC. La geometría proporciona la oportunidad de administrar el tratamiento utilizando la rotación continua en espiral de 360 grados del gantry de la TC, donde la radiación se suministra helicoidalmente a través de 51 proyecciones por rotación. El colimador multiláminas tiene dos conjuntos de hojas entrelazadas que se mueven hacia dentro y hacia fuera muy rápidamente para modular constantemente el haz de radiación a medida que sale del acelerador. Mientras tanto, el paciente se desplaza lenta y continuamente por el orificio a medida que gira el gantry. Así, cada vez que el acelerador lineal gira, el haz se dirige a un plano ligeramente distinto y la dosis de radiación se modula en todos los ángulos para ajustarse al objetivo. Normalmente, se incluyen decenas de miles de haces de radiación en una sesión de tratamiento. Un único haz de radiación corresponde a la radiación emitida a través de una hoja abierta del colimador multiláminas con el gantry en un ángulo dado, durante una rotación dada (Zhu *et al.*, 2015).

El dispositivo Halcyon™ de Varian consta de un acelerador lineal de electrones de paso directo sin filtro de aplanamiento de 6MV de energía única montado en un gantry circular en anillo. Su diseño de anillo encapsulado permite una velocidad máxima de rotación del gantry de 4 rpm durante la obtención de imágenes y de 2 rpm durante la administración del tratamiento. El multiláminas de doble capa sin mandíbulas se compone de 29 pares de láminas proximales (en el banco superior) y 28 pares de láminas distales (en el banco inferior). Dos pares de láminas distales adicionales delimitan el tamaño máximo del campo ($28 \times 28 \text{ cm}^2$ en el isocentro). Todas las láminas del multiláminas tienen una anchura de hoja proyectada de 10 mm en el isocentro y las láminas proximales están desplazadas 5 mm con respecto a las láminas distales. La velocidad máxima de la hoja es de 5 cm/s y la extensión máxima de la hoja es de 28 cm. La salida de dosis absoluta se calibró como 1 cGy/MU administrada al agua a 10 cm de profundidad y 90 cm de distancia fuente-superficie con un tamaño de campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Comparado con un acelerador lineal convencional TrueBeam de Varian Medical System el multiláminas HD120 consta de 32 pares de láminas centrales de 2,5 mm de anchura y 28 pares de láminas exteriores de 5 mm de anchura, mientras que el multiláminas Millennium 120 consta de 40 pares de láminas centrales de 5 mm de anchura y 20 pares de láminas exteriores de 10 mm de anchura. Las láminas de ambos multiláminas están montadas

sobre carros móviles opuestos y tienen una envergadura máxima de 15 cm. Ambos multiláminas tienen una velocidad máxima de hoja de 2,5 cm/s. La velocidad máxima de rotación del gantry de estos aceleradores TrueBeam es de 1 rpm (De Roover *et al.*, 2021).

TomoTherapy® (Accuray Inc., Sunnyvale, California) es un dispositivo dedicado a la IMRT helicoidal que permite el guiado por imagen mediante TC de megavoltios. Desde su lanzamiento clínico en 2002 se han realizado varias modificaciones de hardware y software. El primer sistema TomoTherapy se denominó Hi-ART, un dispositivo de IMRT helicoidal específico. El sistema de segunda generación, Tomo-HD, permitió la IMRT fija junto con la IMRT helicoidal mediante TomoDirect™. Además, la introducción de TomoEDGE™ ha permitido cambios en la anchura de la mandíbula en el momento de la irradiación de la dosis moviendo una cuña dinámica. Estos sistemas se han integrado en el Tomo-HDA de tercera generación. El sistema de cuarta generación, Radixact® (figura 15), el modelo actual y más reciente, cuenta tanto con un gantry rediseñado como con un sistema de planificación del tratamiento. Radixact® ha demostrado que la TC por kilovoltios con ClearRT™ rápido (Accuray Inc., Sunnyvale, California) mejora significativamente la calidad de la imagen guiada y la velocidad de obtención de imágenes en comparación con la TC por megavoltios (Kurosaki *et al.*, 2022).

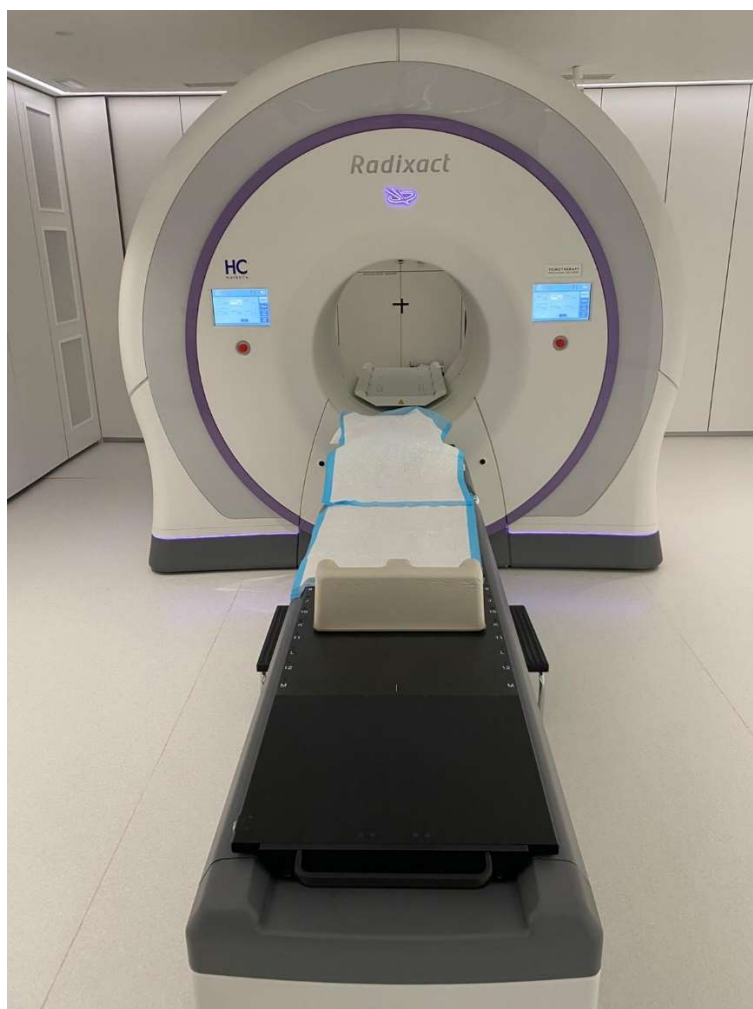


Figura 15: Tomoterapia Radixact®. Cortesía de Dra. Cristina Nuño (HC International, Marbella, Málaga).

Aceleradores lineales robóticos

Los aceleradores lineales robóticos tipo CyberKnife® (figura 16) realizan tratamientos de SRS y SBRT en cualquier parte del cuerpo humano con una precisión verdaderamente robótica y sincronización integrada, automática y en tiempo real de los movimientos, como por ejemplo los movimientos respiratorios. CyberKnife® administra radiación con un acelerador lineal incorporado en un brazo robótico. Esto aporta más flexibilidad y libertad de movimientos en la definición de los haces de radiación. El generador de imágenes por rayos X integrado del CyberKnife®, proporciona una guía basada en imágenes para un rastreo del tumor de manera continua y en tiempo real, lo que contribuye a garantizar que el tratamiento de radiación sea sumamente preciso y exacto (Accuray, 2023).



Figura 16: Acelerador de brazo robótico CyberKnife® S7™ (GenesisCare, Málaga).

MR Linac

Los sistemas habituales de IMRT no son óptimos en localizaciones tales como el esófago, el páncreas, el riñón, el recto, los ganglios linfáticos, etc. Estos lugares del cuerpo no son fácilmente accesibles para los fiduciales y no pueden visualizarse suficientemente en las tomografías computarizadas de haz cónico, por lo que la configuración diaria del paciente es propensa a incertidumbres geométricas y dificulta la optimización de la dosis (Lagendijk *et al.*, 2014).

Recientemente se han introducido dispositivos híbridos que combinan la obtención de imágenes por RM con la administración de RT. Se están desarrollando cuatro sistemas diferentes de RT fotónica guiada por RM, que utilizan distintas intensidades de campo magnético y orientaciones del campo magnético estático respecto al haz de tratamiento. El ViewRay MRIdian Linac (ViewRay Inc., Oakwood, USA) (figura 17), el Elekta Unity MR-linac (Elekta AB. (Stockholm, Sweden) and Philips (Best, The Netherlands)), la

version previa del ViewRay MRIdian system usaba 3 cabezas de cobalto 60 en vez de un acelerador lineal y por último el programa australiano de RM Linac (Klüter, 2019).

El diseño MR Linac consiste básicamente en un acelerador lineal con funcionalidad de RM integrada (Raaymakers *et al.*, 2009) El objetivo de dicha integración es permitir la obtención de imágenes de RM con contraste de tejidos blandos directamente desde la mesa de tratamiento para visualizar todos los cambios anatómicos durante el curso de la RT. La RM puede utilizarse para captar tanto el movimiento interfacción como el movimiento intrafacción (Kleijnen *et al.*, 2016).

Las principales ventajas de un sistema de RT guiado por RM con capacidades de obtención de imágenes de RM en línea son un mayor contraste de los tejidos blandos, una mejor supervisión directa de los cambios anatómicos en tiempo real por fracción y a lo largo de todo el tratamiento, y la evitación de la exposición adicional del paciente a la dosis asociada a la obtención de imágenes CBCT. Esto permite un cambio en el flujo de trabajo con respecto a la RT adaptativa en línea o incluso en tiempo real (Kontaxis *et al.*, 2015).

Lo interesante del MR Linac es que se pueden visualizar todos los cambios anatómicos durante el curso de la RT y, por tanto, adaptar el plan de tratamiento para disponer siempre del tratamiento óptimo. De este modo se conseguirá una mejor conformación de la diana y una menor afectación del tejido normal. Sin embargo, existe un equilibrio entre el tiempo empleado en adaptar el plan de tratamiento y la ganancia dosimétrica (Winkel *et al.*, 2019).



Figura 17: MRLinac tipo MRIDian ViewRay. Cortesía de Dra. Daniela Gonsalves (GenesisCare Hospital Vithas La Milagrosa, Madrid).

Protonterapia

Recientemente, la utilización de la RT de protones (figura 18) ha crecido, debido a sus características de depósito de dosis que permiten una mayor dosimetría conformada a la diana con mucha menos dosis a las estructuras normales en comparación con los haces de fotones convencionales, así como el aumento del número de centros que ofrecen la terapia de protones (Nogueira *et al.*, 2022). El interés por utilizar protones u otros tipos de haces de partículas más pesadas para la SBRT está surgiendo como una opción de tratamiento potencial a medida que más centros tienen acceso a estas tecnologías. Sin embargo, actualmente no se contempla como un tratamiento estándar ya que, desde el punto de vista clínico, se dispone de muy pocos datos de ensayos prospectivos con haces

de protones para la SBRT. Aún menos claras son las dosis biológicamente equivalentes para las prescripciones que incluyen tanto el fraccionamiento como la dosis biológicamente equivalente total. Desde el punto de vista técnico, aún deben desarrollarse técnicas y procedimientos de tratamiento que son fundamentales para garantizar la precisión de la administración de dosis mediante haces de protones (Higgins *et al.*, 2023).



Figura 18: Acelerador de protones Hitachi® PROBEAT. Cortesía de Dr. Javier Aristu (Clínica Universidad de Navarra, Madrid).

4.3 Recomendaciones de dosis para diferentes localizaciones de SBRT

En la tabla 1 se encuentran las principales indicaciones de SBRT, así como las dosis y fraccionamientos recomendados según las últimas directrices del consorcio para SABR/SBRT del Reino Unido (SABR UK Consortium, 2019).

Tabla 1: Dosis y fraccionamientos para SBRT según la localización de la oligometástasis.

Localización	Dosis y fraccionamiento
Vértebras (excluyendo el sacro)	18-24 Gy en fracción única 24 Gy en 2 fracciones 24-27 Gy en tres fracciones diarias o a días alternos
Sacro	27-30 Gy en tres fracciones diarias o a días alternos
Hueso (no espinal)	30 Gy en tres fracciones a días alternos o semanales 30 Gy en 5 fracciones durante una semana 20 Gy en fracción única
Ganglios	30-45 Gy en tres fracciones diarias o a días alternos 30 Gy en 5 fracciones durante una semana.
Pelvis (reirradiación)	30 Gy en 5 fracciones diarias o a días alternos
Vértebras (reirradiación)	20-30 Gy en 2-5 fracciones a días alternos
Pulmón periférico (no pegada a pared costal)	54 Gy en tres fracciones a días alternos
Pulmón periférico (en contacto con pared costal)	55-60 Gy en 5 fracciones a días alternos
Pulmón central o mediastino	60 Gy en 8 fracciones a días alternos
Hígado	24-30 Gy en fracción única 40-60 Gy en 3 fracciones a días alternos 50-60 Gy en 5 fracciones diarias o a días alternos
Hígado (>6 cm o que no cumplan límites de dosis)	40-60 Gy en 10 fracciones diarias
Suprarrenal	30-36 Gy en 3 fracciones a días alternos 40-45 Gy en 5 fracciones diarias o a días alternos

CAPÍTULO 5. MÉTODO, RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Estudio “Radioterapia estereotáctica Corporal: ¿Son menos fracciones más efectivas en las lesiones adrenales y renales malignas?”

5.1.1 Introducción

La incidencia del CCR ha aumentado a un 2% (Padala *et al.*, 2020), mientras que la de las MA se sitúa entre el 15% y el 35% (Francese *et al.*, 2021). La cirugía es el tratamiento estándar, con una SG del 46% a los 2 años, complicaciones del 12,5% y mortalidad del 6-8% en abordaje laparoscópico. No obstante, en casos como tumores bilaterales, riñón solitario o insuficiencia renal crónica, la cirugía puede no ser viable. En estos casos, la SBRT es una alternativa eficaz (Siegel *et al.*, 2016; Kothari *et al.*, 2017).

Se han empleado varios tratamientos mínimamente invasivos, como la AFR, la crioablación, la AMO y la electroporación irreversible. Sin embargo, la SBRT se presenta como una opción prometedora (Pan *et al.*, 2015). Aunque el CCR tradicionalmente se considera radiorresistente, estudios recientes sobre metástasis cerebrales han demostrado su sensibilidad a la SRS (Muacevic *et al.*, 2004). Esto sugiere que la SBRT podría ser eficaz en el tratamiento de estos tumores primarios (Siva *et al.*, 2024).

BED superiores superan el de las histologías radioresistentes. El último trabajo de Siva en CCR (un tumor radioresistente) con un control muy elevado (Siva *et al.*, 2024) nos lleva a creer que las MA (más radiosensibles habitualmente) también tendrá un comportamiento similar.

A pesar de la alta frecuencia de MA en autopsias y la posibilidad de que muchos tumores primarios se diseminen a las glándulas suprarrenales, la SBRT sigue siendo infrautilizada (Ahmed *et al.*, 2013; Lemons *et al.*, 2020). El uso de RT para tratar las MA ha sido tradicionalmente paliativo (Ahmed *et al.*, 2013), pero la SBRT ha modificado la perspectiva de los oncólogos respecto a la enfermedad metastásica (Ahmed *et al.*, 2013; Arcidiacono *et al.*, 2020), convirtiéndola en una opción viable para tratar el CCR y las MA incluso en pacientes con márgenes positivos postoperatorios (Bernard *et al.*, 2018).

La proximidad anatómica de las glándulas suprarrenales a los riñones justifica el análisis simultáneo de las cuestiones técnicas relacionadas con la administración de SBRT en ambos lugares (Kothari *et al.*, 2017), dado que las restricciones de dosis para OAR son similares en ambos casos. Aunque la radiosensibilidad del CCR y de las MA no es idéntica debido a su diferente histología, la alta BED de la SBRT generalmente aborda este desafío tumoral.

5.1.2 Hipótesis y objetivos del estudio

Dada la incidencia e importancia de la OMD, la utilización de mejores técnicas de tratamiento más avanzadas, precisas y cuyo empleo necesita días de tratamiento, en este caso la SBRT/SABR, podría ser una alternativa para muchos pacientes e impactar en el CL de la enfermedad, SG y CdV de pacientes con metástasis y primarios a nivel adrenal y renal.

Los objetivos de este estudio fueron:

- Analizar cómo los factores relacionados con el tumor, el paciente y el tratamiento pueden influir en los resultados y efectos secundarios de la SBRT.
- Mostrar los beneficios de la SBRT como alternativa a la cirugía.

5.1.3 Pacientes y métodos

Este estudio es un análisis retrospectivo y multicéntrico de 25 lesiones en 23 pacientes. Los pacientes fueron tratados para CCR y MA con SBRT utilizando los mismos dispositivos (Elekta® Synergy LINAC, Cyberknife® y Tomotherapy®) entre 2010 (año en el que se empieza a utilizar esta técnica para estos pacientes) y 2020 en cinco departamentos de RT. Cada caso fue discutido dentro de un equipo multidisciplinario (MDT) de SBRT al que asistieron oncólogos radioterapeutas, urólogos, oncólogos médicos, patólogos, cirujanos generales, radiólogos y médicos de medicina nuclear. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos. Todos los pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

(1) ≥ 18 y ≤ 80 años.

(2) presencia de tumor primario sólido o clips posquirúrgicos.

- (3) CCR, tumor suprarrenal primario o OMA.
- (4) También se debe tratar la AM en pacientes con >1 sitio metastásico.
- (5) esperanza de vida >6 meses.
- (6) pacientes inoperables o cirugía rechazada.
- (7) lesiones ≤ 5 cm (excepto 1 paciente excepcional).

Aunque los pacientes no fueron candidatos a cirugía ni rechazaron la cirugía, todos fueron aptos para SBRT con ECOG=0 y ECOG=1 (solo uno). Los criterios de exclusión fueron:

- (1) neoplasia hematológica primaria;
- (2) polimetástasis (>5 lesiones);
- (3) contraindicaciones para la RT, como embarazo y enfermedades del tejido conectivo.

Se programó una TC de planificación para cada paciente utilizando un sistema de inmovilización SBRT específico según el dispositivo (tabla 2), en posición supina con un espesor de corte de 3 mm. Se adquirieron tres exploraciones de simulación de TC: (1) en respiración superficial, (2) en inspiración profunda y (3) al final de la espiración y las imágenes se transfirieron al Sistema de planificación de tratamiento (TPS). Se delineó el volumen tumoral macroscópico (GTV), incluidas todas las lesiones renales o suprarrenales. Sólo en un caso operado con margen positivo afectado se consideró volumen blanco clínico (CTV). La columna vertebral, el intestino, el estómago, el duodeno y ambos riñones fueron contorneados como órganos. En las figuras 19 y 20 podemos observar gráficamente dos planificaciones para lesión renal y adrenal con SBRT.

Tabla 2: Dispositivos, sistemas de posicionamiento y sistemas de planificación.

Dispositivo	Sistema de posicionamiento	Sistema de planificación de tratamiento
Tomotherapy®	Compresor diafragmático “ <i>breathing dumping</i> ” de SIHO® (SIHO Medical Devices, Vigo, Pontevedra, España).	Pinnacle3 v9.10 Philips® (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchbur, WI, USA). Tomotherapy Hy-Art Planning Station 5.1.1.6 Accuray® (Accuray, Madison, WI, USA).
CyberKnife®	Sistema estándar de inmovilización para mantener la posición, junto con 3-4 fiduciales colocados en el tumor o cerca del mismo.	CyberKnife® Software MultiPlan® versión 4.6 (Accuray Incorporated, Sunnivale, CA, USA).
Acelerador de electrones Elekta®	BodyFIX® para control diafragmático de Elekta® y colchón de vacío.	Monaco versión 5.00.04 (Elekta Instrument, AB, Stockoholm, Sweden) para LINACs. Pinnacle versión 14.0 Philips® (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchbur, WI, USA).

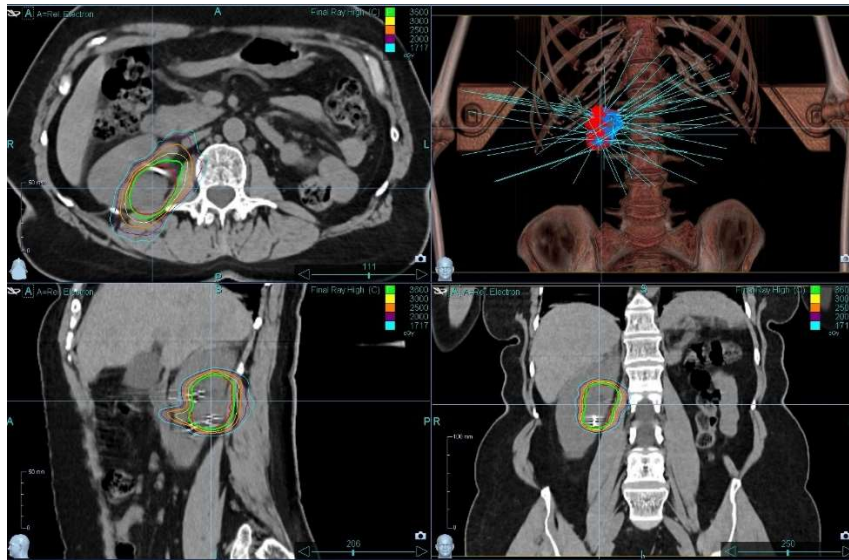


Figura 19: Planificación de una lesión renal derecha para SBRT

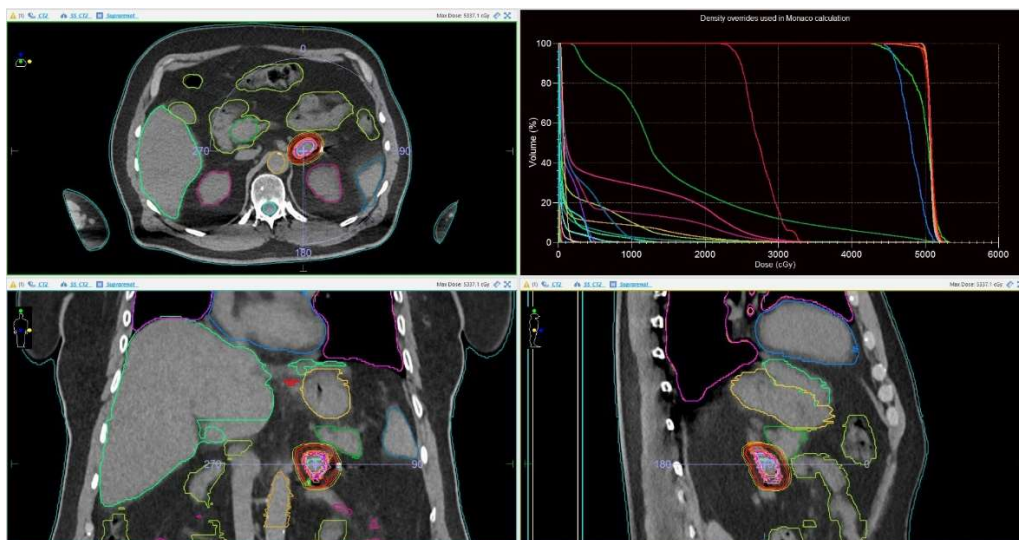


Figura 20: Planificación de una lesión adrenal izquierda con SBRT.

La dosis mediana prescrita fue de 60 Gy (rango 40-64), y el número mediano de fracciones fue de 5 (rango 3-8). El volumen medio de las lesiones fue de 14,11 cm³ (rango 4,3-111). Todos los pacientes menos tres tuvieron una BED con $\alpha/\beta=10$ (BED₁₀)>100 Gy. Aunque existe un rango de alfa/beta para cada tumor individual (van Leeuwen *et al.*, 2018), consideramos un $\alpha/\beta=10$ para todas nuestras lesiones.

La prescripción de dosis en las diferentes máquinas y sistemas de planificación del tratamiento ha sido: (1) LINAC y Tomotherapy® siguiendo los criterios ICRU 83 (20 lesiones), (2) Cyberknife® siguiendo los criterios ICRU 91 (5 lesiones).

Para evaluar los efectos secundarios se utilizó el sistema de puntuación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0 (National Institutes of Health, 2019). Los resultados de toxicidad se muestran en la tabla 3. El paciente con úlcera duodenal fue diagnosticado mediante endoscopia gástrica y hospitalizado para tratamiento conservador con antagonistas H2 intravenosos e inhibidores de la bomba de protones por gastroenterólogos.

Tabla 3: Toxicidad de acuerdo con CTCAE v4.0

Localización (número de pacientes)	Efecto secundario, grado (número de pacientes)
Glándula adrenal derecha (10)	Molestias gástricas, grado 1 (1) Diarrea grado 1 (1) Úlcera duodenal, grado 3 (1)
Glándula adrenal izquierda (9)	Dolor dorsolumbar, grado 1 (2) Náuseas, grado 1 (1)
Glándula adrenal bilateral (2)	Dolor dorsolumbar, grado 1 (1)
Riñón derecho (1)	-
Riñón izquierdo (1)	-

Se realizó una visita de seguimiento seis semanas después de finalizar la RT y posteriormente cada tres meses. Para estudiar el CL como criterio de valoración clínico principal, la prueba rutinaria realizada a lo largo del seguimiento ha sido una TC. Los criterios para la evaluación de la respuesta tumoral fueron los RECIST 1.1 (Eisenhauer *et al.*, 2009). Los resultados adicionales considerados fueron la respuesta al tratamiento (RTr) (remisión parcial frente a completa), el intervalo de SLP (menos de 6 meses frente a 6 meses o más) y la SG. Se realizó un análisis no paramétrico de Kaplan-Meier para estimar el riesgo de recurrencia, teniendo en cuenta nuestros resultados (CL, RTr, SLP y SG) y los factores relacionados con el tumor, el paciente y el tratamiento. En cuanto a las variables de naturaleza continua (edad, volumen de la lesión, dosis total de radiación), se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se realizaron las mismas pruebas para determinar la relación entre la toxicidad de la radiación y los factores clínicos. Para todos los análisis estadísticos se utilizó el programa informático R x64 3.0.1.

5.1.4. Resultados

La tabla 4 muestra las características sociodemográficas y clínicas de los 23 pacientes incluidos en el estudio. La cirugía abordó la misma localización de la lesión tratada con SBRT. Las razones para indicar tratamiento adyuvante fueron la progresión de la enfermedad, excepto en un paciente con margen positivo comprometido tras la cirugía. No hubo muertes causadas por progresión local renal o suprarrenal. La causa más frecuente de muerte fueron las metástasis cerebrales (n=5), seguidas de afectación hepática o de ganglios linfáticos abdominales (n=2 en ambos casos); y afectación pulmonar o complicaciones de la cirugía abdominal (n=1 en ambos casos). En un paciente se desconoció la causa de la muerte, ya que sólo se encontró enfermedad secundaria ósea. Se perdió el seguimiento de dos pacientes.

Tabla 4: Características sociodemográficas de los pacientes.

Características de los pacientes	Estadísticas descriptivas
Sexo (% mujeres)	39.13
Edad (años)	60.87 (12.16)
Localización del tumor primario	
Pulmón	52.17
Esófago	8.7
Riñón	8.7
Colon/recto	17.39
Mama	8.7
Glándula adrenal	4.35
Localización de la lesión	
Adrenal	91.3
Renal	8.7
Tratamiento previo	
Cirugía (% sí)	34.78
Quimioterapia (% sí)	21.74
PTV (% >50%)	60.87
BED10 (% ≥ 100 Gy)	77.86
Dosis prescrita (Gy)	54.48 (9.71)
Dosis por fracción (%)	
≤ 7.5 Gy	52
8-10 Gy	28
≥ 10 Gy	20
Volumen de la lesión (cm ³)	25.92 (27.40)
Tiempo de seguimiento (meses)	28.69 (24.61)
Tiempo de control local (% > 6 meses)	87.5
Respuesta al tratamiento (% completa)	73.68
Intervalo libre de enfermedad (% > 6 meses)	52.94
Exitus (% muertes)	52.17*
Toxicidad (% sí)	32

Nota: Las variables categóricas se expresan en porcentaje y las variables se expresan en media y desviación estándar entre paréntesis. PTV: Volumen diana de planificación. PTV (>50%) significa que el PTV estaba cubierto con la isodosis del 50% siguiendo los criterios de ICRU 83. BED10: Dosis biológica equivalente con un $\alpha/\beta = 10$. * Este porcentaje no incluye aquellos pacientes perdidos durante el seguimiento.

La probabilidad de supervivencia se mantuvo relativamente alta durante el primer año de seguimiento, descendió a 0,60 en dos años y luego siguió disminuyendo (figura 21).

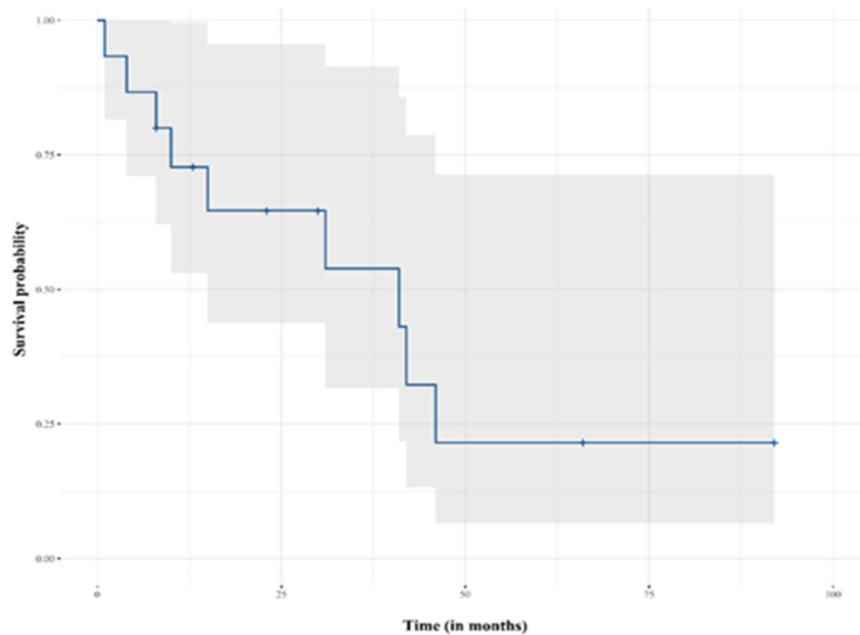


Figura 21: Modelo de supervivencia para pacientes tratados con SBRT. Nota: El área sombreada representa el intervalo de confianza del 95% de la probabilidad de supervivencia.

En cuanto a la mortalidad, cuatro factores clínicos se asociaron significativamente con el exitus: QT previa ($p<0,05$), número de fracciones de SBRT ($p<0,05$), dosis prescrita ($p<0,01$) y volumen de la lesión ($p<0,01$). La mayoría de los pacientes (85,71%) que fallecieron durante el seguimiento no habían recibido QT antes de la SBRT. Por otra parte, el 37,5% de los pacientes sometidos a cirugía seguían vivos al final del estudio. Además, los pacientes tratados con un esquema de 8 sesiones a una dosis de 7,5-8 Gy por fracción tenían más probabilidades de morir (80%) en comparación con los pacientes tratados con otra modalidad de SBRT (28,57%). Además, los pacientes que murieron habían recibido una dosis total de radiación más alta (debido al fraccionamiento más largo) de media ($m=59$ Gy) y tenían un volumen de lesión más bajo ($m=16,83$ cm³) que los que permanecieron vivos en el punto final del estudio (dosis: $m=51,12$; volumen de lesión: $m=45,28$ cm³), y también un CL más bajo ($m=55$ Gy frente a $m=64$ Gy) y un intervalo libre de enfermedad más bajo a los seis meses ($m=52,78$ frente a $m=59$).

La RT de la SBRT se asoció con QT previa ($p<0,05$) (casi el 50% de los pacientes con respuesta completa a la SBRT habían recibido QT) y mayor BED10 ($p<0,05$) (85% de los pacientes con respuesta completa, con $BED_{10}>100$). La cirugía previa ($p<0,05$) también se asoció con un resultado libre de enfermedad.

Todos los participantes presentaron toxicidad de grado 1 según el sistema CTCAE v4.0, excepto un paciente que presentó toxicidad de grado 3. Las relaciones entre los indicadores de toxicidad y las variables clínicas tampoco fueron significativas.

5.1.5. Discusión

Este estudio muestra que los pacientes con CCR y MA tratados con SBRT tienen muy buen CL e intervalo libre de enfermedad a los 6 meses y que la QT previa +/- cirugía, y una dosis alta por fracción son mejores para estos dos resultados clínicos. Por lo tanto, la SBRT puede ser una excelente opción cuando la cirugía no es posible, si el paciente rechaza la cirugía o incluso después de la cirugía con márgenes positivos.

Recientemente, Siva *et al.* han publicado una revisión sistemática y una guía práctica que apoyan la práctica de la SBRT para el CCR como una opción de tratamiento estándar segura y eficaz (Siva *et al.*, 2024).

Chan *et al.* para las MA obtuvieron un CL del 82% y 62% y una SG del 66% y 42% a 1 y 2 años respectivamente, con una mediana de BED de 67 Gy (Chen *et al.*, 2020). En nuestra serie la SG fue del 70 y 60% a 1 y 2 años respectivamente, el CL a 6 meses fue del 87% y el 73,68% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa por imagen, con $BED >100$ Gy para la mayoría de los pacientes, lo que podría explicar la mayor SG encontrada.

La cirugía es el tratamiento de referencia para el CCR precoz, reservándose las técnicas ablativas para los pacientes no candidatos a cirugía (Grant *et al.*, 2020). En este sentido, la SBRT emerge como una alternativa no invasiva prometedora para ellos debido a las excelentes tasas de CL y la toxicidad limitada (Grant *et al.*, 2020; Funayama *et al.*, 2019; Siva *et al.*, 2018), lo cual es importante en vista del creciente diagnóstico de CCR y MA en una población envejecida con comorbilidades (Grant *et al.*, 2020; Saad *et al.*, 2019).

Las técnicas mínimamente invasivas deben utilizarse en pacientes con comorbilidades y cuando debe preservarse la función renal, ya que han demostrado algunas ventajas

relacionadas con la hospitalización, la comorbilidad y los efectos secundarios (Pan *et al.*, 2015; Rivero *et al.*, 2018; Yoon *et al.*, 2018). Recientemente, el Consorcio Internacional de Radiocirugía de Oncología Radioterápica Renal (IROCK) informó que los pacientes tratados con SBRT de fracción única tienen un menor riesgo de progresión a distancia o muerte por cáncer (Siva *et al.*, 2018), lo que concuerda con nuestros resultados en cuanto a mejor LC y SG en tratamientos más cortos.

En MA de mayor tamaño, puede ser un reto técnico reseca completamente la lesión sin causar morbilidad asociada (23,1%) (Helis *et al.*, 2020). Por este motivo, cada vez se exploran más opciones menos invasivas. Un metaanálisis reciente que incluyó 959 pacientes informó de una tasa de CL a 1 año del 80% y una tasa de acontecimientos adversos de grado 3 del 13,6% (Franzese *et al.*, 2021; Pan *et al.*, 2021) para la ablación percutánea. La SBRT podría proporcionar un tratamiento ablativo no invasivo, para tratar tumores más grandes, y la evidencia sugiere una excelente LC y bajas tasas de toxicidad (Kothari *et al.*, 2017).

Franzese *et al.* confirman la eficacia y seguridad de la SBRT en 149 MA. La SG a uno y dos años fue del 72,3% y el 53,5% respectivamente, la dosis mediana de SBRT fue de 40 Gy. Los factores independientes significativos en el análisis univariante fueron (1) estado funcional correlacionado con la supervivencia ($p=0,006$); (2) tumor pulmonar primario, con CL a 1 y 2 años del 85,4% y 79,2% ($p=0,021$), y (3) BED10 ($p=0,036$). La SLP a uno y dos años fue del 37,7% y el 24,8%. La mediana de tiempo hasta la enfermedad polimetastásica fue de 11,3 meses. Se produjeron efectos tóxicos de grado 1 y 2 en 21 (14,7%) y 3 (2,1%) pacientes (Franzese *et al.*, 2021). Nuestra serie es obviamente mucho más corta, pero obtuvimos una SG a 2 años del 60%. Cuatro factores clínicos se asociaron significativamente con el exitus: QT previa ($p<0,05$), número de fracciones de SBRT ($p<0,05$), dosis prescrita ($p<0,01$) y volumen de la lesión ($p<0,01$). König *et al.* publicaron recientemente los resultados de 28 pacientes tratados con una mediana de BED10 de 75 Gy, con buena tolerancia y sólo toxicidad aguda de grado 1 y 2 en el 32% de los pacientes (Franzese *et al.*, 2021; König *et al.*, 2020). Esto es similar en nuestro estudio con el 88% de los pacientes recibieron SBRT horarios con $BED \geq 100$ Gy. En nuestra serie, sólo un paciente mostró toxicidad de grado 3 (úlceras duodenales). Además, los pacientes sin toxicidad renal tenían esquemas de 8 sesiones al igual que el 72,72% de los pacientes sin toxicidad ureteral y tenían lesiones más pequeñas.

El ensayo prospectivo y aleatorizado SABR-COMET ha demostrado un aumento de la SLP y la SG en múltiples histologías primarias con SBRT (Figura *et al.*, 2020). La SBRT también es eficaz y segura en pacientes con CCR oligometastásico, aumentando la SG y retrasando el uso de terapia sistémica de segunda línea (Onal *et al.*, 2022). Casamassima *et al.* con su serie retrospectiva de 48 pacientes con metástasis suprarrenales informaron de una SG a uno y dos años del 39,7% y el 14,5%, respectivamente, y una tasa de control de la enfermedad a un año del 9%, debido al fracaso a distancia (Ahmed *et al.*, 2013; Casamassima *et al.*, 2012).

En la enfermedad metastásica, el tratamiento sistémico es prioritario, pero debe considerarse que combinado con tratamientos locales presenta efectos sinérgicos (Zhao *et al.*, 2020). Esto concuerda con nuestro hallazgo, que muestra que los pacientes tratados con SBRT tras QT presentan mejor LC y un intervalo libre de enfermedad de 6 meses. Recientemente, el estudio NIVES sugiere que la combinación de SBRT y Nivolumab es un tratamiento excelente en pacientes con OMD u oligoprogresiva (Masini *et al.*, 2022).

En las MA, la SBRT se comporta de forma similar a la cirugía en términos de CL y tiene muy pocos efectos secundarios graves (hasta el 1,8%), incluso menos que las técnicas ablativas locales. Para la RT paliativa, el CL de la SBRT es del 84,8% y para la RT estándar es del 44% (Franzese *et al.*, 2021; Figura *et al.*, 2020).

La cirugía es el tratamiento “*gold standard*” para estas patologías y permite la caracterización histológica de la lesión, sin embargo, las técnicas mínimamente invasivas son una alternativa terapéutica para pacientes frágiles.

Nuestra principal limitación fue la muestra limitada y mixta. No obstante, la estrategia analítica se ajustó a este tamaño muestral; sin embargo, los hallazgos de este estudio deben interpretarse con cautela. Otras limitaciones son el carácter retrospectivo del estudio y no disponer de un grupo de control.

Agrupar el CCR y las MA en el mismo grupo parece controvertido, pero desde el punto de vista de la RT tiene sentido porque las limitaciones de dosis y los posibles efectos secundarios son los mismos al encontrarse en la misma zona anatómica.

La SBRT podría ser una alternativa no invasiva para muchos pacientes con CCR y MA considerados médicamente inoperables.

En nuestra serie el tiempo de CL fue superior a 6 meses en el 87% de los pacientes. Los pacientes tratados con mayor hipofraccionamiento obtuvieron mejor CL. Nuestro estudio coincide con el ensayo clínico SAFRON-II que demuestra el valor de la SBRT de una sola fracción para las oligometástasis pulmonares (28 Gy x 1 frente a 12 Gy x 4) (Siva *et al.*, 2021). Así pues, menos fracciones significan más eficacia.

El 88% de los pacientes recibieron esquemas de SBRT con BED $\geq$ 100 Gy. El 73,68% de los pacientes lograron una respuesta completa por imagen. Los pacientes que recibieron previamente QT o cirugía tuvieron mejor respuesta completa y SLP (>6 meses) respectivamente, lo que puede deberse a un efecto sinérgico.

La SBRT podría ser una alternativa a la cirugía con alta CL y SG para CCR y MA como tratamiento inicial, así como para aquellas lesiones tratadas previamente con cirugía y/o QT.

5.2 Estudio “Radioterapia estereotáctica corporal robótica para aliviar el dolor en metástasis vertebrales”

5.2.1. Introducción

Aproximadamente entre el 40% y el 70% de los pacientes con cáncer desarrollarán metástasis óseas durante el curso de su enfermedad (Pennington *et al.*, 2018; Yeung *et al.*, 2020), lo que resultará en una reducción significativa de su calidad de vida, así como en un aumento del coste de la atención médica y la utilización de los servicios, en comparación con pacientes sin metástasis óseas (Li *et al.*, 2012). La incidencia de estas metástasis ha aumentado debido a la mejora de las tasas de supervivencia del cáncer (Boussios *et al.*, 2018). Las metástasis espinales afectan predominantemente a la columna torácica (70%), seguidas de la columna lumbar (20%) (Schulman *et al.*, 2007). De estos pacientes, el 10% desarrollará compresión de la médula espinal (CME), una afección grave e incapacitante que requiere tratamiento urgente (Spratt *et al.*, 2017). Las metástasis espinales también pueden originar complicaciones significativas, como dolor por la destrucción del tejido óseo y/o problemas neurológicos, en hasta el 90% de los pacientes (Bach *et al.*, 1990; Perrin *et al.*, 1982).

La incidencia de metástasis espinales es más frecuente en la evolución de tumores primarios como el cáncer de pulmón (24%), mama (24%), hígado (12%), próstata (11%) y riñón (11%) (Pennington *et al.*, 2018). La mayoría de las lesiones sintomáticas se desarrollan a partir de cánceres de mama, próstata y pulmón (56 a 74%), siendo más comunes en la columna torácica (51 a 67%). El dolor se origina por la destrucción del tejido óseo y/o de la raíz nerviosa y/o la compresión de la médula espinal. Tanto la RT como la cirugía resultan eficaces en el tratamiento de estos síntomas (Bollen *et al.*, 2018).

La CFRT alivia los síntomas de manera conveniente y rentable. No obstante, debido a la mayor supervivencia de pacientes con cáncer metastásico y las mejoras en terapias sistémicas como inmunoterapias y terapias dirigidas, deberíamos considerar tratamientos más radicales. La baja tolerancia a la radiación de la médula espinal y la cola de caballo requiere una dosis óptima para un control duradero del tumor (Yeung, 2020). Las dosis de tratamiento están limitadas por los órganos en riesgo (OAR), impidiendo alcanzar dosis ablativas dentro del volumen tumoral con CFRT. Las tasas de respuesta completa son del 17-34 %, respuestas parciales del 49 % y una tasa de respuesta general del 60-66 %. Además, la incidencia de retratamiento varía entre el 7,4 y el 21,5 %, según el programa de fraccionamiento (Hartsell *et al.*, 2005; Sze *et al.*, 2004).

Por otro lado, la SBRT permite una mayor caída de la dosis, minimizando la exposición en la médula espinal y otros tejidos circundantes. Esto posibilita incrementar la dosis dirigida al volumen tumoral, optimizando las probabilidades de control del tumor. Con la SBRT, la tasa de control tumoral supera el 80% (Yamada *et al.*, 2008; Gertzen *et al.*, 2007; Nguyen *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012), alcanzando hasta un 91,6% en pacientes con supervivencia superior a cinco años (Moussazadeh *et al.*, 2015). Además, presenta una baja incidencia de complicaciones graves, como mielopatía (0,4%) (Yeung, 2020, Hall *et al.*, 2011), y preserva la función en los pacientes (Yeung, 2020). En resumen, la SBRT para la columna vertebral logra tasas de control local elevadas (84-90%) y se considera un tratamiento seguro por su baja toxicidad (Kowalchuk *et al.*, 2020).

Históricamente, las lesiones espinales metastásicas se han manejado con regímenes de RT que garantizan la seguridad de la médula espinal, y que se han empleado con el propósito de aliviar el dolor y controlar localmente estas lesiones. Las dosis comúnmente empleadas en este contexto incluyen 10 fracciones de 3 Gy, 5 fracciones de 4 Gy o 1 fracción de 8 Gy. Con los avances actuales, es posible administrar dosis más altas, biológicamente efectivas y radicales, debido a una mejor adaptación de la dosis que limita

la exposición tóxica a la médula espinal. La SBRT generalmente se administra en 1 a 5 fracciones, cada una con más de 6 Gy. La progresión de la enfermedad en la columna vertebral está asociada con morbilidad neurológica, dolor y opciones limitadas de tratamiento adyuvante, lo que hace que la SBRT sea particularmente adecuada para esta ubicación, ya que mejora el control local de la enfermedad y alivia los síntomas (Díaz Silvera *et al.*, 2023).

La SBRT es definida por la Asociación Canadiense de Oncología Radiotrápica como la administración precisa de RT hipofraccionada, guiada por imagen y altamente conformada, en una o pocas sesiones (en la tabla 5 se pueden ver los fraccionamientos más frecuentes) a un objetivo localizado extracranealmente y con una dosis biológicamente equivalente a un tratamiento radical con CFRT (Tseng *et al.*, 2017; Díaz Silvera *et al.*, 2023, Gales *et al.*, 2023).

Tabla 5: Fraccionamientos habituales en SBRT en columna.

Número de fracciones	Dosis (Gy)
1	16-18
2	24-26
3	24-27
5	30-40

Se ha observado en algunos ensayos prospectivos como pueden ser el estudio fase II RTOG 0631 o el fase III SC.24 que la administración en dosis única es factible y que la SBRT es superior en términos de alivio del dolor a la CFRT, con tasas de control elevadas cercanas al 90% (Garg *et al.*, 2012; Ryu *et al.*, 2014; Ito *et al.*, 2023, Sahgal *et al.*, 2020).

La SBRT espinal es una alternativa a la radiación paliativa convencional como tratamiento primario, reirradiación y como tratamiento postoperatorio, aunque con muy pocos ensayos aleatorizados que respalde su práctica. No obstante, sí que se conocen en mayor medida las limitaciones de la SBRT espinal, así como sus posibles complicaciones (Tseng *et al.*, 2017). Dichas complicaciones incluyen fracturas del cuerpo vertebral (VBF) (11–39%) y mielopatía (0,4%) (Díaz Silvera *et al.*, 2023, Ito *et al.*, 2023). Otra posibilidad es la aparición del efecto “*Pain Flare*” (14-68%), un aumento transitorio del dolor que puede controlarse con corticoides de manera preventiva.

El objetivo de este estudio es describir la experiencia de nuestra institución con SBRT robótica para metástasis espinales en términos de viabilidad, resultados oncológicos,

toxicidades y alivio del dolor. Además, analizaremos los factores asociados con las respuestas después de SBRT.

5.2.2. Pacientes y métodos

En este estudio se trataron 25 pacientes con 43 lesiones entre julio de 2011 y enero de 2017. Se realizó un estudio retrospectivo evaluando los registros de pacientes diagnosticados con metástasis en la columna vertebral tratados con Robotic SBRT CyberKnife® VSITM System versión 9.0 ® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, EE. UU.) en nuestra institución. Se registraron las características clínicas y dosimétricas de estos pacientes, así como la fecha del primer y último control médico. La evaluación del dolor se evaluó en la primera consulta y un mes después de la última SBRT mediante la escala visual analógica (EVA) (se buscó una respuesta analgésica más rápida). Las imágenes de control fueron comunes y programadas a discreción de los médicos tratantes. La progresión de la enfermedad y la toxicidad tardía se evaluaron mediante el examen clínico y el seguimiento radiográfico (criterios RECIST, versión 1.1), cuando estuvieron disponibles. La toxicidad se clasificó retrospectivamente utilizando los criterios comunes de toxicidad, versión 4.0. (CTCAE). Todas las decisiones de tratamiento se tomaron en MDT, considerando el beneficio para el paciente en términos de alivio del dolor, CL y CdV. En los MDT, los neurocirujanos y oncólogos radioterapeutas establecieron la puntuación neoplásica de inestabilidad espinal (SINS) de cada lesión y, en caso necesario, se prescribió una cirugía mínimamente invasiva antes de la SBRT (figura 22).

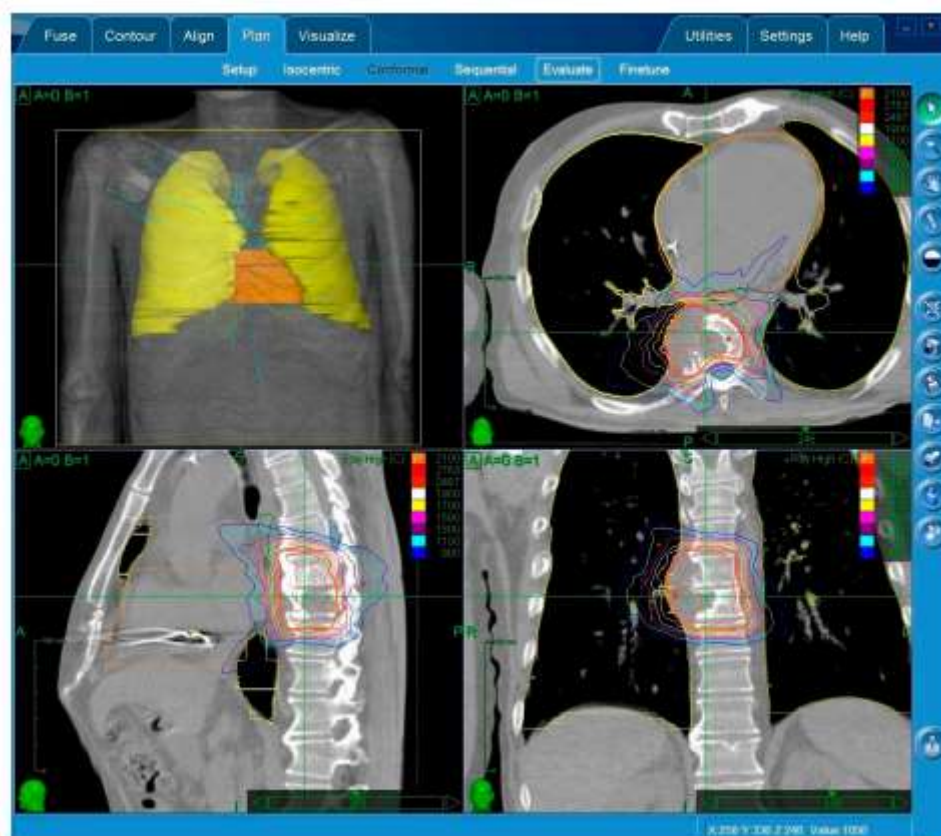


Figura 22: Dosimetría de plan de tratamiento de SBRT (SINS=7 o potencialmente inestable).

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito, el cual fue requerido debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio. El foro de líderes clínicos (CLF) de GenesisCare aprobó el análisis de los datos de los pacientes.

5.2.2.1. Planificación del tratamiento

La planificación del tratamiento se basó en un corte fino de 1,25 mm de tomografía TC; con fusión de imágenes con RM potenciada en T1 y T2 con contraste. Si era necesario, también se utilizó la PET para ayudar con el contorno de la lesión. Durante el tratamiento, la ubicación del volumen objetivo del tumor se realizó con el seguimiento Xsight® Spine (Accuray, Sunnyvale, CA, EE. UU.). Este sistema de seguimiento corrige traslaciones y rotaciones en tiempo real con una precisión submilimétrica sin interferir con la cementación o los tornillos. El contorno de las lesiones y los OAR fue realizado por oncólogos radioterapeutas expertos de acuerdo con las directrices publicadas en 2012 (Cox *et al.*, 2012). La médula espinal se contorneó desde 6 mm por encima hasta 6 mm

por debajo del volumen del tumor (Ryu *et al.*, 2014). La dosis y el fraccionamiento se eligieron según el volumen objetivo del tumor y las dosis de tolerancia de OAR. Cuando fue apropiado, se eligieron dosis de tolerancia para la médula espinal o la cola de caballo dependiendo del fraccionamiento administrado. La curva de isodosis prescrita fue elegida por el radiofísico en colaboración con el radioncólogo. La cobertura mínima con una prescripción de dosis del volumen objetivo requerida para tratar a los pacientes fue del 90%. El Sistema de Planificación del Tratamiento (TPS) fue el Multiplan 4.6® (Accuray, Sunnyvale, CA, EE. UU.).

5.2.2.2. Análisis estadístico

Los criterios de valoración del estudio fueron la respuesta clínica al dolor y el CL. La respuesta clínica al dolor se definió como cualquier disminución en la puntuación EVA. El dolor se evaluó en la primera consulta, un mes después de finalizar la SBRT. De las 43 lesiones tratadas, 33 también fueron evaluadas a los tres meses, de las cuales una lesión no tuvo mejoría, 7 lesiones tuvieron una mejoría parcial del dolor y el resto y 25 lesiones tuvieron una respuesta analgésica completa. La EVA varió de 0 a 10, siendo 0 ningún dolor y 10 un dolor intenso. El CL se definió como una respuesta radiológica según los criterios RECIST. La toxicidad aguda se evaluó con la escala CTCAEv4.0.

Se realizó un análisis descriptivo de las características iniciales y los resultados del tratamiento. Se utilizó la prueba t de Student para evaluar la significación estadística de la diferencia en EVA antes y después de la SBRT. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución normal de la EVA antes y después del tratamiento. El nivel de significancia se fijó en un valor de $p < 0,05$. Todas las estadísticas se realizaron en SPSS IBM Co. v.22.

5.2.2.3. Análisis de datos

Los datos se describieron utilizando la mediana y el rango para las variables continuas y utilizando la proporción de casos (en porcentaje) para los factores categóricos y dicotómicos.

Se utilizó un modelo lineal generalizado multinivel para estudiar la relación entre los resultados del dolor y las covariables de interés (factores sociodemográficos, clínicos y relacionados con el tratamiento). El factor de medidas repetidas (es decir, el paciente se

sometió a RT más de una vez) se utilizó como variable multinivel. En primer lugar, se realizaron modelos univariados. Los factores significativamente asociados con el resultado se incluyeron en un modelo multivariado (incluidas todas las covariables significativas). Para el modelo multivariado, se utilizó el índice de criterio de Akaike (AIC) para comparar el modelo con covariables con el modelo sin restricciones. Se utilizó la OR como estimación del tamaño del efecto (coeficiente de carga).

Todos los análisis se realizaron utilizando el software R x64 3.0.1 (paquetes psych, car y glmer).

5.2.3. Resultados

Un total de 25 pacientes con 43 metástasis espinales fueron tratados con SBRT robótica entre julio de 2011 y enero de 2017. Los pacientes tenían una mediana de edad de 56 años (rango: 28-80) y un estado funcional de Karnofsky (KPS) adecuado (media = 90 %). Las histologías más comunes de los tumores primarios fueron los carcinomas de mama (32,6%), próstata (21%), pulmón (14%) y colorrectal (7%). La mayoría de los participantes (74,4%) fueron tratados debido a un adenocarcinoma. La mayoría de los pacientes no habían recibido tratamiento sistémico (79% de la muestra). Además, el 58% de los participantes recibió al menos un tratamiento de QT de primera línea. Las características iniciales de los pacientes se muestran en la tabla 5. La frecuencia de cuerpos vertebrales involucrados se muestra en la tabla 6, que muestra que algunos de los tratamientos administrados involucraron más de una vértebra.

Tabla 5: Características de los pacientes:

	Número	Porcentaje (%)
Edad		
Años (mediana)	56 (28 - 80)	
Sexo		
Hombre	11	44
Mujer	14	56
Metástasis viscerales		
Sí	20	45.5
No	23	53.5
Localización de metastasis viscerales		
Pulmonar	8	18.2
Cerebral	4	9.1
Ganglionar	1	2.3
Múltiples localizaciones	7	15.9
Histología		
Cáncer de mama	14	32.6
Cáncer de próstata	8	18.6
Cáncer de pulmón	6	13.9
Cáncer colo-rectal	3	7
Otros	12	27.9
Metástasis óseas		
Única	8	18.6
Múltiples (<5 lesions)	35	81.4
QT previa		
No	18	42
Sí	25	58
Índice de KPS inicial		
Media	88.14 (SD 10.29)	-
RT previa en otras localizaciones		
No	36	83.7
Sí	7	16.3
RT previa en el campo de tratamiento		
No	35	81.4
Sí	8	18.6
Cirugía espinal previa a RT		
No	34	79
Sí	9	21
RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia; KPS: Estado funcional de Karnofsky.		

Tabla 6: Frecuencia de cuerpos vertebrales afectados.

Localización de la metástasis espinal	Número
Cervical	8
Torácica	21
Lumbar	13
Sacra	1
Total de lesiones	43

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de cáncer hasta la metástasis ósea fue de 47,76 meses (rango 0-154,1). La mediana de seguimiento para el control del dolor fue de 15,17 meses (rango 0,2-85,18). En cuanto a la toxicidad de la RT, sólo un paciente experimentó dermatitis de grado III. Ningún otro participante informó toxicidad de RT. Los niveles de dolor no difirieron significativamente entre los puntos temporales, según lo evaluado por los médicos $\chi^2(2) = 1,06$, $p = 0,60$. Sin embargo, las puntuaciones VAS disminuyeron significativamente entre los puntos de evaluación, $t(28) = 4,14$, $p < 0,01$, d de Cohen = 0,72. Las características del tratamiento SBRT se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Relaciones univariantes entre los resultados del dolor y los factores sociodemográficos y relacionados con la RT.

	Primer control				Último control				EVA			
	Evaluación Clínica				Evaluación Clínica							
	OR	CI ₉₅ (LI)	CI ₉₅ (LS)	Test de Wald	OR	CI ₉₅ (LI)	CI ₉₅ (LS)	Test de Wald	OR	CI ₉₅ (LI)	CI ₉₅ (LS)	Test de Wald
Sexo (ref.: mujer)	1	0.92	1.1	0	1.43	1.43	1.43	3379.05**	1.01	0.82	1.24	0.11
Edad (al inicio del tratamiento)	1	1	1	0.09	1	1	1	0	0.99	0.98	0.99	-3.74**
Tipo de cáncer (ref.: adenocarcinoma)	1.02	0.92	1.12	0.33	1.59	1.59	1.59	8124.04**	1.01	0.83	1.24	0.11
Metástasis óseas no espinales (ref.: No)	1.01	0.94	1.09	0.31	1	1	1	0	0.95	0.95	0.96	-19.41**
Localización de metástasis espinal (ref.: cervical)	1.03	0.92	1.15	0.49	1	1	1	0	0.97	0.96	0.98	-4.05**
Metástasis viscerales (ref.: No)	0.96	0.87	1.05	-0.91	0.68	0.55	0.83	-3.72**	1.06	0.87	1.29	0.58
Tiempo del diagnóstico a la metástasis ósea	1	1	1	-0.07	1	1	1	0	1	1	1	-0.31
Tiempo desde la metástasis ósea al inicio del tratamiento	1	1	1	2.47*	1	1	1	0	1	1	1	-3.08**
Tiempo desde el fin de la RT y el primer control del dolor	1	0.99	1.01	-0.01	1	1	1	0	0.99	0.99	0.99	-36.15**
Tiempo desde el fin de la RT y el último control del dolor	1	1	1	-0.52	1	1	1	0	1	1	1	3.66**
KPS	1	1	1.01	0.86	1	1	1	0	1	0.99	1.01	0.26
RT previa sobre el campo de tratamiento (ref.: No)	0.99	0.92	1.08	-0.13	1	1	1	0	1	0.96	1.05	0.01
Cirugía previa a RT (ref.: No)	1.01	0.92	1.12	0.28	0.65	0.51	0.84	-3.27**	1.02	0.82	1.29	0.21
Dosis prescrita	1	1	1	2.8**	1	1	1	0	1	1	1	2.07*
Fracciones de tratamiento	1	0.96	1.03	-0.24	1	1	1	0	1.02	1.02	1.03	11.8**
Dosis por fracción.	1	1	1	-0.73	1	1	1	0	1	1	1	-6.15**
BED10	1	0.99	1	-1.43	1	1	1	0	0.99	0.99	1	-6.39**
Curva de isodosis de prescripción (ref.: <80%)	0.99	0.93	1.06	-0.24	1	1	1	0	1	0.98	1.02	-0.04
Cobertura de la RT (ref.: <95%)	1.04	0.96	1.12	0.87	1	1	1	0	1	0.98	1.02	-0.01
Dosis media	1	0.99	1	-1.43	1	1	1	0	0.99	0.99	1	-6.39**
Índice de conformidad	1.05	0.59	1.87	0.17	1	1	1	0	0.99	0.98	1.0	-2.07*
Índice de homogeneidad	1.09	0.54	2.23	0.24	1	1	1	0	1	0.72	1.39	0.01
Dosis media en médula espinal ¹					1	1	1	0				
Evaluación clínica del dolor(Primer control) ¹					1	1	1	0	1	0.97	1.04	0.16
EVA (pretratamiento)	1.01	0.99	1.03	0.85	1	1	1	0	0.99	0.98	1	-2.98**

Nota: RT = Radioterapia. BED10 = Dosis biológica equivalente con $\alpha/\beta=10$. KPS = Estado funcional de Karnofsky. EVA = Escala visual analógica. OR = Odds ratio. CI95 (LI) = Intervalo de confianza de la OR al 95% (límite inferior). CI95 (LS) = Intervalo de confianza de la OR al 95% (Límite superior).

¹ Falta de convergencia del modelo para dos resultados (celdas en blanco).

* p < .05; ** p < .01.

Cuatro covariables se asociaron univariadamente con la evaluación del médico en el último punto de seguimiento: género femenino (OR = 1,43); histología (OR = 1,59); observación de puntuaciones de dolor más altas en pacientes con otros tumores malignos (en comparación con adenocarcinomas); ausencia de progresión visceral (OR = 0,68); y falta de cirugía previa (OR = 0,65). Todas estas covariables se ingresaron en un modelo de regresión multivariado. Este modelo (AIC = -607,91) se ajusta mejor a los datos que un modelo sin covariables (AIC = -590). En cuanto a las covariables, las siguientes tres fueron significativas dentro de este modelo multivariado: género femenino (OR = 1,35, IC95 = (1,06, 1,71), $p < 0,05$); histología: observación de puntuaciones de dolor más altas en pacientes con otros tumores malignos en comparación con adenocarcinomas (OR = 1,32, IC95 = (1,04, 1,67), $p < 0,05$); y falta de cirugía previa (OR = 0,73, IC95 = (0,58, 0,93), $p < 0,01$).

5.2.4. Discusión

En esta serie, al investigar la efectividad de la SBRT con respecto al control del dolor de las metástasis espinales, encontramos una reducción en la puntuación VAS (últimos datos de control entre uno y tres meses después de la RT) de más de 1,5 puntos (2,48 EVA antes del tratamiento). vs. 0,97 EVA post-tratamiento, $p < 0,01$). Es relevante señalar que 17 lesiones eran asintomáticas antes del tratamiento. También encontramos dos factores que fueron variablemente significativos: el tiempo transcurrido desde la metástasis ósea hasta el inicio de la SBRT y la dosis prescrita. En este sentido, cuanto más largo es el intervalo entre la metástasis ósea y el inicio de la SBRT, peor es para el alivio del dolor ($p < 0,01$), y una dosis prescrita más alta es mejor para el alivio del dolor ($p < 0,01$).

Tres covariables fueron significativas dentro de este modelo multivariado: sexo femenino ($p < 0,05$); histología, observación de puntuaciones de dolor más altas en pacientes con otras neoplasias malignas en comparación con adenocarcinomas ($p < 0,05$); y la falta de cirugía previa ($p < 0,01$). Así, el sexo femenino, los tumores adenocarcinomas y la falta de cirugía previa se asociaron con una mejor respuesta a la SBRT en nuestro estudio. Es de destacar que el género femenino está relacionado con el tipo de tumor adenocarcinoma en nuestro estudio ($p < 0,0007$), y no está relacionado con la cirugía previa.

Los pacientes con metástasis en las regiones espinales inferiores también mostraron puntuaciones EVA más bajas en comparación con aquellos con lesiones cervicales. Los

individuos con puntuaciones EVA más bajas antes del tratamiento mostraron puntuaciones más altas después del tratamiento. Finalmente, los pacientes con un IC más alto mostraron puntuaciones de dolor más altas (efecto de exacerbación por inflamación del tejido periférico). Además, la SBRT se puede administrar con una toxicidad muy baja (sólo un paciente experimentó radiodermatitis de grado III).

En el estudio realizado por Yeung, la mediana de edad fue similar (62 años; rango 27 a 88) a la de nuestra propia serie (56 años; rango 28 a 80). La distribución por género también mostró similitudes: 15 pacientes femeninos y 11 masculinos en ambos estudios. Sin embargo, hubo diferencias en el número de lesiones metastásicas espinales tratadas. Yeung abordó 32 lesiones, mientras que nuestra serie involucró 43 lesiones. En particular, las lesiones tratadas con mayor frecuencia en su estudio fueron las metástasis pulmonares ($n = 19$), mientras que nuestra serie se centró predominantemente en las metástasis de origen mamario. Con respecto a la ubicación del tratamiento, ambos estudios enfatizaron la columna torácica como el sitio más común ($n = 18$ en Yeung vs. $n = 21$ en nuestro estudio). La columna lumbosacra fue la segunda localización en frecuencia ($n = 12$ en Yeung vs. $n = 14$ en nuestro estudio), y la columna cervical fue tratada con menos frecuencia ($n = 2$ en Yeung vs. $n = 8$ en nuestro estudio) (Yeung, 2020).

En términos de fraccionamiento de dosis, Yeung utilizó principalmente 24 Gy en 3 fracciones, mientras que nuestro estudio empleó 27 Gy en 3 fracciones. La toxicidad aguda, caracterizada principalmente por exacerbación del dolor, se produjo en el 16% de las lesiones tratadas y pudo tratarse con analgésicos y esteroides. Curiosamente, en nuestra serie el efecto flare se observó en pacientes con un IC mayor. Es importante destacar que Yeung no informaron mielopatía inducida por radiación, y en nuestro estudio solo ocurrió un caso de dermatitis de grado III. Con base en estos hallazgos, podemos concluir con confianza que la SBRT es un tratamiento seguro (Yeung, 2020).

Varios estudios han revisado en la literatura el control del dolor de la SBRT y otros beneficios clínicos.

En su estudio, Zeng *et al.* compararon SBRT y cEBRT en pacientes con lesiones metastásicas espinales con intención paliativa. La mediana de seguimiento fue de casi un año. La mediana de supervivencia fue de 21,6 meses para SBRT y de 18,9 meses para cEBRT ($p = 0,428$). El riesgo de fracaso local de la SBRT frente a la cEBRT fue del 2,8 % frente al 11,2 % a los 6 meses, del 6,1 % frente al 28,4 % a los 12 meses y del 14,8 %

frente al 35,6 % a los 24 meses. El tiempo hasta la reirradiación fue favorable en el grupo SBRT (2,2% frente a 15,8% ($p = 0,002$) y 22,9 meses frente a 9,5 meses, respectivamente). Sin embargo, la tasa de VFB fue mayor en la SBRT (8 de 12 frente a 4 de 12). Por lo tanto, este estudio evidencia un beneficio en la respuesta antiálgica con SBRT en 2 fracciones hasta un total de 24 Gy, menos falla local y menor necesidad de reirradiación a favor de SBRT (Zeng *et al.*, 2022). Estos hallazgos nos animan a indicar SBRT en lesiones raquídeas oligometastásicas, como las de nuestra serie.

Un estudio reciente realizado por Patel y sus colegas demostró que, si bien la SBRT es un método de tratamiento excelente para la CL en pacientes con metástasis espinales, el riesgo de fractura del cuerpo vertebral (VFB) sigue siendo significativo. En su serie, la tasa de VBF del 12 % un año después de la SBRT se alinea con publicaciones anteriores que informan tasas de VBF que oscilan entre el 11 % y el 39 %. En particular, su estudio se destaca como la investigación más grande hasta la fecha que exploró el papel de los fármacos antirresortivos en la mitigación de la frecuencia de VBF después de la SBRT. Sus datos indican que los pacientes que recibieron medicación antirresortiva antes de la SBRT tuvieron una incidencia significativamente menor de VBF 1 año y 2 años después del tratamiento en comparación con aquellos que no tomaron medicamentos antirresortivos. Sorprendentemente, la incidencia acumulada de VBF se mantuvo en el 4% entre los pacientes que iniciaron medicación antirresortiva antes de la SBRT, una tasa notablemente más baja de lo que predecirían los datos históricos. Estos hallazgos sugieren que los fármacos antirresortivos pueden servir como una solución preventiva no invasiva y de bajo riesgo para reducir el riesgo de VBF después de la SBRT espinal (Patel *et al.*, 2024). Además, en el estudio realizado por Patel *et al.*, el CL al año y a los 2 años fue del 83% y 71%, respectivamente. La mediana de SG fue de 30,6 meses. Específicamente, las tasas de SG al año y a los 2 años fueron del 88% y el 59%, respectivamente. El análisis univariante reveló que los peores resultados se asociaron con la presencia de metástasis viscerales ($p = 0,001$), enfermedad primaria no controlada ($p = 0,02$) y tener más de tres metástasis vertebrales ($p = 0,04$). En el análisis multivariado de SG, sólo la presencia de metástasis viscerales siguió siendo estadísticamente significativa ($p = 0,002$) (Patel *et al.*, 2024). En nuestro estudio no se administraron fármacos antirresortivos, pero es algo que debería recomendarse en la práctica clínica presente y futura.

También se ha encontrado en un estudio aleatorizado que la SBRT tiene una respuesta al dolor mejor y más rápida que la CFRT (Sprave *et al.*, 2018). No podemos comparar los

resultados de nuestra serie con CFRT, pero el alivio del dolor en forma aguda entre 1 y 3 meses fue estadísticamente significativo.

El componente de fase 3 planificado de RTOG 0631 analiza el alivio del dolor a los 3 meses sin encontrar superioridad de la CFRT para su criterio de valoración principal de respuesta al dolor informado por el paciente a los 3 meses, y no hubo complicaciones de la médula espinal a los 2 años después de la CFRT. Este hallazgo puede servir como base para futuras investigaciones sobre el uso de la SRS espinal en el contexto de oligometástasis, donde la durabilidad del control del cáncer es esencial (Ryu *et al.*, 2023). Sin embargo, defendemos que el alivio del dolor podría ser más rápido con la SBRT, pero esto debe demostrarse y se necesitan más estudios prospectivos aleatorizados.

Sahgal *et al.* también demostraron que una dosis de 24 Gy en 2 fracciones diarias es superior a la cEBRT que una dosis de 20 Gy en 5 fracciones diarias con una mejor tasa de respuesta completa para el dolor. Se necesita una mayor conciencia de la participación multidisciplinaria especializada para los pacientes paliativos y sus cuidados al final de la vida (Sahgal *et al.*, 2021). El alivio del dolor, administrando pocas sesiones e incluso en un solo día, es muy conveniente para los pacientes, y por eso se eligió este tratamiento con SBRT en nuestros pacientes.

Por otro lado, se ha observado que la SBRT de fracción única es mejor para el CL que la SBRT de múltiples fracciones en una revisión sistemática y metaanálisis (SAFFRON). Sin embargo, estos resultados generan hipótesis y se necesitan ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados (Singh *et al.*, 2020).

Debido a los avances en inmunoterapias y tratamientos sistémicos dirigidos, el CL de la enfermedad y la SG han mejorado significativamente. Además, la creciente utilización de TC y vigilancia por RM para la evaluación de la columna ha llevado a un aumento en el número de pacientes que presentan metástasis espinales tanto asintomáticas como sintomáticas. El enfoque crucial ahora es identificar a los pacientes con metástasis espinales dolorosas que obtendrían el mayor beneficio de esta opción terapéutica esencial (Dunne *et al.*, 2022).

En casos cuidadosamente seleccionados, la SBRT es un tratamiento eficaz para lograr un control adecuado de la enfermedad, ya sea como tratamiento único o en combinación con cirugía. Por tanto, la SBRT es actualmente el tratamiento de elección cuando está indicada la ablación local de una lesión metastásica. Por lo tanto, ha habido un cambio de

paradigma en el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica, que es aún más evidente en pacientes oligometastásicos, es decir, aquellos pacientes con menos de 5 focos de metástasis, donde los datos sugieren un control adecuado de la enfermedad entre 2 y 5 años en aproximadamente el 20% de los pacientes cuando se han eliminado todos los focos (Tseng *et al.*, 2017).

Las metástasis vertebrales requieren un enfoque multidisciplinario, que involucre a oncólogos radioterapeutas, cirujanos de columna, oncólogos médicos y radiólogos, para su evaluación y tratamiento adecuado. En el contexto de este tratamiento, la toma de decisiones se vuelve compleja e involucra múltiples consideraciones. Estos incluyen lo siguiente: (1) factores dependientes del paciente (como función neurológica, presencia y gravedad del dolor, edad, comorbilidades, estado funcional, esperanza de vida estimada y preferencias del paciente); (2) factores oncológicos (como histología tumoral, características moleculares, carga tumoral y opciones de tratamiento sistémico) y (3) factores específicos del tratamiento (como ubicación, nivel espinal, presencia y grado de enfermedad epidural, apariencia radiográfica, cirugía previa o tratamiento radioterapéutico e inestabilidad espinal). Antes de la llegada de la SBRT espinal y las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, se desarrollaron el sistema de puntuación Tomita y el sistema de puntuación Tokuhashi para la evaluación pronóstica/preoperatoria de las metástasis espinales. Más recientemente, se han desarrollado el marco neurológico, oncológico, de inestabilidad mecánica y enfermedades sistémicas (NOMS) y la SINS (Tseng *et al.*, 2017).

En este sentido, el sistema de puntuación SINS es una herramienta desarrollada para ayudar a las diferentes especialidades médicas involucradas en el tratamiento de la columna a categorizar y evaluar la inestabilidad espinal, y facilitar la comunicación y derivaciones entre médicos especialistas. Además, SINS sirve para identificar y seleccionar pacientes que pueden beneficiarse más de la RT e incluso puede ser útil para predecir la supervivencia en pacientes con enfermedad espinal metastásica (Murtaza *et al.*, 2019).

Los médicos enfrentan desafíos a la hora de identificar pacientes con enfermedad metastásica espinal que presentan inestabilidad mecánica de la columna. Para una estabilización eficaz, es fundamental involucrar a un cirujano de columna, ya que la SBRT

no se dirige específicamente a este problema. Recientemente, se introdujo el SINS para evaluar el grado de inestabilidad espinal en estos pacientes (Tseng *et al.*, 2017).

Durante los últimos 15 años, el equipo multidisciplinario de columna del Centro Memorial Sloan Kettering ha ideado un marco llamado NOMS. Este marco integra cuatro evaluaciones esenciales para la toma de decisiones con respecto a los tumores metastásicos de la columna: estado neurológico, comportamiento del tumor oncológico, estabilidad mecánica y carga de enfermedad sistémica/comorbilidades médicas. NOMS facilita la toma de decisiones y la atención al paciente incorporando avances en radiología intervencionista, RT, tratamientos sistémicos y técnicas quirúrgicas para optimizar los resultados y proporciona un lenguaje común para desarrollar planes de tratamiento individualizados y fomentar el análisis interinstitucional de los resultados. La RT se ha convertido en el tratamiento de elección para lograr un resultado tumoral duradero, y los objetivos de la cirugía han pasado de intentar resecar la cantidad máxima de tumor a intentar separar el tumor de la médula espinal para optimizar la dosis de radiación (Laufer *et al.*, 2013). En comparación con métodos quirúrgicos más agresivos, el concepto de cirugía de separación, combinado con avances en RT y la utilización de SBRT para tratar metástasis espinales, ha demostrado resultados prometedores. Este enfoque tiene como objetivo lograr un CL eficaz y al mismo tiempo minimizar las complicaciones y morbilidades relacionadas con la cirugía (Di Perna *et al.*, 2020).

Es importante tratar a los pacientes antes de la aparición de síntomas, como el dolor. Además, nuestros pacientes tuvieron una valoración inicial del dolor baja, con una EVA media de 2,48, y 17 lesiones fueron asintomáticas. Además, podría parecer que el SCC hace necesaria la cirugía. Si se requiere cirugía, debe ser una cirugía mínimamente invasiva (CMI) para que la SBRT robótica pueda administrarse en un plazo de 7 a 10 días.

En nuestro estudio, tres factores se asociaron con un mejor control del dolor mediante SBRT: el sexo femenino, el tipo de tumor adenocarcinoma y la falta de cirugía previa. En particular, este hallazgo refuerza el concepto de iniciar el tratamiento SBRT inmediatamente después del diagnóstico.

Además, los pacientes asintomáticos exhiben una mejor tolerancia a los tratamientos con SBRT. La duración de estos tratamientos suele oscilar entre 30 y 45 minutos, dependiendo del tamaño de la lesión y del número de haces utilizados. En particular, se espera que la introducción de la tecnología Cyberknife® S7 más avanzada reduzca aún más el tiempo

de tratamiento a solo 15 minutos, mejorando significativamente la comodidad del paciente durante el procedimiento.

La esperanza de supervivencia es uno de los principales criterios de selección a la hora de considerar la cirugía en un paciente. Existen múltiples escalas de puntuación de pronóstico para ayudar a los médicos a determinar la esperanza de vida posoperatoria (escalas de Takuhashi, Sioutos, van der Linden, Tomita y Bauer). En general, los pacientes con una esperanza de vida inferior a tres meses deben recibir tratamiento no quirúrgico, ya que la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico supera los posibles beneficios terapéuticos. Sin embargo, la CMI reduce la morbilidad y la cirugía puede convertirse en una opción en pacientes para quienes los enfoques convencionales se consideran demasiado mórbidos Pennignton *et al.*, 2018). En concreto, en nuestra serie fueron intervenidos 7 pacientes con 12 intervenciones diferentes por localización.

Los factores predictivos descritos en la literatura que pueden influir en el CL incluyen inestabilidad espinal después de la cirugía, grandes volúmenes tumorales y BED no elevados. Otros factores que pueden influir en el fracaso de la SBRT incluyen el hueso adyacente, el espacio epidural y la afectación del tejido paraespinal. Estos factores aumentan el volumen de tratamiento y, por tanto, dan como resultado un mayor riesgo de recurrencia. La afectación epidural puede disminuir la SG y el CL, y la afectación paraespinal predice la recurrencia y un peor CL (Kowalchuk *et al.*, 2020).

En nuestra serie, la respuesta a la SBRT fue mejor en el grupo no quirúrgico. Evidentemente, el tratamiento quirúrgico provoca un traumatismo óseo y nervioso agudo que puede aumentar el dolor. Por otro lado, la cirugía también está indicada porque se podría aliviar el tejido nervioso comprimido. Aunque un análisis de subgrupos podría resultar muy interesante, el pequeño número de pacientes intervenidos (sólo nueve en nuestra serie) hace que su dilucidación sea insignificante.

La ubicación de las metástasis espinales también es importante, ya que las metástasis cervicales son más dolorosas que las dorsales, lumbares y sacras. Y, por ejemplo, las metástasis sacras responden peor que las metástasis toracolumbares debido a lesiones con >2 vértebras y afectación epidural y paraespinal (Kowalchuk *et al.*, 2020). En nuestra serie, sólo tratamos a un paciente con metástasis sacras, por lo que es irrelevante evaluar/apoyar este resultado.

También sería interesante saber si el dolor se correlaciona con la localización del tumor (cuerpo vertebral, arco vertebral, partes intraespinales), pero esto no se registró en nuestra serie.

El contorno de las lesiones de los pacientes siguiendo el consenso de expertos, tanto de las lesiones operadas como de las no operadas, es esencial para tratar a los pacientes correctamente. En la literatura se pueden encontrar varios artículos con recomendaciones para contornear las lesiones espinales metastásicas (Cox *et al.*, 2012; Redmond *et al.*, 2017; Dunne *et al.*, 2020; Ryu *et al.*, 2015).

Especialmente cuando el tratamiento se realiza en una sola sesión, el tiempo que los pacientes deben dedicar al mismo se reduce evidentemente. Esto es muy importante para los pacientes con cuidados paliativos. Se han descrito mejores resultados en pacientes tratados con una sola fracción en cuanto a CL, como en el estudio de Ehret *et al.* con una tasa de CL a 1 año del 85%, lo que está en línea con los pacientes tratados por Hashmi *et al.*, donde se informaron mejores tasas de CL para tratamientos de fracción única en comparación con irradiaciones de múltiples sesiones. Dado que la mayoría de las series publicadas solo informan tasas de CL a 1 año debido a la mala supervivencia general de las cohortes de estudio, las respectivas medianas de seguimiento son de alrededor de 1 año. Por lo tanto, no se conocen muchos datos sobre el CL más allá de ese período posterior al tratamiento con SBRT. En este caso, muchos pacientes seguían vivos después de dos años, con un 73% de CL en ese momento. Después de tres años, la tasa de CL era del 73%. Por lo tanto, a pesar de los datos limitados disponibles y el pequeño tamaño de la muestra, la SBRT puede lograr tasas de CL satisfactorias a los 2 y 3 años (Ehret *et al.*, 2021).

Debemos reconocer ciertas limitaciones de nuestro estudio, como que se trata de un estudio retrospectivo, monoinstitucional y con un número reducido de pacientes. No utilizamos el inventario breve del dolor (BPI), que evalúa rápidamente la gravedad del dolor y su impacto en el funcionamiento. Cada vez es más recomendable el uso del BPI por parte del personal de enfermería.

Es muy importante ofrecer tratamientos más radicales y eficaces para el control de la enfermedad y los síntomas desde el principio, ya que la CdV de los pacientes es crucial hasta el final de sus vidas y dado que muchos pacientes con metástasis vertebrales sobreviven durante mucho tiempo.

Los médicos y el personal de enfermería deben estar capacitados en la evaluación del dolor, al menos con la EVA, antes y después de los tratamientos (en cada visita de seguimiento) para determinar la eficacia de los tratamientos.

En nuestra opinión, también es importante registrar la reducción del consumo de analgésicos, ya que influye en la CdV de los pacientes y en la rentabilidad de la atención sanitaria.

En nuestra serie, a excepción de la radiodermatitis de grado 3, no hubo toxicidades importantes. Las toxicidades de la SBRT podrían ser mielopatía (0,4%) y VBF (11–39%). La mielitis no ha aparecido en nuestra serie porque los fraccionamientos utilizados fueron seguros, están recomendados en la literatura (de 1 a 5 fracciones) y todos ellos fueron dosificados superiores a 6 Gy. Podríamos explicar la ausencia de VBF por el corto periodo de seguimiento en la mayoría de nuestros pacientes.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

1. Los avances tecnológicos permiten el tratamiento de tumores primarios y oligometastásicos con ultrahipofraccionamiento (SBRT/SABR).
2. Es importante clasificar correctamente a los pacientes con OMD, para determinar la intención del tratamiento con ultrahipofraccionamiento.
3. Estas nuevas técnicas (SBRT/SABR) son útiles en el manejo terapéutico y en los resultados clínicos tanto radicales como paliativos de oligometástasis y algunos tumores primarios.
4. Existen factores relacionados con el tumor, el paciente y el tratamiento que pueden influir en los resultados, los efectos secundarios y la calidad de vida del ultrahipofraccionamiento. En este sentido, sería recomendable valorar dichos factores en los comités multidisciplinares para la indicación de los tratamientos con SBRT/SABR.
5. La SBRT podría ser una alternativa a la cirugía con alto control local y supervivencia global para cáncer de células renales y metástasis adrenales como tratamiento inicial.
6. La SBRT es un tratamiento recomendable para aquellas lesiones de cáncer de células renales y neoplasias adrenales tratadas previamente con cirugía y/o quimioterapia.
7. El uso de SBRT/SABR para tratar metástasis en la columna con el sistema CyberKnife®, en concreto, es viable, factible, seguro y eficaz clínicamente.

8. Los pacientes con metástasis de columna no muestran progresión en las imágenes dentro del campo de tratamiento y los efectos secundarios recogidos son mínimos.
9. Un número significativo de estos pacientes experimenta alivio del dolor después del tratamiento. Por ello, se recomienda como tratamiento temprano para los pacientes que experimentan dolor durante su seguimiento clínico.
10. Los resultados clínicos obtenidos en esta tesis doctoral en las patologías analizadas, en términos de toxicidad, son alentadores, puesto que no se observan ni mielopatías ni fracturas de cuerpo vertebral.

BIBLIOGRAFÍA (por orden alfabético)

1. Accuray.com/es [internet]. CyberKnife S7: Tratamiento con precisión robótica, tan individual como cada paciente. [2023, citado 12 ene 2025]. Disponible en: <https://www accuray.com/es/cyberknife/administracion-de-tratamientos-con-cyberknife/>
2. Ahmed KA, Barney BM, Macdonald OK, Miller RC, Garces YI, Laack NN, Haddock MG, Foote RL, Olivier KR. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of adrenal metastases. *Am J Clin Oncol*. 2013 Oct;36(5):509-13. doi: 10.1097/COC.0b013e3182569189. PMID: 22781389.
3. Ahmed KA, Torres-Roca JF. Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease. *Cancer Control*. 2016 Jan;23(1):21-9. doi: 10.1177/107327481602300105. PMID: 27009453.
4. Alavi A, Kung JW, Zhuang H. Implications of PET based molecular imaging on the current and future practice of medicine. *Semin Nucl Med*. 2004 Jan;34(1):56-69. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2003.09.007. PMID: 14735459.
5. Arcidiacono F, Aristei C, Marchionni A, Italiani M, Fulcheri CPL, Saldi S, Casale M, Ingrosso G, Anselmo P, Maranzano E. Stereotactic body radiotherapy for adrenal oligometastasis in lung cancer patients. *Br J Radiol*. 2020 Nov 1;93(1115):20200645. doi: 10.1259/bjr.20200645. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32822540; PMCID: PMC8519655.
6. Bach F, Larsen BH, Rohde K, Børgesen SE, Gjerris F, Bøge-Rasmussen T, Agerlin N, Rasmussen B, Stjernholm P, Sørensen PS. Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;107(1-2):37-43. doi: 10.1007/BF01402610. PMID: 2096606.
7. Bernard ME, Sutera PA, Iarrobino NA, Quan K, Burton SA, Bahary N, Hogg M, Zureikat A, Heron DE. Initial Results of a Prospective Study of Adjuvant Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy for Close or Positive Margins. *Adv Radiat Oncol*. 2018 Nov 29;4(2):294-301. doi: 10.1016/j.adro.2018.11.007. PMID: 31011674; PMCID: PMC6460098.
8. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience

- of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;34(6):861-70. doi: 10.3109/02841869509127197. PMID: 7576756.
9. Bollen L, Jacobs WCH, Van der Linden YM, Van der Hel O, Taal W, Dijkstra PDS. A systematic review of prognostic factors predicting survival in patients with spinal bone metastases. *Eur Spine J.* 2018 Apr;27(4):799-805. doi: 10.1007/s00586-017-5320-3. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29064040.
 10. Bosch E. Sir Godfrey Newbold Hounsfield y la tomografía computada, su contribución a la medicina moderna. *Revista Chilena de Radiología.* 2004; 10 (4): 183-185.
 11. Boussios S, Cooke D, Hayward C, Kanellos FS, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA, Zakynthinakis-Kyriakou N, Karathanasi A. Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer Res.* 2018 Sep;38(9):4987-4997. doi: 10.21873/anticancer.12817. PMID: 30194142.
 12. Campo M, Al-Halabi H, Khandekar M, Shaw AT, Sequist LV, Willers H. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Stage IV Oncogene-Driven Lung Cancer. *Oncologist.* 2016 Aug;21(8):964-73. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0508. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27354669; PMCID: PMC4978553.
 13. Casamassima F, Livi L, Masciullo S, Menichelli C, Masi L, Meattini I, Bonucci I, Agresti B, Simontacchi G, Doro R. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: university of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):919-23. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.060. Epub 2011 Feb 6. PMID: 21300473.
 14. Chang BK, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy: a comprehensive review. *Am J Clin Oncol.* 2007 Dec;30(6):637-44. doi: 10.1097/COC.0b013e3180ca7cb1. PMID: 18091059.
 15. Chen WC, Baal JD, Baal U, Pai J, Gottschalk A, Boreta L, Braunstein SE, Raleigh DR. Stereotactic Body Radiation Therapy of Adrenal Metastases: A Pooled Meta-Analysis and Systematic Review of 39 Studies with 1006 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 May 1;107(1):48-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.017. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32001383; PMCID: PMC8177042.
 16. Chuong MD, Bryant J, Mittauer KE, Hall M, Kotecha R, Alvarez D, Romaguera T, Rubens M, Adamson S, Godley A, Mishra V, Luciani G, Gutierrez AN. Ablative 5-Fraction Stereotactic Magnetic Resonance-Guided Radiation Therapy With On-

- Table Adaptive Replanning and Elective Nodal Irradiation for Inoperable Pancreas Cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2021 Mar-Apr;11(2):134-147. doi: 10.1016/j.prro.2020.09.005. Epub 2020 Sep 16. Erratum in: *Pract Radiat Oncol*. 2021 May-Jun;11(3):e354. doi: 10.1016/j.prro.2021.01.002. PMID: 32947042.
17. 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. PMID: 22608954.
 18. de Jong KP. Review article: Multimodality treatment of liver metastases increases suitability for surgical treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Dec;26 Suppl 2:161-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03484.x. PMID: 18081659.
 19. De Roover R, Crijns W, Poels K, Dewit B, Draulans C, Haustermans K, Depuydt T. Automated treatment planning of prostate stereotactic body radiotherapy with focal boosting on a fast-rotating O-ring linac: Plan quality comparison with C-arm linacs. *J Appl Clin Med Phys*. 2021 Sep;22(9):59-72. doi: 10.1002/acm2.13345. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34318996; PMCID: PMC8425873.
 20. Di Perna G, Cofano F, Mantovani C, Badellino S, Marengo N, Ajello M, Comite LM, Palmieri G, Tartara F, Zenga F, Ricardi U, Garbossa D. Separation surgery for metastatic epidural spinal cord compression: A qualitative review. *J Bone Oncol*. 2020 Sep 26;25:100320. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100320. PMID: 33088700; PMCID: PMC7559860.
 21. Díaz Silvera CM, Azinovic I, Bolle SLE, Pérez Cobos M, Matute R. [Translated article] Role of radiotherapy in the management of spine metastases. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2023 Nov-Dec;67(6):S542-S551. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recot.2023.08.009. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37541346.
 22. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, Giaj-Levra M, Giaj-Levra N, Girard N, Greillier L, Lantuéjoul S, Edwards J, O'Brien M, Reck M, Smit EF, Van Schil P, Postmus PE, Ramella S, Lievens Y, Gaga M, Peled N, Scagliotti GV, Senan S, Paz-Ares L, Guckenberger M, McDonald F, Ekman S, Cufer T, Gietema H, Infante M, Dziadziuszko R, Peters S, Porta RR, Vansteenkiste J, Doooms C, de Ruyscher D, Besse B, Novello S.

- Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol*. 2019 Dec;14(12):2109-2119. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.025. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31398540.
23. Dunne EM, Liu MC, Lo SS, Sahgal A. The Changing Landscape for the Treatment of Painful Spinal Metastases: is Stereotactic Body Radiation Therapy the New Standard of Care? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022 May;34(5):325-331. doi: 10.1016/j.clon.2022.02.005. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35249770.
 24. Dunne EM, Sahgal A, Lo SS, Bergman A, Kosztyla R, Dea N, Chang EL, Chang UK, Chao ST, Faruqi S, Ghia AJ, Redmond KJ, Soltys SG, Liu MC. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol*. 2020 Apr;145:21-29. doi: 10.1016/j.radonc.2019.11.026. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31874346.
 25. Ehret F, Mose L, Kufeld M, Fürweger C, Windisch P, Haidenberger A, Schichor C, Tonn JC, Muacevic A. Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Treatment of Same Site Spinal Metastasis Recurrences. *Front Oncol*. 2021 May 28;11:642314. doi: 10.3389/fonc.2021.642314. PMID: 34123794; PMCID: PMC8193921.
 26. Eisenhauer 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 tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
 27. Figura NB, Oliver DE, Mohammadi H, Martinez K, Grass GD, Hoffe SE, Johnstone PAS, Frakes JM. Novel Dose Escalation Approaches for Stereotactic Body Radiotherapy to Adrenal Oligometastases: A Single-Institution Experience. *Am J Clin Oncol*. 2020 Feb;43(2):107-114. doi: 10.1097/COC.0000000000000634. PMID: 31764023.
 28. Folkert MR, Timmerman RD. Stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) or Stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Jan 15;109:3-14. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.005. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27932046.
 29. Francolini G, Allegra AG, Detti B, Di Cataldo V, Caini S, Bruni A, Ingrosso G, D'Angelillo RM, Alitto AR, Augugliaro M, Triggiani L, Parisi S, Facchini G,

- Banini M, Simontacchi G, Desideri I, Meattini I, Valicenti RK, Livi L; ARTO Working Group members. Stereotactic Body Radiation Therapy and Abiraterone Acetate for Patients Affected by Oligometastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase II Trial (ARTO). *J Clin Oncol*. 2023 Dec 20;41(36):5561-5568. doi: 10.1200/JCO.23.00985. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37733977.
30. Franzese C, Nicosia L, Facondo G, Lo Faro L, Cuccia F, Vullo G, Osti MF, Alongi F, Scorsetti M. Stereotactic body radiation therapy for adrenal gland metastases: outcome and predictive factors from a multicenter analysis. *Clin Exp Metastasis*. 2021 Dec;38(6):511-518. doi: 10.1007/s10585-021-10124-9. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34651241.
 31. Funayama S, Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Marino K, Araya M, Saito R, Aoki S, Maehata Y, Nonaka H, Tominaga L, Muramatsu J, Nakagomi H, Kamiyama M, Takeda M. Renal Cancer is Not Radioresistant: Slowly but Continuing Shrinkage of the Tumor After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2019 Jan 1;18:1533033818822329. doi: 10.1177/1533033818822329. PMID: 30803362; PMCID: PMC6373992.
 32. Gales L, Mitrea D, Chivu B, Radu A, Bocai S, Stoica R, Dicianu A, Mitrica R, Trifanescu O, Anghel R, Serbanescu L. Risk of Myelopathy Following Second Local Treatment after Initial Irradiation of Spine Metastasis. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 4;13(2):175. doi: 10.3390/diagnostics13020175. PMID: 36672985; PMCID: PMC9857541.
 33. Gálvez M. Algunos hitos históricos en el desarrollo del diagnóstico médico por imágenes. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24(1): 5-13.
 34. Garg AK, Shiu AS, Yang J, Wang XS, Allen P, Brown BW, Grossman P, Frija EK, McAleer MF, Azeem S, Brown PD, Rhines LD, Chang EL. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):5069-77. doi: 10.1002/cncr.27530. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22511344; PMCID: PMC3635840.
 35. 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 Jan 15;32(2):193-9. doi: 10.1097/01.brs.0000251863.76595.a2. PMID: 17224814.

36. Grant SR, Lei X, Hess KR, Smith GL, Matin SF, Wood CG, Nguyen Q, Frank SJ, Anscher MS, Smith BD, Karam JA, Tang C. Stereotactic Body Radiation Therapy for the Definitive Treatment of Early Stage Kidney Cancer: A Survival Comparison With Surgery, Tumor Ablation, and Observation. *Adv Radiat Oncol*. 2020 Jan 21;5(3):495-502. doi: 10.1016/j.adro.2020.01.002. PMID: 32529146; PMCID: PMC7276675.
37. Hall WA, Stapleford LJ, Hadjipanayis CG, Curran WJ, Crocker I, Shu HK. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastatic disease: an evidence-based review. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:979214. doi: 10.1155/2011/979214. Epub 2011 Jul 10. PMID: 22312536; PMCID: PMC3263656.
38. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jun 1;97(11):798-804. doi: 10.1093/jnci/dji139. PMID: 15928300.
39. Helis CA, Hughes RT, Nieto K, Ufodu A, Daugherty EC, Farris MK. Adrenal SBRT: a multi-institutional review of treatment outcomes and toxicity. *Clin Exp Metastasis*. 2020 Oct;37(5):585-592. doi: 10.1007/s10585-020-10052-0. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32700208.
40. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995 Jan;13(1):8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8. PMID: 7799047.
41. Higgins KA, Yin FF. Are we ready for the SBRT option using proton beams? *J Radiosurg SBRT*. 2023;9(1):7-8. PMID: 38029006; PMCID: PMC10681143.
42. Ho C, McCormack S. Radioembolization with yttrium-90 Microspheres for the Management of Uveal Melanoma Liver Metastases: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Aug 30. PMID: 30789686.
43. Huang YZ, Zhou SC, Zhou H, Tong M. Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013 Jul-Aug;60(125):1131-5. doi: 10.5754/hge121142. PMID: 23321123.
44. Ito K, Taguchi K, Nakajima Y, Ogawa H, Sugita S, Murofushi KN. Incidence and Prognostic Factors of Painful Vertebral Compression Fracture Caused by Spine

- Stereotactic Body Radiotherapy. *J Clin Med*. 2023 Jun 5;12(11):3853. doi: 10.3390/jcm12113853. PMID: 37298048; PMCID: PMC10253802.
45. Izmailov T, Ryzhkin S, Borshchev G, Boichuk S. Oligometastatic Disease (OMD): The Classification and Practical Review of Prospective Trials. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 31;15(21):5234. doi: 10.3390/cancers15215234. PMID: 37958408; PMCID: PMC10648904.
 46. Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, Carrafiello G, Azoulay D, Petrillo A, Curley SA. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*. 2019 Oct;24(10):e990-e1005. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0337. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31217342; PMCID: PMC6795153.
 47. Jackson TL, Desai R, Wafa HA, Wang Y, Peacock J, Peto T, Chakravarthy U, Dakin H, Wordsworth S, Lewis C, Clinch P, Ramazzotto L, Neffendorf JE, Lee CN, O'Sullivan JM, Reeves BC; STAR study group. Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration (STAR): a pivotal, randomised, double-masked, sham-controlled device trial. *Lancet*. 2024 Jul 6;404(10447):44-54. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00687-1. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38876132.
 48. Jaffray DA, Siewerdsen JH. Cone-beam computed tomography with a flat-panel imager: initial performance characterization. *Med Phys*. 2000 Jun;27(6):1311-23. doi: 10.1118/1.599009. PMID: 10902561.
 49. Kavanagh BD, Timmerman RD. Stereotactic body irradiation: extracranial tumors. En: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016: 427- 431. ISBN 978-0-323-24098-7.
 50. Kennedy TAC, Corkum MT, Louie AV. Stereotactic radiotherapy in oligometastatic cancer. *Chin Clin Oncol*. 2017 Sep;6(Suppl 2):S16. doi: 10.21037/cco.2017.06.20. PMID: 28917254.
 51. Kennedy TAC, Ong WL, Quon H, Cheung P, Chu W, Chung H, Vesprini D, Panjwani D, Alayed Y, Pang G, Korol R, Zhang L, Mamedov A, Deabreu A, Loblaw A. Stereotactic Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Outcomes From Three Prospective Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024 Sep 16:S0360-3016(24)03368-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.09.009. Epub ahead of print. PMID: 39293531.

52. Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer*. 1998 Jan 15;82(2):389-94. PMID: 9445197.
53. Kissel M, Martel-Lafay I, Lequesne J, Faivre JC, Le Péchoux C, Stefan D, Barraux V, Loiseau C, Grellard JM, Danhier S, Lerouge D, Chouaid C, Gervais R, Thariat J. Stereotactic ablative radiotherapy and systemic treatments for extracerebral oligometastases, oligorecurrence, oligopersistence and oligoprogression from lung cancer. *BMC Cancer*. 2019 Dec 19;19(1):1237. doi: 10.1186/s12885-019-6449-8. PMID: 31856742; PMCID: PMC6924047.
54. Kleijnen JP, van Asselen B, Burbach JP, Intven M, Philippons ME, Reerink O, Lagendijk JJ, Raaymakers BW. Evolution of motion uncertainty in rectal cancer: implications for adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2016 Jan 7;61(1):1-11. doi: 10.1088/0031-9155/61/1/1. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26605518.
55. Klüter S. Technical design and concept of a 0.35 T MR-Linac. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Apr 8;18:98-101. doi: 10.1016/j.ctro.2019.04.007. PMID: 31341983; PMCID: PMC6630153.
56. König L, Häfner MF, Katayama S, Koerber SA, Tonndorf-Martini E, Bernhardt D, von Nettelbladt B, Weykamp F, Hoegen P, Klüter S, Susko MS, Debus J, Hörner-Rieber J. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for adrenal metastases of oligometastatic or oligoprogressive tumor patients. *Radiat Oncol*. 2020 Feb 4;15(1):30. doi: 10.1186/s13014-020-1480-0. PMID: 32019553; PMCID: PMC7001286.
57. Kontaxis C, Bol GH, Lagendijk JJ, Raaymakers BW. Towards adaptive IMRT sequencing for the MR-linac. *Phys Med Biol*. 2015 Mar 21;60(6):2493-509. doi: 10.1088/0031-9155/60/6/2493. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25749856.
58. Kothari G, Louie AV, Pryor D, Vela I, Lo SS, Teh BS, Siva S. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases. *Chin Clin Oncol*. 2017 Sep;6(Suppl 2):S17. doi: 10.21037/cco.2017.06.30. PMID: 28917255.
59. Kowalchuk, R.O.; Waters, M.R.; Richardson, K.M.; Spencer, K.; Lerner, J.M.; Sheehan, J.P.; McAllister, W.H.; Kersh, C.R. A comparison of stereotactic body radiation therapy for metastases to the sacral spine and treatment of the thoracolumbar spine. *J. Radiosurg. SBRT* 2020, 7, 95–103.

60. Kurosaki H, Hirayama K, Takahashi M, Uematsu M, Tate E. Tomotherapy: Comparison of Hi-ART, Tomo-HD, and Radixact. *Cureus*. 2022 Oct 31;14(10):e30949. doi: 10.7759/cureus.30949. PMID: 36465793; PMCID: PMC9712831.
61. Lagendijk JJ, Raaymakers BW, van Vulpen M. The magnetic resonance imaging-linac system. *Semin Radiat Oncol*. 2014 Jul;24(3):207-9. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.02.009. PMID: 24931095.
62. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, Bilsky MH. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist*. 2013 Jun;18(6):744-51. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0293. Epub 2013 May 24. PMID: 23709750; PMCID: PMC4063402.
63. Laurie SA, Banerji S, Blais N, Brule S, Cheema PK, Cheung P, Daaboul N, Hao D, Hirsh V, Juergens R, Laskin J, Leighl N, MacRae R, Nicholas G, Roberge D, Rothenstein J, Stewart DJ, Tsao MS. Canadian consensus: oligoprogressive, pseudoprogressive, and oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2019 Feb;26(1):e81-e93. doi: 10.3747/co.26.4116. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30853813; PMCID: PMC6380642.
64. Lemons JM, Blum JT. Adrenal metastases (Carcinoma) Imaging. IOP Publishing Emedicine.com [internet]. [2020; citado 20 mar 2021]. Disponible en : <https://emedicine.medscape.com/article/376585-overview>.
65. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, Blaes AH, Cetin K, Chia VM, Stryker S, Pinzone JJ, Acquavella JF, Arneson TJ. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin Epidemiol*. 2012;4:87-93. doi: 10.2147/CLEP.S28339. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22570568; PMCID: PMC3345874.
66. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, Méndez Romero A, Nevens D, Palma D, Park C, Ricardi U, Scorsetti M, Yu J, Woodward WA. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020 Jul;148:157-166. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32388150.
67. Lippert TP, Greenberg RA. The abscopal effect: a sense of DNA damage is in the air. *J Clin Invest*. 2021 May 3;131(9):e148274. doi: 10.1172/JCI148274. PMID: 33938453; PMCID: PMC8087204.

68. Liu X, Chi A. Combining stereotactic body radiotherapy with immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2023 Sep 6;13:1211815. doi: 10.3389/fonc.2023.1211815. PMID: 37746276; PMCID: PMC10511897.
69. Londero F, Grossi W, Morelli A, Parise O, Masullo G, Tetta C, Livi U, Maessen JG, Gelsomino S. Surgery versus stereotactic radiotherapy for treatment of pulmonary metastases. A systematic review of literature. *Future Sci OA.* 2020 Apr 15;6(5):FSO471. doi: 10.2144/fsoa-2019-0120. PMID: 32518686; PMCID: PMC7273364.
70. Ma L, Wang L, Tseng CL, Sahgal A. Emerging technologies in stereotactic body radiotherapy. *Chin Clin Oncol.* 2017 Sep;6(Suppl 2):S12. doi: 10.21037/cco.2017.06.19. PMID: 28917250.
71. Maldonado A, Suárez JP, Domínguez ML. PET-TAC: presente y futuro de la imagen en Oncología. *Oncología (Barc.).* 2004 Ago;27(8).
72. Masini C, Iotti C, De Giorgi U, Bellia RS, Buti S, Salaroli F, Zampiva I, Mazzarotto R, Mucciarini C, Vitale MG, Bruni A, Lohr F, Procopio G, Caffo O, Nole F, Morelli F, Baier S, Buttigliero C, Ciammella P, Timon G, Fantinel E, Carlinfante G, Berselli A, Pinto C. Nivolumab in Combination with Stereotactic Body Radiotherapy in Pretreated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Results of the Phase II NIVES Study. *Eur Urol.* 2022 Mar;81(3):274-282. doi: 10.1016/j.eururo.2021.09.016. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34602312.
73. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:136–140.
74. Moussazadeh N, Lis E, Katsoulakis E, Kahn S, Svoboda M, DiStefano NM, McLaughlin L, Bilsky MH, Yamada Y, Laufer I. Five-Year Outcomes of High-Dose Single-Fraction Spinal Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Oct 1;93(2):361-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.035. Epub 2015 May 23. PMID: 26232858.
75. Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *Minim Invasive Neurosurg.* 2004 Aug;47(4):203-8. doi: 10.1055/s-2004-818511. PMID: 15346315.
76. Murali N, Mouli SK, Riaz A, Lewandowski RJ, Salem R. Extrahepatic Applications of Yttrium-90 Radioembolization. *Semin Intervent Radiol.* 2021

- Oct;38(4):479-481. doi: 10.1055/s-0041-1735573. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34629717; PMCID: PMC8497088.
77. Murtaza H, Sullivan CW. Classifications in Brief: The Spinal Instability Neoplastic Score. *Clin Orthop Relat Res*. 2019 Dec;477(12):2798-2803. doi: 10.1097/CORR.0000000000000923. PMID: 31764353; PMCID: PMC6907315.
 78. Navarra P, De Rose F, Ascolese AM. SBRT for lung oligometastases: Who is the perfect candidate? *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015 Nov-Dec;20(6):446-53. doi: 10.1016/j.rpor.2014.11.005. Epub 2014 Nov 30. PMID: 26696785; PMCID: PMC4661350.
 79. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (2009) IOP Publishing Bethesda, MD: National Institutes of Health
https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. (Recuperado en fecha 14 de diciembre de 2024).
 80. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Feb;40(2):107-11. doi: 10.1093/jjco/hyp167. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20047860; PMCID: PMC2813545.
 81. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1185-92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.062. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19632064.
 82. Nogueira LM, Jemal A, Yabroff KR, Efstathiou JA. Assessment of Proton Beam Therapy Use Among Patients With Newly Diagnosed Cancer in the US, 2004-2018. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e229025. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9025. PMID: 35476066; PMCID: PMC9047654.
 83. Onal C, Hurmuz P, Guler OC, Yavas G, Tilki B, Oymak E, Yavas C, Ozyigit G. The role of stereotactic body radiotherapy in switching systemic therapy for patients with extracranial oligometastatic renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2022 Aug;24(8):1533-1541. doi: 10.1007/s12094-022-02793-z. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119653.
 84. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020

- Jun;11(3):79-87. doi: 10.14740/wjon1279. Epub 2020 May 14. PMID: 32494314; PMCID: PMC7239575.
85. Palma DA, Bahig H, Hope A, Harrow S, Debenham BJ, Louie AV, Vu TTTT, Filion E, Bezjak A, Campeau MP, Duimering A, Giuliani ME, Laba JM, Lang P, Lok BH, Qu XM, Raman S, Rodrigues GB, Goodman CD, Gaede S, Morisset J, Warner A, Dhaliwal I, Ryerson CJ. Stereotactic Radiation Therapy in Early Non-Small Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024 May 1;10(5):575-582. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.7269. PMID: 38451491; PMCID: PMC10921346.
 86. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R, Weichselbaum R. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014 Sep;11(9):549-57. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.96. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24958182.
 87. Pan S, Baal JD, Chen WC, Baal U, Pai JS, Baal JH, Zagoria R. Image-Guided Percutaneous Ablation of Adrenal Metastases: A Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *J Vasc Interv Radiol.* 2021 Apr;32(4):527-535.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2020.12.010. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33518369.
 88. Pan XW, Cui XM, Huang H, Huang Y, Li L, Wang ZJ, Qu FJ, Gao Y, Cui XG, Xu DF. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015 Dec;31(12):649-58. doi: 10.1016/j.kjms.2015.09.007. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26709228.
 89. Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, Oxnard GR, Mak RH, Jackman DM, Lo PC, Baldini EH, Johnson BE, Chen AB. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jul 15;89(4):880-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.007. Epub 2014 May 24. PMID: 24867533.
 90. Patel PP, Esposito EP, Zhu J, Chen X, Khan M, Kleinberg L, Lubelski D, Theodore N, Lo SL, Hun Lee S, Kebaish K, Bydon A, Redmond KJ. Antiresorptive Medications Prior to Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastasis are Associated with Reduced Incidence of Vertebral Body Compression Fracture. *Global Spine J.* 2024 Jul;14(6):1778-1785. doi: 10.1177/21925682231156394. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36749660; PMCID: PMC11268289.

91. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, Granchi J, Curley SA. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg.* 1999 Dec;178(6):592-9. doi: 10.1016/s0002-9610(99)00234-2. PMID: 10670879.
92. Pennington Z, Ahmed AK, Molina CA, Ehresman J, Laufer I, Sciubba DM. Minimally invasive versus conventional spine surgery for vertebral metastases: a systematic review of the evidence. *Ann Transl Med.* 2018 Mar;6(6):103. doi: 10.21037/atm.2018.01.28. PMID: 29707552; PMCID: PMC5900071.
93. Perrin RG, Livingston KE, Aarabi B. Intradural extramedullary spinal metastasis. A report of 10 cases. *J Neurosurg.* 1982 Jun;56(6):835-7. doi: 10.3171/jns.1982.56.6.0835. PMID: 7077385.
94. Pfannschmidt J, Schlögl B, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Adrenalectomy for solitary adrenal metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005 Aug;49(2):203-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.02.012. Epub 2005 Apr 9. PMID: 16022914.
95. Prisciandaro E, Ceulemans LJ, Van Raemdonck DE, Decaluwé H, De Leyn P, Bertolaccini L. Impact of the extent of lung resection on postoperative outcomes of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer metastases: an exploratory systematic review. *J Thorac Dis.* 2022 Jul;14(7):2677-2688. doi: 10.21037/jtd-22-239. PMID: 35928602; PMCID: PMC9344403.
96. Purdy JA. Advances in the planning and delivery of radiotherapy: New expectations, new standards of care. En: Meyer JL, editor. *IMRT, IGRT, SBRT. Advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy.* 2nd, rev. and extended ed. Basilea: Karger; 2011:1-28. ISBN 978-3-8055-9680-0.
97. Putzer D, Schullian P, Bale R. Locoregional ablative treatment of melanoma metastases. *Int J Hyperthermia.* 2019 Oct;36(2):59-63. doi: 10.1080/02656736.2019.1647353. PMID: 31537161.
98. Raaymakers BW, Lagendijk JJ, Overweg J, Kok JG, Raaijmakers AJ, Kerkhof EM, van der Put RW, Meijsing I, Crijns SP, Benedosso F, van Vulpen M, de Graaff CH, Allen J, Brown KJ. Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept. *Phys Med Biol.* 2009 Jun 21;54(12):N229-37. doi: 10.1088/0031-9155/54/12/N01. Epub 2009 May 19. PMID: 19451689.
99. Redmond KJ, Lo SS, Soltys SG, Yamada Y, Barani IJ, Brown PD, Chang EL, Gerszten PC, Chao ST, Amdur RJ, De Salles AA, Guckenberger M, Teh BS,

- Sheehan J, Kersh CR, Fehlings MG, Sohn MJ, Chang UK, Ryu S, Gibbs IC, Sahgal A. Consensus guidelines for postoperative stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: results of an international survey. *J Neurosurg Spine*. 2017 Mar;26(3):299-306. doi: 10.3171/2016.8.SPINE16121. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27834628; PMCID: PMC5551391.
100. Rivero JR, De La Cerda J 3rd, Wang H, Liss MA, Farrell AM, Rodriguez R, Suri R, Kaushik D. Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2018 Jan;29(1):18-29. doi: 10.1016/j.jvir.2017.08.013. PMID: 29102464. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004 May;231(2):305-32. doi: 10.1148/radiol.2312021185. Epub 2004 Mar 24. PMID: 15044750.
 101. Román-Jobacho A, Hernández-Miguel M, García-Anaya MJ, Gómez-Millán J, Medina-Carmona JA, Otero-Romero A. Oligometastatic non-small cell lung cancer: Current management. *J Clin Transl Res*. 2021 May 27;7(3):311-319. PMID: 34239990; PMCID: PMC8259607.
 102. Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: illusion versus reality. *Semin Radiat Oncol*. 2006 Apr;16(2):120-30. doi: 10.1016/j.semradonc.2005.12.007. PMID: 16564447.
 103. Ryerson CJ. Stereotactic Radiation Therapy in Early Non-Small Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2024 May 1;10(5):575-582. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.7269. PMID: 38451491; PMCID: PMC10921346.
 104. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, Movsas B, Gerszten P, Yin FF, Dicker A, Abraham CD, Zhong J, Shiao SL, Tuli R, Desai A, Mell LK, Iyengar P, Hitchcock YJ, Allen AM, Burton S, Brown D, Sharp HJ, Dunlap NE, Siddiqui MS, Chen TH, Pugh SL, Kachnic LA. Stereotactic Radiosurgery vs Conventional Radiotherapy for Localized Vertebral Metastases of the Spine: Phase 3 Results of NRG Oncology/RTOG 0631 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Jun 1;9(6):800-807. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0356. PMID: 37079324; PMCID: PMC10119775.
 105. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, Yin FF, Timmerman RD, Hitchcock YJ, Movsas B, Kanner AA, Berk LB, Followill DS, Kachnic LA. RTOG 0631 phase

- 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. *Pract Radiat Oncol.* 2014 Mar-Apr;4(2):76-81. doi: 10.1016/j.prro.2013.05.001. Epub 2013 Jun 4. PMID: 24890347; PMCID: PMC3711083.
106. Ryu, S.; Yoon, H.; Stessin, A.; Gutman, F.; Rosiello, A.; Davis, R. Contemporary treatment with radiosurgery for spine metastasis and spinal cord compression in 2015. *Radiat. Oncol. J.* 2015, 33, 1–11.
 107. Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, Ruhban IA, Sonbol MB, Ho TH. Trends in Renal-Cell Carcinoma Incidence and Mortality in the United States in the Last 2 Decades: A SEER-Based Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Feb;17(1):46-57.e5. doi: 10.1016/j.clgc.2018.10.002. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30391138; PMCID: PMC6348014.
 108. SABR UK Consortium. *sabr.org.uk* [internet]. Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy (SABR): A Resource SABR UK Consortium. Version 6.1. [2009; citado 4 ene 2025]. Disponible en: <https://www.sabr.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/SABRconsortium-guidelines-2019-v6.1.0.pdf>.
 109. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci GL, Maralani PJ, Brundage M, Butler J, Chow E, Fehlings MG, Foote M, Gabos Z, Greenspoon J, Kerba M, Lee Y, Liu M, Liu SK, Thibault I, Wong RK, Hum M, Ding K, Parulekar WR; trial investigators. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):1023-1033. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00196-0. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34126044.
 110. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci L, Foote MC, Brundage M, Butler J, Chow E, Fehlings MG, Gabos Z, Greenspoon J, Kerba M, Lee YK, Liu MC, Maralani P, Thibault I, Wong R, Hum M, Ding K, Parulekar W. CCTG SC.24/TROG 17.06: A Randomized Phase II/III Study Comparing 24Gy in 2 Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Fractions Versus 20Gy in 5 Conventional Palliative Radiotherapy (CRT) Fractions for Patients with Painful Spinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Dec 1;108(5):1397-1398. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.019. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33427654.
 111. Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Feb;397(2):179-94. doi: 10.1007/s00423-011-0889-1. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22205385.

112. Schulman KL, Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer*. 2007 Jun 1;109(11):2334-42. doi: 10.1002/cncr.22678. PMID: 17450591.
113. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26742998.
114. Siewerdsen JH, Jaffray DA. Optimization of x-ray imaging geometry (with specific application to flat-panel cone-beam computed tomography). *Med Phys*. 2000 Aug;27(8):1903-14. doi: 10.1118/1.1286590. PMID: 10984236.
115. Singh, R.; Lehrer, E.J.; Dahshan, B.; Palmer, J.D.; Sahgal, A.; Gerszten, P.C.; Gerszten, P.C.; Trifiletti, D.M. Single fraction radiosurgery, fractionated radiosurgery, and conventional radiotherapy for spinal oligometastasis (SAFFRON): A systematic review and meta-analysis. *Radiother. Oncol*. 2020, 146, 76–89.
116. Siva S, Bressel M, Mai T, Le H, Vinod S, de Silva H, Macdonald S, Skala M, Hardcastle N, Rezo A, Pryor D, Gill S, Higgs B, Wagenfuehr K, Montgomery R, Awad R, Chesson B, Eade T, Wong W, Sasso G, De Abreu Lourenco R, Kron T, Ball D, Neeson P; Stereotactic Ablative Fractionated Radiotherapy Versus Radiosurgery for Oligometastatic Neoplasia to the Lung (SAFRON) II Study Investigators. Single-Fraction vs Multifraction Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases (SAFRON II): The Trans Tasman Radiation Oncology Group 13.01 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Oct 1;7(10):1476-1485. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2939. PMID: 34455431; PMCID: PMC8404145.
117. Siva S, Louie AV, Kotecha R, Barber MN, Ali M, Zhang Z, Guckenberger M, Kim MS, Scorsetti M, Tree AC, Slotman BJ, Sahgal A, Lo SS. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and practice guideline from the International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). *Lancet Oncol*. 2024 Jan;25(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00513-2. PMID: 38181809.
118. Siva S, Louie AV, Warner A, Muacevic A, Gandhidasan S, Ponsky L, Ellis R, Kaplan I, Mahadevan A, Chu W, Swaminath A, Onishi H, Teh B, Correa RJ, Lo SS, Staehler M. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery

- Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer*. 2018 Mar 1;124(5):934-942. doi: 10.1002/cncr.31156. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266183.
119. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017 Feb 1;19(2):162-174. doi: 10.1093/neuonc/now241. PMID: 28391295; PMCID: PMC5620494.
 120. Song X, Wei J, Sun R, Jiang W, Chen Y, Shao Y, Gu W. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Conventional Radiation Therapy in Pain Relief for Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023 Mar 15;115(4):909-921. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.10.017. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36273520.
 121. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, Rhines LD, Gemmete JJ, Chaudhary N, Shultz DB, Smith SR, Berlin A, Dahele M, Slotman BJ, Younge KC, Bilsky M, Park P, Szerlip NJ. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):e720-e730. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30612-5. PMID: 29208438.
 122. Sprave T, Verma V, Förster R, Schlamp I, Bruckner T, Bostel T, Welte SE, Tonndorf-Martini E, Nicolay NH, Debus J, Rief H. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018 Aug;128(2):274-282. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.030. Epub 2018 May 26. PMID: 29843899.
 123. Sritharan K, Rieu R, Tree A. A narrative review of oligometastatic prostate cancer-an evolving paradigm. *Ann Palliat Med*. 2021 May;10(5):5969-5987. doi: 10.21037/apm-20-1215. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33752437.
 124. Stanisławska K, Stadnik H, Nawrocki M, Ramlau-Piątek K, Juszkat R, Drews M. Long-term survival in a patient with unresectable liver metastases from uveal melanoma treated with transarterial chemoembolization with irinotecan eluting beads - case report and review of literature. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(3):244-248. doi: 10.5114/wo.2017.70115. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29180934; PMCID: PMC5701586.

125. Swaminath A, Parpia S, Wierzbicki M, Kundapur V, Faria S, Okawara GS, Tsakiridis TK, Ahmed N, Bujold A, Hirmiz K, Owen T, Leong N, Ramchandrar K, Fillion E, Lau H, Gabos Z, Thompson R, Yaremko B, Mehiri S, Louie AV, Quan K, Levine MN, Wright JR, Whelan TJ. Stereotactic vs Hypofractionated Radiotherapy for Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: The LUSTRE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024 Nov;10(11):1571-1575. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.3089. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39298144; PMCID: PMC11413752.
126. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2002(2):CD004721. doi: 10.1002/14651858.CD004721. PMID: 15106258; PMCID: PMC6599833.
127. Teriaca MA, Massaro M, Franzese C, Comito T, Scorsetti M. Stereotactic body radiation therapy in non-liver colorectal metastases: a scoping review. *J Gastrointest Oncol.* 2024 Aug 31;15(4):1908-1916. doi: 10.21037/jgo-22-832. Epub 2023 Aug 30. PMID: 39279962; PMCID: PMC11399829.
128. Timmer FEF, Geboers B, Ruars AH, Vroomen LGPH, Schouten EAC, van der Lei S, Vos DJW, Dijkstra M, Schulz HH, Bakker J, van den Bemd BAT, van den Tol PM, Puijk RS, Lissenberg-Witte BI, de Gruijl TD, de Vries JJ, Lagerwaard FJ, Scheffer HJ, Bruynzeel AME, Meijerink MR. MRI-guided stereotactic ablative body radiotherapy versus CT-guided percutaneous irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer (CROSSFIRE): a single-centre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 May;9(5):448-459. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00017-7. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38513683.
129. Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, Patel J, Shepherd AF, Eng J, Guttman D, Yeh R, Gelblum DY, Namakydoust A, Preeshagul I, Modi S, Seidman A, Traina T, Drullinsky P, Flynn J, Zhang Z, Rimner A, Gillespie EF, Gomez DR, Lee NY, Berger M, Robson ME, Reis-Filho JS, Riaz N, Rudin CM, Powell SN; CURB Study Group. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet.*

- 2024 Jan 13;403(10422):171-182. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01857-3. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38104577; PMCID: PMC10880046.
130. Tseng CL, Eppinga W, Charest-Morin R, Soliman H, Myrehaug S, Maralani PJ, Campbell M, Lee YK, Fisher C, Fehlings MG, Chang EL, Lo SS, Sahgal A. Spine Stereotactic Body Radiotherapy: Indications, Outcomes, and Points of Caution. *Global Spine J.* 2017 Apr;7(2):179-197. doi: 10.1177/2192568217694016. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28507888; PMCID: PMC5415159.
 131. van As N, Griffin C, Tree A, Patel J, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, Ford D, Tolan S, Jain S, Camilleri P, Kancharla K, Frew J, Chan A, Naismith O, Armstrong J, Staffurth J, Martin A, Dayes I, Wells P, Price D, Williamson E, Pugh J, Manning G, Brown S, Burnett S, Hall E. Phase 3 Trial of Stereotactic Body Radiotherapy in Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Oct 17;391(15):1413-1425. doi: 10.1056/NEJMoa2403365. PMID: 39413377; PMCID: PMC7616714.
 132. van As N, Yasar B, Griffin C, Patel J, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Ford D, Tolan S, Wells P, Mahmood R, Winkler M, Chan A, Thompson A, Ogden C, Naismith O, Pugh J, Manning G, Brown S, Burnett S, Hall E. Radical Prostatectomy Versus Stereotactic Radiotherapy for Clinically Localised Prostate Cancer: Results of the PACE-A Randomised Trial. *Eur Urol.* 2024 Dec;86(6):566-576. doi: 10.1016/j.eururo.2024.08.030. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39266383.
 133. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NAP, Stalpers LJA, Kok HP. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol.* 2018 May 16;13(1):96. doi: 10.1186/s13014-018-1040-z. PMID: 29769103; PMCID: PMC5956964.
 134. Vlk E, Ebbehøj A, Donskov F, Poulsen PL, Rashu BS, Bro L, Aagaard M, Rolighed L. Outcome and prognosis after adrenal metastasectomy: nationwide study. *BJS Open.* 2022 Mar 8;6(2):zrac047. doi: 10.1093/bjsopen/zrac047. PMID: 35442402; PMCID: PMC9020450.
 135. Wang, X.S.; Rhines, L.D.; Shiu, A.S.; Yang, J.N.; Selek, U.; Gning, I.; Liu, P.; Allen, P.K.; Azeem, S.S.; Brown, P.D.; et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: A phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13, 395–402.

136. Winkel D, Bol GH, Kroon PS, van Asselen B, Hackett SS, Werensteijn-Honingh AM, Intven MPW, Eppinga WSC, Tijssen RHN, Kerkmeijer LGW, de Boer HCJ, Mook S, Meijer GJ, Hes J, Willemsen-Bosman M, de Groot-van Breugel EN, Jürgenliemk-Schulz IM, Raaymakers BW. Adaptive radiotherapy: The Elekta Unity MR-linac concept. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Apr 2;18:54-59. doi: 10.1016/j.ctro.2019.04.001. PMID: 31341976; PMCID: PMC6630157.
137. Wu VWC, Law MYY, Star-Lac J, Cheung FWK, Ling cc. Technologies of image guidance and the development of advanced linear accelerator systems for radiotherapy. En: Meyer JL, editor. IMRT, IGRT, SBRT. *Advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy*. 2nd, rev. and extended ed. Basilea: Karger; 2011:132-164. ISBN 978-3-8055-9680-0.
138. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, Zatzky J, Zelefsky MJ, Fuks Z. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1;71(2):484-90. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.046. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18234445.
139. Yeung WME. Stereotactic body radiotherapy as a primary treatment for spinal metastasis: a single institution experience. *Ann Palliat Med*. 2020 Nov;9(6):4467-4477. doi: 10.21037/apm-19-131. PMID: 33302690.
140. Yin FF, Guan H, Lu W. A technique for on-board CT reconstruction using both kilovoltage and megavoltage beam projections for 3D treatment verification. *Med Phys*. 2005 Sep;32(9):2819-26. doi: 10.1118/1.1997307. PMID: 16266096.
141. Yoo S, Kim GY, Hammoud R, Elder E, Pawlicki T, Guan H, Fox T, Luxton G, Yin FF, Munro P. A quality assurance program for the on-board imagers. *Med Phys*. 2006 Nov;33(11):4431-47. doi: 10.1118/1.2362872. PMID: 17153422.
142. Yoon H, Shah K, Smal Jr W, Mehta MP, Hayes JP. Basic concepts of clinical radiation oncology. En: Small Jr W, Tarbell NJ, Min Y, editors. *Clinical radiation oncology: indications, techniques and results*. Third edition. Hoboken: John Wiley and sons; 2017:3-14. ISBN 9781119341215 (pdf).
143. Yoon YE, Lee HH, Kim KH, Park SY, Moon HS, Lee SR, Hong YK, Park DS, Kim DK. Focal therapy versus robot-assisted partial nephrectomy in the management of clinical T1 renal masses: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(45):e13102. doi: 10.1097/MD.00000000000013102. PMID: 30407321; PMCID: PMC6250551.

144. Zeng KL, Myrehaug S, Soliman H, Husain ZA, Tseng CL, Detsky J, Ruschin M, Atenafu EG, Witiw CD, Larouche J, da Costa L, Maralani PJ, Parulekar WR, Sahgal A. Mature Local Control and Reirradiation Rates Comparing Spine Stereotactic Body Radiation Therapy With Conventional Palliative External Beam Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Oct 1;114(2):293-300. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.043. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35675854.
145. Zhao X, Zhu X, Zhuang H, Guo X, Song Y, Ju X, Wang P, Yuan Z, Zhang H. Clinical efficacy of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for adrenal gland metastases: A multi-center retrospective study from China. *Sci Rep*. 2020 May 12;10(1):7836. doi: 10.1038/s41598-020-64770-2. PMID: 32398700; PMCID: PMC7217854.
146. Zhao ZR, Liu SL, Zhou T, Chen G, Long H, Su XD, Zhang X, Fu JH, Lin P, Zhang LJ, Rong TH, Wu JD, Li ZC, Su HL, Chen JY, Yang YP, Lin YB, Xi M, Yang H. Stereotactic body radiotherapy with sequential tislelizumab and chemotherapy as neoadjuvant therapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer in China (SACTION01): a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2024 Dec;12(12):988-996. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00215-7. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39305910.
147. Zhu Y, Cui Y, Zheng X, Zhao Y, Sun G. Small-cell lung cancer brain metastasis: From molecular mechanisms to diagnosis and treatment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022 Dec 1;1868(12):166557. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166557. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36162624.
148. Zhu Z, Fu X. The radiation techniques of tomotherapy & intensity-modulated radiation therapy applied to lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Jun;4(3):265-74. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.07. PMID: 26207214; PMCID: PMC4483473.

ANEXO 1. PUBLICACIONES DERIVADAS

Referencia: Rivas D, de la Torre-Luque A, Moreno-Olmedo E, Moreno P, Suárez V, Serradilla A, Arregui G, Álvarez D, Sallabanda M, Lazo A, Núñez MI, López E. Stereotactic Body Radiotherapy: Is less fractionation more effective in adrenal and renal malignant lesions? World J Urol. 2024 Jul 24;42(1):435. doi: 10.1007/s00345-024-05140-9. PMID: 39046532; PMCID: PMC11269452.

Título: “STEROTACTIC BODY RADIOTHERAPY: IS LESS FRACTIONATION MORE EFFECTIVE IN ADRENAL AND RENAL MALIGNANT LESIONS?”

Daniel Rivas^{1,14}, Alejandro de la Torre-Luque², Elena Moreno-Olmedo³, Paloma Moreno¹, Vladimir Suárez⁴, Ana Serradilla⁵, Gregorio Arregui⁶, David Álvarez⁷, Morena Sallabanda⁸, Antonio Lazo⁹, María Isabel Núñez^{10,11,12}, Escarlata López¹³

1 Department of Radiation Oncology, GenesisCare, Málaga, Spain

2 Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology, School of Medicine, Complutense University of Madrid. CIBERSAM ISCIII, Madrid, Spain

3 Department of Stereotactic and MR-guided Radiotherapy, Department of Oncology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Genesiscare, Oxford, UK

4 Independent author, Madrid, Spain

5 Department of Radiation Oncology, Complejo Hospitalario de Jaen, Jaen, Spain

6 Department of Physics, GenesisCare, Jerez, Granada, Spain

7 Department of Physics, GenesisCare, Jerez, Spain

8 Department of Radiation Oncology, Instituto de Radiocirugía Avanzada y Centro de Protonterapia Quironsalud, Madrid, Spain

9 Department of Radiation Oncology, Virgen de la Victoria Clinical University Hospital, Málaga, Spain

10 Department of Radiology and Physical Medicine, Granada University, Granada, Spain

11 Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research, Granada University, Granada, Spain

12 Biosanitary Research Institute, ibs. Granada, Spain

13 GenesisCare South Spain Chief Medical Officer, Málaga, Spain

14 Clinical Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain

Abstract

Purpose: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) has become an excellent non-invasive alternative for many patients with primary renal cell carcinoma (RCC) and adrenal malignancies (AM). The aims of this study were to analyse how tumor-, patient- and treatment-related factors may influence the outcomes and side effects of SBRT and to assess its benefits as an alternative to surgery.

Methods: This retrospective, multicenter study included 25 lesions in 23 patients treated with SBRT using different devices (LINAC, CyberKnife® and Tomotherapy®). A multivariate linear regression was used for the statistical study.

Results: Local control time was higher than six months in more than 87% of patients and treatment response was complete for 73.68%. There was an overall 2-year survival of 40% and none of the deaths were secondary to renal or adrenal local progression. Patients treated with lower total radiation dose (mean [m]=55 Gy) but less fractions with more dose per fraction (>8.5 Gy) showed better outcome. Patients with previous chemotherapy and surgery treatments also showed higher complete response and disease-free survival (>6 months).

Conclusions: This study highlights the importance of ultra-hypofractionated regimens with higher doses per session. Thus, the referral of patients with RCC and AM to Radiotherapy and Oncology departments should be encouraged supporting the role of SBRT as a minimally invasive and outpatient treatment.

Keywords: Stereotactic body radiotherapy (SBRT), Stereotactic ablative radiotherapy (SABR), Adrenal malignant lesion, Renal malignant lesion, Toxicity.

Background

The incidence of renal cell carcinoma (RCC) has recently increased up to 2% [1] and adrenal malignancies (AM) up to 15–35% [2]. Traditionally, surgery has been considered the standard treatment with 2-year overall survival (OS) rates of 46%, an overall complication rate of 12.5% and a mortality rate of up to 6–8% in the laparoscopic approach. However, surgery is not possible in some circumstances (bilateral tumors, solitary kidney, or pre-existing chronic renal failure). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) has emerged as an effective alternative for these patients [3, 4].

Although different minimally invasive treatments have been used (radiofrequency ablation [RFA], cryoablation, microwave ablation, and irreversible electroporation), SBRT seems to be a promising non-invasive treatment option [5]. While RCC has traditionally been considered a radioresistant tumor, recent serial findings in RCC brain metastases have shown that it is sensitive to radiosurgery [6], so SBRT should also be effective in these primary tumors [7]. Higher Biological Equivalent Dose (BED) overcome the challenge of radioresistant histologies. Siva's latest work in RCC (a radioresistant tumor) with a very high control [7] leads us to believe that AM (more radiosensitive) will also have similar behavior.

Despite the high frequency of AM at autopsy and the potential for many primary tumors to metastasize to the adrenal glands, SBRT remains underutilized [8, 9]. The use of radiotherapy (RT) for the treatment of AM has traditionally been palliative [8], but SBRT has changed oncologists' view of metastatic disease [8, 10], making it an excellent option for treating RCC and AM even in patients with postoperative positive margins [11]. The anatomical proximity of the adrenal glands to the kidneys justifies the simultaneous analysis of the technical issues related to SBRT delivery at both sites [4], given that the dose constraints for Organs at risk (OAR) are the same in both cases. Although the radiosensitivity of RCC and AM is not the same due to their different histology, the high BED of SBRT usually overcomes this tumoral challenge. The aims of this study were to analyse how tumour-, patient- and treatment-related factors may influence the outcomes and side effects of SBRT and to assess its benefits as an alternative to surgery.

Methods

This study is a retrospective, multicenter analysis of 25 lesions in 23 patients. Patients were treated for RCC and AM with SBRT using the same devices (Elekta® Synergy LINAC, Cyberknife®, and Tomotherapy®) between 2010 (when we introduced this technique for these patients) and 2020 in five RT departments. Each case was discussed within the SBRT Multidisciplinary Team (MDT) attended by radiation oncologists, urologists, medical oncologists, pathologist, general surgeons, radiologists, and nuclear medicine doctors. Written informed consent was obtained from all subjects. All the patients met the following inclusion criteria:

- (1) ≥ 18 and ≤ 80 years old.
- (2) presence of solid primary tumor or postsurgery clips.
- (3) RCC, primary adrenal tumor or AOM.
- (4) AM in patients with >1 metastatic site should also be treated.
- (5) life expectancy >6 months.
- (6) inoperable patients or refused surgery.
- (7) lesions ≤ 5 cm (except 1 exceptional patient).

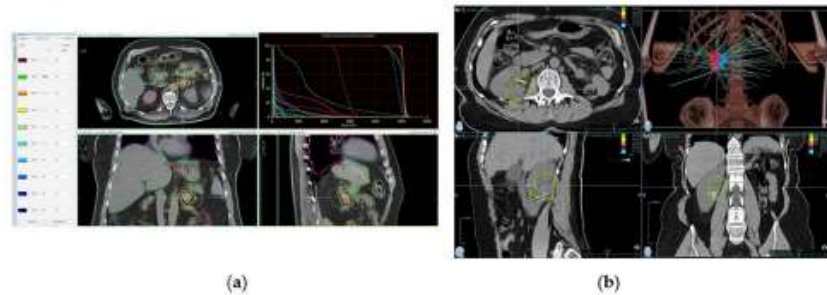
Although our patients were not surgical candidates or refused surgery, all of them were suitable for SBRT with ECOG=0 and ECOG=1 (only one). Exclusion criteria were:

- (1) primary hematologic neoplasm.
- (2) polymetastases (>5 lesions); or.
- (3) contraindications for RT such as pregnancy and connective tissue disease.

A planning computed tomographic (CT) scan was scheduled for each patient using a specific SBRT immobilization system depending on the device (supplementary Table 1), in the supine position with a slice thickness of 3 mm. Three CT simulation scans were acquired: (1) in shallow breathing, (2) in deep inspiration, and (3) at end expiration and the images were transferred to the Treatment Planning System (TPS). Gross tumor volume (GTV) including all the renal or adrenal lesions were delineated. Only in one operated case with positive margin involved was clinical target volume considered (CTV). The spine, bowel, gastric, duodenum and both kidneys were contoured as organs

at risk (OAR). The three GTVs from the CT scans acquired were merged into one internal target volume (ITV). A margin was added to this ITV for obtaining the planning target volume (PTV). The added margin to create the PTVs was 3–5 mm in all centers and devices. The dose constraints applied to critical organs are described in the literature [12]. We present two different plannings in the Fig. 1.

Fig. 1 LINAC and CyberKnife® dosimetry. **a)** Dosimetry in LINAC for AM and **b)** dosimetry in CyberKnife® for RCC



The median prescribed dose was 60 Gy (range 40–64), and the median number of fractions was 5 (range 3–8). The median volume of the lesions was 14.11 cm³ (range 4.3–111). All but three patients had a Biological Equivalent Dose with $\alpha/\beta=10$ (BED₁₀)>100 Gy. Although there is a range of alpha/beta for each individual tumor [12], we considered an $\alpha/\beta=10$ for all our lesions.

Dose prescription in the different machines and treatment planning systems have been: (1) LINAC and Tomotherapy® following ICRU 83 criteria (20 lesions), (2) Cyberknife® following the ICRU 91 criteria (5 lesions).

The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0 scoring system was used to evaluate side effects [13]. Toxicity results are shown in Table 1. The patient with duodenal ulcer was diagnosed by gastric endoscopy and hospitalised for conservative treatment with intravenous H₂ antagonists and proton pump inhibitors by gastroenterologists.

Table 1 Toxicity according CTCAE v4.0

Location (No. of patients)	Side effect, grade (No. of patients)
Right adrenal gland (10)	Gastric discomfort, grade 1 (1) Diarrhea, grade 1 (1) Duodenal ulcer, grade 3 (1)
Left adrenal gland (9)	Dorsolumbar pain, grade 1 (2) Nausea, grade 1 (1)
Bilateral adrenal gland (2)	Dorsolumbar pain, grade 1 (1)
Right kidney (1)	-
Left kidney (1)	-

A follow-up visit was conducted six weeks after finishing RT and then every three months. To study local control (LC) as the main clinical endpoint, the routine test done along the follow up has been a CT scan. The criteria for tumor response evaluation were RECIST 1.1 [14]. Additional outcomes considered were treatment response (TR) (partial vs. complete remission), progression-free survival interval (PFS) (less than 6 months vs. 6 months or more), and OS. A Kaplan-Meier non-parametric analysis was conducted to estimate the recurrence risk, considering our outcomes (LC, TR, PFS, and OS) and tumor, patient, and treatment related factors. Regarding variables with a continuous nature (age, lesion volume, total radiation dose), the nonparametric Mann-Whitney U test was used. The same tests were conducted to determine the relationship between radiation toxicity and the clinical factors. R x64 3.0.1 software was used for all the statistical analyses.

Results

Table 2 shows the sociodemographic and clinical characteristics of the 23 patients included in the study. The surgery addressed the same lesion location treated with SBRT. The reasons for adjuvant treatment was progression of disease except for one patient with involved positive margin after surgery. There were no deaths caused by renal or adrenal local progression. The most frequent cause of death was brain metastases (n=5), followed by either liver or abdominal lymph node involvement (n=2 for both cases); and lung involvement or complications from abdominal surgery (n=1 for both cases). In one patient, the cause of death was not known as only bone secondary disease was found. Two patients were lost to follow-up.

Table 2 Sociodemographic, clinical features of SBRT patients and radiotherapy parameters (*N*=23)

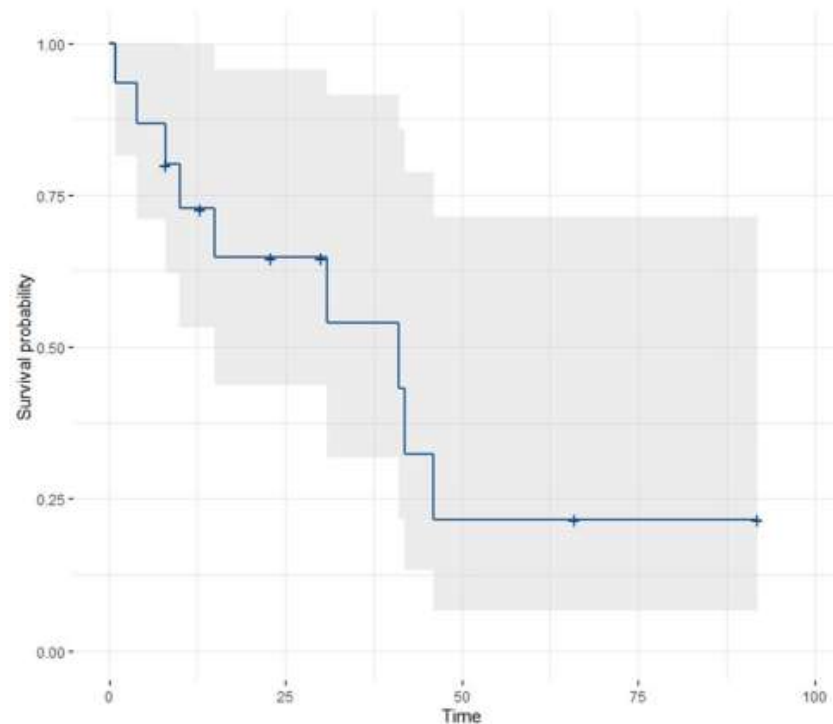
Patient Characteristics	Descriptive statistics
Sex (% female)	39.13
Age (years)	60.87 (12.16)
Primary tumor site	
Lung	52.17
Esophagus	8.7
Kidney	8.7
Colon/rectum	17.39
Breast	8.7
Adrenal glands	4.35
Lesion location	
Adrenal	91.3
Renal	8.7
Previous treatment	
Surgery (%yes)	34.78
Chemotherapy (%yes)	21.74
PTV (% >50%)	60.87
BED10 (% ≥ 100 Gy)	77.86
Prescribed dose (Gy)	54.48 (9.71)
Dose per fraction (%)	
≤ 7.5 Gy	52
8–10 Gy	28
≥ 10 Gy	20
Lesion volume (cm ³)	25.92 (27.40)
Follow-up time (months)	28.69 (24.61)
Local control time (% > 6 months)	87.5
Treatment response (% complete)	73.68
Free disease interval (% > 6 months)	52.94
Exitus (% died)	52.17*
Toxicity (% yes)	32

Note Categorical variables are expressed as percentage and continuous variables are expressed as mean and standard deviation (in brackets). RCC=renal cell carcinoma. PTV=planning target volume. PTV (% >50%) means that at least all PTVs were 50% covered following ICRU 83 criteria

BED10=Biologically Equivalent Dose with $\alpha/\beta = 10$. $BED = D \left(1 + \frac{d}{T} \right)$ Prescribed dose (Gy): Total amount of radiation therapy to be administered. * This percentage does not include those patients lost to follow-up

The survival probability remained relatively high during the first year of follow-up, dropped to 0.60 in two years, and then continued to decline (Fig. 2).

Fig. 2 Survival model for patients treated with SBRT. Note, Shadow area depicts the 95% confidence interval of survival probability



Regarding mortality, four clinical factors were significantly associated with exitus: previous chemotherapy ($p<0.05$), SBRT number of fractions ($p<0.05$), prescribed dose ($p<0.01$) and lesion volume ($p<0.01$). Most of the patients (85.71%) who died during the follow-up had not undergone chemotherapy prior to SBRT. On the other hand, 37.5% of patients who underwent surgery remained alive at the study end point. Moreover, patients treated on an 8-session schedule to a dose of 7.5–8 Gy per fraction were more likely to die (80%) compared to patients treated to other SBRT modality (28.57%). Additionally, patients who died had received a higher total radiation dose (due to longer fractionation) on average ($m=59$ Gy) and had lower lesion volume ($m=16.83$ cm³) than those remained alive at the study end point (dose: $m=51.12$; lesion volume: $m=45.28$ cm³), and also lower local control ($m=55$ Gy vs. $m=64$ Gy) and lower free interval disease at six months ($m=52.78$ vs. $m=59$).

SBRT TR was associated with previous chemotherapy ($p<0.05$) (almost 50% of patients with complete SBRT response had undergone chemotherapy) and higher BED10 ($p<0.05$) (85% of patients with complete response, with BED10>100). Previous surgery ($p<0.05$) was also associated with free interval disease outcome.

All the participants showed grade 1 toxicity according to the CTCAE v4.0 system, except one patient who showed grade 3. Relationships between toxicity indicators and clinical variables were also not significant.

Discussion

This small study shows that patients with RCC and AM treated with SBRT have very good LC and disease-free intervals at 6 months and that previous chemotherapy +/- surgery, and a high dose per fraction are better for these both clinical results. Therefore, SBRT can be an excellent option when surgery is not possible, if the patient refuses surgery or even after surgery with positive margins.

Recently, Siva et al. have published a systematic review and practice guideline supporting the practice of SBRT for RCC as a safe and effective standard treatment option [7].

Chan et al. for AM obtained an LC of 82% and 62% and OS of 66% and 42% at 1 and 2 years respectively, with a median BED of 67 Gy [15]. In our series OS was 70 and 60% at 1 and 2 years respectively, 6-month LC was 87% and 73.68% of patients achieved a complete response by imaging, with BED >100 Gy for most patients, which could explain the higher OS found.

Surgery is the gold standard treatment for early RCC, with ablative techniques reserved for patients not surgical candidates [16]. In this regard, SBRT emerges as a promising non-invasive alternative for them due to excellent LC rates and limited toxicity [16–18], which is important in view of the increasing diagnosis of RCC and AM in an ageing population with comorbidities [16, 19].

Minimally invasive techniques should be used in patients with comorbidities and when renal function must be preserved, as they have demonstrated some advantages related to hospitalization, comorbidity, and side effects [5, 20, 21]. Recently, the International Renal Radiation Oncology Radiosurgery Consortium (IROCK) reported that patients treated with single fraction SBRT have a lower risk of distant progression or death from cancer [18], which agrees with our results regarding better LC and OS in shorter treatments.

In larger AM, it may be technically challenging to completely resect the lesion without causing associated morbidity (23.1%) [22]. For this reason, less invasive options are being increasingly explored. A recent meta-analysis including 959 patients reported LC rate at 1-year of 80% and a rate of grade 3 adverse event of 13.6% [2, 23] for percutaneous ablation. SBRT could provide a non-invasive ablative treatment, to treat larger tumors, and evidence suggests excellent LC and low toxicity rates [4].

Franzese et al. confirm the efficacy and safety of SBRT in 149 AM. OS at one and two years was 72.3% and 53.5% respectively, median SBRT dose was 40 Gy. Significant independent factors in univariate analysis were (1) performance status correlated with survival ($p=0.006$); (2) primary lung tumor, with 1- and 2-year LC of 85.4% and 79.2% ($p=0.021$), and (3) BED10 ($p=0.036$). PFS at one and two years was 37.7% and 24.8%. The median time to polymetastatic disease was 11.3 months. Grade 1 and 2 toxic effects occurred in 21 (14.7%) and 3 (2.1%) patients [2]. Our series is obviously much shorter, but we obtained a 2-year OS of 60%. Four clinical factors were significantly associated with exitus: prior chemotherapy ($p<0.05$), number of SBRT fractions ($p<0.05$), prescribed dose ($p<0.01$) and lesion volume ($p<0.01$). König et al. recently published the results of 28 patients treated with a median BED10 of 75 Gy, with good tolerance and only grade 1 and 2 acute toxicity in 32% of patients [2, 24]. This is similar in our study with the 88% of patients received SBRT schedules with $BED \geq 100$ Gy. In our series, only one patient showed grade 3 toxicity (duodenal ulcer). In addition, patients without renal toxicity had 8-session schedules as did 72.72% of patients without ureteral toxicity and had smaller lesions.

The prospective, randomized SABR-COMET trial has demonstrated increased PFS and OS in multiple primary histologies with SBRT [25]. SBRT is also effective and safe in oligometastatic RCC patients, increasing OS and delaying the use of second-line systemic therapy [26]. Cassamassima et al. with their retrospective series of 48 patients with adrenal metastases reported a one- and two-year OS of 39.7% and 14.5%, respectively, and a one-year disease control rate of 9%, because of distant failure [8, 27].

In metastatic disease, systemic treatment is a priority, but it must be considered that combined with local treatments presents synergistic effects [28]. This is consistent with our finding, which shows that patients treated with SBRT after chemotherapy have better LC and a 6-month disease-free interval. Recently, the NIVES study suggests that the combination of SBRT and Nivolumab is an excellent treatment in patients with oligometastatic or oligoprogressive disease [29].

In AM, SBRT performs similarly to surgery in terms of LC and has very few serious side effects (up to 1.8%), even less than local ablative techniques. For palliative RT, the LC for SBRT is 84.8% and for standard RT it is 44% [2, 25].

Surgery is the gold standard treatment for these pathologies and allows histological characterization of the lesion, nevertheless minimally invasive techniques are a therapeutic alternative for fragile patients

Our main limitation was the limited and mixed sample. Nonetheless, the analytical strategy was adjusted to this sample size; however, the findings of this study should be interpreted cautiously. Other limitations are the retrospective nature of the study and not having a control group.

Grouping RCC and AM in the same group seems controversial but from a radiotherapy point of view it makes sense because the dose constraints and possible side effects are the same since they are in the same anatomical area.

SBRT could be a non-invasive alternative for many patients with RCC and AM being considered medically inoperable.

In our series LC time was greater than 6 months in 87% of patients. Patients treated with higher hypofractionation got better LC. Our study agrees with the SAFRON-II clinical trial which demonstrates the value of single -fraction SBRT for lung oligometastases (28 Gy x 1 vs. 12 Gy x 4) [30]. So, less fractions means more efficacy.

The 88% of patients received SBRT schedules with $BED \geq 100$ Gy. The 73.68% of patients achieved an image complete response. Patients who received prior QT or surgery had better complete response and disease-free survival (>6 months) respectively, which may be due to a synergistic effect.

SBRT could be an alternative to surgery with high LC and OS for RCC and AM as initial treatment as well as for those lesions previously treated with surgery and/or chemotherapy.

References

1. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC et al (2020) Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol* 11:79–87. <https://doi.org/10.14740/wjon1279>
2. Franzese C, Nicosia L, Facondo G et al (2021) Stereotactic body radiation therapy for adrenal gland metastases: outcome and predictive factors from a multicenter analysis. *Clin Exp Metastasis* 38:511–518. <https://doi.org/10.1007/s10585-021-10124-9>

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2016) Cancer statistics. *CA. Cancer J Clin* 66:7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
4. Kothari G, Louie AV, Pryor D et al (2017) Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases. *Chin Clin Oncol* 6(Suppl 2):S17. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.06.30>
5. Pan XW, Cui XM, Huang H et al (2015) Radiofrequency ablation vs partial nephrectomy for treatment of renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci* 31:649–658. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.09.007>
6. Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B (2004) Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *Minim Invasive Neurosurg* 47:203–208. <https://doi.org/10.1055/s-2004-818511>
7. Siva S, Louie AV, Kotecha R et al (2024) Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and practice guideline from the International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). *Lancet Oncol* 25:e18–e28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00513-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00513-2)
8. Ahmed KA, Barney BM, Macdonald OK et al (2013) Stereotactic body Radiotherapy in the treatment of adrenal metastases. *Am J Clin Oncol* 36. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3182569189.509-13>
9. Lemons JM, Blum JT (2020) Adrenal metastases (Carcinoma) Imaging. IOP Publishing Emedicine.com. <https://emedicine.medscape.com/article/376585-overview>. Accessed 20 March 2021
10. Arcidiacono F, Aristei C, Marchionni A et al (2020) Stereotactic body radiotherapy for adrenal oligometastasis in lung cancer patients. *Br J Radiol* 93:20200645. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200645>
11. Bernard ME, Suter PA, Iarrobino NA et al (2018) Initial results of prospective study of adjuvant pancreatic stereotactic body Radiation Therapy for Close or positive margins. *Adv Radiat Oncol* 4:294–301. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2018.11.007>eCollection 2019 Apr-Jun

12. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J et al (2018) The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol* 13:96. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1040-z>
13. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (2009) IOP Publishing Bethesda, MD: National Institutes of Health https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed 14 April 2021
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>. :228 –47
15. Chen WC, Baal JD, Baal U et al (2020) Stereotactic body radiation therapy of adrenal metastases: a pooled meta-analysis and systematic review of 39 studies with 1006 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 107:48–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.017>
16. Grant SR, Lei X, Hess KR et al (2020) Stereotactic body Radiation Therapy for the definitive treatment of early-stage kidney Cancer: a survival comparison with surgery, tumor ablation, and Observation. *Adv Radiat Oncol* 5:495–502. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.01.002>
17. Funayama S, Onishi H, Kuriyama K et al (2019) Renal cancer is not radioresistant: slowly but continuing shrinkage of the tumor after stereotactic body radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 18:1533033818822329. <https://doi.org/10.1177/1533033818822329>
18. Siva S, Louie AV, Warner A et al (2018) Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for kidney (IROCK). *Cancer* 124:934–942. <https://doi.org/10.1002/cncr.31156>
19. Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, Ruhban IA, Sonbol MB, Ho TH (2019) Trends in renal-cell carcinoma incidence and mortality in the United States in the last 2 decades: a SEER-based study. *Clin Genitourin Cancer* 17:46–57e5. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.10.002>

20. Rivero JR, De La Cerda J, Wang H et al (2018) Partial nephrectomy versus thermal ablation for clinical stage T1 renal masses: systematic review and meta-analysis of more than 3,900 patients. *J Vasc Interv Radiol* 29:18–29. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.013>
21. Yoon YE, Lee HH, Kim KH et al (2018) Focal therapy versus robot-assisted partial nephrectomy in the management of clinical T1 renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Med (Baltim)* 97:e13102. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013102>
22. Helis CA, Hughes RT, Nieto K, Ufondo A, Daugherty EC, Farris MK (2020) Adrenal SBRT: a multi-institutional review of treatment outcomes and toxicity. *Clin Exp Metastasis* 37:585–592. <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10052-0>
23. Pan S, Baal JD, Chen WC et al (2021) Image-guided percutaneous ablation of adrenal metastases: a meta-analysis of efficacy and safety. *J Vasc Interv Radiol* 32:527–535e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.12.010>
24. König L, Häfner MF, Katayama S et al (2020) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for adrenal metastases of oligometastatic or oligoprogressive tumor patients. *Radiat Oncol* 15:30. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-1480-0>
25. Figura NB, Oliver DE, Mohammadi H et al (2020) Novel dose escalation approaches for stereotactic body radiotherapy to adrenal oligometastases: a single-Institution experience. *Am J Clin Oncol* 43:107–114. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000634>
26. Onal C, Hurmuz P, Guler OC et al (2022) The role of stereotactic body radiotherapy in switching systemic therapy for patients with extracranial oligometastatic renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02793-z>
27. Casamassima F, Livi L, Masciullo S et al (2012) Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: University of Florence Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:919–923. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.060>
28. Zhao X, Zhu X, Zhuang H et al (2020) Clinical efficacy of stereotactic body Radiation Therapy (SBRT) for adrenal gland metastases: a multicenter retrospective study from China. *Sci Rep* 10:7836. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64770-2>

29. Masini C, Iotti C, De Giorgi U et al (2022) Nivolumab in combination with stereotactic body radiotherapy in pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. Results of the phase II NIVES Study. *Eur Urol* 81:274–282. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.09.016>
30. Siva S, Bressel M, Mai T et al (2021) Single-fraction vs multifraction stereotactic ablative body Radiotherapy for Pulmonary oligometastases (SAFRON II). *JAMA Oncol* 7:1476–1485. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2939>

Referencia: Rivas, D.; de la Torre-Luque, A.; Suárez, V.; García, R.; Fernández, C.; Gonsalves, D.; Moreno-Olmedo, E.; Núñez, M.I.; López, E. Robotic Stereotactic Body Radiotherapy for Spine Metastasis Pain Relief. Appl. Sci. 2024, 14, 1775. <https://doi.org/10.3390/app14051775>

Título: “ROBOTIC STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY FOR SPINE METASTASIS PAIN RELIEF”

Daniel Rivas¹, Alejandro de la Torre-Luque^{2,*}, Vladimir Suárez³, Rafael García⁴, Castalia Fernández⁵, Daniela Gonsalves⁵, Elena Moreno-Olmedo⁶, María Isabel Núñez^{7,8,9,*} and Escarlata López¹⁰

1. Department of Radiation Oncology, GenesisCare, 29018 Málaga, Spain; daniel.rivas@genesiscare.es
2. Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology, Complutense University of Madrid, CIBERSAM, 28040 Madrid, Spain
3. Independent Researcher, 28043 Madrid, Spain; vladysu@yahoo.com
4. Department of Radiation Oncology, Hospital Ruber Internacional Cyberknife, Quiron, 28034 Madrid, Spain; rafael.garciag.ce@ruberinternacional.es
5. Department of Radiation Oncology Cyberknife, GenesisCare, 28043 Madrid, Spain; castalia.fernandez@genesiscare.es (C.F.); daniela.gonsalves@genesiscare.es (D.G.)
6. Department of Stereotactic and MR-Guided Radiotherapy, Genesiscare UK and Department of Oncology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford OX4 6LB, UK; elena.moreno2@genesiscare.co.uk
7. Department of Radiology and Physical Medicine, Granada University, 18016 Granada, Spain
8. Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research, Granada University, 18100 Granada, Spain
9. Biosanitary Research Institute, ibs.Granada, 18012 Granada, Spain
10. GenesisCare Spain South Chief Medical Officer, 29018 Málaga, Spain; escarlata.lopez@genesiscare.es

* Correspondence: af.delatorre@ucm.es (A.d.l.T.-L.); isabeln@ugr.es (M.I.N.); Tel.: +34-680694682 (A.d.l.T.-L.); +34-958242077 (M.I.N)

Abstract:

Spinal metastasis may occur in 40–70% of patients with cancer. Symptoms can vary from pain to spinal cord compression (SCC) and can affect their quality of life (QoL). Stereotactic body radiotherapy (SBRT) allows dose escalation of spinal tumor metastases, minimizing doses to organs at risk and improving pain control. The aim of this study is to retrospectively describe our institution's experience with robotic SBRT (CyberKnife®, Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) for spinal metastases, in terms of feasibility, oncological results, toxicities, and pain relief observed. In total, 25 patients with 43 lesions were assessed, most of them with dorsal metastases (48.8%). The median total dose was 27 Gy (16–35 Gy), the median number of fractions administered was 3 (1–5), and the median dose per fraction was 9 Gy. Pain was evaluated using the visual analogue scale at baseline and at the end of treatment. The statistically significant reduction in pain ($p < 0.01$) was associated with the total dose of radiotherapy delivered ($p < 0.01$). Only one patient developed grade 3 dermatitis. Female gender, adenocarcinoma tumors, and lack of previous surgery were associated with better response to SBRT ($p < 0.05$). Robotic spine SBRT is feasible, well-tolerated, and improves patients' QoL through a statistically significant reduction in pain, so it should be offered to patients at an early stage in their process.

Keywords: spinal SBRT; robotic SBRT; CyberKnife; spinal metastases.

1. Introduction

Approximately 40–70% of patients with cancer will develop bone metastases [1] during the timespan of their disease [2], resulting in a significant reduction in their quality of life (QoL) as well as an increase in healthcare costs and service utilization compared to patients without bone metastases [3]. The incidence increases because of improving cancer survival rates [4]. Spinal metastasis may mainly affect the thoracic spine (70%), followed by the lumbar spine (20%) [5]. Out of these patients, 10% will

develop spinal cord compression (SCC), a serious disabling condition that requires urgent treatment [6]. Spinal metastasis can also lead to significant complications (such as pain, due to destruction of bone tissue and/or neurological complaints [7]) in up to 90% of patients [8].

The spinal metastasis incidence is more common during the evolution of these primary tumors: lung (24%), breast (24%), liver (12%), prostate (11%), and kidney (11%) [1]. Most symptomatic lesions develop due to breast, prostate, and lung cancer (56–74%), and are most common in the thoracic spine (51–67%). Pain occurs due to the destruction of bone tissue and/or nerve root and/or SCC. Both RT and surgery are effective in treating these symptoms [9].

Symptoms relief can be achieved with conventional fractionated conformal external beam radiotherapy (cEBRT) because it is convenient and cost-effective. Nevertheless, given the longer survival of patients with metastatic cancer, we should try more radical treatments due to the improvements that are evident in systemic therapies, such as targeted therapies and immunotherapies. In addition, the low radiation tolerance of the spinal cord and cauda equine requires optimal radiation dose delivery for durable tumor control [2]. However, since the treatment dose is limited by organs at risk (OARs), it is not possible to reach ablative doses within the tumor volume with cEBRT. Complete response rates of 17–34% and partial responses of 49% have been described with cEBRT, with an overall response rate of 60–66%. In addition, it has been reported that a retreatment incidence between 7.4 and 21.5% can be seen, depending on the fractionation schedule [10,11].

On the other hand, SBRT allows for greater dose fall-off, minimizing doses to the spinal cord and to other surrounding tissues. This allows dose escalation to the tumor volume, which improves the chances of overcoming it. With SBRT, tumor control rate is greater than 80% [12–15], reaching 91.6% in patients with more than 5 years of survival [16]; shows a low incidence of serious complications such as myelopathy (0.4%) [2,17]; and enables patients to preserve function [2]. So, spine SBRT obtains high local control rates (84–90%) and it is a safe treatment with low toxicity [18].

Traditionally, metastatic spinal lesions have been treated with doses and fractions of RT considered safe for the spinal cord and used for the purpose of pain relief and local control (LC) of these lesions. The doses commonly used in this regard are 10 fractions

of 3 Gy, 5 fractions of 4 Gy, or 1 fraction of 8 Gy. We are now able to deliver higher, biologically effective and radical doses because we can better tailor the dose and limit the toxic dose at the level of the spinal cord. SBRT is usually administered in 1 to 5 fractions with more than 6 Gy per fraction. Disease progression at the spinal level is associated with neurological morbidity, pain, and limited adjuvant treatment options, making SBRT ideal for this location as it improves local disease control and improves symptoms [19].

The Canadian Association of Radiation Oncology defines SBRT as the precise delivery of highly conformal, image-guided, hypo-fractionated external beam radiation therapy that is delivered in one or a few fractions to an extracranial target with biologically equivalent doses to a conventional fractionated radical treatment [20]. SBRT regimens use doses of 16–18 Gy in one fraction, 24–26 Gy in 2 fractions, 24–27 Gy in 3 fractions, and 30–40 Gy in 5 fractions [19,21].

Some prospective trials have studied the role of SBRT for spinal metastases. In a phase I/II trial that enrolled 61 patients with non-cervical spine tumors, the study showed a control rate of 88% with 18 months of follow-up with a single-fraction SBRT [22]. The RTOG 0631 was a phase II trial that included 44 patients with 1–3 spinal metastases. The administration of a 16 Gy single-fraction SBRT was shown to be feasible [23].

The phase III SC.24 clinical trial demonstrated that spinal SBRT was superior to cEBRT in terms of pain relief and has therefore been established as one of the standard treatments [24,25].

Spinal SBRT is practiced today as an alternative to conventional palliative radiation in primary treatment, re-irradiation, and in the post-operative setting, albeit with no or very few randomized trials to support its practice. However, it is true that the limitations of spinal SBRT, as well as its possible complications, are known to a greater extent [20]. Possible complications include vertebral body fractures (VBF) (11–39%) and myelopathy (0.4%) [19,24]. Another possibility is the appearance of the “Pain Flare” effect (14–68%), a transient increase in pain that can be controlled with corticosteroids as a preventive measure.

The aim of this study is to describe our institution's experience with robotic SBRT for spinal metastases in terms of feasibility, oncological results, toxicities, and pain relief. Also, we will analyze factors associated with responses following SBRT.

2. Materials and Methods

Between July 2011 and January 2017, 25 patients with 43 lesions were treated. A retrospective study was conducted evaluating the records of patients diagnosed with vertebral spine metastases treated with Robotic SBRT CyberKnife® VSITM System version 9.0 ® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) at our institution. Clinical and dosimetric characteristics of these patients were recorded, as well as the date of the first and last medical control. Pain evaluation was assessed at the first consultation and one month after the last SBRT using the visual analogue scale (VAS) (we search for a faster analgesic response). Surveillance imaging was common and scheduled at the discretion of treating physicians. Disease progression and late toxicity were assessed using both the clinical exam and radiographic follow-up (RECIST criteria, version 1.1), when available. Toxicity was graded retrospectively using the Common Toxicity Criteria, version 4.0. (CTCAE). All treatment decisions were made in multidisciplinary teams (MDTs), considering patient benefit in terms of pain relief, LC, and QoL. In the MDTs, the neurosurgeons and radiation oncologists established the spinal instability neoplastic score (SINS) of each lesion, and a minimally invasive surgery was prescribed prior to SBRT if needed (Figure 1).

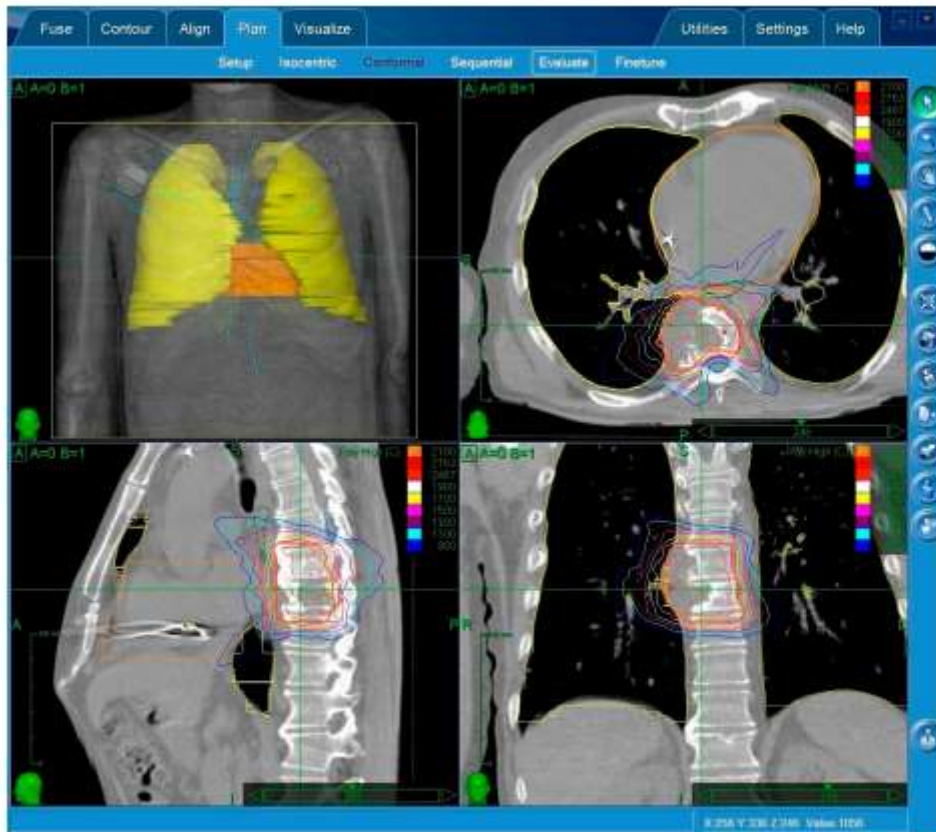


Figure 1. SBRT plan treatment dosimetry (SINS* = 7 or potentially unstable); * spinal instability neoplastic score.

All patients provided written informed consent, which was required due to the retrospective nature of this study. The GenesisCare Clinical Leader Forum (CLF) approved the analysis of patient data.

2.1. Treatment Planning

Treatment planning was based on a 1.25 mm thin slice of computed tomography (CT) scan with contrast-enhanced T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI). If necessary, positron emission tomography (PET) was also used to assist with lesion contouring. During treatment, tumor target volume location was performed with Xsight® Spine tracking (Accuray, Sunnyvale, CA, USA). This tracking system corrects translations and rotations in real time with sub-millimeter accuracy without interfering with cementation or screws. Contouring of lesions and OARs was performed by expert radiation oncologists according to the guidelines published in 2012 [26]. The spinal cord was contoured from 6 mm above to 6 mm below the tumor volume [23]. Dose and fractionation were chosen according to tumor target volume

and OAR tolerance doses. When appropriate, tolerance doses for spinal cord or cauda equina were chosen depending on the administered fractionation. The prescription isodose curve was chosen by the radiation physicist in collaboration with the radiation oncologist. The minimum coverage with a dose prescription of target volume required to treat patients was 90%. The Treatment Planning System (TPS) was the Multiplan 4.6® (Accuray, Sunnyvale, CA, USA).

2.2. Statistical Analysis

The study endpoints were clinical pain response and LC. Pain clinical response was defined as any decrease in the VAS punctuation. Pain was assessed at the first consultation, one month after finishing SBRT. Of the 43 lesions treated, 33 were also evaluated at three months, of which one lesion had no improvement, 7 lesions had a partial improvement in pain and the remainder, and 25 lesions had a complete analgesic response. The VAS ranged from 0 to 10, with 0 being no pain and 10 being severe pain. LC was defined as a radiological response according to RECIST criteria. Acute toxicity was assessed with the CTCAEv4.0 scale.

Descriptive analysis of baseline characteristics and treatment outcomes was performed. Student's t-test was used to evaluate the statistical significance of the difference in VAS before and after SBRT. The Shapiro–Wilk test was performed to evaluate the normal distribution of VAS before and after treatment. The significance level was set at $p\text{-value} < 0.05$. All statistics were performed in SPSS IBM Co. v.22.

2.3. Data Analysis

Data were described using median and range for continuous variables, and using proportion of cases (in percentage) for categorical and dichotomous factors.

Multilevel generalized linear modelling was used to study the relationship between pain outcomes and covariates of interest (sociodemographic, clinical, and treatment-related factors). The repeated-measure factor (i.e., the patient underwent RT more than once) was used as a multilevel variable. First, univariate models were conducted. Factors significantly associated with the outcome were included in a multivariate model (including all the significant covariates). For the multivariate model, the

Akaike criterion index (AIC) was used to compare the model with covariates to the unconstrained model. The odds ratio (OR) was used as an effect size (loading coefficient) estimate.

All analyses were performed using R software x64 3.0.1 (psych, car, and glmer packages).

3. Results

A total of 25 patients with 43 spinal metastases were treated with robotic SBRT between July 2011 and January 2017. Patients had a median age of 56 years (range: 28–80), and an adequate Karnofsky performance status (KPS) (mean = 90%). The most common histologies of primary tumors were breast (32.6%), prostate (21%), lung (14%), and colorectal carcinomas (7%). Most participants (74.4%) were treated due to an adenocarcinoma. Patients were mostly naïve to systemic treatment (79% of the sample). Moreover, 58% of participants received at least a first-line chemotherapy treatment. Baseline patient characteristics are shown in Table 1. The frequency of vertebral bodies involved is shown in Table 2, which shows that some of the treatments administered involved more than one vertebra.

Table 1. Patient characteristics.

	Number	Percentage (%)
Age		
Years old (median)	56 (28–80)	
Sex		
Male	11	44
Female	14	56
Visceral Metastases		
Yes	20	45.5
No	23	53.5
Visceral Metastases Localization		
Lung	8	18.2
Cerebral	4	9.1
Nodes	1	2.3
Multiple localizations	7	15.9
Histology		
Breast cancer	14	32.6
Prostate cancer	8	18.6
Lung cancer	6	13.9
Colorectal cancer	3	7
Other	12	27.9
Bone Metastases		
Single	8	18.6
Multiple (<5 lesions)	35	81.4
Prior to CT		
No	18	42
Yes	25	58
Initial KPS Index		
Mean	88.14 (SD 10.29)	-
Prior to RT in Other Locations		
No	36	83.7
Yes	7	16.3
Infield Prior to RT		
No	35	81.4
Yes	8	18.6
Spine Surgery Prior to RT		
No	34	79
Yes	9	21

RT: radiotherapy; CT: chemotherapy

Table 2. Frequency of vertebral bodies affected.

Location of Spine Metastasis	N°
Cervical	8
Thoracic	21
Lumbar	13
Sacral	1
Total lesions	43

The median time from cancer diagnosis to bone metastasis was 47.76 months (range 0–154.1). The median follow-up for pain control was 15.17 months (range 0.2–85.18). Regarding RT toxicity, only one patient experienced grade III dermatitis. No other participant reported RT toxicity. Pain levels did not differ significantly between time points, as assessed by clinicians $\chi^2(2) = 1.06$, $p = 0.60$. However, VAS scores

significantly decreased between assessment points, $t(28) = 4.14$, $p < 0.01$, Cohen's $d = 0.72$. SBRT treatment features are displayed in Table 3.

Table 3. Treatment features and follow-up.

	Statistic
Time from diagnosis to bone metastasis (months)	47.24 (range 0–154.1)
Time from metastasis to RT start (months)	22.4 (range 0.85–87.16)
Time from RT end and first pain control (months)	3.3 (range 0.1–13.02)
Time from RT end and last pain control (months)	15.2 (range 0.2–85.2)
Prescribed dose (Gy)	27 (range 16–35)
Treatment fraction (Gy)	3 (range 1–5)
Dose per fraction (Gy)	9 (range 5–16)
BED10 (Gy)	51.3 (range 35.7–60)
Curve prescription (% $\geq 80\%$)	55.8
RT Coverage (% $\geq 95\%$)	74.4
Mean dose CTV (Gy)	2982.1 (range 1781–3963.6)
CI	1.2 (range 1.03–1.32)
HI	1.25 (range 1.14–1.35)
Median dose in spinal cord (Gy)	657.7 (range 0.6–17)
Pain assessment (clinician assessment)	
First control (1 month)	3 (range 0–3)
Last control (3 months)	3 (range 0–3)
VAS (last control)	
Pre-treatment	2.48 (range 0–8) (SD 2.42)
Post-treatment (1 and 3 months)	0.97 (range 0–5) (SD 1.75)

Note. Median and range (minimum and maximum, between brackets) are displayed for continuous variables. Percentage of cases are displayed for categorical variables. RT = radiotherapy. BED = biologically equivalent dose. KPS = Karnofsky performance status scale. CI = conformational index. HI = homogeneity index. VAS = visual analogue scale.

Table 4 displays the statistics derived from studying univariate relationships between the pain outcomes and the variables of interest. Regarding the clinician assessment of pain at the first follow-up, despite two factors being univariately significant (the time from bone metastasis to SBRT initiation and prescribed dose), none of them showed a significant effect.

Table 4. Univariate relationships between pain outcomes and sociodemographic and RT-related factors.

	First Control				Last Control				VAS			
	Clinician Assessment		Wald's Test		Clinician Assessment		Wald's Test		Clinician Assessment		Wald's Test	
	OR	CI95 (LB)	CI95 (UB)		OR	CI95 (LB)	CI95 (UB)		OR	CI95 (LB)	CI95 (UB)	
Sex (ref.: female)	1	0.92	1.1	0	1.43	1.43	1.43	3379.05 **	1.01	0.82	1.24	0.11
Age (at treatment start)	1	1	1	0.09	1	1	1	0	0.99	0.98	0.99	–3.74 **
Cancer type (ref.: adenocarcinoma)	1.02	0.92	1.12	0.33	1.59	1.59	1.59	8124.04 **	1.01	0.83	1.24	0.11
Non-spinal bone metastasis (ref.: no)	1.01	0.94	1.09	0.31	1	1	1	0	0.95	0.95	0.96	–19.41 **
Spinal metastasis location (ref.: cervical)	1.03	0.92	1.15	0.49	1	1	1	0	0.97	0.96	0.98	–4.05 **
Visceral metastasis (ref.: no)	0.96	0.87	1.05	–0.91	0.68	0.55	0.83	–3.72 **	1.06	0.87	1.29	0.58
Time from diagnosis to bone metastasis	1	1	1	–0.07	1	1	1	0	1	1	1	–0.31
Time from metastasis to RT start	1	1	1	2.47 *	1	1	1	0	1	1	1	–3.08 **
Time from RT end and first pain control	1	0.99	1.01	–0.01	1	1	1	0	0.99	0.99	0.99	–36.15 **
Time from RT end and last pain control	1	1	1	–0.52	1	1	1	0	1	1	1	3.66 **
KPS	1	1	1	0.86	1	1	1	0	1	0.99	1.01	0.26
Previous in-field radiation (ref.: no)	0.99	0.92	1.08	–0.13	1	1	1	0	1	0.96	1.05	0.01
Previous surgery (ref.: no)	1.01	0.92	1.12	0.28	0.65	0.51	0.84	–3.27 **	1.02	0.82	1.29	0.21
Prescribed dose	1	1	1	2.8 **	1	1	1	0	1	1	1	2.07 *
Treatment fraction	1	0.96	1.03	–0.24	1	1	1	0	1.02	1.02	1.03	11.8 **
Dose per fraction	1	1	1	–0.73	1	1	1	0	1	1	1	–6.15 **
BED10	1	0.99	1	–1.43	1	1	1	0	0.99	0.99	1	–6.39 **
Curve prescription (ref.: $<80\%$)	0.99	0.93	1.06	–0.24	1	1	1	0	1	0.98	1.02	–0.04
RT Coverage (ref.: $<95\%$)	1.04	0.96	1.12	0.87	1	1	1	0	1	0.98	1.02	–0.01
Mean dose	1	0.99	1	–1.43	1	1	1	0	0.99	0.99	1	–6.39 **
CI	1.05	0.59	1.87	0.17	1	1	1	0	0.99	0.98	1.0	–2.07 *
HI	1.09	0.54	2.23	0.24	1	1	1	0	1	0.72	1.39	0.01
Mean dose in spinal cord ¹					1	1	1	0	1	0.97	1.04	0.16
Clinician assessment of pain (first control) ¹					1	1	1	0	0.99	0.98	1	–2.98 **
VAS score of pain (pre-treatment)	1.01	0.99	1.03	0.85	1	1	1	0	0.99	0.98	1	–2.98 **

Note: RT = radiotherapy. BED10 = biologically equivalent dose with $\alpha/\beta = 10$. KPS = Karnofsky performance status. CI = conformational index. HI = homogeneity index. VAS = visual analogue scale. OR = odds ratio. CI95 (LB) = confidence interval of the OR at 95% (lower bound). CI95 (UB) = confidence interval of the OR at 95% (upper bound). ¹ Lack of model convergence for two outcomes (blank cells). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Finally, 13 covariates were univariately associated with the VAS score at the last follow-up point: younger age (OR = 0.98); absence of non-spinal bone metastasis (OR = 0.95); development of spinal metastasis in upper spinal locations (OR = 0.97); interval from metastasis to RT initiation (OR = 1.00); interval between RT and pain assessment (first control, OR = 0.99; last control, OR = 1.00); dose per fraction (OR = 1.02); lower mean dose of RT (OR = 0.99), lower BED (OR = 0.99), lower CI (OR = 0.99); and lower pre-treatment pain using the VAS (OR = 0.99). Due to the limited sample size and the small magnitude of covariate effects, a multivariate analysis was conducted by entering covariates with a higher OR: spinal metastasis location, CI, and pre-treatment pain. As a result, the model with covariates (AIC = –40.34) fitted the data better than a model without covariates (AIC = –23). Again, all the covariates were significant within this multivariate model. In this regard, patients with metastasis in lower spinal regions showed lower VAS scores compared to those with cervical lesions (for dorsal lesions: OR = 0.96, CI95 = (0.94, 0.97), $p < 0.01$; for lumbar or sacral lesions: OR = 0.96, CI95 = (0.95, 0.98), $p < 0.01$). On the other hand, individuals with lower pre-treatment VAS scores showed higher scores after the treatment, OR = 0.98, CI95 = (0.96, 0.99), $p < 0.01$. Finally, patients with higher CI showed increased pain scores on the VAS, OR = 1.02, CI95 = (1.01, 1.03), $p < 0.01$.

Four covariates were univariately associated with the clinician's assessment at the last follow-up point: female gender (OR = 1.43); histology (OR = 1.59)—observation of higher pain scores in patients with other malignant tumors (compared to adenocarcinomas); absence of visceral progression (OR = 0.68); and lack of previous surgery (OR = 0.65). All these covariates were entered into a multivariate regression model. This model (AIC = -607.91) fitted the data better than a model without covariates (AIC = -590). Regarding the covariates, the following three were significant within this multivariate model: female gender (OR = 1.35, CI95 = (1.06, 1.71), $p < 0.05$); histology—observation of higher pain scores in patients with other malignant tumors compared to adenocarcinomas (OR = 1.32, CI95 = (1.04, 1.67), $p < 0.05$); and lack of previous surgery (OR = 0.73, CI95 = (0.58, 0.93), $p < 0.01$).

4. Discussion

In this series, while investigating the effectiveness of SBRT with respect to pain control of spinal metastases, we found a reduction in the VAS score (last control data between one and three months after radiotherapy) of more than 1.5 points (2.48 VAS pre-treatment vs. 0.97 VAS post-treatment, $p < 0.01$). It is relevant to note that 17 lesions were asymptomatic before treatment. We also found two factors that were variably significant: the time elapsed from bone metastasis to the start of SBRT and the prescribed dose. In this regard, the longer the interval between bone metastasis and SBRT initiation, the worse it is for pain relief ($p < 0.01$), and a higher prescribed dose is better for pain relief ($p < 0.01$).

Three covariates were significant within this multivariate model: female sex ($p < 0.05$); histology, observation of higher pain scores in patients with other malignancies compared to adenocarcinomas ($p < 0.05$); and the lack of previous surgery ($p < 0.01$). Thus, female sex, adenocarcinoma tumors, and the lack of previous surgery were associated with a better response to SBRT in our study. Of note, female gender is related to adenocarcinoma tumor type in our study ($p < 0.0007$), and it is not related to previous surgery.

Patients with metastases in lower spinal regions also showed lower VAS scores compared to those with cervical lesions. Individuals with lower VAS scores before treatment showed higher scores after treatment. Finally, patients with a higher CI

showed higher pain scores (exacerbation effect due to peripheral tissue inflammation). In addition, SBRT can be administered with very low toxicity (only one patient experienced grade III radiodermatitis).

In the study conducted by Yeung and colleagues, the median age was similar (62 years; range 27–88) to that of our own series (56 years; range 28–80). The gender distribution also exhibited similarities: 15 female and 11 male patients in both studies. However, there were differences in the number of spinal metastatic lesions treated. Yeung et al. addressed 32 lesions, while our series involved 43 lesions. Notably, the most frequently treated lesions in their study were pulmonary metastases ($n = 19$), whereas our series predominantly focused on breast metastases. Regarding treatment locations, both studies emphasized the thoracic spine as the most common site ($n = 18$ in Yeung et al. vs. $n = 21$ in our study). The lumbosacral spine followed closely ($n = 12$ in Yeung et al. vs. $n = 14$ in our study), and the cervical spine was less frequently treated ($n = 2$ in Yeung et al. vs. $n = 8$ in our study) [2].

In terms of dose fractionation, Yeung et al. primarily used 24 Gy in 3 fractions, whereas our study employed 27 Gy in 3 fractions. Acute toxicity, mainly characterized by pain flare, occurred in 16% of the treated lesions and could be managed with analgesics and steroids. Interestingly, in our series, the flare effect was observed in patients with a higher CI. Importantly, no radiation-induced myelopathy was reported by Yeung et al., and only one case of grade III dermatitis occurred in our study. Based on these findings, we can confidently conclude that SBRT is a safe treatment [2].

Several studies have reviewed SBRT's pain control and other clinical benefits in the literature.

In their study, Zeng et al. compared SBRT and cEBRT in patients with spinal metastatic lesions with palliative intent. The median follow-up was almost one year. Median survival was 21.6 months for SBRT and 18.9 months for cEBRT ($p = 0.428$). The risk of local failure of SBRT vs. cEBRT was 2.8% vs. 11.2% at 6 months, 6.1% vs. 28.4% at 12 months, and 14.8% vs. 35.6% at 24 months. Time to re-irradiation was favorable in the SBRT group (2.2% vs. 15.8% ($p = 0.002$) and 22.9 months vs. 9.5 months, respectively). However, the rate of vertebral fractures was higher in SBRT (8 of 12 vs. 4 of 12). Therefore, this study evidences a benefit in the antalgic response with SBRT in 2 fractions up to a total of 24 Gy, less local failure, and less need for re-

irradiation in favor of SBRT [27]. These findings encourage us to indicate SBRT in oligometastatic spinal lesions, such as those in our series.

A recent study by Patel and colleagues demonstrated that while SBRT is an excellent treatment method for LC in patients with spinal metastases, the risk of vertebral body fracture (VBF) remains significant. In their series, the 12% VBF rate one year after SBRT aligns with previous publications reporting VBF rates ranging from 11% to 39%. Notably, their study stands out as the largest investigation to date that explored the role of antiresorptive drugs in mitigating VBF frequency after SBRT. Their data indicate that patients who received antiresorptive medication before SBRT had a significantly lower incidence of VBF at 1 year and 2 years post-treatment compared to those not taking antiresorptive drugs. Remarkably, the cumulative incidence of VBF remained at 4% among patients who initiated antiresorptive medication before SBRT, a notably lower rate than that historical data would predict. These findings suggest that antiresorptive drugs may serve as a noninvasive and low-risk preventive solution to reduce the risk of VBF following spinal SBRT [28]. Furthermore, in the study conducted by Patel et al., local tumor control (LC) at 1 year and 2 years was reported as 83% and 71%, respectively. The median overall survival (OS) was 30.6 months. Specifically, OS rates at 1 year and 2 years were 88% and 59%, respectively. Univariate analysis revealed that worse outcomes were associated with the presence of visceral metastases ($p = 0.001$), uncontrolled primary disease ($p = 0.02$), and having more than three vertebral metastases ($p = 0.04$). In the multivariate analysis of OS, only the presence of visceral metastases remained statistically significant ($p = 0.002$) [28]. In our study, we did not administer antiresorptive drugs, but it is something that should be recommend in present and future clinical practice.

Sprave et al. also found, in their randomized study, that SBRT has a faster and better pain response than cEBRT [29]. We cannot compare the results of our series with cEBRT, but acute form pain relief at 1–3 months was very statistically significant.

The planned phase 3 component of RTOG 0631 analyzes pain relief at 3 months without finding superiority of cEBRT for its primary endpoint of patient-reported pain response at 3 months, and there were no spinal cord complications at 2 years after cEBRT. This finding may serve as a basis for future research on the use of spinal radiosurgery in the setting of oligometastases, where durability of cancer control is

essential [30]. Nevertheless, we advocate that pain relief could be more rapid with SBRT, but this needs to be demonstrated, and further prospective randomized studies are necessary.

Sahgal et al. also demonstrated that a dose of 24 Gy in 2 daily fractions is superior to cEBRT to a dose of 20 Gy in 5 daily fractions with a better complete response rate for pain. More awareness of specialized multidisciplinary involvement is needed for palliative patients and their end-of-life care [31]. Pain relief—by administering few sessions and even in a single day—is very convenient for patients, and that is why we have chosen this treatment with SBRT in our patients.

On the other hand, Singh et al. found that single fraction SBRT is better for LC than multi-fraction SBRT in their systematic review and meta-analysis (SAFFRON). However, these results are hypothesis-generating, and prospective randomized clinical trials are needed [32].

Due to the advancements in immunotherapies and systemic targeted treatments, disease control and overall survival have improved significantly. Additionally, the growing utilization of CT scans and MRI surveillance for spinal evaluation has led to an increase in the number of patients presenting both asymptomatic and symptomatic spinal metastases. The crucial focus now is on identifying patients with painful spinal metastases who would derive the greatest benefit from this essential therapeutic option [33].

In carefully selected cases, SBRT is an effective treatment to achieve adequate disease control, either as a single treatment or in combination with surgery. Thus, SBRT is currently the treatment of choice when local ablation of a metastatic lesion is indicated. Thus, there has been a paradigm shift in the treatment of patients with metastatic disease, which is even more evident in patients who are oligometastatic, i.e., those patients with fewer than 5 foci of metastases, where data suggest adequate disease control at 2–5 years in approximately 20% of patients when all foci have been eliminated [20].

Vertebral metastases require a multidisciplinary approach, involving radiation oncologists, spine surgeons, medical oncologists, and radiologists, for their evaluation and appropriate treatment. In the context of this treatment, decision making becomes intricate, involving multiple considerations. These include the following: (1) patient-

dependent factors (such as neurological function, pain presence and severity, age, comorbidities, functional status, estimated life expectancy, and patient preferences); (2) oncologic factors (such as tumor histology, molecular characteristics, tumor burden, and systemic treatment options), and (3) treatment-specific factors (such as location, spinal level, epidural disease presence and degree, radiographic appearance, previous surgical or radiotherapeutic treatment, and spinal instability). Before the advent of spinal SBRT and minimally invasive surgical techniques, the Tomita scoring system and the Tokuhashi scoring system were developed for the prognostic/pre-operative assessment of spinal metastases. More recently, the neurologic, oncologic, mechanical instability, and systemic disease (NOMS) framework and the spinal instability neoplastic score (SINS) have been developed [20].

In this regard, the SINS scoring system is a tool developed to assist the different medical specialties involved in the treatment of the spine to categorize and assess spinal instability, and to facilitate communication and referrals between medical specialists. In addition, SINS serves to identify and select patients who may benefit most from RT and may even be useful in predicting survival in patients with metastatic spinal disease [34].

Physicians face challenges in identifying patients with spinal metastatic disease who exhibit mechanical instability of the spine. For effective stabilization, it is crucial to involve a spine surgeon, as stereotactic body radiotherapy (SBRT) does not specifically target this issue. Recently, Fisher and colleagues introduced the SINS to evaluate the extent of spinal instability in these patients [20].

Over the recent 15 years, the multidisciplinary spine team at the Memorial Sloan Kettering Center has devised a framework called NOMS. This framework integrates four essential assessments for making decisions regarding metastatic spine tumors: neurological status, oncologic tumor behavior, mechanical stability, and systemic disease burden/medical co-morbidities. NOMS facilitates decision making and patient care by incorporating advances in interventional radiology, radiation therapy, systemic treatments, and surgical techniques to optimize outcomes and provides a common language to develop individualized treatment plans and encourage interinstitutional analysis of outcomes. Radiation therapy has become the treatment of choice to achieve a durable tumor outcome, and the goals of surgery have shifted

from attempting to resect the maximum amount of tumor to attempting to separate the tumor from the spinal cord to optimize the radiation dose [35]. Compared to more aggressive surgical methods, the concept of separation surgery, combined with advancements in RT and the utilization of SBRT for treating spinal metastases, has demonstrated promising outcomes. This approach aims to achieve effective LC while minimizing surgery-related complications and morbidities [36].

It is important to treat patients before the onset of symptoms, such as pain. Moreover, our patients had a low initial pain assessment, with a mean VAS of 2.48, and 17 lesions were asymptomatic. In addition, SCC could appear to make surgery necessary. If surgery is required, it should be minimally invasive surgery (MIS) so that robotic SBRT can be administered within 7–10 days.

In our study, three factors were associated with improved pain control using SBRT: female gender, adenocarcinoma tumor type, and lack of previous surgery. Notably, this finding reinforces the concept of initiating SBRT treatment promptly upon diagnosis.

In addition, patients who are asymptomatic exhibit better tolerance to SBRT treatments. The duration of these treatments typically ranges between 30 and 45 min, depending on the lesion size and the number of beams utilized. Notably, the introduction of more advanced Cyberknife® S7 technology is expected to further reduce treatment time to just 15 min, significantly enhancing patient comfort during the procedure.

Survival expectancy is one of the main selection criteria when considering surgery in a patient. Multiple prognostic scoring scales exist to help clinicians determine post-operative life expectancy (Takuhashi, Sioutos, van der Linden, Tomita, and Bauer scales). In general, patients with a life expectancy of less than three months should be treated non-surgically, as the morbidity associated with surgical treatment outweighs the potential therapeutic benefits. However, MIS reduces morbidity, and surgery may become an option in patients for whom conventional approaches are considered too morbid [1]. Specifically, in our series, 7 patients were operated on with 12 different interventions per location.

Predictive factors described in the literature that may influence local control include spinal instability after surgery, large tumor volumes, and non-elevated BEDs. Other

factors that may influence SBRT failure include adjacent bone, epidural space, and paraspinal tissue involvement. These factors increase treatment volume and thus result in an increased risk of recurrence. Epidural involvement may decrease overall survival and local control, and paraspinal involvement predicts recurrence and worse local control [18].

In our series, the response to SBRT was better in the non-surgical group. Obviously, surgical treatment causes acute bone and nerve trauma that may increase pain. On the other hand, surgery is also indicated because compressed nerve tissue could be relieved. Although a subgroup analysis could be very interesting, the small number of patients with surgery (only nine in our series) makes its elucidation negligible.

The location of spinal metastases is also important, as cervical metastases are more painful than dorsal, lumbar, and sacral metastases. And, for example, sacral metastases respond worse than thoracolumbar metastases due to lesions with >2 vertebrae and epidural and paraspinal involvement [18]. In our series, we only treated one patient with sacral metastases, making it irrelevant to assess/support this result.

It would also be interesting to know if pain correlates with tumor location (vertebral body, vertebral arch, intraspinal parts), but this was not recorded in our series.

Contouring of patients' lesions following expert consensus, both operated and non operated lesions, is essential to treat patients correctly. Several articles with recommendations for contouring metastatic spinal lesions can be found in the literature [26,37–39].

Especially when the treatment is performed in a single session, the time patients must spend on it is obviously reduced. This is very important for patients with palliative care. Better results have been reported in patients treated with a single fraction in terms of LC, as in the study by Ehret et al. with a 1-year LC rate of 85%, which is in line with the patients treated by Hashmi et al., where better LC rates were reported for single-fraction treatments compared to multi-session irradiations. Since most published series only report 1-year LC rates due to the poor overall survival of the study cohorts, the respective median follow-ups are around 1 year. Therefore, not much data are known about LC beyond that period after SBRT treatment. In this case, many patients were still alive after two years, with 73% LC at that time. After three

years, the LC rate was 73%. Thus, despite the limited data available and the small sample size, SBRT can achieve satisfactory local control rates at 2 and 3 years [40].

We must acknowledge certain limitations in our study, such as that it is a retrospective, single-institutional study with a small number of patients. We did not use the Brief Pain Inventory (BPI), which quickly assesses pain severity and its impact on functioning. The use of the BPI by nursing staff is increasingly recommended.

It is very important to offer more radical and effective treatments for disease and symptom control early on since patients' QoL is crucial until the end of their lives and since many patients with vertebral metastases are long survivors.

Physicians and nursing staff should be trained in pain assessment, at least with the VAS, before and after treatments (at each follow-up visit) to determine the efficacy of treatments.

In our opinion, it is also important to record the reduction of analgesic consumption, as it influences the quality of life of patients and the cost-effectiveness of health care.

In our series, except for grade 3 radiodermatitis, there were no major toxicities. Toxicities of SBRT could be myelopathy (0.4%) and CVF (11–39%). Myelitis has not appeared in our series because the fractionations used were safe, are recommended in the literature (1 to 5 fractions), and all of them were dosed higher than 6 Gy. We could explain the absence of FVC by the short follow-up period in most of our patients.

5. Conclusions

The use of SBRT for treating spine metastases with the CyberKnife® system is both feasible and safe. Notably, patients do not exhibit progression on imaging within the treatment field, and side effects are minimal. Additionally, a significant number of patients experience pain relief after treatment. We recommend early treatment for patients experiencing pain during procedures in the clinic.

References

1. Pennington, Z.; Ahmed, A.K.; Molina, C.A.; Ehresman, J.; Laufer, I.; Sciubba, D.M. Minimally invasive versus conventional spine surgery for vertebral metastases: A systematic review of the evidence. *Ann. Transl. Med.* 2018, 6, 103.
2. Yeung, W.M.E. Stereotactic body radiotherapy as a primary treatment for spinal metastasis: A single institution experience. *Ann. Palliat. Med.* 2020, 9, 4467–4477.
3. Li, S.; Peng, Y.; Weinhandl, E.D. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin. Epidemiol.* 2012, 4, 87–93.
4. Boussios, S.; Cooke, D.; Hayward, C.; Kanellos, F.S.; Tsiouris, A.K.; Chatziantoniou, A.A.; Zakynthinakis-Kyriakou, N.; Karathanasi, A. Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer Res.* 2018, 38, 4987–4997.
5. Schulman, K.L.; Kohles, J. Economic burden of metastatic bone disease in the U. S. *Cancer* 2007, 109, 2334–2342.
6. Spratt, D.E.; Beeler, W.H.; de Moraes, F.Y.; Rhynes, L.D.; Gemmete, J.J.; Chaudhary, N.; Shultz, D.B.; Smith, S.R.; Berlin, A.; Dahele, M.; et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: An International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol.* 2017, 18, e720–e730.
7. Bach, F.; Larsen, B.H.; Rohde, K.; Børgesen, S.E.; Gjerris, F.; Bøge-Rasmussen, T.; Agerlin, N.; Rasmusson, B.; Stjernholm, P.; Sørensen, P.S.; et al. Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations, and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir.* 1990, 107, 37–43.
8. Perrin, R.G.; Livingston, K.E.; Aarabi, B. Intradural extramedullary spinal metastasis. A report of 10 cases. *J. Neurosurg.* 1982, 56, 835–837.
9. Bollen, L.; Jacobs, W.C.H.; Van der Linden, Y.M.; Van der Hel, O.; Taal, W.; Dijkstra, P.D.S. A systematic review of prognostic factors predicting survival in patients with spinal bone metastases. *Eur. Spine J.* 2018, 27, 799–805.
10. Hartsell, W.F.; Scott, C.B.; Bruner, D.W.; Scarantino, C.W.; Ivker, R.A.; Roach, M., 3rd; Suh, J.H.; Demas, W.F.; Movsas, B.; Petersen, I.A.; et al. Randomized trial

of short versus long course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005, 97, 798–804.

11. Sze, W.M.; Shelley, M.; Held, I.; Mason, M. Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy—A systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, 2002, CD004721.

12. Yamada, Y.; Bilsky, M.H.; Lovelock, D.M.; Venkatraman, E.S.; Toner, S.; Johnson, J.; Zatzky, J.; Zelefsky, M.J.; Fuks, Z. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008, 71, 484–490.

13. Gerszten, P.C.; Burton, S.A.; Ozhasoglu, C.; Welch, W.C. Radiosurgery for spinal metastases: Clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007, 32, 193–199.

14. Nguyen, Q.N.; Shiu, A.S.; Rhines, L.D.; Wang, H.; Allen, P.K.; Wang, X.S.; Chang, E.L. Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010, 76, 1185–1192.

15. Wang, X.S.; Rhines, L.D.; Shiu, A.S.; Yang, J.N.; Selek, U.; Gning, I.; Liu, P.; Allen, P.K.; Azeem, S.S.; Brown, P.D.; et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: A phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13, 395–402.

16. Moussazadeh, N.; Lis, E.; Katsoulakis, E.; Kahn, S.; Svoboda, M.; DiStefano, N.M.; McLaughlin, L.; Bilsky, M.H.; Yamada, Y.; Laufer, I. Five-Year Outcomes of High-Dose Single-Fraction Spinal Stereotactic Radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015, 93, 361–367.

17. Hall, W.A.; Stapleford, L.J.; Hadjipanayis, C.G.; Curran, W.J.; Crocker, I.; Shu, H.K. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastatic disease: An evidence-based review. *Int. J. Surg. Oncol.* 2011, 2011, 979214.

18. Kowalchuk, R.O.; Waters, M.R.; Richardson, K.M.; Spencer, K.; Lerner, J.M.; Sheehan, J.P.; McAllister, W.H.; Kersh, C.R. A comparison of stereotactic body radiation therapy for metastases to the sacral spine and treatment of the thoracolumbar spine. *J. Radiosurg. SBRT* 2020, 7, 95–103.

19. Díaz Silvera, C.M.; Azinovic, I.; Bolle, S.L.E.; Pérez Cobos, M.; Matute, R. Role of radiotherapy in the management of spine metastases. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* 2023, 67, S542–S551.
20. Tseng, C.L.; Eppinga, W.; Charest-Morin, R.; Soliman, H.; Myrehaug, S.; Maralani, P.J.; Campbell, M.; Lee, Y.K.; Fisher, C.; Fehlings, M.G.; et al. Spine Stereotactic Body Radiotherapy: Indications, Outcomes, and Points of Caution. *Global Spine J.* 2017, 7, 179–197.
21. Gales, L.; Mitrea, D.; Chivu, B.; Radu, A.; Bocai, S.; Stoica, R.; Dicianu, A.; Mitrica, R.; Trifanescu, O.; Anghel, R.; et al. Risk of Myelopathy Following Second Local Treatment after Initial Irradiation of Spine Metastasis. *Diagnostics* 2023, 13, 175.
22. Garg, A.K.; Shiu, A.S.; Yang, J.; Wang, X.S.; Allen, P.; Brown, B.W.; Grossman, P.; Frija, E.K.; McAleer, M.F.; Azeem, S.; et al. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer* 2012, 118, 5069–5077.
23. Ryu, S.; Pugh, S.L.; Gerszten, P.C.; Yin, F.F.; Timmerman, R.D.; Hitchcock, Y.J.; Movsas, B.; Kanner, A.A.; Berk, L.B.; Followill, D.S.; et al. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1–3) spine metastases: Phase 2 results. *Pract. Radiat. Oncol.* 2014, 4, 76–81.
24. Ito, K.; Taguchi, K.; Nakajima, Y.; Ogawa, H.; Sugita, S.; Murofushi, K.N. Incidence and Prognostic Factors of Painful Vertebral Compression Fracture Caused by Spine Stereotactic Body Radiotherapy. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 3853.
25. Sahgal, A.; Myrehaug, S.D.; Siva, S.; Masucci, L.; Foote, M.C.; Brundage, M.; Butler, J.; Chow, E.; Fehlings, M.; Gabos, Z.; et al. CCTG SC.24/TROG 17.06, A randomized phase II/III study comparing 24Gy in 2 stereotactic body radiotherapy (SBRT) fractions versus 20 Gy in 5 conventional palliative radiotherapy (CRT) fractions for patients with painful spinal metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020, 108, 1397–1398.
26. Cox, B.W.; Spratt, D.E.; Lovelock, M.; Bilsky, M.H.; Lis, E.; Ryu, S.; Sheehan, J.; Gerszten, P.C.; Chang, E.; Gibbs, I.; et al. International Spine Radiosurgery

Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012, 83, e597–e605.

27. Zeng, K.L.; Myrehaug, S.; Soliman, H.; Husain, Z.A.; Tseng, C.L.; Detsky, J.; Ruschin, M.; Atenafu, E.G.; Witiw, C.D.; Larouche, J.; et al. Mature Local Control and Reirradiation Rates Comparing Spine Stereotactic Body Radiation Therapy with Conventional Palliative External Beam Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2022, 114, 293–300.

28. Patel, P.P.; Esposito, E.P.; Zhu, J.; Chen, X.; Khan, M.; Kleinberg, L.; Lubelski, D.; Theodore, N.; Lo, S.L.; Hun Lee, S.; et al. Antiresorptive Medications Prior to Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastasis are Associated with Reduced Incidence of Vertebral Body Compression Fracture. *Glob. Spine J.* 2023, 7, 21925682231156394.

29. Sprave, T.; Verma, V.; Förster, R.; Schlampp, I.; Bruckner, T.; Bostel, T.; Welte, S.E.; Tonndorf-Martini, E.; Nicolay, N.H.; Debus, J.; et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2018, 128, 274–282.

30. Ryu, S.; Deshmukh, S.; Timmerman, R.D.; Movsas, B.; Gerszten, P.; Yin, F.F.; Dicker, A.; Abraham, C.D.; Zhong, J.; Shiao, S.L.; et al. Stereotactic Radiosurgery vs Conventional Radiotherapy for Localized Vertebral Metastases of the Spine: Phase 3 Results of NRG Oncology/RTOG 0631 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023, 9, 800–807.

31. Sahgal, A.; Myrehaug, S.D.; Siva, S.; Masucci, G.L.; Maralani, P.J.; Brundage, M.; Butler, J.; Chow, E.; Fehlings, M.G.; Foote, M.; et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: An open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2021, 22, 1023–1033.

32. Singh, R.; Lehrer, E.J.; Dahshan, B.; Palmer, J.D.; Sahgal, A.; Gerszten, P.C.; Gerszten, P.C.; Trifiletti, D.M. Single fraction radiosurgery, fractionated radiosurgery, and conventional radiotherapy for spinal oligometastasis (SAFFRON): A systematic review and meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 2020, 146, 76–89.

33. Dunne, E.M.; Liu, M.C.; Lo, S.S.; Sahgal, A. The Changing Landscape for the Treatment of Painful Spinal Metastases: Is Stereotactic Body Radiation Therapy the New Standard of Care? *Clin. Oncol.* 2022, 34, 325–331.
34. Murtaza, H.; Sullivan, C.W. Classifications in Brief: The Spinal Instability Neoplastic Score. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2019, 477, 2798–2803.
35. Laufer, I.; Rubin, D.G.; Lis, E.; Cox, B.W.; Stubblefield, M.D.; Yamada, Y.; Bilsky, M.H. The NOMS framework: Approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 2013, 18, 744–751.
36. Di Perna, G.; Cofano, F.; Mantovani, C.; Badellino, S.; Marengo, N.; Ajello, M.; Comite, L.M.; Palmieri, G.; Tartara, F.; Zenga, F.; et al. Separation surgery for metastatic epidural spinal cord compression: A qualitative review. *J. Bone. Oncol.* 2020, 25, 100320.
37. Redmond, K.J.; Lo, S.S.; Soltys, S.G.; Yamada, Y.; Barani, I.J.; Brown, P.D.; Chang, E.L.; Gerszten, P.C.; Chao, S.T.; Amdur, R.J.; et al. Consensus guidelines for postoperative stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: Results of an international survey. *J. Neurosurg. Spine* 2017, 26, 299–306.
38. Dunne, E.M.; Sahgal, A.; Lo, S.S.; Bergman, A.; Kosztyla, R.; Dea, N.; Chang, E.L.; Chang, U.K.; Chao, S.T.; Faruqi, S.; et al. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother. Oncol.* 2020, 145, 21–29.
39. Ryu, S.; Yoon, H.; Stessin, A.; Gutman, F.; Rosiello, A.; Davis, R. Contemporary treatment with radiosurgery for spine metastasis and spinal cord compression in 2015. *Radiat. Oncol. J.* 2015, 33, 1–11.
40. Ehret, F.; Mose, L.; Kufeld, M.; Fürweger, C.; Windisch, P.; Haidenberger, A.; Schichor, C.; Tonn, J.C.; Muacevic, A. Image-Guided Robotic Radiosurgery for the Treatment of Same Site Spinal Metastasis Recurrences. *Front. Oncol.* 2021, 11, 642314.

