



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Radioterapia estereotáctica en lesiones óseas. Factor tiempo como predictor de supervivencia

Héctor Pérez Montero



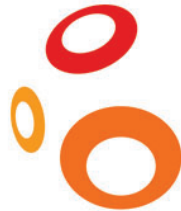
Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



ICO

Institut Català d'Oncologia

RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA EN LESIONES ÓSEAS. FACTOR TIEMPO COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA

Memoria de tesis doctoral presentada por Héctor Pérez Montero para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona

Dirigida y tutorizada por Dr. Arturo Navarro Martín

Médico Adjunto. Coordinador Transversal de Oncología Radioterápica en tumores torácicos. Institut Català d'Oncologia
Profesor Asociado. Universidad de Barcelona

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Abril de 2023

IV. AGRADECIMIENTOS

A mi director, tutor y amigo el Dr. Arturo Navarro, por su dedicación, paciencia y empuje para el desarrollo de este trabajo

Al servicio de Oncología Radioterápica y en especial a Alicia Lozano por el enorme mérito de implementar esta técnica así como por sus enseñanzas

También a los servicios del Hospital 12 de Octubre e ICO Badalona por su formación y su acogida

Al servicio de Física Médica y Protección Radiológica por la enorme paciencia cuando pedía rebajar la dosimetría 1 cGy en el PRV médula, pero fundamentalmente por la enorme profesionalidad y por la colaboración en este documento

A mis dos unidades funcionales, UCO y UFM, dos unidades muy diferentes que me han motivado a dar lo mejor de mí para intentar estar a la altura de sus integrantes

A los pacientes

A Elena, Mario, Marta y Aray

A Arantxa Mera por su labor encubierta de tutora, directora y revisora durante este periodo de tesis, y por hacer mi vida mejor el resto del tiempo

V. FINANCIACIÓN

No se han recibido fondos, subvenciones, becas o financiación de otra índole durante el desarrollo de esta tesis doctoral.

VI. ÍNDICE

<u>I. AUTORIZACIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS</u>	pág.2
<u>II. DECLARACIÓN DE LA ORIGINALIDAD Y BUENAS PRÁCTICAS</u>	pág.3
<u>III. DECLARACIÓN DE AUTORÍA</u>	pág.4
<u>IV. AGRADECIMIENTOS</u>	pág.5
<u>V. FINANCIACIÓN</u>	pág.6
<u>VI. ÍNDICE</u>	pág.7
<u>VII. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS</u>	pág.9
<u>VIII. RESUMEN DE LA TESIS</u>	pág.11
<u>IX. INTRODUCCIÓN</u>	pág.14
1. Metástasis óseas	pág.14
1.1. <u>Concepto, epidemiología y relevancia</u>	pág.14
1.2. <u>Cáncer de mama y metástasis óseas</u>	pág.15
1.3. <u>Tipos de metástasis óseas</u>	pág.17
1.4. <u>Manifestaciones clínicas y complicaciones</u>	pág.18
1.5. <u>Diagnóstico</u>	pág.20
1.6. <u>Tratamiento</u>	pág.21
2. Radioterapia paliativa en metástasis óseas	pág.23
3. Radioterapia radical de las metástasis óseas	pág.25
3.1. <u>El estado oligometastásico</u>	pág.25
3.2. <u>Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT)</u>	pág.26
3.2.1. Bases técnicas de la SBRT.....	pág.26
3.2.2. Bases biológicas de la SBRT.....	pág.27

3.2.3.	Bases clínicas de la SBRT.....	pág.27
3.3.	<u>SBRT en el tratamiento de las metástasis óseas</u>	pág.29
3.3.1.	Bases y beneficio respecto a RT convencional.....	pág.29
3.3.2.	Toxicidad.....	pág.33
3.3.3.	Indicaciones.....	pág.37
3.3.4.	Procedimiento.....	pág.38
3.3.5.	Dosis y fraccionamiento.....	pág.41
3.3.6.	Seguimiento.....	pág.44
4.	Factor tiempo: secuencia entre SBRT ósea y tratamiento sistémico	pág.44
X.	<u>HIPÓTESIS</u>	pág.49
XI.	<u>OBJETIVOS</u>	pág.50
XII.	<u>MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS</u>	pág.51
1.	Primer artículo	pág.51
2.	Segundo artículo	pág.65
XIII.	<u>DISCUSIÓN</u>	pág.78
1.	Fundamentos de esta investigación	pág.78
2.	O. Principal: Factor-tiempo. Secuencia SBRT - tratamiento sistémico	pág.79
3.	O. Secundario: Esquema de SBRT	pág.85
4.	Limitaciones y fortalezas	pág.87
5.	Perspectivas futuras	pág.89
6.	Beneficios de la investigación y sus resultados	pág.91
XIV.	<u>CONCLUSIONES</u>	pág.93
XV.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	pág.94

VII. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones

Esta tesis doctoral consta de dos artículos. En el primero de ellos, se ha analizado la relevancia del factor-tiempo en el tratamiento SBRT de metástasis vertebrales secundarias a múltiples tumores primarios. Posteriormente en el segundo artículo, hemos evaluado el impacto de este mismo factor en una población más homogénea que incluía metástasis óseas secundarias exclusivamente a cáncer de mama tratadas mediante SBRT (vertebral y no vertebral).

- **Pérez-Montero H**, Godino Ó, Lozano A, Asiáin L, Martínez I, Sánchez JJ, de Blas R, Fernández E, Stefanovic M, García N, Martínez J, Guedea F, Navarro-Martin A. Long-term outcomes of spinal SBRT. Is it important to select the treatment time? *Clin Transl Oncol*. 2022 Feb;24(2):276-287.

Factor de impacto (2021) 3.34

Cuartil 2 Oncología (Scimago Journal Rank)

- **Pérez-Montero H**, Lozano A, de Blas R, Sánchez JJ, Martínez E, Laplana M, Gil-Gil M, Garcia-Tejedor A, Pernas S, Falo C, Godino Ó, Pla MJ, Guedea F, Navarro-Martin A. Ten-year experience of bone SBRT in breast cancer: analysis of predictive factors of effectiveness. *Clin Transl Oncol*. 2023 Jan 16.

Factor de impacto (2021) 3.34

Cuartil 2 Oncología (Scimago Journal Rank)

Durante el periodo de elaboración de esta tesis doctoral (2021-2023), el doctorando también ha participado en la elaboración de los siguientes artículos centrados en metástasis óseas y/o tratamiento SBRT. Dichos estudios no forman parte de la tesis, pero han sido referenciados a lo largo de este documento:

- Lopez F, Cacicedo J, Couñago F, García R, Leaman-Alcibar O, Navarro-Martin A, **Pérez-Montero H**, Conde-Moreno A. SEOR SBRT-SG stereotactic body radiation therapy consensus guidelines for non-spine bone metastasis. Clin Transl Oncol. 2022 Feb;24(2):215-226.

Factor de impacto (2021) 3.34

Cuartil 2 Oncología (Scimago Journal Rank)

- Godino O, Visus I, Garreta I, Lopez-Obarrio L, González-Cañas L, Sanchez JJ, Marin M, Montero A, **Pérez-Montero H**, Asiáin L, Navarro-Martin A. Spinal cord compression of neoplastic origin: surgical experience using a common clinical language. Clin Transl Oncol. 2022 Oct;24(10):1932-1939.

Factor de impacto (2021) 3.34

Cuartil 2 Oncología (Scimago Journal Rank)

- Stefanovic M, Calvet G, **Pérez-Montero H**, Esteve A, Bujalance MV, Navarro-Martín A, Fernández MDA, Ferrer F, Marín S, Lozano A, Núñez M, Macia M, Lucas A, Guedea F. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of cancer patients with oligometastatic disease: a real world study. Clin Transl Oncol. 2023 Jan;25(1):199-206.

Factor de impacto (2021) 3.34

Cuartil 2 Oncología (Scimago Journal Rank)

VIII. RESUMEN DE LA TESIS

Radioterapia estereotáctica en lesiones óseas. Factor tiempo como predictor de supervivencia

Introducción:

En los últimos años se ha producido una mejora en el pronóstico de los pacientes metastásicos gracias a los avances en terapias oncológicas. Debido a ello, el abordaje radical de las metástasis ha ido ganando importancia en esta población.

La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT por sus siglas en inglés) es una técnica de alta precisión que permite administrar una dosis elevada de radiación en un número limitado de sesiones. Esta terapia ha presentado utilidad en el abordaje de metástasis óseas proporcionando un excelente control local con un bajo perfil de toxicidad. Sin embargo, ciertos aspectos de la SBRT ósea no están bien establecidos, entre ellos el mejor momento para llevarla a cabo y la secuencialidad idónea con el tratamiento sistémico.

Hipótesis:

La hipótesis de este proyecto es que el momento temporal en el que se realiza la SBRT ósea con respecto al tratamiento sistémico tiene un impacto clínico en estos pacientes.

Objetivos:

El objetivo principal de esta tesis es demostrar en pacientes tratados mediante SBRT ósea, una asociación relevante entre las variables de supervivencia, y el factor-tiempo con respecto a tratamiento sistémico, y de esta manera poder explorar el momento temporal así como la secuencia entre tratamientos más idóneos.

Por otro lado, los objetivos secundarios son:

- Evaluar y analizar nuestros resultados según los esquemas de fraccionamiento que hemos utilizado, y compararlos con la evidencia científica publicada para identificar posibles cambios y puntos de mejora.
- Análisis de datos propios en cuanto a supervivencia, control analgésico, toxicidad y aspectos técnicos.

Para la evaluación de estos objetivos se han seleccionado 2 subpoblaciones de interés: metástasis vertebrales secundarias a cualquier tumor primario, y metástasis óseas (vertebrales y no vertebrales) secundarias exclusivamente a cáncer de mama.

Metodología:

Se ha realizado un estudio retrospectivo de investigación epidemiológica observacional en una cohorte de largo seguimiento. Se han recopilado los datos de casos tratados mediante SBRT ósea en nuestro centro desde el año 2012.

Hemos evaluado nuestras dos poblaciones diana y se ha realizado un cálculo de supervivencia y toxicidad, así como análisis uni y multivariantes con especial atención a las variables temporales y relacionadas con el tratamiento sistémico.

Principales resultados:

Tras alcanzar un seguimiento maduro, hemos analizado nuestros resultados en cuanto a supervivencia y toxicidad en las dos poblaciones.

Se han observado cifras de control local (CL), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y toxicidad comparables a la literatura existente. No obstante, analizando estos datos, hemos determinado que un incremento de dosis en los fraccionamientos de SBRT podría contribuir a incrementar nuestros resultados de CL.

Los análisis multivariantes llevados a cabo en las dos poblaciones determinaron que realizar el tratamiento SBRT de forma diferida para priorizar el tratamiento sistémico ofrecía un beneficio en CL.

Además de este factor, los análisis realizados también identificaron otras variables con influencia significativa en SG, SLP y CL.

Conclusiones:

Nuestra experiencia constata la seguridad y utilidad de la SBRT para el tratamiento de las metástasis óseas. Los datos de este trabajo apoyan el uso clínico de esta técnica en pacientes seleccionados. Asimismo, la intensificación de dosis y priorizar un tratamiento sistémico para plantear en los buenos respondedores un tratamiento radical local como la SBRT a nivel óseo, ofrece una mejora en la evolución oncológica de estos pacientes.

IX. INTRODUCCIÓN

1. Metástasis óseas

1.1. Concepto, epidemiología y relevancia

La metástasis ósea es una entidad oncológica que se desarrolla al producirse una migración de uno o más focos tumorales hacia el tejido óseo, procedentes de una neoplasia primaria no contigua. Las principales vías de esta diseminación tumoral hacia el esqueleto son la vía hematógena y la vía linfática [1,2]. Se trata del tumor óseo maligno más frecuente ya que es una expresión común de recaída a distancia procedente de muchos tipos de neoplasias sólidas, siendo después del pulmón y el hígado la tercera localización diana más afectada por metástasis. Se estima que aproximadamente un 30-40% de los pacientes oncológicos la sufrirán en alguna etapa de su enfermedad y además representa la causa más importante de morbilidad oncológica [3–6]. En cuanto a localizaciones diana, las metástasis óseas asientan fundamentalmente en esqueleto axial o periférico proximal y la columna vertebral es el área de mayor incidencia de siembra ya que en torno a un 60-70% se producirán en esta localización [5,7].

Debido a la alta prevalencia de las metástasis óseas, a los continuos avances en terapias sistémicas que han prolongado la supervivencia de los pacientes con enfermedad diseminada [8–10] y al hecho de que la enfermedad ósea metastásica contribuye al deterioro de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes oncológicos [6,11], las metástasis óseas representan una carga sanitaria significativa tanto para el paciente y sus cuidadores como para el propio sistema sanitario [1,6,11,12]. Estos pacientes no solo requieren más cuidados ambulatorios, sino que presentan ingresos hospitalarios más prolongados [1]. Además, esta sobrecarga se

espera que aumente en los próximos años ante el envejecimiento de la población general y este incremento de la esperanza de vida de los pacientes oncológicos [9,10].

Por otro lado, los adelantos técnicos en cuanto a técnicas de imagen y otras pruebas diagnósticas, así como su generalización en los distintos sistemas de salud ha contribuido a un incremento en la detección precoz de esta entidad [13] lo cual no solo contribuye al aumento en su diagnóstico sino que ofrece una oportunidad para realizar un abordaje temprano que permita disminuir su impacto clínico y asistencial.

Por todo ello, las metástasis óseas se perfilan como uno de los problemas oncológicos más emergentes tanto a nivel clínico como administrativo a lo largo de las próximas décadas.

1.2. Cáncer de mama y metástasis óseas

La mayoría de la afectación metastásica ósea procede de tumores sólidos de mama, pulmón y próstata (aproximadamente un 70%), y un alto porcentaje de los pacientes diagnosticados de estas neoplasias desarrollarán esta complicación durante el curso de su enfermedad [2,14].

El caso de cáncer de mama es especialmente relevante debido a varios aspectos. Destaca entre ellos su importancia demográfica ya que se trata de la neoplasia en mujeres que presenta mayor incidencia y mortalidad en España (Fig. 1) [15,16].

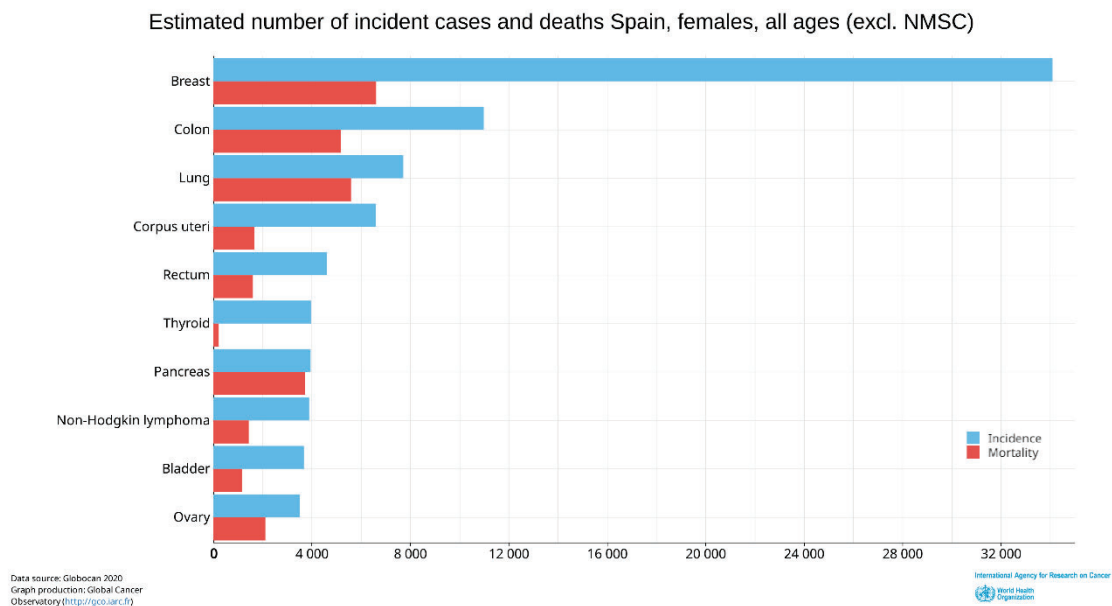


Fig. 1. Incidencia y mortalidad estimadas por cáncer en mujeres españolas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) [15]

En cuanto a la afectación metastásica ósea, se estima que en torno a un 15-22% de todos los pacientes con cáncer de mama desarrollarán esta complicación durante su proceso oncológico y en el subgrupo con Ca de mama estadio IV esta cifra se incrementa hasta un 50-70% [12,17–21]. Además se ha descrito una incidencia de esta complicación aún mayor en estudios post mortem en los que se evaluaba a nivel de hueso la presencia de algún tipo de infiltración metastásica microscópica o macroscópica [22].

Por otro lado, el abordaje del cáncer de mama con metástasis óseas supone un reto terapéutico debido a que se trata de una entidad con relativo buen pronóstico, donde se puede plantear la posibilidad de realizar un tratamiento con impacto a largo plazo no solo en la sintomatología sino también en supervivencia [23–30].

Asimismo, las metástasis óseas son especialmente relevantes en esta población, dada la alta incidencia del cáncer de mama en pacientes añosas, y el efecto pernicioso sobre el propio hueso que pueden ocasionar los tratamientos oncológicos en esta neoplasia [12,19,31–33].

1.3. Tipos de metástasis óseas

El hueso sano es un órgano que experimenta una remodelación constante, manteniendo un equilibrio dinámico entre la actividad osteoclástica u osteolítica (resorción), y osteoblástica (formadora de hueso). El mecanismo fisiopatológico exacto de las metástasis óseas no está claramente definido, pero dependiendo del componente que predomine en su desarrollo pueden diferenciarse varios subtipos que tienen un aspecto radiológico característico. Esta distinción es relevante debido a las implicaciones que conlleva a la hora de determinar aspectos como el origen de la lesión o el riesgo de fractura (Fig. 2) [2,14,34–36]:

- **Osteolíticas**
Son lesiones que producen destrucción ósea y son las que tienen mayor riesgo de hipercalcemia e inestabilidad. Proceden fundamentalmente de cáncer de mama, renal, pulmón no célula pequeña, tiroides, mieloma y linfoma no Hodgkin.
- **Osteoblásticas**
Se trata de lesiones que desencadenan la formación de tejido óseo. Son más características del carcinoma microcítico de pulmón, próstata y linfoma de Hodgkin.
- **Mixtas**
Estas metástasis óseas presentan características compartidas de ambos subtipos. Por lo general se asocian a cáncer de mama, gastrointestinal, así como carcinomas epidermoides.

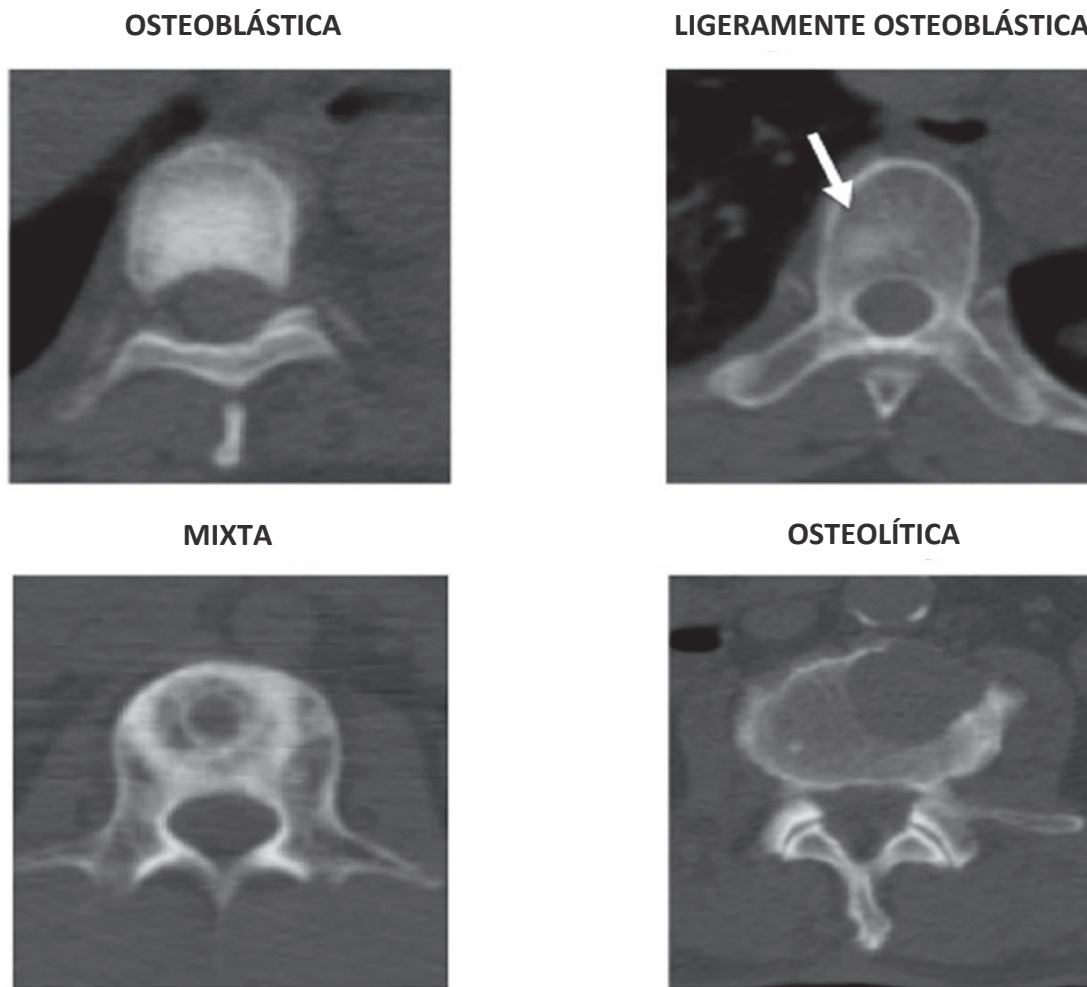


Fig. 2. Ejemplos característicos de los tipos de metástasis óseas visualizadas en TC. La flecha indica un área levemente osteoblástica en el cuerpo vertebral [36].

TC = tomografía computarizada

1.4. Manifestaciones clínicas y complicaciones

Como se ha comentado previamente las metástasis óseas pueden ocasionar una serie de repercusiones clínicas y complicaciones sobre los pacientes que conlleven un deterioro en su calidad de vida [1,6,11,12]. Las más relevantes son:

- Dolor

Es el síntoma predominante que asocian las metástasis óseas. Generalmente está motivado por la presión o invasión de periostio o por afectación directa del hueso. Este dolor suele estar situado en la localización afecta de características mecánicas, y puede llegar a ser progresivo hasta ser resistente a la analgesia convencional [35].

Si está presente, es importante evaluar y tratar el posible componente neuropático o radicular causado por infiltración o compresión nerviosa. Éste se caracteriza por una irradiación dolorosa por el trayecto de un nervio y suele ser descrito por el paciente de una forma característica relatándolo como una descarga eléctrica o llamarada. Por lo general este componente otorga un control analgésico más complicado [1,3,4,35].

La valoración del dolor causado por metástasis óseas es compleja debido a que puede no estar correlacionado totalmente con la localización, número de lesiones o con el tumor primario. Además, es fundamental diferenciarlo del causado como toxicidad de los propios tratamientos oncológicos administrados [37–39].

- Fracturas

Se trata de la ruptura parcial o completa de la continuidad del tejido óseo. Las metástasis óseas pueden ocasionar fracturas patológicas en la localización esquelética donde asientan siendo más frecuentes en huesos largos, fundamentalmente si están sometidos a carga, donde hasta un 10% de las metástasis óseas pueden desarrollarlas. Se trata de una complicación grave e invalidante que puede requerir una estabilización quirúrgica que comprometa la evolución oncológica del paciente. Para evaluar su riesgo potencial existen escalas predictivas [1,12,19,35,40].

- Deterioro neurológico

Es el daño causado por la afectación de estructuras neurales centrales o periféricas. Puede ocasionar deterioro motor, sensitivo o autonómico [41]. El paradigma de esta complicación es la compresión medular, entidad que

requiere un abordaje terapéutico precoz ya que está considerada la principal urgencia oncológica [42].

- **Hipercalcemia**

Se trata de un aumento de la concentración sérica de calcio y es más frecuente en metástasis osteolíticas. Presenta un espectro clínico y gravedad muy amplios según la velocidad de instauración y los niveles alcanzados, pudiendo llegar incluso a requerir ingreso hospitalario. La clínica más común puede incluir estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hiporexia y poliuria [43,44]. Su manejo debe ir encaminado a la reducción de los niveles de calcio en sangre y al tratamiento dirigido de la causa. Por otro lado, la hipercalcemia tumoral secundaria a metástasis óseas debe ser diferenciada de la causada por los síndromes paraneoplásicos [35,45,46].

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de las metástasis óseas es un proceso fundamental debido a las implicaciones pronósticas que tiene su detección precoz en los pacientes oncológicos [47,48]. Este procedimiento tendrá diferencias en función de la presencia de una neoplasia primaria conocida o no.

En el caso de pacientes sin neoplasia conocida o en seguimiento tras un proceso oncológico previo en remisión, cobra importancia la sospecha diagnóstica. La aparición de clínica compatible, fundamentalmente dolor, es el principal aspecto que puede hacer orientar a una diseminación metastásica hacia el hueso que sea subsidiaria de una prueba de imagen dirigida. Otros parámetros que apuntan a esta entidad son la elevación de marcadores tumorales o de la calcemia en un control analítico [17,49–51].

En pacientes con una neoplasia conocida, en el momento del diagnóstico tumoral inicial, en función del tumor primario, su agresividad y pronóstico estimado se realizará

de entrada un estudio de estadificación que podrá incluir pruebas de imagen y parámetros analíticos. No obstante, la clínica también debe ser tenida en consideración durante todo el proceso oncológico del paciente y ante una sospecha está indicada la realización de pruebas dirigidas [17,51,52].

En ambos casos, el estudio mediante técnicas de imagen podrá ser realizado mediante radiografía simple, tomografía computarizada (TC), gammagrafía ósea, resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET). Estos estudios no solo detectaran las lesiones sino también sus posibles complicaciones [17,52]. Si tras la detección de una imagen compatible con metástasis ósea existen dudas sobre su procedencia, debido a sus características en la prueba de imagen o a un intervalo prolongado libre de enfermedad tumoral, será necesaria la obtención de una muestra histológica para su confirmación [17,49,50].

Por otro lado, las técnicas de imagen comentadas (fundamentalmente TC y RM) también tendrán un papel a la hora de planificar un posible tratamiento con radioterapia (RT). Este aspecto será analizado en el apartado correspondiente.

1.6. Tratamiento

El tratamiento de las lesiones metastásicas óseas es el paradigma del abordaje multidisciplinar ya que comprende varias terapias muy diferenciadas. Es crucial una correcta elección y coordinación entre ellas para aportar el mayor beneficio al paciente.

- Tratamientos conservadores.

Su principal objetivo es el alivio de síntomas y la prevención de complicaciones.

El dolor será tratado mediante la administración de analgésicos siguiendo la escalera terapéutica propuesta por la organización mundial de la salud (OMS).

Este tratamiento incluye asimismo el uso de coadyuvantes como corticoides y

antiepilépticos, así como técnicas mínimamente invasivas (bloqueo o radiofrecuencia nerviosa) y otras medidas con objetivo estabilizador del hueso como ortesis o inmovilizadores [17,35,53,54].

- Tratamiento sistémico oncológico.

Se trata de terapias con efecto a nivel global cuyo principal objetivo es mejorar el pronóstico oncológico. No obstante, su impacto en cuanto a reducción o remisión de las metástasis óseas también puede tener un efecto paliativo en la sintomatología del paciente. Es dirigido e individualizado según el subtipo de tumor primario y estadio oncológico e incluye terapias con mecanismos de acción diversos como quimioterapia, hormonoterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia y radiofármacos [20,32,33,55–59].

Otro tipo de tratamiento sistémico utilizado en el manejo de las metástasis óseas son agentes modificadores del hueso, como los bifosfonatos y el denosumab, cuyo mecanismo de acción consiste en una inhibición de la resorción ósea mediante la desactivación osteoclástica. Estos fármacos son usados en pacientes con metástasis óseas para reducir y retrasar la aparición de eventos relacionados con el hueso (fractura, hipercalcemia, necesidad de tratamiento radioterápico o cirugía) [60–64].

- Cirugía

El tratamiento quirúrgico de la metástasis ósea dependerá de la indicación y objetivo del mismo. La tasa de complicaciones es proporcional a la agresividad de la intervención por lo que se debe balancear el riesgo/beneficio de forma individualizada. Por lo general no se logra una resección completa de la metástasis por lo que deberá ir seguido de RT para consolidar la intervención y evitar la progresión tumoral, reaparición de síntomas o complicaciones.

La intervención quirúrgica en las metástasis óseas tendrá varios efectos [51,65–69]:

- Estabilizador: con intención de prevenir o tratar fracturas (instrumentación, enclavados, prótesis, o procedimientos percutáneos como osteoplastia)

- Prevención/tratamiento del deterioro neurológico: se realiza en pacientes con metástasis vertebrales para liberar el cordón medular y prevenir o tratar la compresión medular (laminectomía, cirugía de separación)
- Oncológico: resección parcial o total de la lesión tumoral; puede tener implicaciones pronósticas y se realiza en casos con buena supervivencia esperada (corpectomía, resección en bloque)
- Analgésico: la cirugía confiere un efecto antiálgico en la mayoría de casos debido a la corrección de una inestabilidad ósea o a la reducción de masa tumoral que pueda estar comprometiendo estructuras.
- Diagnóstico: la posible obtención de material histológico durante la intervención permite la determinación del tipo de tumor primario y sus características. Se trata de una de las principales ventajas respecto a otras maniobras terapéuticas en el caso de pacientes que se encuentren en proceso diagnóstico.

- Radioterapia

Es una técnica que utiliza radiaciones ionizantes sobre una lesión tumoral. Se trata de un procedimiento no invasivo y ambulatorio, y al igual que la cirugía también puede ser administrada con diferente finalidad. En función de las características de la lesión y el pronóstico del paciente, el tratamiento radioterápico puede tener intención radical o de paliación de síntomas [3,5,70] Estos tratamientos serán desarrollados en los siguientes apartados.

2. Radioterapia paliativa en metástasis óseas

La principal indicación de la RT en metástasis óseas, así como la más extendida es el tratamiento paliativo para aliviar su sintomatología (dolor, compresión de estructuras) o prevenir sus complicaciones (fractura, compresión medular). En la actualidad, la RT

paliativa ósea se trata de un recurso bien establecido y generalizado en los diferentes sistemas sanitarios [3,71].

Las metástasis óseas tratadas con intención sintomática generalmente son abordadas mediante RT convencional, alcanzando un efecto analgésico entre un 50-70% de los casos y una recuperación neurológica entre 20-60% según las diferentes series [3,71–73]. Se estima que el efecto del tratamiento radioterápico paliativo puede aparecer hasta 3-4 semanas tras su administración [72].

A la hora de plantear un tratamiento mediante RT paliativa se han utilizado esquemas de tratamiento diversos: fundamentalmente 8 Gy en sesión única, 20 Gy en 4-5 fracciones y 30 Gy en 10 fracciones. Estos esquemas han demostrado equivalencia entre sí en términos de eficacia y seguridad, por lo que la fracción única de 8 Gy por su comodidad y practicidad en términos organizativos para el paciente y el sistema sanitario ha emergido como el paradigma de la RT paliativa en metástasis óseas. Este esquema permite además realizar una repetición de una sesión única para maximizar el efecto en caso de respuesta insuficiente [3,4].

Una de las limitaciones de la RT convencional para el tratamiento de metástasis óseas vertebrales es la imposibilidad de evitar la irradiación de la médula espinal debido a su proximidad. Esta circunstancia limita su eficacia ya que el cordón medular no tolera dosis altas de radiación por lo que la posibilidad de realizar un tratamiento RT con intención radical sobre la metástasis ósea se ve comprometida. Debido a ello en caso de compresión medular, y en ausencia de una intervención quirúrgica, la RT exclusiva únicamente tiene como finalidad el tratamiento sintomático y la prevención de la progresión tumoral [42,69,74,75].

En el caso de metástasis intervenidas quirúrgicamente, como se ha comentado previamente, este procedimiento debe ir seguido de RT adyuvante para evitar una nueva progresión de la lesión metastásica y la reaparición de síntomas. En casos no candidatos a un manejo radical, el tratamiento radioterápico se realizará generalmente mediante 30 Gy en 10 fracciones y se aconseja que no transcurran más de 6 semanas desde la cirugía para su administración [51,66,69].

Otro de los escenarios donde la RT convencional paliativa reduce su importancia e indicación es en pacientes con enfermedad metastásica limitada en los que debido a

un mejor pronóstico esperado se pretende un abordaje radical del proceso oncológico y por ende de la metástasis ósea [76–78]. Este subgrupo de pacientes oncológicos, así como el tratamiento radioterápico con intencionalidad radical serán desarrollados a lo largo de los siguientes apartados.

3. Radioterapia radical en metástasis óseas

El tratamiento radical de las metástasis óseas se centra principalmente en el escenario del paciente oligometastásico tratado mediante técnica de SBRT. A continuación, pasamos a definir tanto la población que más se puede beneficiar del tratamiento radico radical como de la propia técnica de SBRT.

3.1. El estado oligometastásico

Clásicamente el abordaje de la enfermedad metastásica ósea con finalidad pronóstica se centraba fundamentalmente en terapias sistémicas, reservándose los tratamientos locales para el manejo meramente paliativo de las complicaciones, como se ha mencionado en el apartado anterior [3,4,47].

En los últimos años, la mejora en la supervivencia de los pacientes oncológicos, los avances en tratamientos, así como en técnicas diagnósticas que han permitido una mejoría en la detección y evaluación de la enfermedad diseminada, han cambiado el paradigma del abordaje de la enfermedad metastásica. Esto ha propiciado el desarrollo del concepto de paciente oligometastásico que se define como un subgrupo de pacientes oncológicos con un número limitado de metástasis a distancia. La definición de esta entidad, sus múltiples variaciones y las implicaciones que presentan en el manejo de los múltiples subtipos tumorales son aspectos relativamente novedosos. Debido a ello, aún se encuentran en desarrollo en muchos de los

escenarios oncológicos, y a lo largo de las próximas décadas progresivamente irán ganando peso en la toma de decisiones en estos pacientes [8,9].

Uno de los aspectos que sí parece claro es que la baja carga tumoral de esta entidad le confiere mejor pronóstico dentro de los pacientes metastásicos, y hace que en estos casos se plantee el potencial beneficio que puede ofrecer un abordaje radical de las metástasis y/o del tumor primario con la intención de proporcionar una respuesta tumoral duradera [79,80].

3.2. Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT)

3.2.1. Bases técnicas de la SBRT

Dando respuesta a la necesidad de tratamientos locales efectivos, en los últimos años se han producido numerosos avances técnicos en el tratamiento radioterápico con la finalidad de aumentar su eficacia en el tratamiento de lesiones neoplásicas sin comprometer su seguridad y tolerancia [81]. En la práctica clínica, esta progresión tecnológica se traduce en varios aspectos. Por un lado, las técnicas de RT de intensidad modulada (IMRT) y arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) unido a los sofisticados sistemas de planificación nos permiten conformar y perfilar cada vez más la distribución de dosis de RT sobre el volumen tumoral que deseamos tratar. Esto permite dosis altas en el volumen blanco y una caída de dosis a poca distancia, obteniendo un gradiente de dosis elevado [82]. Además, la mejoría de los mecanismos de inmovilización y el desarrollo de la RT guiada por imagen (IGRT) inter e intratratamiento permiten controlar y minimizar los movimientos del paciente durante cada sesión. A esto se suma el desarrollo de imágenes radiológicas de alta resolución que facilitan la delineación precisa de los volúmenes tumorales, así como su relación con los órganos sanos. Todo ello ofrece la posibilidad de aumentar la dosis total de radiación que recibe una zona tumoral bien definida, de una manera selectiva y segura [80,81,83].

La conjunción de todos estos adelantos en este campo ha hecho posible el desarrollo de nuevas técnicas como la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT). Se trata de una sofisticada modalidad de RT dirigida con alta precisión que permite, gracias al beneficio de todos estos avances, el tratamiento de lesiones tumorales mediante un número limitado de sesiones de dosis elevada con una intención radical o ablativa [81]. Por lo tanto, es una técnica más compleja que la RT convencional, conlleva mayor consumo de recursos y debido a ello requiere una adecuada selección de pacientes ya que sus indicaciones son más concretas [76,81,84].

3.2.2. Bases biológicas de la SBRT

A diferencia de la RT convencional, la SBRT tiene características radiobiológicas únicas ya que la dosis ablativa administrada no solo consigue alivio clínico durante un periodo más prolongado, sino que además tiene mayor capacidad de reducir o erradicar la carga tumoral y, por tanto, puede impactar favorablemente en el pronóstico del paciente [76,82,85]. En el fundamento de actuación de la SBRT se cree que interviene, no solo este efecto tumoricida debido a la muerte celular, sino ciertos fenómenos vasculares e inflamatorios sobre el microambiente tumoral [79,83,85]. Esta premisa fue explorada en un trabajo llevado a cabo en nuestra institución donde el tratamiento SBRT pulmonar tuvo repercusión en las poblaciones de células inmunitarias a nivel sistémico [86].

Por lo tanto, el tratamiento SBRT lleva a cabo su efecto mediante una combinación de mecanismos que de forma sinérgica contribuyen a una mayor respuesta tumoral a la irradiación [79,80,83,85,86].

3.2.3. Bases clínicas de la SBRT

La SBRT ha demostrado ser una técnica de RT radical eficaz con indicaciones crecientes en numerosos tipos de entidades tumorales tanto a nivel del tumor primario como a

distancia (pulmón, hígado, próstata, glándulas suprarrenales, adenopatías...) [79,87–96]. Los beneficios de realizar esta técnica concretamente sobre lesiones metastásicas fueron explorados en el estudio SABR-COMET, un ensayo que aleatorizó 99 pacientes con enfermedad tumoral oligometastásica de hasta 5 lesiones (65 tenían metástasis óseas). Los autores compararon el tratamiento convencional oncológico frente a una rama experimental en la que se añadía SBRT sobre todas las metástasis. En una actualización de los resultados publicada recientemente y para un seguimiento mediano de 68.4 meses, la SBRT demostró mejoría en cuanto a supervivencia global (SG a 8 años; 27,2% vs 13,6%; $p = 0,008$), supervivencia libre de progresión (SLP a 8 años; 21,3% vs 0%; $p < 0,001$) (Fig. 3) así como necesidad de quimioterapia citotóxica (33,3% vs 54,6%; $p = 0,043$) y de RT paliativa (24,2% vs 69,7%). No hubo diferencias en cuanto a calidad de vida en ambos brazos de tratamiento, pero la rama control presentó menor tasa de efectos secundarios grado 2 o superiores (9,1% vs 30,1%; $p = 0,019$) [76]. En la actualidad, los autores han puesto en marcha dos estudios fases III en población oligometastásica de diferente carga tumoral para confirmar estos resultados [97,98].

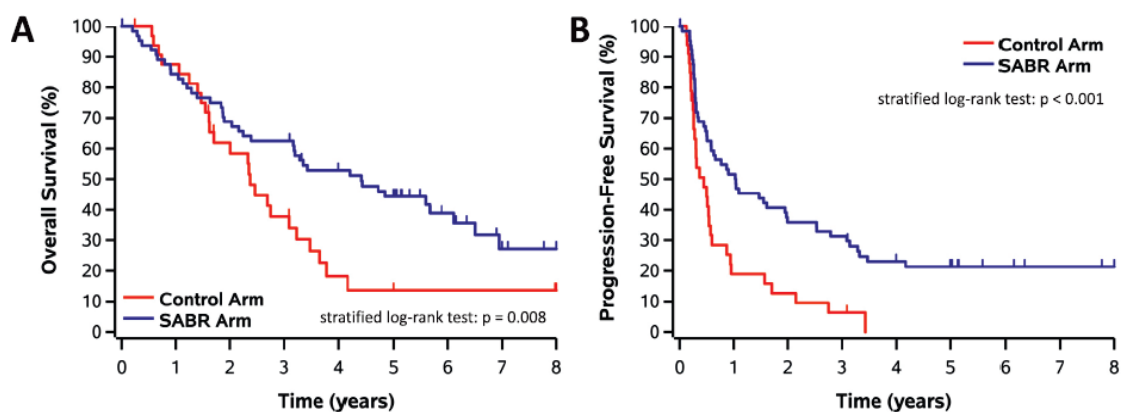


Fig. 3. Diagramas de Kaplan-Meier para (A) SG y (B) SLP según tipo de tratamiento en el ensayo SABR-COMET [76]

SABR = stereotactic ablative radiotherapy

3.3. SBRT para el tratamiento de metástasis óseas

3.3.1. Bases y beneficio respecto a RT convencional

Entre las localizaciones más estudiadas y generalizadas para tratamiento SBRT se encuentran las metástasis óseas [82,99]. Como se ha comentado previamente, el efecto de la SBRT es fruto de la combinación de varios factores. En el caso particular de las metástasis óseas, la SBRT ejerce su efecto a través de 4 mecanismos principales [17,85]:

- Daño citotóxico directo y sub-letal
- Daño endotelial con disrupción de la vasculatura
- Reducción de citoquinas inflamatorias, IL-1 α , IL-6, IL-17, TNF- α , VEGF y proteínas del fenotipo secretorio asociado a la senescencia (SASP)
- Depleción osteoclástica a largo plazo

La suma de estos mecanismos en conjunto potencia la acción de la SBRT ósea y permite alcanzar un efecto ablativo con intención radical sobre las lesiones óseas [17,85].

La evidencia científica publicada acerca de tratamiento SBRT centrada en metástasis óseas apunta a que esta técnica aporta un aumento en el control local (CL) ofreciendo datos de 80-90% a 1 año así como un mayor efecto analgésico respecto a la RT convencional con una respuesta más duradera [5,48,77,82,100–102].

Por otro lado, en el caso de metástasis óseas secundarias a tumores clásicamente resistentes a tratamiento radioterápico (ca renal, melanoma, sarcoma...) donde el tratamiento RT convencional tradicionalmente se consideraba menos efectivo, la conjunción de fenómenos que ocasiona la SBRT hace que esté especialmente indicada en este escenario ya que la posibilidad de administrar dosis elevadas permite alcanzar una dosis ablativa y sobrepasar la teórica radiorresistencia de estas neoplasias [103,104].

Además, en el caso concreto de metástasis vertebrales, gracias a la ventaja tecnológica que presenta la SBRT, ésta permite una mayor conformación del tratamiento RT por lo

que reduce o minimiza la irradiación del cordón medular facilitando el incremento de dosis en el volumen diana vertebral [65,82].

Por lo tanto, todos estos efectos son las principales ventajas que ofrece la SBRT frente a la RT convencional, y por ello los principales fundamentos a la hora de seleccionar esta técnica para el tratamiento de metástasis óseas.

Sin embargo, a pesar de esta evidencia, existen pocos ensayos aleatorizados publicados que comparen directamente ambos tipos de RT exclusivamente en metástasis óseas [82]. El principal estudio que las confronta en esta población es el estudio SC.24. Se trata de un ensayo fase III que aleatoriza a SBRT (24 Gy en 2 fracciones) o RT convencional (20 Gy en 5 fracciones) para el tratamiento de metástasis vertebrales sintomáticas. Se evaluaron 229 pacientes y tras una mediana de seguimiento de 6.7 meses, la SBRT demostró mejor tasa de respuesta completa analgésica a los 3 meses (35% vs 14%; $p = 0.0002$) y a los 6 meses (32% vs 16%; $p = 0.0036$) (Tabla 1). Este efecto de la SBRT en la respuesta completa analgésica fue confirmado en el análisis multivariante. Por otro lado, el subgrupo de SBRT también demostró mejoría en la inestabilidad de columna a los 3 meses ($p = 0.034$) y además no hubo diferencias en los efectos secundarios grado 2 o superiores reportados en ambas ramas de tratamiento [77].

	Conventional external beam radiotherapy group (n=115)	Stereotactic body radiotherapy group (n=114)	p value
1-month assessment			
Complete response	20 (17%)	30 (26%)	0.10*
Partial response	33 (29%)	34 (30%)	..
Stable pain	38 (33%)	26 (23%)	..
Progressive pain	14 (12%)	9 (8%)	..
Indeterminant	10 (9%)	15 (13%)	..
Mean daily OME consumption, mg	44 (122)	27 (95)	0.26
3-month assessment			
Complete response	16 (14%)	40 (35%)	0.0002*
Partial response	29 (25%)	20 (18%)	..
Stable pain	34 (30%)	27 (24%)	..
Progressive pain	14 (12%)	7 (6%)	..
Indeterminant	22 (19%)	20 (18%)	..
Mean daily OME consumption, mg	43 (106)	37 (97)	0.70
Mean change in SINS from baseline	-0.49 (1.61)	-0.94 (1.69)	0.034
6-month assessment			
Complete response	18 (16%)	37 (32%)	0.0036*
Partial response	18 (16%)	10 (9%)	..
Stable pain	32 (28%)	26 (23%)	..
Progressive pain	8 (7%)	5 (4%)	..
Indeterminant	39 (34%)	36 (32%)	..
Mean daily OME consumption, mg	36 (126)	36 (84)	1.00
Mean change in SINS from baseline	-0.74 (1.99)	-0.73 (1.86)	0.88

Tabla 1. Respuesta analgésica, consumo medio diario de opioides y cambio en la escala de inestabilidad de columna desde el inicio hasta 1, 3 y 6 meses después del tratamiento radioterápico en el estudio fase III SC.24 [77]

OME = equivalente de morfina oral, SINS = escala de inestabilidad de la columna vertebral neoplásica

Los autores realizaron un análisis posterior de los 137 pacientes reclutados en la institución principal en este ensayo SC.24. Con una mediana de seguimiento superior que llegaba hasta los 11,3 meses, describieron en el subgrupo que recibió SBRT, menor tasa de recaídas locales a los 6, 12 y 24 meses (2,8 vs 11,2%, 6,1 vs 28,4% y 14,8 vs 35,6%, respectivamente). Las tasas de reirradiación a 1 año (2,2% vs 15,8%; $p = 0,002$) y la mediana de tiempo hasta la reirradiación (22,9 meses vs 9,5 meses) también favorecieron a la SBRT. Además, el análisis multivariante confirmó este beneficio en CL y tasa de reirradiación [102].

En el caso de las metástasis óseas no vertebrales existe un estudio aleatorizado que comparó SBRT (12-16 Gy en sesión única) con RT convencional (30 Gy en 10 sesiones). Este estudio reclutó 160 pacientes con metástasis óseas dolorosas (96% no vertebrales) y demostró superioridad analgésica (respuesta parcial + respuesta completa) de la SBRT a 2 semanas (62% vs 36%; $p = 0,01$), 3 meses (72% vs 49%; $p = 0,03$) y 9 meses (77% vs 46%; $p = 0,03$). Además, el CL también fue favorecido en el subgrupo de SBRT (100% vs 90,5% a 1 año, y 100% vs 75,6% a 2 años; $p = 0,01$) (Fig. 4). Por otro lado, no hubo diferencias relevantes en cuanto a toxicidad o calidad de vida entre ambas ramas de tratamiento [78].

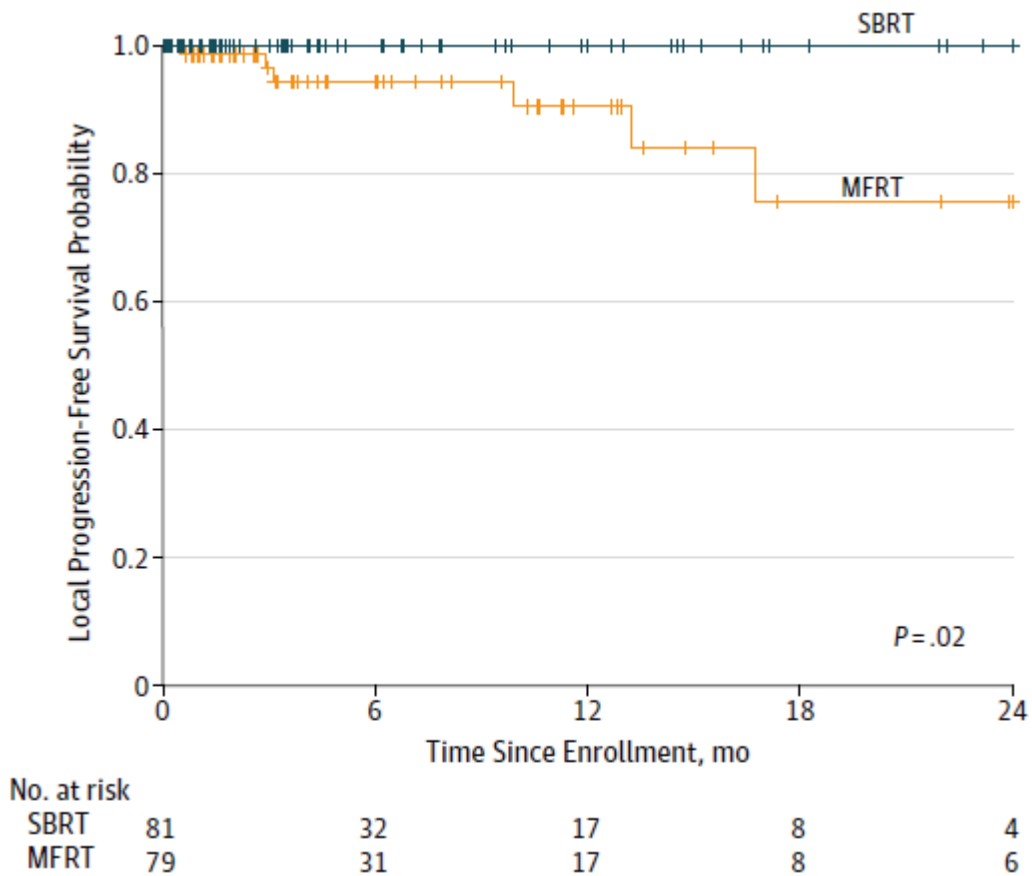


Fig. 4. Diagramas de Kaplan-Meier para CL según tipo de tratamiento [78]

MFRT = RT convencional multifracción, mo = meses

Como se ha evidenciado previamente, estos estudios presentan el CL y el beneficio analgésico como objetivos principales a la hora de exponer sus resultados. Sin embargo, el potencial impacto que puede aportar la SBRT en metástasis óseas en otras variables como SLP y SG no está correctamente definido en probable relación a que se trata de estudios diseñados en una etapa precoz de la técnica, a que presentan seguimientos relativamente cortos y además a que estos estudios no exploran la posible interrelación que podría tener la SBRT con los tratamientos sistémicos en el abordaje de las metástasis óseas.

3.3.2. Toxicidad

El tratamiento SBRT también ejerce efecto en los tejidos circundantes al volumen diana lo cual puede traducirse en una serie de reacciones adversas. Paradójicamente la toxicidad esperada puede coincidir parcialmente con la causada por la propia metástasis por lo que es importante su diferenciación [5,48,100,105,106].

- Dolor

A pesar de que uno de los principales beneficios de la SBRT es la mejoría analgésica, en algunos casos se puede producir un empeoramiento agudo transitorio del dolor. Este fenómeno se conoce como efecto flare. Se produce debido a la liberación de citoquinas proinflamatorias causadas por la irradiación a dosis elevadas y por lo general presenta buena respuesta a la corticoterapia [37,38,48]. Además, en casos de alto riesgo (lesiones lumbares, afectación de pedículo...) este tratamiento esteroideo puede ser administrado previo a la aparición de síntomas con intención profiláctica [39].

- Fracturas

Se trata de la principal complicación tras un tratamiento SBRT en una metástasis ósea. La presencia de fracturas en la localización irradiada es un efecto secundario agudo o subagudo temprano y suele aparecer

aproximadamente a los 3 meses del tratamiento. En el caso de SBRT vertebral, se estima que aproximadamente un 10-15% de los casos sufrirá esta complicación [5]. Ciertos factores de riesgo pueden predisponer a su aparición o a la progresión de una fractura preexistente. En el caso de SBRT vertebral estos factores son las lesiones líticas, hematológicas o localizadas en la columna torácica, la presencia de deformidad espinal, o el uso de una dosis por fracción elevada [6,107]. Por otro lado, en el caso de SBRT no vertebral debe tenerse en cuenta el riesgo de fractura fundamentalmente en pacientes con osteoporosis, lesiones líticas o que asienten en huesos de carga [11,40].

Existen escalas para estimar la estabilidad ósea y estimar el riesgo de fractura, como la escala SINS para columna vertebral [108] (Tabla 2) y la escala de Mirels [40] en huesos largos (Tabla 3). Estas escalas sirven como orientación, pero otros factores como los referidos anteriormente son tenidos en consideración y cada caso es individualizado a la hora de decidir la indicación y el esquema de tratamiento SBRT.

	Score
Location	
Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Mobile spine (C3-C6, L2-L4)	2
Semirigid (T3-T10)	1
Rigid (S2-S5)	0
Pain*	
Yes	3
Occasional pain but not mechanical	1
Pain-free lesion	0
Bone lesion	
Lytic	2
Mixed (lytic/blastic)	1
Blastic	0
Radiographic spinal alignment	
Subluxation/translation present	4
De novo deformity (kyphosis/scoliosis)	2
Normal alignment	0
Vertebral body collapse	
> 50% collapse	3
< 50% collapse	2
No collapse with > 50% body involved	1
None of the above	0
Posterolateral involvement of spinal elements[†]	
Bilateral	3
Unilateral	1
None of the above	0

*Pain improvement with recumbency and/or pain with movement/loading of spine.

[†]Facet, pedicle, or costovertebral joint fracture or replacement with tumor.

Tabla 2. Escala "SINS" de inestabilidad de la columna vertebral neoplásica [108].

Score	Site	Nature	Size ¹	Pain
1	Upper extremity	Blastic	<1/3	Mild
2	Lower extremity*	Mixed**	1/3–2/3	Moderate
3	Peritrochanteric	Lytic	>2/3	Functional

¹Relative proportion of bone width involved by tumor

*Nonperitrochanteric lower extremity

**Mixed lytic and blastic

Tabla 3. Escala de Mirels para la predicción del riesgo de fractura patológica [40]

- Toxicidad neural

La SBRT puede causar toxicidad a nivel del cordón medular espinal cuando esta estructura se expone a dosis de radiación por encima de su tolerancia. El riesgo de presentarla depende de la dosis total de RT, así como de la dosis por fracción administradas [82]. Se han descrito varios síndromes de lesión de la médula espinal secundarios a RT, de los cuales los más destacados son la mielopatía transitoria autolimitada y la mielopatía progresiva crónica [109,110]. A pesar de que tradicionalmente ha sido considerada la complicación más temida y grave de la SBRT vertebral, en los últimos años se han establecido recomendaciones de práctica clínica en cuanto a contorneo y restricciones dosimétricas que han hecho que este efecto adverso a nivel de médula espinal sea muy infrecuente [75,111].

- Otras

En función de la localización ósea a irradiar podemos encontrar otras toxicidades relacionadas con la SBRT. Por lo general suelen ser complicaciones agudas o subagudas de carácter leve y pueden incluir astenia, esofagitis, mucositis, náuseas, disfagia, diarrea, laringitis o dermatitis. Habitualmente son autolimitadas o ceden tras un manejo conservador [112,113].

3.3.3. Indicaciones de SBRT ósea

A pesar de los beneficios evidentes de la técnica, dada su complejidad y características, los casos candidatos a SBRT ósea son más limitados respecto a la RT convencional ya que existen ciertos requerimientos que deben cumplirse [5,106,114].

No es posible enumerar una serie de criterios de inclusión estrictos a la hora de indicar esta técnica debido a la amplia variabilidad de escenarios oncológicos dados los diferentes subtipos neoplásicos, tratamientos sistémicos y alternativas terapéuticas de cada caso. Por todo ello, la indicación de SBRT ósea debe seguir recomendaciones específicas de cada tumor primario y además la decisión terapéutica debe ser tomada en un entorno multidisciplinar en el que además de Oncología Radioterápica también participen facultativos de otras especialidades relacionadas con el caso como Oncología Médica, Neurocirugía, Física Médica, Radiodiagnóstico o Medicina Nuclear [5,70]. No obstante, sí es posible hacer recomendaciones generales en cuanto a condicionantes clínicos, pronósticos y técnicos que debe satisfacer un caso candidato a SBRT.

- Paciente

Para afrontar este tratamiento con garantías y que éste tenga impacto a medio plazo (a nivel analgésico y/o supervivencia) en su proceso oncológico, el paciente candidato a esta técnica deberá cumplir ciertos condicionantes. Deberá tener un pronóstico adecuado (aproximadamente > 6 meses). Para su estimación existen escalas dirigidas [115,116] pero es crucial una correcta individualización. Además deberá contar con un buen estado general (Índice Karnofsky superior a 60-70 o ECOG inferior a 2-3) [65,117–119].

- Tumor

Debido a la precisión de la técnica y la alta dosis recibida, para conseguir una conformación adecuada en el volumen tumoral, existe un límite de tamaño para el mismo. Además, es fundamental una distancia adecuada a órganos de

riesgo críticos como la médula espinal (por lo que no está indicada en el tratamiento de compresión medular salvo si la SBRT se realiza tras una intervención quirúrgica que libere el cordón). Asimismo deben tenerse en cuenta los tratamientos radioterápicos recibidos con anterioridad, con la intención de evitar un exceso de dosis que pueda comprometer estos tejidos sanos [5,79,106,114]. Por otro lado, no existe suficiente evidencia que apoye de forma generalizada el tratamiento SBRT en el caso de neoplasias hematológicas dada la existencia en estos casos de tratamientos sistémicos efectivos [79].

- Localización ósea

Deberá valorarse el riesgo de fractura o inestabilidad fundamentalmente en caso de lesiones en huesos de carga o en columna vertebral. Además, en esta última localización también se tendrá en cuenta el número de vértebras o segmentos vertebrales afectados para evitar el riesgo de colapso [65,120].

En el caso de metástasis vertebrales, existen escenarios que a pesar de no ser candidatos a SBRT inicialmente, podrían ser considerados tras una intervención quirúrgica. La cirugía de la metástasis vertebral debe ser una alternativa a plantear fundamentalmente en pacientes con buen pronóstico que presenten riesgo elevado de inestabilidad (SINS ≥ 7 puntos) o una distancia inadecuada entre el tumor y la médula espinal ($< 2-3$ mm). Posteriormente a la intervención quirúrgica, el caso puede ser reevaluado para realizar la SBRT de forma adyuvante [114].

3.3.4. Procedimiento

Como se ha referido previamente, el procedimiento para llevar a cabo la SBRT sobre una metástasis ósea es más complejo que la RT convencional y este consiste en una serie de pasos [5,82,100,105,106].

- TC planificación

Dada la precisión de la técnica se trata de un procedimiento crucial en el que se inmovilizará al paciente por medio de sistemas estereotácticos individualizados según la zona a tratar. El objetivo es garantizar un correcto y reproducible posicionamiento, y de esta manera minimizar los movimientos durante las posteriores fracciones de tratamiento [11,81,121].

- Fusión TC-RM

En la actualidad existe numerosa evidencia que apunta a la relevancia de la RM para categorizar y delimitar las lesiones metastásicas óseas así como su relación con órganos críticos [13,49,50,122–125]. De esta manera se caracteriza mejor la lesión tumoral y se reduce la variabilidad interobservador durante el contorno de estructuras, aumentando de este modo la eficacia y seguridad [122–126]. En el caso de SBRT vertebral es imprescindible su realización para determinar la proximidad a estructuras neurales, y en SBRT no vertebral no es obligatoria pero sí altamente recomendable ya que ofrece la posibilidad de reducir los márgenes de tratamiento [127]. Este procedimiento de fusión es un paso fundamental en la planificación y por lo tanto se aconseja que sea realizado por personal con experiencia [5,100,105,106].

- Contorneo

Existen guías de contorneo vigentes para la delimitación de metástasis vertebrales (de novo y postquirúrgicas) [120,128], sacras [129] y para metástasis óseas no vertebrales [127].

Además, es necesario delimitar como órganos de riesgo (OAR por sus siglas en inglés), las estructuras visibles en los cortes de TC realizados que sean relevantes en función de la zona a irradiar.

En cuanto a las restricciones de dosis para estos OARs, desde el advenimiento de la SBRT varios grupos cooperativos han ido publicando recomendaciones en este aspecto [75,81,130–134]. Destaca recientemente el documento de consenso UK [131] en el cual miembros de varios estudios SBRT en curso,

realizan un revisión conjunta y actualizada de las restricciones a OAR según los fraccionamientos más frecuentemente utilizados.

- Prescripción y planificación

El tratamiento SBRT en metástasis óseas puede llevarse a cabo en muchos escenarios diferentes. La gran variedad de localizaciones subsidiarias de tratamiento y OARs relevantes, los posibles tratamientos quirúrgicos o radioterápicos previos recibidos, así como la variedad de fraccionamientos a utilizar, hacen que sea complicado realizar recomendaciones estrictas en cuanto a parámetros de planificación de tratamiento [5,100,106]. Por lo general, para llevar a cabo la SBRT ósea se opta por el uso de técnica IMRT o terapia rotacional (VMAT, tomoterapia, arcos conformados) para garantizar una adecuada cobertura de dosis y preservación de dosis en OARs [48,81,106,135]. La administración de SBRT mediante técnica 3D se utilizará únicamente en casos seleccionados. Por lo general, el cumplimiento de las restricciones a OAR críticos se debe priorizar respecto a los volúmenes diana [70,130,132]. Se procurará la obtención de un plan clínicamente aceptable con correcta cobertura de PTV y adecuado cumplimiento de las restricciones a órganos de riesgo. Estos objetivos deben cumplirse intentando minimizar la complejidad, así como el tiempo de planificación y de tratamiento [5,79,135–141]. No obstante, como se ha referido previamente, es crucial una correcta individualización debido a la particularidad de cada escenario.

Por otro lado, dada la importancia de la elección de la dosis y fraccionamiento a administrar, este aspecto será analizado en un apartado diferenciado.

- Control por imagen

Puesto que la SBRT se basa en altas dosis por sesión con un alto nivel de conformación, para llevar a cabo el tratamiento es obligatorio el uso de IGRT. Debe usarse cone-beam CT (CBCT) en cada fracción de tratamiento para garantizar una correcta administración de la dosis prescrita sobre el volumen diana preservando la dosis que reciben los órganos críticos adyacentes

[11,81,137]. Se valorará otra verificación intermedia durante la sesión en caso de tratamientos de larga duración [81].

3.3.5. Dosis y fraccionamiento

Mención aparte merece la selección de dosis a la hora de llevar a cabo un tratamiento SBRT. Para alcanzar un efecto terapéutico ablativo se recomienda la administración de una dosis elevada de RT ya que ésta se ha asociado a un mejor CL [5,29,104,142]. No obstante, la elección del fraccionamiento más adecuado a cada caso también estará influida por otros condicionantes. Como se ha comentado previamente existen ciertos factores limitantes que nos encontramos para su administración como el riesgo de fractura ósea o la cercanía de órganos críticos [65,143].

En una revisión publicada en el año 2021 que exploró toda la evidencia publicada en SBRT vertebral en cuanto a CL a 2 años, se expone un modelo de predicción en el que independientemente del número de fracciones utilizadas, un aumento en la dosis se asociaba a mayor CL (Tabla 4). Sin embargo en este trabajo los autores aconsejan balancear el beneficio en CL de los esquemas de dosis elevada con el posible riesgo de fractura [142].

1 Fraction		2 Fractions		3 Fractions		4 Fractions		5 Fractions	
Dose (Gy)	LC (%)	Dose (Gy)	LC (%)	Dose (Gy)	LC (%)	Dose (Gy)	LC (%)	Dose (Gy)	LC (%)
16 [†]	72 [†]	20 [†]	66 [†]	24 [*]	70 [*]	20 [†]	45 [†]	20 [*]	41 [*]
18 [*]	82 [*]	22 [†]	74 [†]	27 [*]	78 [*]	28 [†]	73 [†]	25 [*]	57 [*]
20 [*]	90 [*]	24 [*]	82 [*]	30 [*]	85 [*]	30 [*]	78 [*]	30 [*]	72 [*]
22 [*]	94 [*]	28 [†]	90 [†]	33 [†]	90 [†]	33 [*]	85 [*]	35 [*]	83 [*]
24 [*]	96 [*]	30 [†]	95 [†]	36 [†]	95 [†]	40 [†]	95 [†]	45 [†]	95 [†]

Tabla 4. Probabilidad estimada de control tumoral local (LC) a los 2 años para esquemas de dosis/fracción comunes en SBRT vertebral [142]

Esta premisa del beneficio que aporta la intensificación de dosis se cumple si analizamos los dos estudios fase III publicados en SBRT vertebral. El ensayo SC.24, ya

mencionado anteriormente en este documento, con un fraccionamiento de dosis biológica elevado (24 Gy en 2 fracciones) demostró superioridad en control analgésico y CL frente a la RT convencional [77]. Por otro lado, el estudio RTOG 0631 que utilizó un esquema de SBRT de dosis equivalente más bajo (16-18 Gy en sesión única) no demostró con esta técnica ganancia en cuanto a control analgésico frente a un tratamiento radioterápico convencional. Sin embargo, este último ha sido un ensayo controvertido ya que no presenta un adecuado balanceamiento entre ambos brazos y sus resultados únicamente han sido presentados como comunicación en el congreso ASTRO 2019 [144].

En esta línea, las recomendaciones actuales en SBRT vertebral de novo abogan por el uso de esquemas de dosis elevada (superiores a 50 Gy₁₀ según el modelo lineal cuadrático) como 18-24 Gy en sesión única, 24-28 Gy en 2 fracciones, 27-30 Gy en 3 fracciones o 35-40 Gy en 5 fracciones [5,82,83,142].

En el caso de la SBRT postquirúrgica no existen recomendaciones claras acerca de la dosis a utilizar, pero la evidencia publicada también apunta al beneficio de una dosis elevada en el CL. En este caso, al igual que la SBRT de novo, la médula espinal será el principal órgano condicionante a la hora de seleccionar el fraccionamiento [114].

En cuanto a SBRT no vertebral la evidencia científica de alto nivel también es limitada. En esta localización ósea, la principal diferencia con la SBRT vertebral es la ausencia de un órgano crítico tan próximo como el cordón medular, por lo que en la elección de fraccionamiento ganan importancia otros aspectos del caso. Las recomendaciones de la Sociedad española de Oncología Radioterápica (SEOR) apuntan a una selección de dosis individualizada teniendo en consideración características del tumor primario y de la lesión ósea metastásica, así como haber recibido un tratamiento radioterápico en la misma localización con anterioridad [100] (Tabla 5).

	1 Fraction		3 Fractions		5 Fractions		
	< 20 Gy	≥ 20 Gy	27 Gy	30 Gy	35 Gy	40 Gy	> 40 Gy
Sensitive histology*	X		X		X		
Resistant histology**		X		X		X	X
Weight-bearing bone***	X		X	X	X	X	
Moderate/severe cortical erosion	X		X	X	X	X	
Bulky mass				X		X	X
Prior radiotherapy****			X		X ⁱ		

*Breast, prostate, myeloma

**Kidney, colon, melanoma, sarcoma

***Humerus, femur and acetabulum

****SBRT or EBRT > 3 months

i: also acceptable: 30 Gy in 5 fractions

Tabla 5. Factores que influyen en la selección de dosis para SBRT ósea no vertebral según la guía del grupo de SBRT de la SEOR [100]

EBRT = radioterapia de haz externo convencional

A pesar de todo lo comentado, a la hora de elegir el fraccionamiento para realizar un tratamiento SBRT (vertebral o no vertebral), el incremento de la dosis debe ser realizado con cautela. En un metanálisis publicado recientemente, el tratamiento SBRT se mostraba más efectivo en cuanto a respuesta analgésica respecto a la RT convencional pero un incremento excesivo en la dosis BED de la SBRT atenuaba la diferencia analgésica entre ambas técnicas [48]. Los autores teorizaban que esto podría ser debido a un aumento de los efectos adversos secundario al incremento de dosis (flare, fracturas...), pero este postulado no pudo ser confirmado en un análisis de subgrupos.

Por lo tanto, aún se necesita mayor evidencia para determinar los fraccionamientos óptimos que balanceen el efecto beneficioso de la SBRT (control local y analgesia) con los potenciales efectos adversos en cada caso ya que en la actualidad no disponemos de datos aleatorizados que comparen diferentes fraccionamientos de SBRT en metástasis óseas [82]. Es por ello que, aparte de todo lo referido, otros aspectos también deben tenerse en consideración a la hora de tomar la decisión final en cuanto a esquema de fraccionamiento de dosis. Estos son la experiencia previa del centro, la preferencia del paciente, el enfoque del equipo multidisciplinar, las técnicas de

planificación e inmovilización disponibles y la viabilidad de las restricciones dosimétricas [5,106,114].

3.3.6. Seguimiento

Tras la realización de un tratamiento mediante SBRT ósea, la valoración de respuesta al mismo es otro de los aspectos que está sujeto a la particularidad de cada proceso oncológico y a la heterogeneidad que confieren los diferentes tumores primarios. Debido a ello, es complicado establecer guías de práctica clínica que se puedan adaptar a todos los escenarios [5,106,114,145]. En el caso de la SBRT vertebral sí que existen algunas directrices como “Spine Response Assessment In Neuro-Oncology” (SPINO), documento en el que se realizan recomendaciones en cuanto a valoración de respuesta a nivel óseo mediante pruebas de imagen y evaluación analgésica [145].

Como norma general, durante el seguimiento tras una SBRT ósea se lleva a cabo una revaloración individualizada del caso mediante evaluación clínica, pruebas de imagen (fundamentalmente RMN y/o PET/TC) y control analítico de marcadores tumorales. Este seguimiento debe ser coordinado con el resto de especialistas responsables del paciente para evitar la repetición innecesaria de estudios [5,145].

4. Factor tiempo: secuencia entre SBRT y tratamiento sistémico.

Como se ha comentado previamente en este documento, ciertos aspectos de la SBRT ósea como indicaciones, fraccionamiento, dosis total o pruebas de seguimiento tras el tratamiento, no presentan un claro consenso. Otros de los aspectos no claramente

definidos son el momento temporal idóneo en el que llevar a cabo la SBRT así como la relación y coordinación de esta técnica con el tratamiento sistémico [5,105,106,146].

El paciente subsidiario de SBRT ósea, al ser un paciente metastásico también será candidato en la inmensa mayoría de ocasiones a recibir un tratamiento sistémico. Nuevamente como en otros aspectos ya reseñados a lo largo de esta introducción, dado el amplio abanico de tumores primarios existen multitud de tratamientos sistémicos subsidiarios de ser administrados o encontrarse en curso en el momento en el que se indica una SBRT ósea [20,32,33,55–59,146]. Debido a ello, ciertos aspectos del tratamiento antineoplásico como la posibilidad de concomitancia, la necesidad y el momento de su interrupción durante SBRT y reinicio posterior, así como la secuencia correcta entre ambos tratamientos debe ser individualizada y consensuada con Oncología Médica o el facultativo referente de este tratamiento sistémico, de una forma multidisciplinar para evitar incurrir en una toxicidad innecesaria propiciada por esta combinación de terapias. Por lo general los tratamientos con quimioterapia citotóxica se suspenderán antes de la SBRT, pero otros como los tratamientos hormonales podrían ser administrados simultáneamente [5,100,105,106]. En cuanto a las terapias dirigidas e inmunoterapia, un reciente consenso internacional evaluó la posibilidad de concomitancia o interrupción de múltiples terapias durante la SBRT constatando la heterogeneidad de escenarios y la dificultad para elaborar recomendaciones globales [146].

En cuanto a la secuencia temporal adecuada para llevar a cabo estos tratamientos, la bibliografía disponible tampoco aporta evidencia suficiente en el abordaje de las metástasis óseas, pero sí existen datos indirectos en poblaciones metastásicas que apuntarían a un posible beneficio de retrasar una terapia local tras la realización de un tratamiento sistémico efectivo [147–150]. Ante el diagnóstico de una metástasis, diferir el tratamiento ablativo y comenzar por tratamiento sistémico podría permitir dilucidar si la enfermedad oncológica presenta buena respuesta y es buen candidato a un abordaje radical que incluya SBRT, o por el contrario se trata de un caso con una progresión rápida en el que no estaría indicado un tratamiento con intencionalidad ablativa. Esto permitiría descartar la SBRT en el caso de pacientes de peor pronóstico

con probable carga tumoral no visible, donde esta técnica posiblemente no esté indicada, con el beneficio clínico y ahorro de recursos que esto conlleva. Por otro lado, si existiera una estabilidad oncológica o incluso una respuesta al tratamiento sistémico, nos encontraríamos en un escenario favorable para llevar a cabo la SBRT que actuaría como una consolidación, estableciendo una sinergia entre ambas terapias.

Este concepto ha sido explorado en cáncer de pulmón no microcítico metastásico [147,148] y fue revisado en un reciente metanálisis de 7 estudios (4 de ellos aleatorizados) donde se exploraron 693 pacientes. En este metanálisis, una estrategia de consolidación local tras tratamiento sistémico resultó ser un factor protector para SLP (HR 0,37; $p < 0,001$) y SG (HR 0,53; $p < 0,001$). Además, el beneficio de este esquema fue aún mayor en población oligometastásica. Estas diferencias se mantuvieron independientemente del estado mutacional y el tipo de estudio. Por otro lado, los autores no describieron diferencias en cuanto a la tasa de efectos adversos ≥ 3 ($p = 0,29$) [150].

En el caso de cáncer de mama con metástasis óseas exclusivas, el estudio BOMET MF 14-01 basado en un registro prospectivo multicéntrico incluyó 505 pacientes con un seguimiento mediano maduro de 34 meses. Este trabajo estudió el beneficio de añadir un tratamiento locorregional sobre el tumor primario y la relevancia del orden de este tratamiento respecto al tratamiento sistémico. Determinó que comenzar por tratamiento radical sobre el primario seguido de tratamiento sistémico reducía el riesgo de muerte un 68% respecto al subgrupo que recibió tratamiento sistémico exclusivo, mientras que una tercera opción en la que se comenzaba por tratamiento sistémico seguido de una consolidación mediante el tratamiento locorregional se mostraba como la más beneficiosa reduciendo este riesgo hasta un 82% ($p = 0,0001$) (Fig. 5) [149].

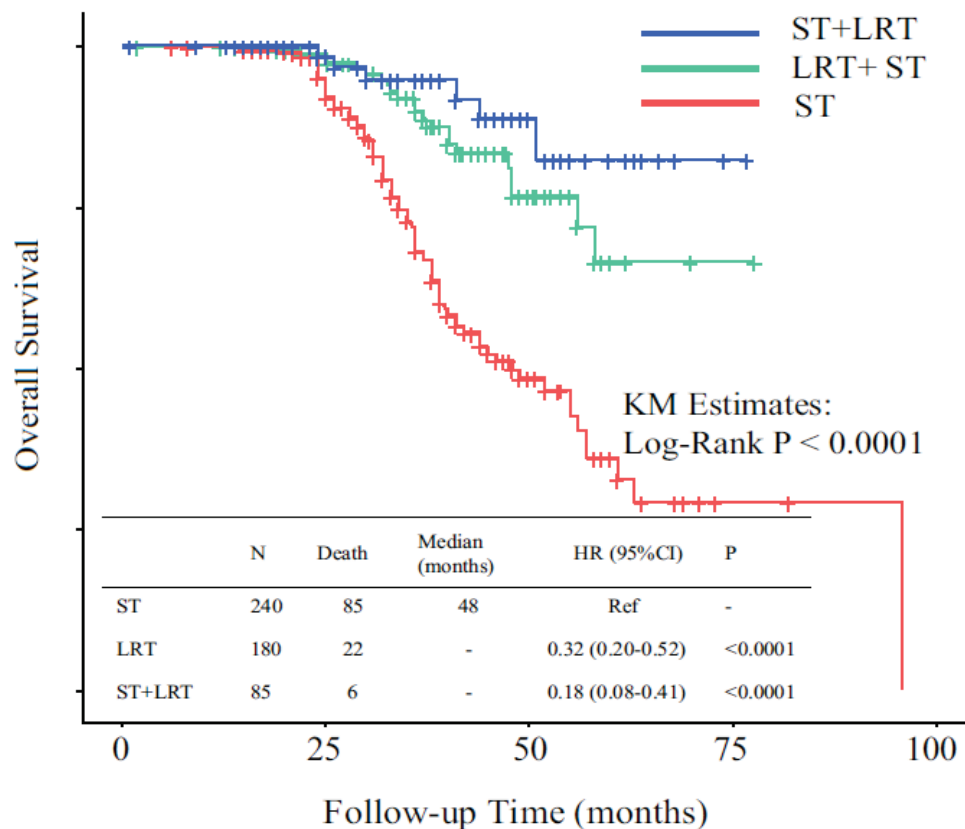


Fig. 5. Diagramas de Kaplan-Meier (KM) para SG según tipo de tratamiento en el ensayo BOMET MF 14-01 [149]

ST = tratamiento sistémico, LRT = tratamiento locorregional, HR = hazard ratio, CI = intervalo de confianza

Los resultados de estos estudios apuntan a la importancia no solo de establecer la indicación de un tratamiento radical en estos pacientes sino del momento correcto en el que llevarlo a cabo. Sin embargo, estos trabajos exploraron el beneficio de realizar un tratamiento consolidativo local sobre el tumor primario y la enfermedad regional en pacientes metastásicos, pero el aporte terapéutico de una consolidación sobre la propia metástasis presenta aún menos evidencia científica.

Además, en el caso particular de la SBRT ósea no existen guías de práctica clínica que indiquen el momento temporal idóneo en el que llevar a cabo la técnica [5,100,105,106]. Por otro lado, como hemos reseñado anteriormente, las diferentes localizaciones donde pueden asentar estas metástasis y la variedad de subtipos de

tumores primarios que pueden desarrollarlas confieren una heterogeneidad que complica aún más el panorama a la hora de establecer recomendaciones de práctica clínica en este sentido. La disponibilidad reducida de ensayos clínicos aleatorizados en la actualidad y las limitaciones metodológicas de la evidencia publicada no nos permiten emitir conclusiones definitivas aplicables a metástasis óseas por lo que existe una particular relevancia y necesidad en responder esta cuestión.

X. HIPÓTESIS

En el tratamiento SBRT para metástasis óseas, el factor-tiempo, entendido como la selección del momento temporal en el que realizar la técnica, así como su coordinación y secuencialidad con el tratamiento sistémico, tienen impacto en la evolución oncológica de estos pacientes.

XI. OBJETIVOS

Principales:

- Demostrar asociación relevante entre factor-tiempo y variables de supervivencia oncológica tras SBRT ósea
- Determinar momento temporal y secuencia entre SBRT y tratamiento sistémico más adecuados

Secundarios:

- Evaluación y análisis de resultados propios en cuanto a esquema de fraccionamiento SBRT. Comparación con evidencia científica para identificar posibles cambios y mejoras
- Analizar resultados propios de supervivencia, control analgésico, toxicidad y aspectos técnicos

Para la evaluación de estos objetivos se han seleccionado 2 subpoblaciones de interés: metástasis vertebrales secundarias a cualquier tumor primario, y metástasis óseas (vertebrales y no vertebrales) secundarias a cáncer de mama.

XII. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Primer artículo

Pérez-Montero H, Godino Ó, Lozano A, Asiáin L, Martínez I, Sánchez JJ, de Blas R, Fernández E, Stefanovic M, García N, Martínez J, Guedea F, Navarro-Martin A. Long-term outcomes of spinal SBRT. Is it important to select the treatment time? Clin Transl Oncol. 2022 Feb;24(2):276-287.

Resumen estructurado:

Propósito

La SBRT es ampliamente utilizada como tratamiento curativo en lesiones tumorales y se ha convertido en una herramienta fundamental para el tratamiento de las metástasis óseas.

La columna vertebral es el área ósea donde se produce mayor siembra tumoral metastásica y su tratamiento mediante SBRT supone un reto terapéutico debido a su proximidad a estructuras neurales y al riesgo de fractura.

En este primer estudio, presentamos nuestros resultados de supervivencia y toxicidad de SBRT vertebral tras un seguimiento de 2 años.

Métodos/pacientes

Se recopilaron datos de los tratamientos SBRT de columna realizados en nuestra institución entre marzo de 2012 y febrero de 2020. Se revisaron los registros médicos, incluidas características demográficas, así como del tumor primario y tratamiento. El

seguimiento de los pacientes incluyó evaluación clínica, pruebas de imagen y analíticas. La toxicidad se registró de acuerdo con CTCAE v4.0.

Resultados

Analizamos 73 tratamientos consecutivos de SBRT de columna en 60 pacientes. El 39,7% de los casos procedían de cáncer de mama como tumor primario y el 23,3% de cáncer de próstata. La mayoría de ellos (87,7%) fueron tratados mediante una sesión única de 16 Gy. La mediana de seguimiento fue de 26,1 meses (1,7 - 78,6) y las tasas de SG a 1 y 2 años fueron del 96,9 % y el 84,2 %, respectivamente. Las tasas de CL a 1 y 2 años fueron del 76,3 % y 70,6 %, respectivamente. El análisis multivariante identificó el tipo de tumor primario como un factor pronóstico tanto para SG como para CL. Además, los pacientes que se sometieron a SBRT de columna 6 meses después del diagnóstico de la metástasis vertebral presentaron un CL a los 2 años del 88%, frente al 61,7% observado en los que se sometieron a esta técnica antes de este período. No se informó toxicidad grado III o superior. La tasa de fracturas vertebrales por compresión fue del 4,1%.

Conclusión

La SBRT vertebral en nuestra institución mostró un CL a los 2 años del 70,6 %, sin toxicidades G3. Ante el diagnóstico de metástasis vertebral, demorar la SBRT al menos 6 meses para comenzar por tratamiento sistémico se relacionó con una mejoría en el CL.



Long-term outcomes of spinal SBRT. Is it important to select the treatment time?

H. Pérez-Montero¹ · O. Godino² · A. Lozano¹ · L. Asián¹ · I. Martínez¹ · J. J. Sánchez³ · R. de BlasFernández⁴ · E. Fernández⁵ · M. Stefanovic¹ · N. García¹ · J. Martínez¹ · F. Guedea¹ · A. Navarro-Martin¹

Received: 10 March 2021 / Accepted: 8 July 2021
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2021

Abstract

Purpose SBRT (stereotactic body radiation therapy) is widely used as a curative treatment in tumoral lesions and has become a fundamental tool for the treatment of spine metastasis. In this study, we present survival and toxicity outcomes of spine SBRT after a 2-year follow-up.

Methods/patients Data from spine SBRT treatments performed at our institution between March 2012 and February 2020 was collected. Medical records, including demographic, primary tumor, and treatment characteristics were reviewed. Patient follow-up included clinical evaluation, imaging, and blood tests. Toxicity was recorded according to CTC/AE v4.0.

Results We analyzed 73 consecutive spine SBRT treatments in 60 patients. 39.7% of the cases had primary breast cancer and 23.3% had prostate cancer. Most cases (87.7%) were treated with a single SBRT fraction of 16 Gy. Median follow-up was 26.1 months (range 1.7–78.6), and 1- and 2-year overall survival (OS) rates were 96.9% and 84.2%, respectively. Local control (LC) rates at 1- and 2-years were 76.3% and 70.6%, respectively. Multivariate analysis identified histology as a prognostic factor for both OS and LC. Patients who underwent spine SBRT 6 months after the spinal lesion diagnosis had LC at 2 years of 88%, vs 61.7% for those who underwent SBRT before this period. No grade III or higher toxicity was reported. The vertebral compression fracture (VCF) rate was 4.1%.

Conclusion Spine SBRT at our institution showed a 2-year LC of 70.6%, without G3 toxicities. Delaying SBRT at least 6 months to administer systemic treatment was related to an improvement in local control.

Keywords Spinal metastases · Stereotactic body radiotherapy · Stereotactic radiosurgery · Bone metastases · SBRT · Spine

✉ A. Navarro-Martin
anavarro@iconcologia.net

¹ Radiation Oncology Department, Institut Català D'Oncologia, Barcelona, Spain

² Neurosurgery Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

³ Radiodiagnostic Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

⁴ Medical Physics and Radiation Protection Department, Institut Català D'Oncologia, Barcelona, Spain

⁵ Physical Medicine and Rehabilitation Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

Introduction

Bone metastases are a manifestation of systemic relapse in multiple solid tumors, especially lung, breast, and prostate cancer. A high percentage of these patients develop this complication during their disease, the spine being the most frequently affected area [1–3]. Additionally, treating this particular anatomic location implies a significant treatment challenge because of spinal cord proximity and vertebral body collapse risk [2, 4–6].

Besides, new systemic treatments have improved the overall survival (OS) of metastatic cancer, giving rise to the concept of the oligometastatic patient. [3, 7–9]. Radical treatment of all metastatic lesions benefits these patients and provides durable local responses. This fact has changed the local treatment paradigm for bone metastases [2, 7, 10].

In recent years numerous technical advances have emerged in the field of radiotherapy (RT) that enable its administration to be safer and more effective, giving rise to new radiation techniques such as stereotactic body radiotherapy (SBRT) [7, 10, 11]. Compared to conventional RT, this technique has achieved an improvement in local control (LC) with similar pain control and no added toxicity [12, 13]. Nevertheless, there is no clear consensus on aspects like fractionation, total dose, volume design, or follow-up images after spine SBRT. Moreover, the optimum timing between spine SBRT and systemic treatment has not been clarified. [2, 5, 10, 14, 15].

In this study, long-term survival, toxicity outcomes, and timing between diagnosis and spinal SBRT of patients treated in our institution were retrospectively analyzed.

Materials and methods

Patients

According to our institutional protocol, patients with an estimated good prognosis (at least 6-months OS), that are diagnosed with spine lesions of small-to-moderate size (< 5 cm) with an adequate distance to the spinal cord (> 2 mm) are candidates for spine SBRT. Patients who have previously been irradiated in the vertebral lesion vicinity are individually evaluated according to the time between treatments and radiation doses received. Otherwise, patients who have over three vertebral segments affected or have more than two consecutive vertebrae involved, as well as those with a complete response to systemic therapy [16] are excluded from this treatment.

To perform this assessment, diagnostic workup includes PET-TC, MRI, and/or CT. Spine stability is evaluated using Spine Instability Neoplastic Score (SINS) [17]. Potentially unstable or truly unstable cases are referred to assess surgical intervention. Since 2017 at our institution, there is a multidisciplinary tumor board where departments involved (Radiation Oncology, Neurosurgery, Traumatology, Neuroradiology, Rehabilitation, Medical Oncology) decide the best approach for each case.

Treatment planning and treatment administration

Planning CT for spine SBRT at our institution is carried out with spine immobilization. This immobilization is individualized depending on the localization to treat and includes elements such as thermoplastic masks (Lorca Marin S.A, Brainlab® frameless masks) or thermoplastic belts, which can be combined with other devices when needed. Next, rigid fusion is used to merge planning CT with spine MRI T1 and T2 sequences. Once this is

accomplished, spinal cord contouring, spinal cord PRV (planning organ at risk volume), and the rest of the organs at risk (OARs) are generated. When MRI is contraindicated, myelo-CT is undergone as an alternative [2, 5, 18].

Gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) are contoured following the International Spine Radiosurgical Consortium (ISRC) guidelines [18]. To obtain the planning target volume (PTV) a 3 mm margin is added around the CTV. Varian eclipse: external beam planning (versions 10.0.24.3–15.1.4.1) and Anisotropic Analytical Algorithm (versions 10.0.28–13.7.16) are used for treatment planning. Treatment is delivered using volumetric modulated arc therapy (VMAT). Dose normalization is established on 95% of the PTV volume receiving 100% of the prescribed dose. 80% coverage to the PTV is permitted outside the GTV when OARs are compromised. Dose prescription to the PTV is 16 Gy in one fraction according to RTOG 0631 [19]. Fractionation modification is permitted in some specific scenarios such as VCF risk, reirradiation, or to comply with QUANTEC [20] restrictions. Image-guided radiation therapy (IGRT) is performed by a cone-beam CT (CBCT) before each session. Additionally, another CBCT is done after each fraction to account for shifts in patient positioning. Before each SBRT session, corticosteroid prophylaxis was performed to prevent pain flare [21].

Study design

Vertebral metastatic lesions treated with the SBRT technique were retrospectively evaluated in a single center in a period between March 2012 and February 2020. Patients with any spinal surgery in the same vertebral location were excluded from the study. Each vertebral lesion treatment was analyzed separately.

In this study, OS was defined as the time from SBRT until death. LC assessment was performed by the responsible radiation oncologist in combination with a neuroradiologist specialized in spine imaging, following the SPine Response assessment In Neuro-Oncology (SPINO) guideline [22]. For cases treated before the publication of this guideline, a retrospective analysis was performed for this study. SBRT finalization date was considered for the OS and LC calculus. Toxicity was measured according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 and vertebral compression fracture (VCF) was defined as any new fracture, or existing fracture progression, consistently with previous studies [4].

Oligometastasis was defined as 2–5 metastases at any level [3]. For analysis purposes, two prognosis subgroups were created according to metastatic and primary disease burden:

(1) low tumoral burden: 1(A) single metastasis (with active locoregional disease or not), 1(B) Oligometastasis with the locoregional disease under control.

(2) high tumoral burden: 2(A) with multiple metastases (> 5) (with active locoregional disease or not), 2(B) oligometastasis with active locoregional disease.

Anonymized patient data was registered in a specific database built for this study, where patient characteristics, tumors, treatments, and follow-up until death, were stored. Posteriorly, the data was exported to SPSS Statistics v23 (IBM, EEUU) for its analysis. Survival analysis was calculated using the Kaplan–Meier method. Log-rank test and Cox regression model were used for univariate and multivariate analysis. A *p* value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

From a prospective database, we identified and retrospectively reviewed 73 de novo spinal metastases in 60 consecutive patients treated with SBRT. The median age was 63 years (range 37–86). Women accounted for 54.8% of all cases. The primary tumor was breast cancer in 29 cases (39.7%), prostate cancer in 17 cases (23.3%), lung cancer in 8 cases (11%), renal cancer in 8 cases (11%), and other histologies in the rest (15.1%). 14 patients (19.2%) reported vertebral-related pain. The mean VAS (visual analogue scale) of all cases was 1. All lesions had an adequate distance to the spinal cord (> 2 mm) and Bilsky 6-point score [23] was low grade (0–1b) in all cases. No neurological symptoms secondary to vertebral metastasis were observed in any patient. Most cases were thoracic and lumbar lesions (83.6%), lytic lesions being up to 46%, and having a soft tissue component in 16.4% of the cases. Only 8.2% of the treatments were administered with previous bone fractures (Table 1).

All patients had a PET-CT and/or an MRI before treatment, and the most used SBRT fractionation was a single fraction of 16 Gy (87.7%). In two cases (2.7%), spine SBRT was administered on a previously irradiated vertebra (Table 2).

Follow-up

Median clinical follow-up was 26.1 months (range 1.7–78.6), while median imaging-based follow-up was 20.3 months (range 0–77.8). The retrospective nature of this study and the variety of histologies and systemic treatments received led to an individualized approach during follow-up. Prostate tumors (17 cases 23.3%) were followed by prostate-specific antigen (PSA) and in case of biochemical progression, a targeted imaging test was performed. The rest (56 cases 76.7%)

were followed by imaging tests (mostly MRI and/or PET/CT) in coordination with the systemic treatment assessment. Overall, during the first 2-year after SBRT, clinical evaluation, blood tests, and targeted imaging tests assessing the treated vertebra were performed at least every 6 months.

OS results

At the last follow-up, 21 deaths had occurred (28.8%). Mean and median OS was 56 and 78.6 months, respectively (R 9.6–78.6). Kaplan–Meier estimate of OS at 1 and 2 years was 96.9% and 84.2%, respectively (Fig. 1). Table 3 shows a summary of the basal characteristics that were statistically significant ($p < 0.05$) for OS in univariate analysis. Multivariate analysis, on the other hand, identified primary tumor histology as the only factor that maintained statistical significance ($p = 0.02$).

LC results

Median local relapse-free survival was 59.2 months (R 1.3–61.3). LC at 1 and 2 years was 76.3% and 70.6%, respectively (Fig. 2). Univariate (Table 3) and multivariate analyses were also carried out for LC. As in OS, primary tumor histology remained statistically significant in the multivariate analysis ($p = 0.029$). Other variables that predicted risk of local relapse in multivariate analysis, and hence were associated with poorer LC, were high tumor burden ($p = 0.001$; HR 10.5, 95% CI = 2.5–43.1) and administering spine SBRT in the first 6 months after vertebral lesion diagnosis ($p = 0.006$; HR 9.7, 95% CI = 1.9–48.9). Performing SBRT in this period had 1 and 2-year LC of 64.3% and 61.7% respectively while performing SBRT after those 6 first months, improved LC at 1 and 2 years as far as 100% and 88%, respectively (Fig. 3). Characteristics and differences between these two subgroups are summarized in Table 4.

In cases treated with SBRT at least 6 months after lesion diagnosis, we observed that 96.2% received systemic treatment before spine SBRT. Treatments included hormonal therapy (HT) in 30.8%, chemotherapy (CTx) in 26.9%, CTx + HT in 15.4%, tyrosine kinase inhibitors (TKI) in 15.4%, CTx + HT + monoclonal antibodies (mAb) in 3.8% and HT + cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors (CDK4/6i) in 3.8%.

Out of the 25 cases that had a local relapse, 100% were diagnosed with imaging follow-up: PET-CT in 15 patients (60%), MRI in 5 patients (20%), CT in 4 patients (16%), and SPECT/CT in 1 patient (4%). In this relapse group, the median time to local relapse was 9.29 months (R 1.35–61.34).

Systemic therapy after spine SBRT could be administered in the great majority of patients (90.4%), either the previously performed or a new scheme. Three cases required

Table 1 Summary of patient and tumor characteristics (73 spinal SBRT treatments)

Characteristics	Value
Sex (%)	
F	40 (54.8)
M	33 (45.2)
Age in years	
Median	63
Range	37–86
Primary tumor histology (%)	
Breast	29 (39.7)
Prostate	17 (23.3)
Lung	8 (11)
Renal	8 (11)
Other	11 (15.1)
Radiosensitivity (%)	
Radiosensitive (Breast, prostate, endometrium, head and neck squamous-cell carcinoma, lung squamous-cell carcinoma, vipoma)	55 (75.3)
Radioresistant (Pancreas adenocarcinoma, lung adenocarcinoma, rectum, renal cell carcinoma, thyroid)	17 (23.3)
Unknown (Lung cancer of unknown histology)	1 (1.4)
Metastatic status ()	
Unimetastatic (1)	39 (53.4)
Oligometastatic (2–5)	29 (39.7)
Polymetastatic (> 5)	5 (6.8)
Tumoral burden (%)	
Low (Unimetastatic with/without active loco-regional disease, Oligometastatic without active loco-regional disease)	61 (83.6)
High (Oligometastatic with active locoregional disease, Polymetastatic with/without active loco-regional disease)	12 (16.4)
Active visceral metastases (%)	
No	63 (86.3)
Yes	10 (13.7)
Active loco-regional disease (primary tumor) (%)	
No	59 (80.8)
Yes	14 (19.2)
Spine localization (%)	
Cervical	6 (8.2)
Dorsal	31 (42.5)
Lumbar	30 (41.1)
Sacral	6 (8.2)
Type of metastasis (%)	
Lytic	34 (46.6)
Blastic	25 (34.2)
Mixt	14 (19.2)
Soft tissue lesion (%)	
No	61 (83.6)
Yes	12 (16.4)
Bilsky Score (%)	
Low grade	73 (100)
SINS Score	
Stable (0–6)	59 (80.8)
Potentially unstable (7–12)	14 (19.2)

Table 1 (continued)

Characteristics	Value
Basal pain (%)	
No	48 (65.8)
VAS 1–4	7 (9.6)
VAS 5–10	7 (9.6)
Unknown	11 (15.1)
Analgesic (WHO analgesic ladder) (%) [†]	
No	20 (27.4)
1st step	14 (19.2)
2nd step	3 (4.1)
3rd step	6 (8.2)
Unknown	30 (41)
Basal fracture (%)	
No	67 (91.8)
Yes	6 (8.2)
Median clinical follow-up in months (range)	26.1 (R 1.7–78.6)
Median imaging follow-up in months (range)	20.3 (R 0–77.8)

SINS Spinal Instability Neoplastic Score, VAS visual analogue scale, WHO World Health Organization

[†]For pain secondary to spinal metastasis, or for another reason

salvage local treatment to the same vertebra; two cases (2.7%) by reirradiation and one case (1.4%) by vertebral surgery.

Toxicity

Spine SBRT was well tolerated and could be undertaken without complications in all cases. Grade III or higher toxicity was not observed. During follow-up, no radiation-induced myelitis or neurological symptoms secondary to vertebral metastasis were observed in any patient.

Acute pain after SBRT was experienced in 38.5% of cases. The mean VAS of all cases was 1.57. This worsening from baseline VAS was secondary to pain flare in 12 cases (16.4%). The distribution of this effect according to the spine segments goes as follows: lumbar (58.3%), thoracic (25%), sacral (8.3%), and cervical (8.3%). At the last follow-up, chronic persistent pain was observed in 23.5% of the cases (Mean VAS 0.7).

Progression to a vertebral compression fracture (VCF) was seen in 4.1% of all cases. Two were new cases that had a basal SINS of 8 points, and 1 case was a previous fracture that progressed (basal SINS of 10 points). The estimated incidence of VCF in the first and second years after SBRT was 3 and 5.1% respectively. Multivariate analysis did not find any association, but the univariate analysis associated lytic lesions ($p=0.048$), primary lung cancer ($p<0.001$) and potentially-unstable SINS score ($p=0.001$) with VCF. A non-significant association ($p=0.1$) was observed between a baseline fracture and this complication.

Discussion

We present a series of 73 spine lesions treated with SBRT that had a median follow-up of 26.1 months, where obtained 2-year LC and OS were 70.3 and 84.2% respectively. Histology was the most determining prognostic factor for survival.

On the other hand, SBRT timing was related to LC in such a way that, postponement of SBRT 6 months after diagnosis conferred a 2-year LC of 88%, vs 61.7% in those that had immediate spine SBRT.

Overall survival

The recently published COMET trial has demonstrated an improved OS at 5 years (42.3% vs 17.7%) in those oligometastatic patients treated with SBRT as a local treatment for metastases [7]. In our series, 93.1% of patients were oligometastatic and their 2-year OS was 84.2%. Similarly, 2-year OS in the COMET study was 70%, endorsing our OS results. Additionally, OS obtained in our series is in the upper range of the published studies whose 1-year OS range is between 76 and 80.5% [24].

Local control

2-year LC in published studies is between 55 and 93% [5, 10]. Results obtained in this study are 73.6% and 70.6% at 1 and 2-years respectively, making them consistent with previously reported outcomes. An interesting aspect of our study is the superior LC seen in patients treated with

Table 2 Summary of SBRT treatment characteristics (73 spinal SBRT treatments)

Characteristics	Value
SBRT fractions (range)	1–4
Single-fraction SBRT (16 Gy) (%)	
% of treatments	64 (87.7)
Multiple-fraction SBRT (%)	
% of treatments	9 (12.3)
Fractionations	
22.5 Gy in three fractions	7 (9.6)
24 Gy in four fractions	2 (2.7)
Cord PRV Dmax (mean/median/range)	
Single-fraction	12.34 / 12.72 / 9.09–13.82
Three fractions	21.13 / 21.27 / 20.69–21.44
Four fractions	23.79 (1 case)
Thecal Sac Dmax (mean/median/range)	
Single-fraction	12.68 / 13.15 / 7.45–14.98
Three fractions	17.8 / 23.3 / 0.47–24.01
Four fractions	24.52 (1 case)
Conformity Index (Mean ± SD)	1.09 ± 0.29
Previous SBRT (%)	
No	71 (97.3)
Yes (16 Gy in one fraction)	2 (2.7)
PET/CT for staging/target delineation	
No (%)	8 (11)
Yes (%)	65 (89)
Median lesion SUVmax (range)	5.3 (0–15)
MRI for staging/target delineation (%)	
No	18 (24.7)
Yes	55 (75.3)
Median time in months from primary tumor diagnosis to spine metastasis diagnosis (range)	26.3 (0–320.3)
Median time in months from primary tumor diagnosis to SBRT (range)	31.5 (2.5–323.8)
Median time in months from spine metastasis diagnosis to SBRT (range)	3.7 (0.9–64.6)
Time from spine metastasis diagnosis to SBRT (grouped) (%)	
< 6 months	47 (64.4%)
> 6 months	26 (35.6%)

SBRT stereotactic body radiation therapy, PRV planning organ at risk volume, Dmax maximum dose, SD standard deviation, SUVmax maximum standardized uptake value

SBRT after 6 months from the spinal metastasis' diagnosis (88% vs 61.7% at 2-years). The explanation could be that 96.2% of these patients received effective systemic treatments before SBRT and therefore, had stable disease or decreased tumoral burden at the time of SBRT. Prospective studies in oligometastatic patients have observed that an early effective systemic treatment selects good responders and therefore the best candidates for curative local treatments like SBRT [8, 9].

Our outcomes support these findings so, after diagnosis of spinal metastases, a reasonable option could be to start with systemic treatments to select good responders and then perform a local treatment. This approach should be studied

deeply and other factors such as stability, pain, and neurologic status should be kept in mind.

Fractionation

There is no clear consensus on the dose to administer. Generally, an attempt is made to administer the highest possible dose [14] as long as the limiting dose of the organs at risk is respected, especially the spinal cord.

A recent systematic review assessed published fractionations and their outcomes. Treatments administered in one fraction had the highest LC. The scheme of 24 Gy in 1 fraction achieved an LC at 1 year of 90% and 99% [15]. In this

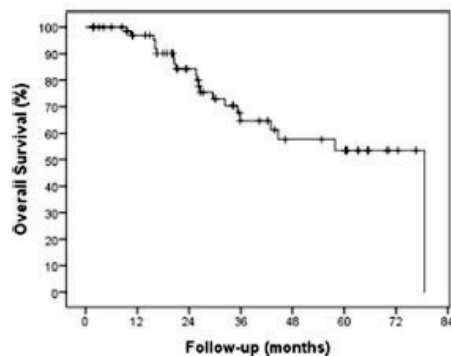


Fig. 1 Kaplan-Meier showing the overall survival after SBRT

review, 16 Gy in 1 fraction schedule was reported in 5 studies, and just 1 reported multiple histologies and more than 1-year follow-up. Specifically, this study reports a 2-year LC of 77% and a VCF incidence of 22% in non-surgical cases [6]. Our study in comparison, reports 70.6% LC at 2-years and a 4.1% incidence of VCF. In conclusion, LC we have reported is aligned with studies using the same dose per fraction and additionally, we reported lower VCF incidence. To date, many ongoing clinical trials are studying various spine SBRT regimens that are likely to shed light on the most appropriate dose and fractionation [25–27].

Toxicity

VCF is one of the most dreaded complications in spine SBRT and its occurrence has been associated with dose per fraction administered. Previous studies have reported a higher incidence of VCF in single-fraction SBRT fundamentally with fractions of 20 Gy or higher [28]. Moreover, in recent reviews, other factors that lead to fracture risk have emerged such as high SINS scores or lytic lesions [2, 4, 28, 29]. In this regard, our study had a low rate of VCF (4.1%) that is comparable with rates seen in multi-fraction schemes [29]. Factors that could have influenced this favorable outcome are: low dose per fraction, SINS score assessment previous to SBRT, low basal fracture rate (11%), and the reduced RT dose outside the GTV, which has been associated with lower VCF incidence [30].

Another unwanted toxicity worth evaluating is pain flare due to SBRT. In a study published by Chiang et al., pain flare was developed after SBRT in 68% of the patients, and

different factors were associated with this complication, such as cervical and lumbar localization [31]. One considered strategy is the administration of dexamethasone before SBRT and in the four days after it, reducing pain flare to 19% [21]. In our study, 16.4% of patients presented with pain flare (mostly in lumbar localization). This low result may be due to this prophylactic treatment.

Strengths and weaknesses

This study is a retrospective analysis of patients treated in a single institution and whose data were prospectively collected. Patients were evaluated and treated by the same multidisciplinary team. Treatment technique, immobilization devices, and RT doses were uniform throughout the cases, as well as the way they were selected for treatment. Some patients were referred to our department from other centers, so the follow-up was not completely homogeneous. The relatively minor variations between treatments, make our cohort keep a high homogeneity despite its retrospective design. On the other hand, this report represents one of the SBRT studies with the longest clinical and imaging-based follow-up. Additionally, the best timing or sequence between systemic treatment and spine SBRT has not been explored properly, and these outcomes come to corroborate the relevance of SBRT timing.

As far as weaknesses are concerned, and as we mentioned before, increased patient recruitment would have allowed an analysis by histological subgroups. Compared to published studies, LC obtained is in the low range, although toxicities and OS are both in the high range of published records. In our institution, spine SBRT has a wide acceptance given the low toxicity and good OS outcomes, which will allow us to intensify the dose to improve LC, in a second phase.

Conclusion

SBRT is a safe and useful technique in the management of spine metastases, which represents a curative treatment that impacts LC, patient symptom relief, and OS. In our study, obtained 2-year LC was 70.6% with a VCF rate of 4.1%. However, when SBRT was postponed 6 months after diagnosis of the spine metastasis to prioritize systemic treatment, 2 year-LC improved to 88%. Therefore, this treatment strategy could improve LC in patients with spine metastasis, without augmenting treatment-related complications and thus calls for future research in this sense.

Table 3 Univariate and multivariate analysis identifying those factors with a $p < 0.05$ for OS and LC

Factor	N	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		Survival (months), mean	95% CI	<i>p</i> Value	HR	95% CI	<i>p</i> value
OS related factors							
Sex				0.029			
F	40	50	40.2–59.7				
M	33	58.6	51.5–65.7				
Histology				0.002			
Breast	29	59.4	49.9–69		Reference		0.02
Prostate	17	41.7	37.6–45.7		12.6	0.5–33.01	0.129
Lung	8	27.1	14.8–39.4		1.1	0.2–8.3	0.906
Other	19	54.6	36.4–72.9		2.6	0.7–10.3	0.174
Active loco-regional disease							
No	59	60.6	52.3–68.9				
Yes	14	32.4	19.6–45.1				
Tumor burden				0.044			
Low	61	58.8	50.5–67.1				
High		28.9	23.4–34.3				
Time from primary tumor diagnosis to spine metastasis diagnosis	12			0.006			
< 12 months	27	42.6	32.8–52.5				
≥ 12 months		64.8	55.1–74.4				
Time from primary tumor diagnosis to SBRT	46			0.01			
< 15 months	23	41	30.5–51.5				
≥ 15 months	50	63.5	53.8–73.1				
LC related factors							
Histology				0.007			
Breast	29	65	55.9–74.1		Reference		0.035
Prostate	17	29.4	21.4–37.4		3.7	0.8–16.2	0.084
Lung	8	30.6	8.9–52.4		2.3	0.6–9.2	0.232
Renal	8	28.9	12.3–45.6		0.5	0.1–3.6	0.492
Other	11	37	18.3–55.6		4.8	1.4–16.3	0.013
Radiosensitivity				0.02			
Radiosensitive	55	57.3	49–65.7				
Radioresistant	17	26.9	15.8–37.9				
Unknown	1						
Active visceral metastases				0.047			
No	63	54	45.3–62.6				
Yes	10	39	22.7–55.2				
Tumor burden				0.001			
Low	61	54.4	46.4–62.4		Reference		
High	12	17.1	9–25.2		10.5	2.5–43.1	0.001
Age				0.004			
< 63	35	59.6	51.5–67.8				
≥ 63		39	27.7–50.4				
Time from spine metastasis diagnosis to SBRT	38			0.008			
≥ 6 months	26	59.8	49.6–70		Reference		
< 6 months	47	43	33.7–52.6		9.7	1.9–48.9	0.06

Bold values indicate statistically significant *p* values

OS overall survival, LC local control, CI confidence interval, SBRT stereotactic body radiation therapy

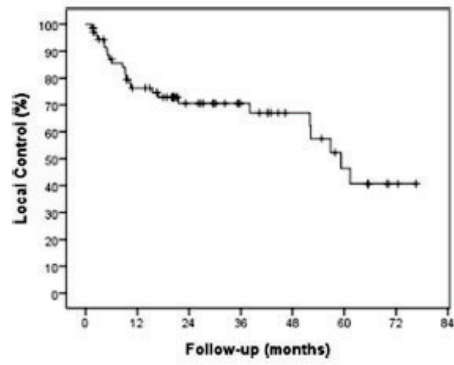


Fig. 2 Kaplan-Meier showing local control after SBRT

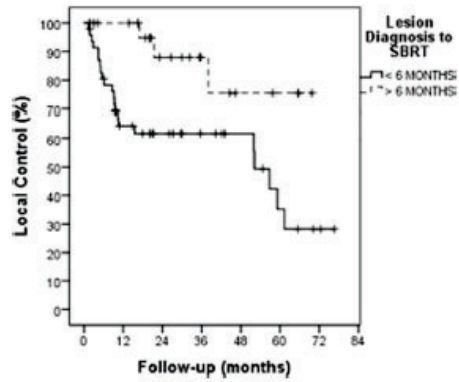


Fig. 3 Kaplan-Meier curves showing local control for cases whose SBRT was performed 6 months after lesion diagnosis (dashed line) and patients whose SBRT was performed before this period (continuous line) ($p=0.006$)

Table 4 Differences between cases treated before and after 6 months from lesion diagnosis ($n=73$)

Factor	< 6 months ($n=47$)	≥ 6 months ($n=26$)	<i>p</i> value
Median time from spine metastasis diagnosis to SBRT (range)	2.8 months (0.85–5.55)	13 months (6.2–64.6)	
Sex (%)			0.27
F	28 (59.6)	12 (46.2)	
M	19 (40.4)	14 (56.8)	
Age in years			0.45
Median	64	61	
Range	37–79	39–87	
Primary tumor histology (%)			0.29
Breast	20 (42.6)	9 (34.6)	
Prostate	11 (23.4)	6 (23.1)	
Lung	5 (10.6)	3 (11.5)	
Renal	6 (12.8)	2 (7.7)	
Other	5 (10.6)	6 (23.1)	
Radiosensitivity (%)			0.77
Radiosensitive	35 (74.5)	20 (76.9)	
Radioresistant	12 (25.5)	5 (19.2)	
Unknown	0 (0)	1 (3.8)	
Tumoral burden			0.86
Low	39 (83)	22 (84.6)	
High	8 (17)	4 (15.4)	
Active visceral metastases (%)			0.27
No	39 (83)	24 (92.3)	
Yes	8 (17)	2 (7.7)	
Active loco-regional disease (%)			0.53
No	39 (83)	20 (76.9)	
Yes	8 (17)	6 (23.1)	
Type of metastasis (%)			0.58
Lytic	24 (51.1)	10 (38.5)	
Blastic	15 (31.9)	10 (38.5)	
Mixt	8 (17)	6 (23.1)	
Median time from primary tumor diagnosis to spine metastasis diagnosis (range)	29.1 months (0–320.4)	23.4 months (0–256)	0.84
Median time from primary tumor diagnosis to SBRT (range)	31.4 months (2.5–323.9)	37.7 months (6.5–295.5)	0.25

At the time of receiving spine SBRT

SBRT stereotactic body radiation therapy

Acknowledgements Translation carried out by Dr. Olwen Leaman.

Funding The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Availability of data and materials All data and materials as well as a software application or custom code support their published claims and comply with field standards.

Declarations

Conflict of interest The authors have no conflict of interest.

 Springer

Research involving human participants and/or animals All procedures involved in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee.

Informed consent All participants provided informed consent prior to their participation.

References

- Nielsen OS. Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1999;52:95–6.
- Glicksman RM, Tjong MC, Neves-Junior WFP, Spratt DE, Chua KLM, Mansouri A, et al (2020) Stereotactic ablative radiotherapy for the management of spinal metastases: a review. *JAMA Oncol* [cited 2020 Jan 18] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2757845>
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al (2020) Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: an ESTRO-ASTRO consensus Document. *Radiother Oncol* [cited 2020 Apr 28] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1167814020301845>
- Sahgal A, Atenafu EG, Chao S, Al-Omair A, Boehling N, Balagamwala EH, et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *JCO*. 2013;31:3426–31.
- Zeng KL, Tseng C-L, Soliman H, Weiss Y, Sahgal A, Myrhaug S (2019) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic spine metastases: an overview. *Front Oncol* 9 [cited 2020 May 24]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00337/full>
- Miller JA, Balagamwala EH, Berriochoa CA, Angelow L, Suh JH, Benzel EC. American Association of Neurological Surgeons, et al. The impact of decompression with instrumentation on local failure following spine stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg Spine*. 2017;27:436–43.
- Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, American Association of Neurological Surgeons, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-Comet phase II randomized trial. *JCO*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(20\)30900-2](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(20)30900-2).
- Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e173501.
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, Phase II, randomized study. *JCO*. 2019;37:1558–65.
- Vellayappan BA, Chao ST, Foote M, Guckenberger M, Redmond KJ, Chang EL, et al. The evolution and rise of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for spinal metastases. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18:887–900.
- Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:326–32.
- Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp I, Bruckner T, Bostel T, 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;128:274–82.
- AM20_LateBreakingAbstracts.pdf [Internet]. 2020. [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://www.astroradiotherapy.org/ASTRO/media/ASTRO/Meetings%20and%20Education/PDFs/AM20/AM20_LateBreakingAbstracts.pdf
- Yamada Y, Katsoulakis E, Laufer I, Lovelock M, Barzilai O, McLaughlin LA, et al. The impact of histology and delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus*. 2017;42:E6.
- Gong Y, Xu L, Zhuang H, Jiang L, Wei F, Liu Z, et al. Efficacy and safety of different fractions in stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: A systematic review. *Cancer Med*. 2019;8:6176–84.
- Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*. 2010. <https://doi.org/10.7150/jca.1.80>.
- Fisher CG, Schouten R, Versteeg AL, Boriani S, Varga PP, Rhines LD, et al. Reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) among radiation oncologists: an assessment of instability secondary to spinal metastases. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014;9:69.
- Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:e597–605.
- Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, Yin F-F, Timmerman RD, Hitchcock YJ, 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.
- Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S3–9.
- Khan L, Chiang A, Zhang L, Thibault I, Bedard G, Wong E, et al. Prophylactic dexamethasone effectively reduces the incidence of pain flare following spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): a prospective observational study. *Support Care Cancer*. 2015;23:2937–43.
- Thibault I, Chang EL, Sheehan J, Ahluwalia MS, Guckenberger M, Sohn M-J, et al. Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPINE response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group. *Lancet Oncol*. 2015;16:e595–603.
- Bilsky MH, Laufer I, Fourny DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, American Association of Neurological Surgeons, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2010;13:324–8.
- Schaub SK, Tseng YD, Chang EL, Sahgal A, Saigal R, Hofstetter CP, et al. Strategies to mitigate toxicities from stereotactic body radiation therapy for spine metastases. *Neurosurgery*. 2019;85:729–40.
- Study Comparing stereotactic body radiotherapy vs conventional palliative radiotherapy (CRT) for spinal metastases - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02512965>.
- Image-guided radiosurgery or stereotactic body radiation therapy in treating patients with localized spine metastasis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00922974>.
- Randomized Study Comparing Two Dosing Schedules for Hypofractionated Image-Guided Radiation Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01223248>.
- Cunha MVR, Al-Omair A, Atenafu EG, Masucci GL, Letourneau D, Korol R, et al. Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:e343–349.
- Abbouchie H, Chao M, Tacey M, Joon DL, Ho H, Guérrieri M, et al. Vertebral fractures following stereotactic body radiotherapy for spine oligometastases: a multi-institutional analysis of patient outcomes. *Clin Oncol*. 2020;32:433–41.

30. Chen X, Gui C, Grimm J, Huang E, Kleinberg L, Lo L et al (2020) Normal tissue complication probability of vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for de novo spine metastasis. *Radiother Oncol* [cited 2020 Jun 21]. Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(20\)30332-7/abstract](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(20)30332-7/abstract)
31. Chiang A, Zeng L, Zhang L, Lochray F, Korol R, Loblaw A, et al. Pain flare is a common adverse event in steroid-naïve patients after

spine stereotactic body radiation therapy: a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:638–42.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Segundo artículo

Pérez-Montero H, Lozano A, de Blas R, Sánchez JJ, Martínez E, Laplana M, Gil-Gil M, Garcia-Tejedor A, Pernas S, Falo C, Godino Ó, Pla MJ, Guedea F, Navarro-Martin A. Ten-year experience of bone SBRT in breast cancer: analysis of predictive factors of effectiveness. Clin Transl Oncol. 2023 Jan 16.

Resumen estructurado

Propósito

El cáncer de mama es una de las neoplasias con mayor incidencia de metástasis óseas y su relativo buen pronóstico en casos de enfermedad metastásica limitada hace que el estudio de un abordaje radical presente un especial interés. No obstante, los datos publicados acerca del beneficio de la SBRT en esta población son limitados. El propósito de este segundo estudio es reportar nuestra experiencia de 10 años en SBRT ósea en cáncer de mama, analizando toxicidad y factores pronósticos para CL, SLP y SG.

Métodos/pacientes

En este trabajo analizamos todas las SBRT óseas vertebrales y no vertebrales realizadas en pacientes con cáncer de mama en nuestra institución durante el período 2012 - 2022. Se consideraron los tratamientos realizados con intención ablativa en condiciones estereotácticas con dosis/fracción ≥ 5 Gy, en 5 sesiones o menos. Se recogieron datos demográficos y relativos al tratamiento. La toxicidad se registró de acuerdo a CTCAEv4. Los factores de riesgo se evaluaron mediante análisis univariante y multivariante mediante regresión de Cox.

Resultados

Se realizaron 60 tratamientos durante el período de estudio. El 75 % fueron SBRT vertebrales y el 25 % SBRT óseas no vertebrales. La mediana de edad fue 52,5 años (34 - 79). La mediana del volumen de la metástasis fue 2,9 cm³ (0,5 - 39,4). La mediana de seguimiento fue 32,4 meses (1,2 - 101,7). El CL a 1 y 2 años fue 92,9 y 86,6%, respectivamente. La SG a 1 y 2 años fue 100 y 90,6%, respectivamente. El análisis multivariante asoció un volumen de la lesión tratada ≥ 13 cm³ con peor CL ($p = 0,046$; HR 12,1, IC 95% = 1,1 - 140,3). Por otro lado, diferir la SBRT > 3 meses después del diagnóstico de la lesión metastásica para priorizar el tratamiento sistémico mostró un beneficio significativo, mejorando el CL de 2 años hasta un 96,8%, frente al 67,5% para las SBRT realizadas antes de este período ($p = 0,031$; HR 0,1, IC 95% = 0,01 - 0,8).

Los receptores hormonales, el número total de metástasis y el valor de CA 15-3 se asociaron significativamente con la SG en el análisis multivariante. Durante el seguimiento se observaron tres fracturas óseas no vertebrales (5%).

Conclusiones

Según nuestros datos, la SBRT ósea es una técnica segura y eficaz para pacientes con cáncer de mama. Una estrategia consistente en iniciar tratamiento sistémico precoz antes de la SBRT ofrece un beneficio en CL y, por lo tanto, debe ser considerada en esta población.



Ten-year experience of bone SBRT in breast cancer: analysis of predictive factors of effectiveness

Héctor Pérez-Montero¹ · Alicia Lozano¹ · Rodolfo de Blas² · Juan José Sánchez³ · Evelyn Martínez¹ · María Laplana¹ · Miguel Gil-Gil⁴ · Amparo García-Tejedor⁵ · Sonia Pernas⁴ · Catalina Faló⁴ · Oscar Godino⁶ · Maria J. Pla⁵ · Ferrán Guedea¹ · Arturo Navarro-Martin¹

Received: 1 December 2022 / Accepted: 3 January 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2023

Abstract

Purpose Data on the benefit of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with breast cancer (BC) and bone metastases remain limited. The purpose of this study is to report our 10-year experience of bone SBRT, analyzing toxicity and prognostic factors for local control (LC); progression-free survival, and overall survival (OS).

Methods/patients We analyzed all spine and non-spine bone SBRT performed in patients with BC during the 2012–2022 period at our institution. Treatments carried out with ablative intent in stereotactic conditions with dose/fraction ≥ 5 Gy in 5 or fewer sessions were considered. Demographic, treatment, and toxicity data were recorded according to CTCAEv4. Risk factors were assessed through univariate and multivariate analysis by Cox regression.

Results 60 bone SBRT treatments were performed during the study period. 75% were spine SBRT and 25% were non-spine SBRT (median BED₅Gy was 80 Gy_d). The median age was 52.5 years (34–79). The median tumor volume was 2.9 cm³ (0.5–39.4). The median follow-up was 32.4 months (1.2–101.7). 1 and 2 years LC were 92.9 and 86.6%, respectively. 1 and 2 years OS were 100 and 90.6%, respectively. Multivariate analysis (MVA) associated volume of the treated lesion ≥ 13 cm³ with worse LC ($p=0.046$; HR 12.1, 95%CI = 1.1–140.3). In addition, deferring SBRT > 3 months after lesion diagnosis to prioritize systemic treatment showed a significant benefit, improving the 2 years LC up to 96.8% vs. 67.5% for SBRT performed before this period ($p=0.031$; HR 0.1, 95%CI = 0.01–0.8). Hormonal receptors, the total number of metastases, and CA15-3 value were significantly associated with OS in MVA. During follow-up, three non-spine fractures (5%) were observed.

Conclusions According to our data, bone SBRT is a safe and effective technique for BC. Upfront systemic treatment before SBRT offers a benefit in LC. Therefore, SBRT should be considered after prior systemic treatment in this population.

Keywords Bone metastases · Breast cancer · Stereotactic body radiotherapy · Stereotactic radiosurgery · SBRT

✉ Arturo Navarro-Martin
anavarro@iconcologia.net; artnama79@gmail.com

¹ Radiation Oncology Department, Catalan Institute of Oncology, Avinguda de la Gran Via de l'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, 199-203, 08908 Barcelona, Spain

² Medical Physics and Radiation Protection Department, Radiation Oncology Department, Catalan Institute of Oncology, Avinguda de la Gran Via de l'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, 199-203, 08908 Barcelona, Spain

³ Radiodiagnostic Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Carrer de la Feixa Llarga, S/N, 08907 Barcelona, Spain

⁴ Medical Oncology Department, Radiation Oncology Department, Catalan Institute of Oncology, Avinguda de la Gran Via de l'Hospitalet 199-203, L'Hospitalet de Llobregat, 08908 Barcelona, Spain

⁵ Gynecology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Carrer de la Feixa Llarga, S/N, 08907 Barcelona, Spain

⁶ Neurosurgery Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Carrer de la Feixa Llarga, S/N, 08907 Barcelona, Spain

Introduction

Breast cancer is the most common neoplasm in women worldwide and bone is the most frequent site of its metastatic spread which negatively affects survival and quality of life [1–3]. Furthermore, clinical complications of bone metastases are associated with a significant economic burden for patients and the healthcare system [2].

Metastatic breast cancer, whether at first tumoral diagnosis or secondary after distant progression, is a heterogeneous disease. Its survival could widely vary depending on patient and tumor characteristics, and the availability of effective systemic therapy [4, 5]. In the last decade, treatment advances have achieved significant improvements not only in progression-free survival (PFS) but also in overall survival (OS) [3, 6]. Furthermore, in the case of oligometastatic disease, a local treatment directed at the metastases could consolidate the response to systemic therapy and potentially prolong local control (LC) and improve survival in well-selected cases [7–11]. The favorable prognosis of certain subtypes of metastatic breast cancer compared to other neoplasms and its rate of presentation with limited metastatic burden make this entity one of the most beneficial for this approach [1, 12, 13].

In this context, the use of high-dose ablative radiotherapy (RT) through SBRT (stereotactic body radiotherapy) is a safe and useful therapy in the radical management of metastases secondary to breast cancer. This technique is becoming increasingly generalized and accepted for treating bone lesions [7, 13–16]. However, certain aspects of the combination between systemic treatment and bone SBRT are not well established [5, 10, 11, 17].

The purpose of this study is to report our institutional experience over 10 years in bone SBRT (spine and non-spine) for breast cancer metastases, analyzing toxicity and prognostic factors of local control (LC), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS), particularly the impact of SBRT timing in these outcomes.

Materials and methods

A retrospective case series review of all bone SBRT performed at our center (Institut Català d'Oncologia) between 2012 and 2022 was carried out. Spine and non-spine SBRT performed with doses per fraction ≥ 5 Gy, administered in 5 or fewer fractions with ablative intention were considered. For this study, we only included cases without previous oncological surgical procedures in the area of interest (de novo SBRT).

The oligometastatic state was defined as the presence of 5 or fewer metastatic lesions considering all available tests (mainly PET/CT scan, MRI, or CT scan and bone scintigraphy). We define the oligometastatic state as initial if this scenario was present at metastatic diagnosis and as induced if it had been reached after a response to systemic treatment from a previous poly-metastatic state [12, 14, 18–21].

SBRT technique

Following our institutional protocol, candidates for bone SBRT were patients with an estimated survival of 6 months or more, Karnofsky Index $> 70\%$, and without technical or clinical contraindications for the procedure, as previously reported [13, 22].

As there are no published recommendations or guidelines regarding coordination between systemic treatment and bone SBRT in breast cancer [5, 7, 17], all patients were evaluated by a multidisciplinary committee and the timing of SBRT was decided individually according to the characteristics of each case (prognosis, previous treatments received, primary tumor approach) and prior experience [13].

To carry out this technique, planning CT was performed with 2 mm slices fused with available imaging tests (MRI +/- PET). Individualized immobilization was selected according to the location to be treated. As previously reported [13], spine SBRT contouring was performed according to the International Spine Radiosurgical Consortium (ISRC) guidelines [23].

Since its release, contouring guidelines for sacral and non-spine SBRT have also been followed [24, 25]. Before their publication, a margin from the gross tumor volume (GTV) (mainly 0.5 cm) excluding anatomical barriers was used to design the clinical target volume (CTV) in non-spine and sacral SBRT.

The planning target volume (PTV) was created by enlarging the CTV by 1–3 mm individually in each treatment. The dose and fractionation were selected considering each case separately following clinical and technical criteria. Until 2018, fractionations with a lower biological effective dose (BED) were used (mainly 16 Gy in single fraction for spine SBRT and 22.5 Gy in three fractions for non-spine SBRT), and as of that year, with the publication of new evidence [7, 18, 26, 27], higher ablative doses were considered (24 Gy in two fractions or 27 Gy in three fractions). Treatment was administered through volumetric modulated arc therapy (VMAT). Image-guided radiotherapy (IGRT) was applied using cone-beam CT (CBCT) before and after each fraction to ensure correct immobilization.

An individualized and multidisciplinary follow-up was carried out after bone SBRT. The treated lesion was radiologically assessed periodically (at intervals of 3–6 months

mainly through PET/CT or MRI) in coordination with the tests requested to evaluate the response to systemic treatment.

Data collection and statistical analysis

Clinical, pathological, and treatment-related data were collected retrospectively from the computerized medical records of our center. Each SBRT treatment was evaluated separately, and the biologically effective dose (BED) was calculated assuming α/β of four for breast cancer bone metastases [28]. The start dates were recorded as well as the type of therapy received.

The SBRT starting day was taken as the date to calculate the survival variables. LC was defined as the time until the first metabolic or radiologic evidenced progression of the treated lesion. In the case of inconclusive progression confirmed after several tests, the date of the first failure-suggestive image was taken as the date of progression. OS was calculated as the time to death for any reason and PFS as the time until any tumoral progression. Fracture-free survival (FFS) was defined as the time until the appearance of a new fracture, or progression of an existing fracture in the absence of local tumoral progression. The visual analogue scale (VAS) was used to measure the pain perceived by the patients. Toxicity data were collected according to CTCAE v4.0.3 [29].

These data were anonymized and subsequently exported to SPSS Statistics v25 (IBM, USA) for analysis purposes. A p value < 0.05 was considered statistically significant and Kaplan-Meier, Log-rank test, and the Cox regression model were used for survival calculations, univariate, and multivariate analysis.

Results

Between September 2012 and January 2022, 60 consecutive bone SBRT treatments were performed at our institution on 44 women diagnosed with breast cancer. The median clinical follow-up was 32.4 months (1.2–101.7), and the median radiological follow-up was 29.9 months (1.2–95.6). The median age was 52.5 years (34–79). 80% of the cases had invasive ductal carcinoma (IDC) as the primary tumor and, in 95% of them, it had been surgically resected. Estrogen receptors were expressed in 91.7% of the cases and progesterone receptors in 81.7%. 8.3% of the cases were Her2 positive. Most (98.3%) were in the oligometastatic stage (10.2% of them induced) and up to 86.7% did not present active visceral metastases. Regarding the treated bone metastasis, half of them were lytic lesions and 76.7% did not present a soft tissue component. The median tumoral target volume was 2.9 cm³ (0.5–39.4). As to symptoms before SBRT, 46.7% of

Table 1 Summary of patient and tumor characteristics (60 bone SBRT treatments)

Characteristic	Value
Female sex	60 (100%)
Median age in years (range)	52.5 (34–79)
Karnofsky performance scale	
< 90	19 (31.7%)
90–100	41 (68.3%)
Primary tumor histology	
Invasive ductal carcinoma	48 (80%)
Invasive lobular carcinoma	6 (10%)
Mixt (ductal-lobular)	5 (5%)
Other	5 (5%)
Grade	
1	11 (18.3%)
2	28 (46.7%)
3	14 (23.3%)
Unknown	7 (11.7%)
Estrogen receptors	
Positive	55 (91.7%)
Negative	5 (8.3%)
Progesterone receptors	
Positive	49 (81.7%)
Negative	11 (18.3%)
Her2 status	
Positive	5 (8.3%)
Negative	55 (91.7%)
Subtype	
Luminal	49 (81.7%)
Her2-positive, ER/PR negative	1 (1.7%)
Triple-negative	4 (6.7%)
Surgery to the primary	
No	3 (5%)
Lumpectomy	22 (36.7%)
Mastectomy	35 (58.3%)
Median CA 15–3 (U/mL.) (range)	27 (6–163.3)
Total metastases (bone ± non-bone)	
1	28 (46.7%)
2	12 (20%)
3	4 (6.7%)
4	6 (10%)
5	9 (15%)
> 5	1 (1.7%)
Oligometastatic status (n=59):	
At metastatic diagnosis	53 (89.8%)
Induced from a poly-metastatic state	6 (10.2%)
Active visceral metastases	
No	52 (86.7%)
Yes	8 (13.3%)
Type of affected bone	
Spine	45 (75%)
Non-spine	15 (25%)

Table 1 (continued)

Characteristic	Value
Tumor localization	
Cervical spine	4 (6.7%)
Dorsal spine	19 (31.7%)
Lumbar spine	18 (30%)
Sacral spine	4 (6.7%)
Hip bone	9 (15%)
Femur	2 (3.3%)
Scapula	2 (3.3%)
Sternum	2 (3.3%)
Type of metastasis	
Lytic	30 (50%)
Blastic	11 (18.3%)
Mixt	19 (31.7%)
Soft tissue component	
No	46 (76.7%)
Yes	14 (23.3%)
Median lesion volume (cc)	2.9 (0.5–39.4)
Basal fracture	
No	55 (91.7%)
Yes	5 (8.3%)
Basal pain	
No	33 (55%)
VAS 1–4	12 (20%)
VAS 5–10	10 (16.7%)
Unknown	5 (8.3%)
Mean	1.75 (\pm 2.4)
Analgesic (WHO analgesic ladder) †	
No	9 (15%)
1st step	15 (25%)
2nd step	3 (5%)
3rd step	4 (6.7%)
Unknown	29 (48.3%)
Median clinical follow-up in months	32.4 (1.2–101.7)
Median imaging follow-up in months	29.9 (0–95.6)

ER Estrogen receptor, PR Progesterone receptor, VAS Visual analogue scale, WHO World health organization

†For pain secondary to bone metastasis or for another reason

all cases reported pain in the area. The baseline patient and tumor characteristics are described in Table 1.

The treatment performed was spine SBRT in 75% of cases and non-spine SBRT in the remaining 25%. Several fractionations were administered, the most common the prescription of a single session of 16 Gy (55%). In the rest of the cases (45%), various multi-fraction treatment schemes were used. Median BED₁₀Gy was 80 and the median conformity index was 1.09. MRI was used in 75% and PET (median SUV_{max} 5.2) was performed in 89.3% for staging and planning purposes. SBRT treatment was carried out at a median time of

3.6 months after lesion diagnosis. Systemic therapies were interrupted at least 2 weeks before SBRT in patients who were receiving chemotherapy (CTx) and 1 week before in cases treated with cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK4/6) inhibitors. Otherwise, hormonal therapy (HT) was not discontinued during bone RT. Table 2 reflects the rest of the characteristics related to the treatments received.

Local control

During the follow-up period of the study, seven local progressions were observed (11.7%). Median local progression-free survival was not reached (R: 4.4–101.7 months). LC at 1 year was 92.9%, while at 2 and 3 years, it was 86.6% (Fig. 1). Multivariate analysis showed that a treated lesion volume ≥ 13 cm³ (equivalent to a 2.9 cm diameter sphere) was associated with worse LC; 74.1% at 1 year and 59.3% at 2 and 3 years compared to volumes < 13 cm³ that presented an increase in LC to 95.9% at 1 year and 91.2% at 2 and 3 years ($p=0.046$; HR 12.1, 95%CI= 1.1–140.3).

Moreover, this analysis also reflected a significant association of LC with the time in which SBRT was performed, since lesions treated < 3 months from its diagnosis had worse LC; 79.8% in the first year and 67.5% in 2 and 3 years. In contrast, a deferred SBRT after a minimum period of 3 months from the diagnosis of bone metastasis was associated with an improvement in LC, reaching 96.8% at 1, 2, and 3 years ($p=0.031$; HR 0.1, 95% CI=0.01–0.8) (Fig. 2). Reviewing the cases in which deferred SBRT (> 3 months) was performed ($n=38$), it was found that all patients in this subgroup had received systemic treatment for their breast cancer between the diagnosis of bone metastasis and SBRT; 30% HT, 16.7% HT+CDK4/6 inhibitors, 3.3% CTx, 8.3% CTx+HT, 3.3% CTx+HT+monoclonal antibodies (mAb) and 1.7% CTx+mAb. As for the subgroup of patients who underwent early SBRT (< 3 months), all cases ($n=22$) underwent systemic treatment after RT treatment of the bone; 54.5% HT, 31.8% HT+CDK4/6 inhibitors and 13.6% CTx.

In addition, spine SBRT showed a non-significant trend ($p=0.2$) toward better LC in comparison with non-spine SBRT (median 91.3 vs. 78.9 months). Univariate and multivariate analyses for LC are described in Table 3.

Overall survival

Until the date of the last review, 20 deaths were observed (20.3%) and the median OS was 75.2 months (R: 12.4–101.7). OS at 1 year was 100%, at 2 years 90.6%, and at 3 years 70.6%. The variables that disfavored OS in the multivariate analysis were the presence of multiple metastasis ($p=0.012$; HR 6.7, 95% CI=1.5–29.7), hormone receptors $\leq 80\%$ ($p=0.043$; HR 4.2, 95% CI= 1.1–17.1) and CA

Table 2 Summary of SBRT treatment characteristics (60 bone SBRT treatments)

Characteristics	Value
SBRT fractions (range)	1–5
SPINE SBRT (<i>n</i> =45; 75%)	Total treatments (% of SB)
16 Gy in 1 fraction	32 (71.1%)
22.5 Gy in 3 fractions	4 (8.9%)
24 Gy in 4 fractions	1 (2.2%)
24 Gy in 3 fractions	2 (4.4%)
24 Gy in 2 fractions	4 (8.9%)
27 Gy in 3 fractions	2 (4.4%)
NON-SPINE SBRT (<i>n</i> = 15; 25%)	Total treatments (% of NSB)
16 Gy in 1 fraction	1 (6.7%)
22.5 Gy in 3 fractions	11 (73.3%)
25 Gy in 5 fractions	1 (6.7%)
27 Gy in 3 fractions	2 (13.3%)
Median BED ₄ Gy	80 Gy ₄ (56.2–96)
Median Conformity Index	1.09 (IQR 0.14)
MRI for staging/target delineation	
No	15 (25%)
Yes	45 (75%)
PET for staging/target delineation	
No	7 (11.7%)
Yes	53 (89.3%)
Median lesion SUVmax (range)	5.2 (0–18)
Systemic therapy after SBRT	
HT	34 (56.7%)
HT+CDK4/6 inhibitors	17 (28.3%)
HT+mAb	3 (5%)
CTx	5 (8.3%)
None	1 (1.7%)
Median time in months from primary tumor diagnosis to bone metastasis diagnosis (range)	46.6 (0–372)
Median time in months from primary tumor diagnosis to SBRT (range)	58 (2.3–392.9)
Median time in months from bone metastasis diagnosis to SBRT (range)	3.6 (1.2–47.2)

SBRT Stereotactic body radiation therapy, SB Spine bone, NSB Non-spine bone, BED Biologically effective dose, SUV_{max} Maximum standardized uptake value, IQR Interquartile range, HT Hormonal therapy, CDK4/6 Cyclin-dependent kinases 4/6, mAb monoclonal antibodies, CTx chemotherapy

15–3 values ≥ 60 U/mL at the time of SBRT ($p=0.005$; HR 6.9, 95% CI= 1.8–26.4). Deferring SBRT for 3 months was associated with an increase in median OS (74.1 vs 59.8 months), but this association did not reach statistical significance ($p=0.15$). Univariate and multivariate analyses for OS are also shown in Table 3.

Progression-free survival

We reported 34 tumoral progressions during follow-up (mean 45.1 months and median 30 months). The variables that were significantly associated in the multivariate analysis with unfavorable PFS outcomes were the presence of visceral metastases ($p=0.002$; HR 13.8, 95% CI= 2.6–74.1), treated lesion volume ≥ 13 cm³ ($p=0.004$; HR 4.4, 95%

CI= 1.6–11.8) as well as performing SBRT < 3 months from diagnosis of the target lesion ($p=0.029$; HR 2.4, 95% CI= 1.1–5.3).

Toxicity

Bone SBRT was performed without incident and was well tolerated in all cases. The presence of limited acute pain after treatment reflected a mean acute VAS of 2.17. This worsening from baseline VAS was secondary to pain flare in 17 cases (28.3%). Subsequently, after the remission of this acute effect, the average chronic VAS pain declared by the patients was 0.9.

During the study period assessed, three fractures (2 G1 and 1 G3) were observed in the treatment area (5% of cases);

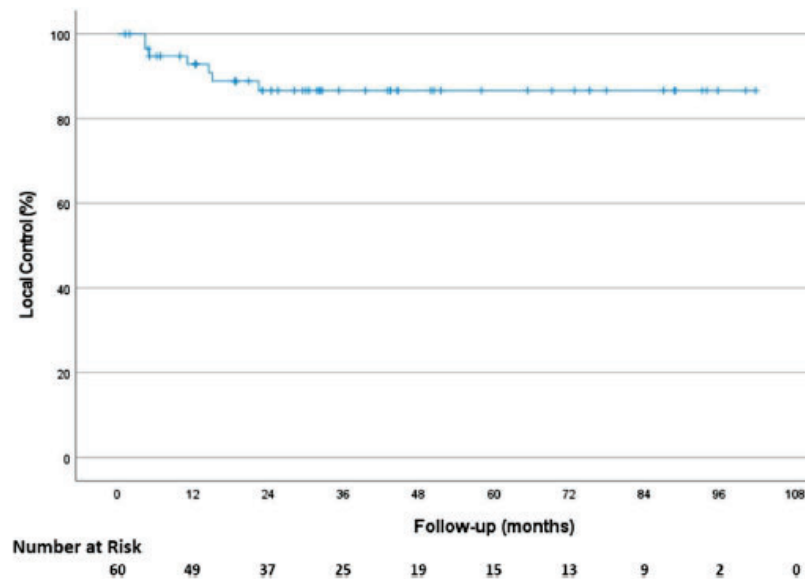


Fig. 1 Kaplan-Meier showing local control after SBRT

two cases after 22.5 Gy/3 fractions and another after a single fraction of 16 Gy. FFS was 96.3% at 1 year and 94.3% at 2 and 3 years. We did not find any significant association in the multivariate analysis, but the univariate analysis associated this complication with SBRT on weight-bearing bones ($p=0.03$) and age at the time of SBRT ≥ 77 years ($p=0.015$). We did not observe any other type of toxicity during follow-up.

Discussion

In this study, we present real-world data from a long follow-up cohort of de novo bone SBRT in breast cancer. To our knowledge, this is the largest series published that is focused solely on this population. According to our data, upfront systemic therapy before SBRT confers an improvement in LC at 1 and 2 years (95.9 and 91.2% vs. 79.8 and 67.5%, respectively). Therefore, in oligometastatic setting, our data support that local treatments should be considered in good responders to systemic treatment.

In recent years, the oligometastatic disease as an intermediate stage and beneficiary in many cases of a radical approach has been extensively described [9, 10, 19, 20]. Breast cancer and its favorable prognosis, with several

prospective studies of SBRT in oligometastatic breast populations reporting OS data of 66–100% at 2 years, is an especially interesting entity to evaluate at this intermediate stage [5, 7, 21]. These favorable outcomes are comparable to our series (2 years OS of 90.6%) and confirm the importance of considering a radical approach for this type of patient. As in other series [14, 16, 18, 30, 31], our data point out the relevance of the total number of metastases, describing a significant association with OS ($p=0.012$) in multivariate analysis.

Regarding LC, a meta-analysis of oligometastatic breast cancer patients treated with SBRT offered outcomes of 97% at 1 year and 90% at 2 years [7]. However, the analysis and comparison of LC at the treated bone location between different series are more complicated given the heterogeneity of populations, treatments, and definitions of local progression. Moreover, most studies offer LC figures that, in addition to bone SBRT, include SBRT treatments in other locations (mostly liver, lungs, and lymph nodes) [7, 14, 18, 31].

Nevertheless, there are several small studies evaluating SBRT in bone-only metastatic breast cancer. In 2019, a prospective study of 15 patients treated with SBRT (20 Gy in 1 fraction) was published. This trial assessed patients with favorable characteristics (1–2 bone lesions, absence of visceral disease, and controlled primary tumor) and, after a

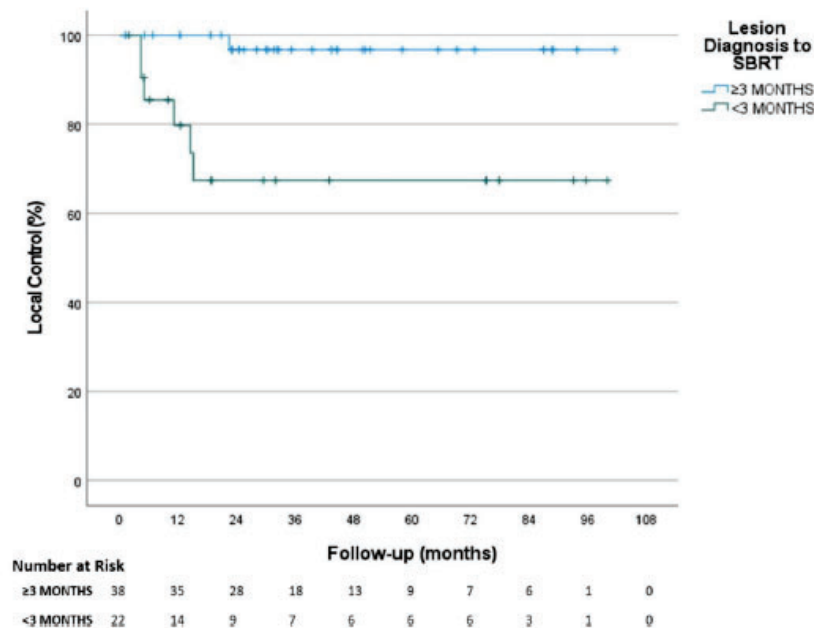


Fig. 2 Kaplan-Meier curves showing local control for cases whose SBRT was performed 3 months after lesion diagnosis and patients whose SBRT was performed before this period ($p=0.031$)

median follow-up of 24 months, reported LC of 100% at 1 and 2 years [32].

Milano et al. published another prospective study in 2019, in which 48 oligometastatic patients with controlled primary breast cancer were evaluated. Given the technique and fractionation used (fundamentally 50 Gy in ten fractions), the authors did not define this treatment as SBRT but high-dose hypo-fractionated RT. In this study, an analysis of the bone-only subgroup ($n=12$) who received RT on 1–3 bone lesions was carried out, reporting LC of 100% at 1 and 2 years [14].

Another retrospective study evaluated sternal SBRT treatments (20 Gy in one fraction) in ten patients, providing LC data of 90% at 1 year [33]. In our series, we treated 2 sternal lesions without evidence of local progression after 49.9 and 101.7 months.

We report 1 and 2 years LC of 92.9 and 86.6%, respectively. It should be noted that our results come from a study with a retrospective nature and real-world data, higher recruitment ($n=60$) with less restrictive criteria for patient selection (number of metastases, visceral disease, and primary tumor control), and with tight criteria defining local progression. In addition, better LC has been described for

cases treated with high-BED SBRT regimens [18, 26, 27]. In comparison, our series presents a lower median BED that may also have contributed to a decrease in LC, as BED_4Gy treatments $> 72 Gy_4$ performed in our series reflected a non-significant trend ($p=0.1$) toward better LC (median 93 vs. 79.1 months). A longer follow-up is needed in the higher BED subgroup to significantly confirm this outcome. Nevertheless, our oncological results with a low rate of toxicity, together with the published evidence, have led our current clinical practice to use higher BED fractionations, such as 27 Gy in three fractions ($87.8 Gy_4$) or 24 Gy in two fractions ($96 Gy_4$).

The multivariate analysis performed in this study points to the relevance of metastatic tumor volume as a predictor of LC ($p=0.046$), which is consistent with the results of other studies [14, 31, 33] and would also indicate a possible need to increase the SBRT dose in these cases to compensate for this higher tumor burden.

Another interesting aspect of the multivariate analysis is the greater LC obtained in the cases treated with deferred SBRT. The favorable natural history and pathophysiology of oligometastatic breast cancer, specifically in bone metastases

Table 3 Univariate and Multivariate analysis identifying those factors with a $p < 0.05$ for OS and LC

Factor	n	Univariate analysis			Multivariate analysis		p value
		Survival (months), mean	95% CI	p value	HR	95% CI	
OS-related factors							
Hormonal receptors							
> 80%	22	87.3	72.4–102.1		Reference		
≤ 80%	38	58.1	46.3–69.9	0.014	4.2	1.1–17.1	0.043
CA 15-3							
< 60 U/mL	50	74.7	63.7–85.7	0.017	Reference		
≥ 60 U/mL	9	39.9	17.6–62.2		6.9	1.8–26.4	0.005
Active visceral metastases							
No	52	75	63.5–86.6	0.007			
Yes	8	46	24.7–67.3				
Total metastases							
1	28	83	69.1–96.9	0.025	Reference		
> 1	32	55.4	43.8–67		6.7	1.5–29.7	0.012
Oligometastatic status							
De novo	53	72.6	61.3–84.1	0.045			
Induced	6	49.6	19.8–79.4				
Polymetastatic	1						
LC-related factors							
Histological Grade							
1–2	39	96.3	89.1–103.5	0.011			
3	14	66.9	44.9–88.9				
Hormonal receptors							
Negative	5	58.1	19.6–96.5	0.012			
Positive	55	92.2	84.4–100.1				
Lesion volume							
< 13 cc	50	93.6	86.1–101.2	0.022	Reference		
≥ 13 cc	10	44.3	25.5–63		12.1	1.1–140.3	0.046
Basal pain							
VAS ≤ 5	49	93.2	85.2–101.1	0.035			
VAS > 5	6	59.1	22.5–95.7				
Time from metastasis diagnosis to SBRT							
< 3 months	22	70.7	51.1–90.2	0.001	Reference		
≥ 3 months	38	99.1	94.2–104		0.1	0.01–0.8	0.031

Multivariate analyses included all the significant variables identified by the previously performed univariate analyses

OS Overall survival, LC Local control, CI Confidence interval, HR Hazard ratio, SBRT Stereotactic body radiation therapy, VAS visual analogue scale

[1, 3, 4, 6–8, 11, 12, 14], makes it an entity that offers an opportunity to assess and individualize the best approach depending on the behavior of the tumor at a first systemic maneuver. In this context, the assessment of the response to systemic treatment is a factor that provides valuable information and should be taken into account as one more feature when proposing a radical treatment for metastasis. It is complicated to specify a unique rationale for why the administration of SBRT after 3 months or more of systemic therapy

performed better than those treated before this period. This may be due to a combination of factors like a synergism between both treatments, a consolidative effect of SBRT after systemic therapy (that could also result in smaller RT target volumes), or the fact that this assessment after 3 months allowed the selection of less biologically aggressive cases that were more suitable to a radical approach [10]. The possibility of selecting the best candidates to carry out bone SBRT treatment can maximize its benefit and, on the

other hand, avoid performing a complex and unnecessary radical treatment on patients destined to have an early, wide-spread metastatic failure [13]. In addition to this effect on LC in our study, this approach was significantly associated with better PFS, probably related to this beneficial effect of a correct selection of cases for SBRT. This strategy of deferring radical treatment to prioritize systemic therapy has already been tested in other oligometastatic populations [34, 35] as well as in the treatment of the primary tumor in metastatic breast cancer [36, 37] and seems an interesting research path.

As occurs for LC, the evaluation of the impact of bone SBRT on PFS is also complicated to compare with the published evidence given its mixture with other metastatic locations. Recently, the preliminary results of the phase II NRG-BR-002 study were presented, evaluating the addition of radical treatment (SBRT and/or surgery) to oligometastatic locations (lung, lymph node, liver, adrenal, paravertebral, and bone) in breast cancer patients on first-line systemic therapy. This approach did not show improvement in terms of PFS (median 19.5 vs. 23 months; $p=0.36$) [38]. Nevertheless, these results are pending definitive publication and there are ongoing phase III trials that could evaluate whether this postulate can be extrapolated to patients in other lines of systemic treatment or with a bone-only oligometastatic disease [5, 7, 15, 16, 18, 21, 28, 30]. Our results describe a higher PFS (median 30 months) with the presence of visceral disease as a risk factor in the multivariate analysis ($p=0.002$).

In this context, further study of the relevance of combining and coordinating systemic treatment with SBRT for the approach to oligometastatic disease in breast cancer is essential. This strategy could not only provide a benefit in survival but also the possibility of de-escalating systemic treatment or maintaining patients in initial lines, delaying the introduction of more toxic therapies, and thus preserving the quality of life [5, 15, 21, 39]. In addition, these effects of adding SBRT to systemic treatment could also provide an economic benefit, being a more cost-effective approach [40]. Therefore, a correct selection of cases by a multidisciplinary team, where complementing these therapies provides the greatest benefit should be a priority.

Strengths and weaknesses

The retrospective nature of our research and the extended period assessed results in the inclusion of several SBRT fractionations according to the changes in RT recommendations over ten years. This fact leads to a relatively lower median BED compared to the current practice which could have influenced our LC results.

Moreover, despite being a retrospective study, it includes a relatively homogeneous population due to the assessment

of a single SBRT location in breast cancer solely, compared to studies that evaluate various metastatic areas or primary tumors. In addition, since the SBRT treatments have been carried out at a single institution by the same unit, certain homogeneity is also maintained despite the long study period. Another of the most relevant aspects, in addition to the long follow-up, is the fact that, as far as we know, it is the study focused on de novo bone SBRT in breast cancer with the highest recruitment and the only one that evaluates the relevance of the temporal sequence with systemic treatment.

Conclusion

Oligometastatic breast cancer is a heterogeneous entity in which a correct selection of cases to be addressed through radical therapy is crucial. Bone SBRT is a safe technique that offers an opportunity to improve LC. An appropriate selection of the time to carry out this technique, as well as correct coordination with the systemic treatment could significantly improve its benefit. In the present study, this approach of upfront systemic therapy before bone SBRT, and target lesion volume $< 13 \text{ cm}^3$ were associated with better LC.

Author contributions HP-M, AL and AN-M: contributed to the study conception and design. Data collection, analysis, and interpretation were performed by HP-M and AN-M. HP-M, AN-M, AL, RB, JJS, ML, EM, MG-G, CF, AG-T, SP, OG and MJP: are physicians or medical physicists who contributed in the treatment and/or follow-up of the cases. The first draft of the manuscript was written by HP-M and AN-M. All authors revised critically and commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Data availability The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Data code All data and materials as well as the software application or custom code support their published claims and comply with field standards.

Declarations

Conflict of interest Miguel Gil-Gil has received personal fees from Pfizer, Daiichi Sankyo, Novartis, Gilead, AstraZeneca, and Roche. These fees are not related to this study. The rest of the authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Ethics approval All procedures were performed under the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Approval for this study was granted by the

Ethics Committee of Hospital Universitari de Bellvitge (15.06.2021/PR224/21).

Consent to participate For this type of study, formal consent is not required. The patients did not receive any specific informed consent as data were collected from a retrospective review of electronic medical records. The patients signed the informed consent for the usual procedure.

References

- Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(6):809–15.
- Luftner D, Lorusso V, Duran I, Hechmati G, Garzon-Rodriguez C, Ashcroft J, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events in patients with advanced breast cancer: results from a prospective, multinational observational study. *Springerplus*. 2014;3:328.
- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debléd M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018;96:17–24.
- Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122–30.
- Strauss JB, Chmura SJ. Oligometastatic breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2022;32(3):282–90.
- Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:16–25.
- Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, Korzeniowski M, Pavoni JF, Hamamura AC, et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: a systematic review with meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2021;164:245–50.
- Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):456–63.
- Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic radiation for the comprehensive treatment of oligometastases (SABR-COMET)—extended long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;S0360–3016(22):00412–6.
- Katipally RR, Pitroda SP, Juloori A, Chmura SJ, Weichselbaum RR. The oligometastatic spectrum in the era of improved detection and modern systemic therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(9):1–15.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–49.
- Wong AC, Watson SP, Pitroda SP, Son CH, Das LC, Stack ME, et al. Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer*. 2016;122(14):2242–50.
- Pérez-Montero H, Godino O, Lozano A, Asiáin L, Martínez I, Sánchez JJ, et al. Long-term outcomes of spinal SBRT. Is it important to select the treatment time? *Clin Transl Oncol*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02684-9>.
- Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol*. 2019;131:45–51.
- Stewart R, White M, Tan J, Siva S, Karroum L, David S. SABR in oligometastatic breast cancer: current status and future directions. *Breast*. 2021;60:223–9.
- Weykamp F, König L, Seidensaal K, Forster T, Hoegen P, Akhbab S, et al. Extracranial stereotactic body radiotherapy in oligometastatic or oligoprogressive breast cancer. *Front Oncol*. 2020;10:987.
- Bonet M, García V, Farré N, Algara M, Farrús B, Fernandez J, et al. Radiation therapy for bone-only metastases in breast cancer patients: a GOCO survey of current clinical practice. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25(1):113–6.
- Yoo GS, Yu JJ, Park W, Huh SJ, Choi DH. Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy. *Radiat Oncol J*. 2015;33(4):301–9.
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: an ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020;148:157–66.
- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European society for radiotherapy and oncology and European organisation for research and treatment of cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):e18–28.
- Krug D, Vonthein R, Ilken A, Olbrich D, Barkhausen J, Richter J, et al. Metastases-directed radiotherapy in addition to standard systemic therapy in patients with oligometastatic breast cancer: study protocol for a randomized controlled multi-national and multi-center clinical trial (OLIGOMA). *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021;28:90–6.
- Lopez-Campos F, Cacicedo J, Couñago F, García R, Leaman-Alcibar O, Navarro-Martín A, et al. SEOR SBRT-SG stereotactic body radiation therapy consensus guidelines for non-spine bone metastasis. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(2):215–26.
- Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):597–605.
- Dunne EM, Sahgal A, Lo SS, Bergman A, Kosztyla R, Dea N, et al. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol*. 2020;145:21–9.
- Nguyen T, Chin L, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M, et al. International consensus contouring recommendations for stereotactic body radiotherapy of non-spine bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(3):S90.
- Soltys SG, Grimm J, Milano MT, Xue J, Sahgal A, Yorke E, et al. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: tumor control probability analyses and recommended reporting standards. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(1):112–23.
- Yamada Y, Katsoulakis E, Laufer I, Lovelock M, Barzilai O, McLaughlin LA, et al. The impact of histology and delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus*. 2017;42(1):E6.
- Alomran R, White M, Bruce M, Bressel M, Roache S, Karroum L, et al. Stereotactic radiotherapy for oligoprogressive ER-positive breast cancer (AVATAR). *BMC Cancer*. 2021;21(1):303.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health National Cancer Institute.

30. Kucharczyk MJ, Parpia S, Walker-Dilks C, Banfield L, Swaminath A. Ablative therapies in metastatic breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(1):13–25.
31. Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK, Muhs AG, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(3):601–8.
32. David S, Tan J, Savas P, Bressel M, Kelly D, Foroudi F, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: a prospective clinical trial. *Breast.* 2020;49:55–62.
33. Li MP, Kelly D, Tan J, Siva S, Kron T, David S. Single-fraction stereotactic ablative body radiotherapy for sternal metastases in oligometastatic breast cancer: technique and single institution experience. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2020;64(4):580–5.
34. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy Vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II randomized study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558–65.
35. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501.
36. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3141–9.
37. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, et al. Early local therapy for the primary site in de novo stage IV breast cancer: results of a randomized clinical trial (E2108). *JCO.* 2022;40(9):978–87.
38. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, Borges VF, Salama JK, Al-Hallaq HA, et al. NRG-BR002: a phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *JCO.* 2022;40(16):1007–1007.
39. Nguyen AT, Shiao SL, McArthur HL. Advances in combining radiation and immunotherapy in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(2):143–52.
40. Qu XM, Chen Y, Zaric GS, Senan S, Olson RA, Harrow S, et al. Is SABR cost-effective in oligometastatic cancer? an economic analysis of the SABR-COMET randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1176–84.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

XIII. DISCUSIÓN

1. Fundamentos de esta investigación

El concepto de factor-tiempo entendido como la relevancia del momento temporal elegido para llevar a cabo un tratamiento SBRT en metástasis óseas, es el tema fundamental en el que se centra esta tesis doctoral.

Las metástasis óseas pueden asentar en múltiples localizaciones y proceder de numerosos tipos de tumor primario [3–6]. Este hecho, como se ha explicado en la introducción, confiere una enorme heterogeneidad en cuanto a escenarios oncológicos en los que se puede llevar a cabo un tratamiento mediante SBRT [5,100,114], lo cual hace improbable extraer conclusiones que puedan extrapolarse absolutamente a todos ellos.

Por este motivo, de la cohorte de pacientes tratados con SBRT ósea en nuestro centro, se han elegido dos subpoblaciones de especial relevancia e interés para llevar a cabo este trabajo:

- **Metástasis vertebrales secundarias a cualquier tumor primario**
La columna vertebral es el área ósea donde se produce mayor siembra tumoral y por lo tanto es la localización anatómica más subsidiaria de recibir un tratamiento SBRT. Además supone un reto terapéutico debido a la proximidad respecto a la médula espinal así como el riesgo de fracturas vertebrales [5–7,82,83].
- **Metástasis óseas secundarias a cáncer de mama**
El carcinoma de mama es uno de los tumores sólidos con mayor incidencia de metástasis óseas [22,151,152] y como tal, es el tumor primario predominante en nuestra cohorte. Además, presenta un relativo buen pronóstico en estadio oligometastásico [23–29].

Hemos desarrollado los objetivos propuestos para esta tesis doctoral en dos artículos centrados en estas cada una de estas dos subpoblaciones [153,154].

2. Obj. Principal. Factor-tiempo. Secuencia SBRT - tratamiento sistémico

Al probar nuestra hipótesis en la población diana de nuestro primer artículo, observamos que si se realizaba un tratamiento SBRT vertebral tras un periodo de al menos 6 meses desde el diagnóstico de la lesión metastásica se obtenían mejores cifras de CL [153]. Esta premisa también se cumplió al analizar tratamientos SBRT en metástasis óseas secundarias a cáncer de mama en nuestro segundo artículo, y en este caso, si la SBRT era pospuesta 3 o más meses se alcanzaban mejores resultados en cuanto a CL y SLP [154].

Ambos estudios presentan resultados compatibles y destacan la importancia de seleccionar correctamente el momento en el que realizar esta técnica. En cuanto a la causa y fundamento clínico de esta observación, es improbable que se deban a un único mecanismo y probablemente apunte a una combinación de factores:

- **Consolidación:**
Por un lado, posiblemente exista un posible efecto sinérgico entre tratamiento sistémico y SBRT. Tras el diagnóstico de una metástasis ósea, el inicio de una terapia sistémica puede conseguir un efecto sobre la enfermedad micrometastásica a nivel global y además estabilizar o incluso reducir la metástasis ósea macroscópica por lo que, en el momento de realizar la SBRT nos encontraríamos ante un escenario favorable, tanto a nivel sistémico dada la posible reducción de carga tumoral total, como también a nivel local donde un tratamiento óseo ablativo consolidaría y complementaría el efecto del

tratamiento sistémico [72,85,155]. Además, en casos con respuesta tumoral en la metástasis ósea, incluso se podría llevar a cabo una reducción de los volúmenes de SBRT permitiendo alcanzar una dosis más elevada sin comprometer la seguridad [72,120,127–129].

- Selección:

Otro mecanismo que pudo haber contribuido a estos resultados es el hecho de que valorar la SBRT ósea de forma diferida también puede haber producido un efecto de discriminación positiva. El hecho de realizar una evaluación previa a la SBRT para conocer la respuesta al tratamiento sistémico podría haber descartado para esta técnica a aquellos pacientes con una evolución oncológica más agresiva en los que se produce una progresión sistémica precoz, ya que en ellos el tratamiento local sobre la metástasis ósea pierde indicación [27,87,156]. Esta selección habría resultado en que los pacientes en los que finalmente se hizo la SBRT ósea fueran los que más se benefician de un abordaje radical [59,87].

Este enfoque va acorde con resultados de estudios publicados en otras poblaciones metastásicas así como en el manejo de la enfermedad locorregional en pacientes con enfermedad a distancia [27,87–90,147–149,156,157], y parece una vía interesante de estudio. Algunos de estos trabajos apuntan a que una progresión oncológica previa a la realización de un tratamiento radical sobre la metástasis se asocia a peores datos de supervivencia [27,87,156], por lo que la valoración de la respuesta precoz a un tratamiento sistémico podría ser un factor que aportara una información muy valiosa a la hora de seleccionar los pacientes para plantear un tratamiento SBRT.

La favorable historia natural y fisiopatología de algunos tipos de tumores en situación de baja carga tumoral metastásica, y particularmente si presentan enfermedad ósea exclusiva [18,20,21,28,58,87,158–160], ofrece en determinados casos, una oportunidad para valorar e individualizar el mejor abordaje en función de la evolución a una primera maniobra terapéutica sistémica. No obstante, y como es lógico, esta

premisa depende en gran medida de la efectividad del tratamiento sistémico disponible, así como la respuesta esperada al mismo, ya que en pacientes que se encuentren en líneas de tratamiento avanzadas o presenten entidades oncológicas de gran agresividad, es más probable que se produzca una progresión precoz y esta estrategia podría perder validez [27,87,156]. Por lo tanto, es crucial conocer en que situaciones podemos optar por este esquema de secuencialidad.

En nuestro primer artículo, a pesar de la homogeneidad técnica derivada de tratarse únicamente de SBRT vertebrales, se analizaron lesiones procedentes de numerosos tumores primarios (fundamentalmente mama, próstata, pulmón y renal) y el número de pacientes incluidos no nos permitió realizar un examen por subtipos de tumor primario para confirmar la validez de nuestra hipótesis en cada uno de ellos [153]. Por lo tanto, para nuestro segundo artículo seleccionamos pacientes diagnosticadas de un único tumor primario con el objetivo de evaluar la evolución natural de la enfermedad y los tratamientos oncológicos recibidos de una forma más homogénea [154].

Escogimos el cáncer de mama como población de estudio debido a su predisposición a desarrollar metástasis óseas y a su elevada incidencia [12,15,17–21,30] ya que como tal es el tumor primario más prevalente en la cohorte de SBRT ósea de nuestro centro. Además, el cáncer de mama metastásico, en particular con metástasis óseas exclusivas, presenta un pronóstico relativamente más favorable que otras neoplasias debido a la disponibilidad de terapias sistémicas eficaces [23–29,161], por lo que parece una población apropiada para diferir la SBRT y realizarla tras una revaloración que permita conocer la respuesta a una primera maniobra de tratamiento sistémico. Revisando la literatura en cáncer de mama oligometastásico, no disponemos de estudios aleatorizados publicados que comparen diferentes esquemas de secuencialidad entre terapia sistémica y tratamiento local sobre la metástasis para así poder contrastar nuestros resultados con evidencia científica comparable. Además, en cuanto a los estudios fase II/III que evalúan tratamientos radicales actualmente en curso en esta neoplasia [47,155], estos presentan diferencias notables respecto a la secuencia entre tratamientos en su protocolo de tratamiento y criterios de inclusión (Tabla 6).

ESTUDIO	SECUENCIA
<i>OMIT</i> [162]	Cirugía → tratamiento sistémico
<i>NCT02581670</i> [163]	Tratamiento sistémico → SBRT
<i>OLIGOMA</i> [164]	RT lo antes posible (permite haber iniciado tratamiento sistémico)
<i>LARA</i> [165]	Tratamiento sistémico (6 meses) → tratamiento radical
<i>NRG-BR002</i> [166]	Indistinta (no > 12 meses de tratamiento sistémico antes de tratamiento radical)
<i>CIMER</i> [167]	SBRT → Tratamiento sistémico
<i>NCT04424732</i> [168]	Tratamiento sistémico → SBRT
<i>STEREO-SEIN</i> [169]	SBRT → Tratamiento sistémico
<i>COSMO</i> [170]	Tratamiento sistémico → tratamiento radical

Tabla 6. Secuencia temporal entre tratamiento sistémico y tratamiento radical en los estudios fase II/III en curso/pendientes de publicación en cáncer de mama metastásico. Fuente: Elaboración propia

De estos estudios, únicamente el ensayo fase II NRG-BR002 ha publicado resultados preliminares sin que la administración de una terapia radical sobre la metástasis se asociara a un beneficio significativo en SLP. Se trata de un estudio que permitía en su protocolo iniciar tratamiento sistémico antes (siempre menos de 12 meses) o después del tratamiento radical. Además, este ensayo incluía múltiples localizaciones metastásicas (pulmonares, hepáticas, suprarrenales, adenopáticas, paravertebrales y óseas), únicamente en 1ª línea de tratamiento sistémico y con un seguimiento relativamente corto por lo que sus resultados definitivos se encuentran pendientes de publicación [171].

Una vez concluidos, los resultados de este y el resto de estos estudios arrojarán luz en cuanto a la utilidad de un abordaje radical en esta población, pero no están diseñados

para conocer cuál es el orden temporal apropiado entre los tratamientos [155]. No obstante, debido a las diferencias en cuanto a secuencia de tratamiento sistémico y local en casa uno de estos ensayos, una vez publicados y dependiendo de sus resultados, es posible que se puedan extraer datos que apunten u orienten hacia la combinación y timing más apropiados. Hasta la publicación definitiva de los mismos y ante la ausencia de evidencia previa en cáncer de mama, investigaciones como la expuesta a lo largo de esta tesis doctoral cobran importancia para asistir en la toma de decisiones. Por lo tanto, los comités multidisciplinares deberían considerar el factor tiempo como relevante para la práctica clínica y ponerlo en valor a la hora de contemplar la indicación de un tratamiento SBRT para el abordaje de metástasis óseas secundarias a cáncer de mama.

Analizando los resultados de nuestros dos artículos, observamos que para SBRT ósea en cáncer de mama se alcanzaba el mayor beneficio en CL demorando el tratamiento 3 meses desde el diagnóstico de la metástasis [154], mientras que en nuestro primer artículo de SBRT vertebral este beneficio era mayor tras 6 meses [153]. Esta diferencia temporal probablemente sea debida a la heterogeneidad de tumores primarios en el estudio de SBRT vertebral, la cual resultaba en múltiples opciones de tratamiento sistémico con diferente tolerancia y resultados oncológicos.

La segunda población más prevalente en ese trabajo era el cáncer de próstata (23,3%) y en todos los casos en los que se demoró la SBRT vertebral se había administrado un tratamiento hormonal durante ese periodo [153]. Esta terapia presenta un perfil de toxicidad aceptable con eficacia probada [172–175], aspectos que pudieron haber contribuido en la decisión de diferir la SBRT en estos casos.

En la actualidad, en el caso de cáncer de próstata tampoco existe una evidencia clara sobre el momento temporal adecuado para realizar un tratamiento SBRT en metástasis óseas [176–179]. Existen varios estudios aleatorizados internacionales pendientes de publicación que, en población oligometastásica, evalúan la eficacia de añadir SBRT al tratamiento sistémico así como los potenciales beneficios que puede otorgar esta combinación [180–182]. Entre ellos, destaca el ensayo EXTEND que evalúa la adición, precisamente a un esquema hormonal de 6 meses, de una terapia radical sobre la

metástasis. Este estudio realiza además una estratificación según la duración del tratamiento hormonal previo a esta terapia radical [182].

La publicación de estos estudios centrados exclusivamente en cáncer de próstata podrá aportar evidencia de calidad para la toma de decisiones en esta población.

Por todo ello es importante realizar investigaciones centradas en poblaciones oncológicas lo más concretas posibles y de este modo poder evaluar y cuantificar la relevancia del momento temporal de la SBRT de forma fiable. Como es lógico, esto limita la capacidad de reclutar e incluir pacientes en ensayos por lo que estos dos aspectos se deben ponderar a la hora de conducir investigaciones de este tipo.

En resumen, la relevancia de combinar y coordinar el tratamiento sistémico con SBRT se postula como el paradigma del abordaje de la enfermedad oligometastásica [146,183–185]. Complementar estos tratamientos para obtener la mayor eficacia debe ser una prioridad ya que al control sistémico que ofrecen las nuevas terapias se añade la intensificación terapéutica que aporta la SBRT sobre la enfermedad macroscópica, lo cual no solo aporta un beneficio en supervivencia [102,186] sino podría ofrecer la posibilidad de mantener a los pacientes en las primeras líneas de tratamiento [155,170,187] y así retrasar la introducción de terapias más tóxicas o incluso interrumpir el tratamiento sistémico [181,182].

Además, esta estrategia de selección previa evitaría en casos no candidatos a SBRT, un consumo de recursos probablemente innecesario [84,188] así como retrasar tratamientos más indicados y potencialmente beneficiosos como un cambio de línea de terapia sistémica [59].

Por todo ello, y hasta la publicación de evidencia más sólida, los resultados de esta tesis doctoral apuntan a que, en la combinación entre tratamientos, el factor tiempo es una variable relevante al seleccionar un caso para SBRT ósea. Además, en metástasis óseas secundarias a neoplasias de mama, realizar un periodo de tratamiento sistémico y posteriormente revalorar el caso para decidir la indicación de SBRT parece la opción más apropiada.

3. Obj. Secundarios. Esquema de SBRT

Uno de los aspectos más relevantes y a la vez menos establecidos en el tratamiento SBRT en metástasis óseas, es la elección del esquema de RT más apropiado [5,48,106,114]. Debido a ello, establecimos como objetivo secundario la valoración de nuestra práctica clínica en este sentido y su influencia sobre CL y toxicidad para identificar posibles puntos de mejora.

Al iniciar el tratamiento SBRT en nuestro centro en el año 2012, las dosis a administrar se establecieron en 16 Gy (BED 41.6 Gy₁₀) en sesión única para lesiones vertebrales, y 22.5 Gy en 3 fracciones de 7.5 Gy para lesiones óseas no vertebrales (BED 39.4 Gy₁₀). Se escogieron estos esquemas estableciendo una equivalencia con el utilizado en el estudio fase III RTOG 0631 [144]. Además, también se han realizado elecciones individualizadas con otros fraccionamientos en algunos escenarios específicos, como riesgo de fractura, casos de reirradiación o para cumplir con las restricciones a OARs. Posteriormente, a lo largo de estos últimos años se ha ido publicando evidencia científica que pone en valor la escalada de dosis en SBRT ósea, asociando esquemas con BED superiores a 50 Gy₁₀ con un mejor CL [77,82,104,142,189,190]. No obstante, también se ha descrito que las dosis por fracción elevadas pueden ocasionar un incremento en la tasa de fracturas secundarias al tratamiento [6,48,107], estableciendo la necesidad de ponderar el riesgo de esta complicación a la hora de indicar esta técnica y valorar el fraccionamiento a utilizar.

En el análisis de nuestra experiencia en SBRT vertebral para la elaboración de nuestro primer artículo obtuvimos datos de CL relativamente inferiores a los resultados publicados en esta población, pero por otro lado observamos una menor tasa de fracturas vertebrales en comparación [5,82,153]. Debido a ello, tras este análisis fuimos incorporando fraccionamientos de dosis más elevada a nuestra práctica clínica de forma progresiva.

Por lo tanto, al recopilar los datos para nuestro segundo artículo en cáncer de mama, algunos pacientes ya habían sido tratados con esquemas de dosis BED más alta y por lo

tanto fueron incluidos en este segundo análisis [154]. Al compararlos con pacientes de cáncer de mama tratados con los esquemas previos de dosis menor se observó una mejoría en datos de CL, aunque esta tendencia no fue confirmada de forma significativa. Esto probablemente es debido a un seguimiento inferior y a un menor número de pacientes en el subgrupo de dosis elevada, así como a la naturaleza relativamente indolente del cáncer de mama. Por otro lado, no observamos mayor tasa de efectos adversos asociados a este incremento de dosis.

Por ello, gracias a esta investigación de nuestros propios resultados, la larga experiencia adquirida, el bajo perfil de toxicidad obtenido, así como la evidencia científica publicada, en la actualización de nuestro protocolo asistencial de SBRT ósea realizada en el año 2021 con participación de los tres centros del Institut Català d'Oncologia, decidimos incorporar esquemas de SBRT con dosis más elevada (fundamentalmente 24 Gy en 2 sesiones y 27-30 Gy en 3 sesiones).

Tras la incorporación de estos fraccionamientos y hasta la fecha de finalización de este documento el 02/04/2023, hemos tratado un total de 22 pacientes mediante SBRT vertebral con fraccionamientos de dosis BED superiores a 50 Gy₁₀. Con una mediana de seguimiento de 15,4 meses, estos fraccionamientos se asociaron a CL a 1 y 2 años de 100% y 82,5% respectivamente y una tasa de fracturas del 4,5%. Aunque es necesario un mayor reclutamiento y seguimiento para la interpretación y comparación de estos resultados, éstos apuntan a una mejoría respecto nuestra experiencia previa [153] y van en la línea de la evidencia publicada [77,82,104,142,189,190]. Debido a ello, con la salvedad de situaciones particulares como las anteriormente reseñadas, el uso de fraccionamientos de dosis elevada se ha consolidado como primera elección en nuestra institución a la hora de plantear un tratamiento SBRT en metástasis óseas.

4. Limitaciones y fortalezas

La principal y evidente limitación de este trabajo es la naturaleza retrospectiva y la evaluación de casos tratados exclusivamente en una sola institución, lo cual puede dificultar la extrapolación de estos resultados a otras poblaciones.

Por otro lado, el número de casos evaluado en ambos estudios, si bien es relevante en comparación con la evidencia publicada [5,106] y permite obtener conclusiones, podría ser limitado para evaluar otros aspectos, ya que el impacto de ciertas variables en la supervivencia y la comparativa entre varios esquemas de SBRT no han arrojado datos significativos. Igualmente, el número de pacientes reclutado de cada tumor primario en nuestro primer estudio no permitió una potencia estadística suficiente para realizar un análisis por subtipos y verificar nuestra hipótesis en cada uno de ellos [153]. Esto fomentó el desarrollo del segundo artículo centrado exclusivamente en una única neoplasia [154].

Además, el extenso período evaluado, fundamentalmente en el estudio de cáncer de mama, da como resultado la inclusión de varios fraccionamientos de SBRT según los cambios en las recomendaciones de RT a lo largo del periodo de estudio [82,100,142] como ya se ha reseñado previamente. Esto conduce a una mediana de dosis relativamente más baja en comparación con la práctica actual, lo que podría haber influido en nuestros resultados de CL y además también puede limitar la comparación con estudios iniciados más recientemente.

Otro aspecto a considerar es que en estos estudios hemos utilizado el modelo lineal cuadrático para evaluar el BED de SBRT, dado que actualmente se trata del modelo más utilizado para facilitar la comparativa entre fraccionamientos. No obstante, a pesar de su uso generalizado en este tipo de trabajos, podría subestimar el efecto causado por la SBRT en la inmunidad y vasculatura [82,191–194].

En cuanto a las fortalezas de esta investigación, algunas de las características previamente identificadas como limitaciones pueden tener un contrapunto positivo a la hora de evaluar esta tesis. El análisis realizado fue llevado a cabo con todos los

pacientes tratados en una única institución, cuyos datos se obtuvieron de una base de datos recogida de forma prospectiva desde la incorporación de la técnica a nuestra cartera de servicios. Este hecho implica que, durante todo el período cubierto en estos estudios los casos fueran evaluados y la decisión de tratamiento llevada a cabo por el mismo equipo multidisciplinar, y además que las técnicas de tratamiento y los sistemas de inmovilización hayan sido relativamente uniformes. Esta variación relativamente pequeña en la forma en que los casos fueron valorados, seleccionados, tratados, así como reevaluados en el seguimiento, hace que se mantenga una cierta homogeneidad a pesar de tratarse de datos retrospectivos.

Otro punto fuerte de este trabajo es el hecho de que, tras la evaluación de la hipótesis en una población heterogénea en el primer artículo, posteriormente se ha realizado una confirmación de los resultados obtenidos, contrastando nuestra hipótesis en una población acotada a un único tumor primario con la intención de obtener resultados relevantes en una población más homogénea. Esto además se une a que se trata de una investigación centrada exclusivamente en metástasis óseas, en comparación con estudios que evalúan varias localizaciones metastásicas o tumores primarios.

Por otro lado, es uno de los trabajos con mayor seguimiento clínico y radiológico, y apoya la seguridad de la técnica dado el bajo número de complicaciones y toxicidad. Además, el momento ideal para plantear SBRT ósea y su relación en el tiempo con el tratamiento sistémico no ha sido explorado en profundidad en la literatura lo cual aporta relevancia a esta investigación [5,106,146].

Otro de los aspectos más relevantes del segundo artículo es el hecho de que, en cáncer de mama, hasta donde sabemos se trata del estudio centrado en SBRT ósea de novo con mayor reclutamiento y el único que evalúa esta relevancia de la secuencia entre tratamientos.

5. Perspectivas futuras

Esta investigación apoya nuestra hipótesis en poblaciones con metástasis óseas especialmente en pacientes con cáncer de mama, pero además sus resultados nos aportan solidez y garantía para contrastarla también en otras poblaciones tumorales. En una segunda fase se podría evaluar esta estrategia en otras neoplasias como cáncer de próstata o pulmón de forma monográfica, ya que son las siguientes en prevalencia en nuestra cohorte y además algunos subtipos de estas neoplasias presentan respuestas favorables a tratamiento sistémico subsidiarias de consolidar con SBRT [150,179,195].

Además, nuestros resultados también abren la vía a comprobar nuestra hipótesis en otras localizaciones metastásicas como ganglionares o viscerales, fundamentalmente en cáncer de mama. Esta perspectiva deberá continuar dentro de un escenario multidisciplinar y la colaboración con Oncología Médica a la hora de valorar la respuesta esperada a un tratamiento sistémico seguirá siendo fundamental para identificar conjuntamente a los candidatos idóneos para esta estrategia.

La consolidación y afianzamiento de la técnica en nuestro servicio y el incremento progresivo de nuestra cohorte, así como de nuestra experiencia nos permitirá explorar también otras posibilidades de investigación en metástasis óseas actualmente no establecidas, como la evaluación de patrones de recaída en metástasis no vertebrales [196], la comparación entre fraccionamientos [82,197], el uso de boost o sobreimpresión de dosis [198,199], o la evaluación de enfermedad residual subclínica [200–202] como factor a considerar en la selección de casos para SBRT.

Por otro lado, esta experiencia también nos abre la puerta a diseñar y participar en estudios prospectivos que aporten evidencia al conocimiento de esta técnica. En este sentido ya se ha iniciado o está en vías la participación de nuestro servicio de Oncología Radioterápica en diversos estudios centrados en SBRT (Tabla 7).

Tabla 7. PARTICIPACIÓN ICO HOSPITALET EN ESTUDIOS DE SBRT
Detection of systemic immune response in peripheral blood provided by high radiation doses delivered over the lung in stereotactic conditions Referencia: SBRT-LUNG-01 [86]
Phase I-II study of high dose SBRT for low-intermediate risk prostate cancer Referencia: sbrt_prostate_II_2012
Ensayo clínico fase II de radioterapia estereotáctica extracraneal en el tratamiento del cáncer de próstata Referencia: SBRT-PROSTATE 11-09
Ensayo Fase II de Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) para el tratamiento de adenopatías intraabdominales Referencia: SBRT_OLIGOMETASTASIS_2014
Study of REGN2810 (Anti-PD-1) in Patients With Advanced Malignancies Referencia: REGENERON [203]
Tratamiento de metástasis pulmonares con radioterapia esterotáctica corporal (SBRT) en pacientes oligometastásicos
STEREOTactic Radiation and Chemotherapy in Lung Cancer Referencia: STEREO [204]
Targeted therapy beyond progression with or without dose-intensified radiotherapy in oligo-progressive disease (OPD) in oncogene Addicted Lung Tumours (HALT) Referencia: EORTC-1702-LCG-ROG [205]
Risk Adapted SABR in Stage I NSCLC And Lung Metastases Referencia: sbrtlungfff [206]
Durvalumab vs Placebo With Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Unresected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients / Osimertinib Following SBRT in Patients With Early Stage Unresected NSCLC Harboring an EGFR Mutation Referencia: PACIFIC-4 [207]
Radioterapia estereotáctica ablativa (SABR) en el Cáncer Oligometastásico (CO): enfoque radiómico, multiómico y de aprendizaje automático para las decisiones clínicas. Proyecto multicéntrico Referencia: CO-SABR
SbrT & Androgen Receptor Therapy METastatic HS Prostate Cancer: Referencia: START-MET [208]
OLIGOCARE an ESTRO-EORTC pragmatic, observational basket study to evaluate radical radiotherapy for Oligo-Metastatic Cancer Patients Referencia: EORTC 1822-RP [209]

Fuente: Elaboración propia

6. Beneficios de la investigación y sus resultados

Como se ha comentado en la introducción, la esperanza de vida de los pacientes oncológicos está aumentando los últimos años, así como la incidencia de tumores en estadios oligometastásicos [8,9]. Debido a ello, es crucial el correcto conocimiento, selección y aplicación de los tratamientos disponibles para estos pacientes, así como una revisión y análisis de resultados propios. Esto tiene especial interés en el caso de la SBRT ya que se trata de una técnica relativamente novedosa y en continua evolución en la que no existen recomendaciones de práctica clínica completamente establecidas [70,82,83,106].

Además, es bien sabido que existen desigualdades entre poblaciones de pacientes oncológicos que reflejan la interacción de factores socioeconómicos, culturales, ambientales y biológicos que pueden comprometer la aplicabilidad y generalidad de los resultados entre diferentes entornos demográficos [8–10]. Por lo tanto, una vez nuestra serie ha alcanzado una madurez apropiada, este análisis de datos propios permite tener un conocimiento preciso de nuestra experiencia y así conocer si la evidencia publicada es extrapolable a nuestro medio. Esto nos ha brindado la oportunidad de identificar cambios y mejoras que hemos podido aplicar en nuestra práctica clínica diaria.

Por todo ello, el principal y más inmediato beneficio de este trabajo es el impacto que sus resultados tienen en nuestro propio manejo diario de pacientes subsidiarios de SBRT ósea. Como se ha comentado previamente, aspectos como la intensificación de la dosis ya se han incorporado a nuestro protocolo con efecto positivo en nuestros resultados, y otros como la secuencialidad entre tratamiento sistémico y radical local son tenidos en consideración, fundamentalmente en el caso patología mamaria dada la mayor experiencia, a la hora de llevar a cabo un tratamiento de SBRT ósea.

Otro beneficio que ha aportado la publicación y difusión de nuestros resultados es la repercusión en una mayor derivación de pacientes a nuestro servicio para la valoración de este tratamiento, la cual ha sido progresiva desde el inicio de esta investigación y a

lo largo de los últimos años. Este hecho tiene un impacto en el número potencial de pacientes que pueden beneficiarse de la misma y contribuye además a una mayor colaboración e interrelación multidisciplinar con otras especialidades de nuestra institución y red asistencial. Gracias a todo ello, a fecha de finalización de este documento (02/04/2023) se ha alcanzado la cifra de 254 SBRT óseas realizadas en nuestro centro.

Por otro lado, este trabajo también presenta utilidad a nivel de coste-efectividad de la aplicación de sus resultados. El hecho de que la SBRT sea un tratamiento complejo que conlleva una gran movilización de recursos materiales y humanos, hace que sea fundamental una selección de pacientes lo más precisa posible [8,79,80,83,106]. Nuestra investigación aboga por una estrategia de selección en función de la respuesta a la terapia sistémica. Esta valoración de respuesta se trata de un factor más a tener en cuenta a la hora de evitar una compleja técnica de tratamiento a pacientes no tributarios a la misma, por lo que otra de las ventajas de este trabajo es el potencial ahorro de recursos que supone esta selección de casos [12,80,84,188].

En global, esta tesis doctoral y los dos artículos que la componen aportan evidencia al conjunto de la literatura sobre SBRT ósea, respaldando su eficacia y seguridad. Nuestros resultados proporcionan mayor apoyo para el uso clínico de esta técnica en pacientes seleccionados y resaltan la importancia de la secuencia entre tratamientos oncológicos, aspecto que debe ser considerado en comités y entornos multidisciplinares a la hora de tomar una decisión. Además, este trabajo establece un punto de partida para el estudio de esta hipótesis en otras poblaciones oncológicas, así como para el desarrollo de evidencia prospectiva que guíe nuestra práctica diaria.

XIV. CONCLUSIONES

1. El aumento en la supervivencia de los pacientes metastásicos ha puesto en valor el uso de terapias radicales en casos seleccionados.
2. El tratamiento radioterápico estereotáctico es una técnica segura y eficaz en el manejo de las metástasis óseas.
3. El factor tiempo y una correcta secuencia entre tratamiento sistémico y radical deben tenerse en consideración a la hora de indicar este tratamiento.
4. La intensificación de la dosis se asocia a un aumento relevante en el control local. Esto debe ser balanceado con el riesgo de toxicidad.
5. Es importante establecer una selección individualizada para identificar los pacientes que se benefician de esta técnica y las diferentes estrategias terapéuticas.

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Pockett RD, Castellano D, McEwan P, Oglesby A, Barber BL, Chung K. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Nov;19(6):755–60.
2. Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Res*. 2005 Jan;15(1):57–62.
3. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Feb;7(1):4–12.
4. Nielsen OS. Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1999 Aug;52(2):95–6.
5. Glicksman RM, Tjong MC, Neves-Junior WFP, Spratt DE, Chua KLM, Mansouri A, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Management of Spinal Metastases: A Review. *JAMA Oncol*. 2020 Apr 1;6(4):567-577.
6. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S, Al-Omair A, Boehling N, Balagamwala EH, et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3426–31.
7. Zeng KL, Tseng CL, Soliman H, Weiss Y, Sahgal A, Myrehaug S. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Spine Metastases: An Overview. *Front Oncol*. 2019 May 1;9:337.
8. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020 Jul;148:157-166.
9. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):e18–28.
10. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17–48.
11. Erler D, Brotherston D, Sahgal A, Cheung P, Loblaw A, Chu W, et al. Local control and fracture risk following stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018 May;127(2):304–9.
12. Hagiwara M, Delea TE, Chung K. Healthcare costs associated with skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases. *J Med Econ*. 2014 Mar;17(3):223–30.
13. Fritz J, Runge VM. Scientific Advances and Technical Innovations in Musculoskeletal Radiology. *Invest Radiol*. 2023 Jan 1;58(1):1–2.

14. Clézardin P. Pathophysiology of bone metastases from solid malignancies. *Joint Bone Spine*. 2017 Dec;84(6):677–84.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
16. Malvezzi M, Santucci C, Boffetta P, Collatuzzo G, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2023 with focus on lung cancer. *Ann Oncol*. 2023 Jan 27:S0923-7534(23)00048-0.
17. Marazzi F, Orlandi A, Manfrida S, Masiello V, Di Leone A, Massaccesi M, et al. Diagnosis and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer: Radiotherapy, Local Approach and Systemic Therapy in a Guide for Clinicians. *Cancers*. 2020 Aug 24;12(9):2390.
18. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2017 Jun;26(6):809–15.
19. Lüftner D, Lorusso V, Duran I, Hechmati G, Garzon-Rodriguez C, Ashcroft J, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events in patients with advanced breast cancer: results from a prospective, multinational observational study. *SpringerPlus*. 2014;3:328.
20. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast Edinb Scotl*. 2017 Aug;34:122–30.
21. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2018 Jun;96:17–24.
22. Lee YTN (Margaret). Breast carcinoma: Pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol*. 1983;23(3):175–80.
23. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623–49.
24. Kucharczyk MJ, Parpia S, Walker-Dilks C, Banfield L, Swaminath A. Ablative Therapies in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul 1;164(1):13–25.
25. Dawood S, Haaland B, Albaracin C, Gupta S, Cortes J, Sim YY, et al. Is the Proportion of Patients Diagnosed with Synchronous Stage IV Breast Cancer Who Survive More than Two Years Increasing over Time? *Oncology*. 2015;89(2):79–87.
26. Strauss JB, Chmura SJ. Oligometastatic Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2022 Jul;32(3):282–90.

27. Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK, Muhs AG, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jun;115(3):601–8.
28. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol*. 2019 Feb 1;131:45–51.
29. Yoo GS, Yu JI, Park W, Huh SJ, Choi DH. Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy. *Radiat Oncol J*. 2015 Dec 30;33(4):301–9.
30. Bonet M, García V, Farré N, Algara M, Farrús B, Fernandez J, et al. Radiation therapy for bone-only metastases in breast cancer patients: A GOCO survey of current clinical practice. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25(1):113–6.
31. Rottenberg Y, Naeim A, Uziely B, Peretz T, Jacobs JM. Breast cancer among older women: The influence of age and cancer stage on survival. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Jun;76:60–4.
32. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):973–9.
33. Park JH, Choi IS, Kim KH, Kim JS, Lee KH, Kim TY, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Patients with Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *J Breast Cancer*. 2017 Dec;20(4):368–77.
34. Ren G, Esposito M, Kang Y. Bone metastasis and the metastatic niche. *J Mol Med Berl Ger*. 2015 Nov;93(11):1203–12.
35. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(12):2099–113.
36. Isoda T, Baba S, Maruoka Y, Kitamura Y, Tahara K, Sasaki M, et al. Influence of the Different Primary Cancers and Different Types of Bone Metastasis on the Lesion-based Artificial Neural Network Value Calculated by a Computer-aided Diagnostic System, BONENAVI, on Bone Scintigraphy Images. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2017 Jan 1;5(1):49–55.
37. Chiang A, Zeng L, Zhang L, Lochray F, Korol R, Loblaw A, et al. Pain flare is a common adverse event in steroid-naïve patients after spine stereotactic body radiation therapy: a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 15;86(4):638–42.
38. Loi M, Klass ND, De Vries KC, Fleury E, Van Zwielen M, de Pree I, et al. Pain flare, complexity and analgesia in bone oligometastases treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Nov;27(6):e12915.
39. Khan L, Chiang A, Zhang L, Thibault I, Bedard G, Wong E, et al. Prophylactic dexamethasone effectively reduces the incidence of pain flare following spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): a prospective observational study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015 Oct;23(10):2937–43.

40. Damron TA, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J. Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. *Clin Orthop*. 2003 Oct;(415 Suppl):S201-207.
41. Patnaik S, Turner J, Inaparthi P, Kieffer WK. Metastatic spinal cord compression. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2020 Apr 2;81(4):1–10.
42. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Jan 1;37(1):61–71.
43. Turner JJO. Hypercalcaemia - presentation and management. *Clin Med Lond Engl*. 2017 Jun;17(3):270–3.
44. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015 Jun 2;350:h2723.
45. Body JJ. Bone metastases and tumor-induced hypercalcemia. *Curr Opin Oncol*. 1992 Aug;4(4):624–31.
46. Wang H, Tian L, Liu J, Goldstein A, Bado I, Zhang W, et al. The Osteogenic Niche Is a Calcium Reservoir of Bone Micrometastases and Confers Unexpected Therapeutic Vulnerability. *Cancer Cell*. 2018 Nov 12;34(5):823-839.e7.
47. Rodríguez Pérez A, Felip Font E, Chicas-Sett R, Montero-Luis Á, de Paz Arias L, González-Del-Alba A, et al. Unravelling oligometastatic disease from the perspective of radiation and medical oncology. Part I: non-small cell lung cancer and breast cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2022 Dec 16;
48. Song X, Wei J, Sun R, Jiang W, Chen Y, Shao Y, et al. 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*. 2022 Oct 21;S0360-3016(22)03445-9.
49. Lange MB, Nielsen ML, Andersen JD, Lilholt HJ, Vyberg M, Petersen LJ. Diagnostic accuracy of imaging methods for the diagnosis of skeletal malignancies: A retrospective analysis against a pathology-proven reference. *Eur J Radiol*. 2016 Jan;85(1):61–7.
50. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2604–17.
51. Ciechanowicz D, Kotrych D, Dąbrowski F, Mazurek T. Trends in Diagnosis and Surgical Treatment of Bone Metastases among Orthopedic Surgeons. *J Clin Med*. 2022 Jul 23;11(15):4284.
52. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2019 Feb;21(1):1–10.
53. Yaldo A, Wen L, Ogbonnaya A, Valderrama A, Kish J, Eaddy M, et al. Opioid Use Among Metastatic Prostate Cancer Patients With Skeletal-related Events. *Clin Ther*. 2016 Aug;38(8):1880–9.

54. Vieira C, Fragoso M, Pereira D, Medeiros R. Pain prevalence and treatment in patients with metastatic bone disease. *Oncol Lett*. 2019 Mar;17(3):3362–70.
55. Grundy M, Coussios C, Carlisle R. Advances in systemic delivery of anti-cancer agents for the treatment of metastatic cancer. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016 Jul;13(7):999–1013.
56. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, Kurth A, Schaefer R, Miller K, et al. Management of Metastatic Bone Disease Algorithms for Diagnostics and Treatment. *Anticancer Res*. 2016 Jun;36(6):2631–7.
57. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primer*. 2020 Oct 15;6(1):83.
58. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7;102(7):456–63.
59. Katipally RR, Pitroda SP, Juloori A, Chmura SJ, Weichselbaum RR. The oligometastatic spectrum in the era of improved detection and modern systemic therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Jul 12;1–15.
60. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012 Nov 1;48(16):3082–92.
61. Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, Risser JM, Symanski E, Suarez-Almazor ME. Bisphosphonates in the Treatment of Patients with Lung Cancer and Metastatic Bone Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2012 Nov;20(11):2985–98.
62. Van Acker HH, Anguille S, Willemen Y, Smits EL, Van Tendeloo VF. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials. *Pharmacol Ther*. 2016 Feb 1;158:24–40.
63. O’Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 30;2017(10):CD003474.
64. Zhu M, Liang R, Pan LH, Huang B, Qian W, Zhong JH, et al. Zoledronate for Metastatic Bone Disease and Pain: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med*. 2013 Feb 1;14(2):257–64.
65. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors. *The Oncologist*. 2013;18(6):744–51.
66. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, et al. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol*. 2017 Feb;27(2):205–11.

67. Orenday-Barraza JM, Cavagnaro MJ, Avila MJ, Strouse IM, Dowell A, Kisana H, et al. 10-Year Trends in the Surgical Management of Patients with Spinal Metastases: A Scoping Review. *World Neurosurg.* 2022 Jan;157:170-186.e3.
68. Yang Z, Yang Y, Zhang Y, Zhang Z, Chen Y, Shen Y, et al. Minimal access versus open spinal surgery in treating painful spine metastasis: a systematic review. *World J Surg Oncol.* 2015 Feb 21;13:68.
69. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2005 Aug 20;366(9486):643–8.
70. Bhattacharya IS, Hoskin PJ. Stereotactic body radiotherapy for spinal and bone metastases. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2015 May;27(5):298–306.
71. Batumalai V, Descallar J, Delaney GP, Gabriel G, Wong K, Shafiq J, et al. Patterns of use of palliative radiotherapy fractionation for bone metastases and 30-day mortality. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2021 Jan;154:299–305.
72. Gouveia AG, Chan DCW, Hoskin PJ, Marta GN, Trippa F, Maranzano E, et al. Advances in radiotherapy in bone metastases in the context of new target therapies and ablative alternatives: A critical review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2021 Oct;163:55–67.
73. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clin Oncol.* 2012 Mar 1;24(2):112–24.
74. Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale: Clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2010 Sep 1;13(3):324–8.
75. Sahgal A, Chang JH, Ma L, Marks LB, Milano MT, Medin P, et al. Spinal Cord Dose Tolerance to Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 May 1;110(1):124–36.
76. Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET) - Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 May 25;S0360-3016(22)00412-6.
77. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci GL, Maralani PJ, Brundage 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 Jul 1;22(7):1023–33.
78. Nguyen QN, Chun SG, Chow E, Komaki R, Liao Z, Zacharia R, et al. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Jun 1;5(6):872–8.
79. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010 Aug;37(8):4078–101.

80. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):326–32.
81. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010 Aug;37(8):4078–101.
82. Guckenberger M, Dahele M, Ong WL, Sahgal A. Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases: Benefits and Limitations. *Semin Radiat Oncol*. 2023 Apr 1;33(2):159–71.
83. Vellayappan BA, Chao ST, Foote M, Guckenberger M, Redmond KJ, Chang EL, et al. The evolution and rise of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for spinal metastases. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Sep 2;18(9):887–900.
84. Qu XM, Chen Y, Zaric GS, Senan S, Olson RA, Harrow S, et al. Is SABR Cost-Effective in Oligometastatic Cancer? An Economic Analysis of the SABR-COMET Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Apr 1;109(5):1176–84.
85. Correa RJM, Salama JK, Milano MT, Palma DA. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastasis: Opportunities for Biology to Guide Clinical Management. *Cancer J Sudbury Mass*. 2016;22(4):247–56.
86. Navarro-Martín A, Galiana IL, Berenguer Frances MA, Cacicedo J, Cañas Cortés R, Comas Anton S, et al. Preliminary Study of the Effect of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) on the Immune System in Lung Cancer Patients Unfit for Surgery: Immunophenotyping Analysis. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 9;19(12):3963.
87. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):878–86.
88. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1572–8.
89. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S, Kramar A, Mirabel X, Prevost B, et al. A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2012 Sep 27;7:164.
90. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1579–84.
91. Comito T, Loi M, Franzese C, Clerici E, Franceschini D, Badalamenti M, et al. Stereotactic Radiotherapy after Incomplete Transarterial (Chemo-) Embolization (TAE\TACE) versus Exclusive TAE or TACE for Treatment of Inoperable HCC: A Phase III Trial (NCT02323360). *Curr Oncol Tor Ont*. 2022 Nov 16;29(11):8802–13.

92. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):630–7.
93. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):494–503.
94. Nyman J, Hallqvist A, Lund JÅ, Brustugun OT, Bergman B, Bergström P, et al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016 Oct;121(1):1–8.
95. Seo YS, Kim HJ, Wu HG, Choi SM, Park S. Lobectomy versus stereotactic ablative radiotherapy for medically operable patients with stage IA non-small cell lung cancer: A virtual randomized phase III trial stratified by age. *Thorac Cancer*. 2019 Jun;10(6):1489–99.
96. Louie AV, van Werkhoven E, Chen H, Smit EF, Paul MA, Widder J, et al. Patient reported outcomes following stereotactic ablative radiotherapy or surgery for stage IA non-small-cell lung cancer: Results from the ROSEL multicenter randomized trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2015 Oct;117(1):44–8.
97. Palma D. A Randomized Phase III Trial of Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of 4-10 Oligometastatic Tumors (SABR-COMET 10) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Oct [cited 2023 Feb 26]. Report No.: NCT03721341. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03721341>
98. Olson R. Phase III Randomized Controlled Trial and Economic Evaluation of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic (1-3 Metastases) Cancer (SABR-COMET-3) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Jun [cited 2023 Feb 26]. Report No.: NCT03862911. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03862911>
99. Husseini JS, Amorim BJ, Torrado-Carvajal A, Prabhu V, Groshar D, Umutlu L, et al. An international expert opinion statement on the utility of PET/MR for imaging of skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1522–37.
100. Lopez-Campos F, Cacicedo J, Couñago F, García R, Leaman-Alcibar O, Navarro-Martin A, et al. SEOR SBRT-SG stereotactic body radiation therapy consensus guidelines for non-spine bone metastasis. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2022 Feb;24(2):215–26.
101. Nguyen QN, Chun SG, Chow E, Komaki R, Liao Z, Zacharia R, et al. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 1;5(6):872–8.
102. Zeng KL, Myrehaug S, Soliman H, Husain ZA, Tseng CL, Detsky 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 Oct 1;114(2):293–300.

103. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007 Jan 15;32(2):193–9.
104. Yamada Y, Katsoulakis E, Laufer I, Lovelock M, Barzilai O, McLaughlin LA, et al. The impact of histology and delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus*. 2017 Jan;42(1):E6.
105. De la Pinta C. SBRT in non-spine bone metastases: a literature review. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2020 Nov 21;37(12):119.
106. Nguyen TK, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M, Kim JH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Nonspine Bone Metastases: International Practice Patterns to Guide Treatment Planning. *Pract Radiat Oncol*. 2020 Dec;10(6):e452–60.
107. Boyce-Fappiano D, Elibe E, Schultz L, Ryu S, Siddiqui MS, Chetty I, et al. Analysis of the Factors Contributing to Vertebral Compression Fractures After Spine Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 01;97(2):236–45.
108. Fisher CG, Schouten R, Versteeg AL, Boriani S, Varga PP, Rhines LD, et al. Reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) among radiation oncologists: an assessment of instability secondary to spinal metastases. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014 Mar 4;9:69.
109. Grimm J, Sahgal A, Soltys SG, Luxton G, Patel A, Herbert S, et al. Estimated Risk Level of Unified Stereotactic Body Radiation Therapy Dose Tolerance Limits for Spinal Cord. *Semin Radiat Oncol*. 2016 Apr 1;26(2):165–71.
110. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S42-49.
111. Ong WL, Wong S, Soliman H, Myrehaug S, Tseng CL, Detsky J, et al. Radiation myelopathy following stereotactic body radiation therapy for spine metastases. *J Neurooncol*. 2022 Aug;159(1):23–31.
112. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, et al. 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.
113. Benzil DL, Saboori M, Mogilner AY, Rocchio R, Moorthy CR. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine. *J Neurosurg*. 2004 Nov;101 Suppl 3:413–8.
114. Faruqi S, Chen H, Fariselli L, Levivier M, Ma L, Paddick I, et al. Stereotactic Radiosurgery for Postoperative Spine Malignancy: A Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines. *Pract Radiat Oncol*. 2022 Mar-Apr;12(2):e65-e78.
115. Van den Begin R, Engels B, Collen C, de Vin T, Defauw A, Dubaere E, et al. The METABANK score: A clinical tool to predict survival after stereotactic radiotherapy for oligometastatic disease. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2019 Apr;133:113–9.
116. Franceschini D, Polenghi V, Franzese C, Comito T, Navarria P, D’Agostino GR, et al. Oligoscore: a clinical score to predict overall survival in patients with oligometastatic

disease treated with stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2022 May;61(5):553–9.

117. Spencer KL, van der Velden JM, Wong E, Seravalli E, Sahgal A, Chow E, et al. Systematic Review of the Role of Stereotactic Radiotherapy for Bone Metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Oct 1;111(10):1023–32.
118. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
119. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4):634–56.
120. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. 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.
121. Somigliana A, Zonca G, Loi G, Sichirollo AE. How thick should CT/MR slices be to plan conformal radiotherapy? A study on the accuracy of three-dimensional volume reconstruction. *Tumori*. 1996 Oct;82(5):470–2.
122. Raman S, Chin L, Erler D, Atenafu EG, Cheung P, Chu W, et al. Impact of Magnetic Resonance Imaging on Gross Tumor Volume Delineation in Non-spine Bony Metastasis Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Nov 15;102(4):735-743.e1.
123. Gerlich AS, van der Velden JM, Kotte ANTJ, Tseng CL, Fanetti G, Eppinga WSC, et al. Inter-observer agreement in GTV delineation of bone metastases on CT and impact of MR imaging: A multicenter study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018 Mar;126(3):534–40.
124. Prins FM, van der Velden JM, Gerlich AS, Kotte ANTJ, Eppinga WSC, Kasperts N, et al. Superior target delineation for stereotactic body radiotherapy of bone metastases from renal cell carcinoma on MRI compared to CT. *Ann Palliat Med*. 2017 Dec;6(Suppl 2):S147–54.
125. Ilamurugu A, Chandrasekaran A, Ayyalusamy A, Prasanna Satpathy S, Reddy JM, Arora S, et al. Volumetric and dosimetric impact of MRI in delineation of gross tumor volume of non-spinal vertebral metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2021 Apr;25(2):135–40.
126. Owen D, Laack NN, Mayo CS, Garces YI, Park SS, Bauer HJ, et al. Outcomes and toxicities of stereotactic body radiation therapy for non-spine bone oligometastases. *Pract Radiat Oncol*. 2014 Apr;4(2):e143–9.
127. Nguyen TK, Chin L, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M, et al. International Multi-institutional Patterns of Contouring Practice and Clinical Target Volume Recommendations for Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Spine Bone Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Feb 1;112(2):351-360.

128. Redmond KJ, Robertson S, Lo SS, Soltys SG, Ryu S, McNutt T, et al. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Stereotactic Body Radiation Therapy for Metastatic Solid Tumor Malignancies to the Spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jan 1;97(1):64–74.
129. Dunne EM, Sahgal A, Lo SS, Bergman A, Kosztyla R, Dea N, et al. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol*. 2020 Apr 1;145:21–9.
130. Grimm J, Marks LB, Jackson A, Kavanagh BD, Xue J, Yorke E. High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC): An Overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 May 1;110(1):1–10.
131. Hanna GG, Murray L, Patel R, Jain S, Aitken KL, Franks KN, et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol*. 2018 Jan 1;30(1):5–14.
132. Gerhard SG, Palma DA, Arifin AJ, Louie AV, Li GJ, Al-Shafa F, et al. Organ at Risk Dose Constraints in SABR: A Systematic Review of Active Clinical Trials. *Pract Radiat Oncol*. 2021 Jul 1;11(4):e355–65.
133. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S3-9.
134. Pollom EL, Chin AL, Diehn M, Loo BW, Chang DT. Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2017 Jul;27(3):197–208.
135. Perez-Calatayud MJ, Conde-Moreno AJ, Celada-Álvarez FJ, Rubio C, López-Campos F, Navarro-Martin A, et al. SEOR SBRT-SG survey on SRS/SBRT dose prescription criteria in Spain. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2021 Mar 17;
136. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 2;JCO.20.00818.
137. Mercier C, Claessens M, Buys MSc A, Gryshkevych S, Billiet C, Joye I, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy to All Lesions in Patients With Oligometastatic Cancers: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Apr 1;109(5):1195–205.
138. Olson R, Liu M, Bergman A, Lam S, Hsu F, Mou B, et al. Population-based phase II trial of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for up to 5 oligometastases: SABR-5. *BMC Cancer*. 2018 Oct 4;18(1):954.
139. Habl G, Straube C, Schiller K, Duma MN, Oechsner M, Kessel KA, et al. Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). *BMC Cancer*. 2017 May 22;17(1):361.
140. van de Ven S, van den Bongard D, Pielkenrood B, Kasperts N, Eppinga W, Peters M, et al. Patient-Reported Outcomes of Oligometastatic Patients After Conventional or Stereotactic Radiation Therapy to Bone Metastases: An Analysis of the PRESENT Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 May 1;107(1):39–47.

141. Wilson DD, Alonso CE, Sim AJ, Peck T, Handsfield LL, Chen Q, et al. STAT RT: a prospective pilot clinical trial of Scan-Plan-QA-Treat stereotactic body radiation therapy for painful osseous metastases. *Ann Palliat Med*. 2019 Jul;8(3):221–30.
142. Soltys SG, Grimm J, Milano MT, Xue J, Sahgal A, Yorke E, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases: Tumor Control Probability Analyses and Recommended Reporting Standards. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 May 1;110(1):112–23.
143. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine*. 2009 Oct 15;34(22 Suppl):S78-92.
144. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, Movsas B, Gerszten PC, Yin FF, et al. Radiosurgery Compared To External Beam Radiotherapy for Localized Spine Metastasis: Phase III Results of NRG Oncology/RTOG 0631. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 2019 Sep 1;105(1):S2–3.
145. Thibault I, Chang EL, Sheehan J, Ahluwalia MS, Guckenberger M, Sohn MJ, et al. Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group. *Lancet Oncol*. 2015 Dec 1;16(16):e595–603.
146. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, Lievens Y, Becherini C, Scorsetti M, et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC–ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol*. 2023 Mar 1;24(3):e121–32.
147. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Jan 11;4(1):e173501.
148. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 20;37(18):1558–65.
149. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3141–9.
150. Wu Y, Verma V, Liang F, Lin Q, Zhou Z, Wang Z, et al. Local Consolidative Therapy Versus Systemic Therapy Alone for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Nov 15;114(4):635–44.
151. Trovo M, Furlan C, Polesel J, Fiorica F, Arcangeli S, Giaj-Levra N, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018;126(1):177–80.
152. David S, Tan J, Savas P, Bressel M, Kelly D, Foroudi F, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: A prospective clinical trial. *The Breast*. 2020 Feb 1;49:55–62.

153. Pérez-Montero H, Godino O, Lozano A, Asiáin L, Martínez I, Sánchez JJ, et al. Long-term outcomes of spinal SBRT. Is it important to select the treatment time? *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2022 Feb;24(2):276–87.
154. Pérez-Montero H, Lozano A, de Blas R, Sánchez JJ, Martínez E, Laplana M, et al. Ten-year experience of bone SBRT in breast cancer: analysis of predictive factors of effectiveness. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2023 Jan 16;
155. Miglietta F, Visani L, Marini S, Griguolo G, Vernaci GM, Bottosso M, et al. Oligometastatic breast cancer: Dissecting the clinical and biological uniqueness of this emerging entity. Can we pursue curability? *Cancer Treat Rev*. 2022 Nov;110:102462.
156. Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA, Andreou A, Meric-Bernstam F, Valero V, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery*. 2012 May;151(5):710–6.
157. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol*. 2020 Jun 20;38(18_suppl):LBA2–LBA2.
158. Wong AC, Watson SP, Pitroda SP, Son CH, Das LC, Stack ME, et al. Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer*. 2016;122(14):2242–50.
159. Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Apr;55:16–25.
160. Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, Korzeniowski M, Pavoni JF, Hamamura AC, et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: A systematic review with meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2021 Nov;164:245–50.
161. Lin C, Wu J, Ding S, Goh C, Andriani L, Lu S, et al. Subdivision of M1 Stage for De Novo Metastatic Breast Cancer to Better Predict Prognosis and Response to Primary Tumor Surgery. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2019 Dec;17(12):1521–8.
162. Shao Z. A Trial Evaluating the Efficacy of Metastasectomy in Patients With Oligo-Metastatic Breast Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 Jun [cited 2023 Jan 30]. Report No.: NCT04413409. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04413409>
163. Tedeschi M. Prospective Non-randomized Phase II Study on Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Lung and Liver Oligometastases From Breast Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 May [cited 2023 Feb 20]. Report No.: NCT02581670. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581670>
164. University Hospital Schleswig-Holstein. Effectiveness and Tolerability of Metastases-directed Radiotherapy in Addition to Standard Systemic Therapy in Patients With Oligometastatic Breast Cancer: A Randomized Controlled Multinational and Multicenter

- Clinical Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Apr [cited 2023 Jan 30]. Report No.: NCT04495309. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04495309>
165. Instituto do Cancer do Estado de São Paulo. Local Therapy for Hormone Receptor-positive Oligometastatic Breast Cancer - a Phase II Randomized Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Aug [cited 2023 Jan 30]. Report No.: NCT04698252. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698252>
 166. NRG Oncology. A Phase IIR/III Trial of Standard of Care Therapy With or Without Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) and/or Surgical Ablation for Newly Oligometastatic Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Nov [cited 2023 Jan 31]. Report No.: NCT02364557. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364557>
 167. Weill Medical College of Cornell University. CIMER: Combined Immunotherapies in Metastatic ER+ Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Sep [cited 2023 Feb 20]. Report No.: NCT04220476. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220476>
 168. Dayyat A. Stereotactic Body Radiotherapy for Bone Only Oligometastatic Breast Cancer: A Prospective Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Jun [cited 2023 Jan 31]. Report No.: NCT04424732. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424732>
 169. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Multicentric Phase III Trial of Superiority of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Metastatic Breast Cancer in First-line Treatment [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 Jul [cited 2023 Jan 31]. Report No.: NCT02089100. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100>
 170. The Netherlands Cancer Institute. COntinue the SaMe Systemic Therapy After Local Ablative Therapy for Oligo Progression in Metastatic Breast Cancer - the COSMO Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Oct [cited 2023 Jan 31]. Report No.: NCT05301881. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05301881>
 171. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, Borges VF, Salama JK, Al-Hallaq HA, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol*. 2022 Jun;40(16_suppl):1007–1007.
 172. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Jul 10;39(20):2294–303.
 173. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121–31.
 174. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1616–22.

175. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):686–700.
176. Thureau S, Marchesi V, Vieillard MH, Perrier L, Lisbona A, Leheurteur M, et al. Efficacy of extracranial stereotactic body radiation therapy (SBRT) added to standard treatment in patients with solid tumors (breast, prostate and non-small cell lung cancer) with up to 3 bone-only metastases: study protocol for a randomised phase III trial (STEREO-OS). *BMC Cancer*. 2021 Feb 4;21(1):117.
177. Habl G, Straube C, Schiller K, Duma MN, Oechsner M, Kessel KA, et al. Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). *BMC Cancer*. 2017 22;17(1):361.
178. Muldermans JL, Romak LB, Kwon ED, Park SS, Olivier KR. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jun 1;95(2):696–702.
179. Rogowski P, Roach M, Schmidt-Hegemann NS, Trapp C, von Bestenbostel R, Shi R, et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2021 Mar 9;16(1):50.
180. Moreno AJC. Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Jan [cited 2023 Feb 9]. Report No.: NCT05209243. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05209243>
181. University Hospital, Ghent. Stereotactic Body Radiotherapy With or Without Darolutamide for OligoRecurrent Prostate Cancer: a Randomized Phase II Trial (DART) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 Feb [cited 2023 Feb 9]. Report No.: NCT04641078. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641078>
182. Tang C, Sherry AD, Haymaker C, Bathala T, Liu S, Fellman B, et al. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Intermittent Hormone Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer (EXTEND): A Multicenter, Randomized Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Dec 1;114(5):1059–60.
183. Krug D, Vonthein R, Illen A, Olbrich D, Barkhausen J, Richter J, et al. Metastases-directed Radiotherapy in Addition to Standard Systemic Therapy in Patients with Oligometastatic Breast Cancer: Study protocol for a randomized controlled multi-national and multi-center clinical trial (OLIGOMA). *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021 May;28:90–6.
184. Nguyen AT, Shiao SL, McArthur HL. Advances in Combining Radiation and Immunotherapy in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Apr;21(2):143–52.
185. Stewart R, White M, Tan J, Siva S, Karroum L, David S. SABR in oligometastatic breast cancer: Current status and future directions. *The Breast*. 2021 Dec 1;60:223–9.
186. Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Nov 15;114(4):611–6.

187. Zayed S, Correa RJM, Palma DA. Radiation in the Treatment of Oligometastatic and Oligoprogressive Disease: Rationale, Recent Data, and Research Questions. *Cancer J Sudbury Mass.* 2020;26(2):156–65.
188. Defourny N, Perrier L, Borrás JM, Coffey M, Corral J, Hoozée S, et al. National costs and resource requirements of external beam radiotherapy: A time-driven activity-based costing model from the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2019;138:187–94.
189. Gong Y, Xu L, Zhuang H, Jiang L, Wei F, Liu Z, et al. Efficacy and safety of different fractions in stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: A systematic review. *Cancer Med.* 2019;8(14):6176–84.
190. Zelefsky MJ, Yamada Y, Greco C, Lis E, Schöder H, Lobaugh S, et al. Phase 3 Multi-Center, Prospective, Randomized Trial Comparing Single-Dose 24 Gy Radiation Therapy to a 3-Fraction SBRT Regimen in the Treatment of Oligometastatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Jan 8;
191. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The Linear-Quadratic Model Is Inappropriate to Model High Dose per Fraction Effects in Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct 1;18(4):240–3.
192. Leith JT, Cook S, Chougule P, Calabresi P, Wahlberg L, Lindquist C, et al. Intrinsic and Extrinsic Characteristics of Human Tumors Relevant to Radiosurgery: Comparative Cellular Radiosensitivity and Hypoxic Percentages. In: Lindquist C, Kondziolka D, Loeffler JS, editors. *Advances in Radiosurgery.* Vienna: Springer; 1994. p. 18–27. (*Acta Neurochirurgica Supplementum*).
193. Kocher M, Treuer H, Voges J, Hoevens M, Sturm V, Müller RP. Computer simulation of cytotoxic and vascular effects of radiosurgery in solid and necrotic brain metastases. *Radiother Oncol.* 2000 Feb 1;54(2):149–56.
194. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol.* 1982 Nov 1;8(11):1981–97.
195. Palumbo I, Pasqualetti F, Delishaj D, Gonnelli A, Aristei C, Borghesi S, et al. Integrating stereotactic radiotherapy and systemic therapies. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol.* 2022;27(2):310–7.
196. Nguyen TK, Chin L, Sahgal A, Dagan R, Eppinga W, Guckenberger M, et al. International Multi-institutional Patterns of Contouring Practice and Clinical Target Volume Recommendations for Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Spine Bone Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Feb 1;112(2):351–60.
197. van der Velden J, Willmann J, Spátek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2022 Aug;173:197–206.
198. Sprave T, Welte SE, Bruckner T, Förster R, Bostel T, Schlamp I, et al. Intensity-modulated radiotherapy with integrated-boost in patients with bone metastasis of the spine: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018 Jan 22;19(1):59.

199. Potkrajcic V, Mueller AC, Frey B, Gani C, Zips D, Hoffmann R, et al. Dose-escalated radiotherapy with simultaneous integrated boost for bone metastases in selected patients with assumed favourable prognosis. *Radiol Oncol*. 2022 Dec 1;56(4):515–24.
200. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Jul;16(7):409–24.
201. Moding EJ, Nabet BY, Alizadeh AA, Diehn M. Detecting Liquid Remnants of Solid Tumors: Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease. *Cancer Discov*. 2021 Dec 1;11(12):2968–86.
202. Lin D, Shen L, Luo M, Zhang K, Li J, Yang Q, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Nov 22;6(1):404.
203. Regeneron Pharmaceuticals. A First-in-Human Study of Repeat Dosing With REGN2810, a Monoclonal, Fully Human Antibody to Programmed Death - 1 (PD-1), as Single Therapy and in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Advanced Malignancies [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Jan [cited 2023 Mar 30]. Report No.: NCT02383212. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02383212>
204. Kloecker G. STEREOtactic Radiation and Adjuvant Chemotherapy in Lung Cancer (STEREO) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 Mar [cited 2023 Mar 30]. Report No.: NCT01300299. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300299>
205. McDonald F, Guckenberger M, Popat S, Faivre-Finn C, Andratschke N, Riddell A, et al. HALT: targeted therapy with or without dose-intensified radiotherapy in oligo-progressive disease in oncogene addicted lung tumours. *Lung Cancer*. 2021 Jun 1;156:S70–1.
206. Institut Català d’Oncologia. Risk Adapted Free Flattering Filter Based Stereotactic Ablative Radiotherapy (Sabr) in Stage i Nslc and Lung Metastases [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 Aug [cited 2023 Mar 30]. Report No.: NCT01823003. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01823003>
207. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients With Unresected Stage I/II, Lymph-node Negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515) Osimertinib Following SBRT, a Single Arm Cohort for Patients With Unresected Stage I/II, Lymph Node Negative NSCLC Harboring a Sensitizing EGFR Mutation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 Mar [cited 2023 Mar 30]. Report No.: NCT03833154. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03833154>
208. Moreno AJC. Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Jan [cited 2023 Feb 9]. Report No.: NCT05209243. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05209243>
209. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. E²-RADIatE: EORTC-ESTRO RADiotherapy InfrAstrucTure for Europe [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 Nov [cited 2023 Mar 30]. Report No.: NCT03818503. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03818503>

