



TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DE
COHORTES: FACTORES CLÍNICOS
PREDICTIVOS PARA APARICIÓN DE NUEVOS
EVENTOS Y POLIMETÁSTASIS EN PACIENTES
CON OLIGOMETÁSTASIS QUE RECIBEN
TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA Y/O
PALIATIVA”.**

VICENTE TORMO FERRERO



Ildefonso Hernández Aguado, Director del Departamento de Salud Pública, Historia de la ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández

CERTIFICA:

Que Don VICENTE TORMO FERRERO ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada **“ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DE COHORTES: FACTORES CLÍNICOS PREDICTIVOS PARA APARICIÓN DE NUEVOS EVENTOS Y POLIMETÁSTASIS EN PACIENTES CON OLIGOMETÁSTASIS QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA Y/O PALIATIVA”**, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant, a 25 de Septiembre de 2015.

Fdo.: Ildefonso Hernández Aguado
Director del Departamento



Prof. Francisco Quereda Seguí
Profesor Titular
E-mail: fj.quereda@umh.es

Francisco Quereda Seguí, Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Miguel Hernández, y Francisco José Andreu Martínez, Doctor en Medicina y Cirugía,

CERTIFICAN QUE:

El estudio titulado: **ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DE COHORTES: FACTORES CLÍNICOS PREDICTIVOS PARA APARICIÓN DE NUEVOS EVENTOS Y POLIMETÁSTASIS EN PACIENTES CON OLIGOMETÁSTASIS QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA Y/O PALIATIVA** ha sido realizado íntegramente por **D. Vicente Tormo Ferrero** bajo nuestra supervisión.

Y que dicho trabajo está concluido y reúne los requisitos para ser defendido públicamente como **TESIS DOCTORAL** ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos la presente certificación en
San Juan de Alicante, a 25 de Septiembre de 2015

Fdo.: Francisco Quereda Seguí

Fdo.: Francisco José Andreu Martínez

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar un especial agradecimiento para mis codirectores de tesis, los Doctores Don Francisco Quereda Seguí y Don Francisco José Andreu Martínez, por su esfuerzo, dedicación y entusiasmo hacia mi persona que me han facilitado la consecución de mi objetivo. Sin su ayuda desinteresada y sincera, esta tesis no podría haberse realizado. Quiero agradecerles a ambos su preocupación por mi formación académica y su inestimable compromiso por la docencia. Les invito a que continúen manteniendo el mismo espíritu investigador por el que les admiro y respeto.

Agradecimientos a mi mujer e hijos porque sin su presencia, apoyo y cuidados no dispondría de tiempo para la investigación.

También quiero agradecer a mis padres el esfuerzo que les supuso mi formación académica y mi educación, sin ellos no hubiera realizado mi sueño que era ser médico y, ahora, doctor.

TESIS DOCTORAL

VICENTE TORMO FERRERO

TÍTULO:

**ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DE
COHORTES: FACTORES CLÍNICOS
PREDICTIVOS PARA APARICIÓN DE NUEVOS
EVENTOS Y POLIMETÁSTASIS EN PACIENTES
CON OLIGOMETÁSTASIS QUE RECIBEN
TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA Y/O
PALIATIVA.**

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Recuerdo histórico.

1.2 Definición de oligometástasis y oligo-recurrencia.

1.3 Tipos de oligometástasis.

1.4 Clasificación de oligometástasis y oligo-recurrencias.

1.5 Mecanismos fisiopatológicos propuestos para la enfermedad oligometastásica.

1.6 Diagnóstico.

1.6.1 Tomografía por emisión de positrones-Tomografía axial computada (PET-TAC).

1.6.2 Tomografía axial computada (TAC).

1.6.3 Gammagrafía ósea de cuerpo entero (GOCE).

1.6.4 Resonancia nuclear magnética (RNM).

1.6.5 Ecografía.

1.7 Tratamiento de pacientes con oligometástasis.

1.7.1 Cirugía.

1.7.2 Tratamiento sistémico.

1.7.3 Radiofrecuencia.

1.7.4 Técnicas de Radioterapia: Radioterapia convencional tridimensional, SBRT y Radiocirugía.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3. HIPÓTESIS

4. OBJETIVOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Características del estudio.

5.2 Criterios de inclusión.

5.3 Criterios de exclusión.

5.4 Recogida de datos y análisis estadístico.

6. RESULTADOS

7. DISCUSIÓN

7.1 Características del estudio.

7.2 Dificultad en la selección adecuada de pacientes y diseño de estudios randomizados prospectivos.

7.3 Discusión de los resultados y comparación con otros estudios de la literatura científica.

8. CONCLUSIONES

9. APLICACIONES POSIBLES DE LAS CONCLUSIONES

10. ANEXO I: Escala Performance Status (ECOG).

11. BIBLIOGRAFÍA



1. INTRODUCCIÓN

1.1 RECUERDO HISTÓRICO

La primera causa de mortalidad en cáncer son las metástasis a distancia, que suponen el 90% de las muertes en los tumores sólidos [1].

W. S. Halsted (1907) propuso un mecanismo de diseminación del cáncer de mama "por contigüidad". Este mecanismo implicaba una diseminación ordenada del cáncer, desde el tumor primario a través de los linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales y finalmente hasta otras localizaciones a distancia [2]. Este modelo de diseminación fue aceptado para muchos tipos de cáncer.

Posteriormente, B. Fisher y sus colaboradores (1980) desarrollaron la "Hipótesis sistémica", que concebía el cáncer clínicamente aparente como una enfermedad sistémica. Esta teoría explicaba los tumores pequeños como una manifestación temprana de la enfermedad sistémica. De este modo, el tratamiento local o regional de la enfermedad no debería afectar a la supervivencia [3].

S. Hellman (1994) concibió la "hipótesis del espectro" [4]. Explicaba el cáncer como un espectro biológico que se extiende desde una enfermedad que permanece localizada hasta una enfermedad sistémica, pero con muchos pasos intermedios.

En 1995, Hellman y Weichselbaum [5], basándose en la idea de que el cáncer es una enfermedad heterogénea que evoluciona a través de multitud de pasos intermedios desde la enfermedad localizada hacia la enfermedad diseminada, propusieron una teoría alternativa para la diseminación del cáncer. Esta teoría creaba un paso intermedio entre los pacientes con enfermedad localizada y los pacientes con enfermedad ampliamente diseminada ("polimetastásicos"), denominado "estado oligometastásico". En este nuevo grupo intermedio, las metástasis están limitadas en número y localización. Hipotéticamente, en este grupo de pacientes oligometastásicos, los tratamientos locales y sistémicos con intención radical sobre todas las áreas de enfermedad metastásica conocidas podrían ofrecer un aumento en la supervivencia o incluso la curación.

L. Norton y J. Massagué, en 2006, explicaron un nuevo modelo para aclarar los enigmas asociados con las metástasis que no eran

comprendidos con modelos anteriores, el "self-seeding model" [1]. Una pequeña fracción de células del cáncer, llamadas células tumorales circulantes (CTCs), adquirirían las propiedades necesarias para invadir y diseminar hacia órganos a distancia y alterar el microambiente. Esta diseminación se realiza mediante un proceso multidireccional, donde las CTCs pueden diseminar hacia otros órganos y hacia el propio tumor primario nuevamente.

De este modo, las metástasis surgen de un proceso evolutivo que requiere múltiples pasos ("cascada biológica de las metástasis") para superar los mecanismos supresores tumorales:

A- Mecanismos supresión formación tumoral.

Existen múltiples mecanismos para suprimir la formación tumoral, barreras celulares intrínsecas (como el estrés genotóxico inducido por oncogenes, la activación de vías de inhibición, apoptosis y senescencia y el desgaste de los telómeros) y factores en el microambiente del propio tumor que limitan la progresión tumoral (químicos: especies reactivas al oxígeno, hipoxia, pH bajo / físicos: membrana basal, presión intersticial, fuerzas tensionales / biológicos: vigilancia inmune, citoquinas inhibidoras, péptidos reguladores de la matriz extracelular). La evasión de estas vías de supresión es un sello distintivo de la capacidad invasiva de los tumores primarios. De este modo, los tumores con un alto grado de

heterogeneidad celular pueden formar subpoblaciones celulares más agresivas que sean capaces de resistir y superar estas barreras.

B- Cascada biológica de las metástasis.

a- Fenotipo agresivo

Es necesaria una selección de clones celulares con alto potencial metastásico dentro de la población celular tumoral para iniciar el proceso de la cascada biológica metastásica. Estos clones celulares presentan mayor tasa de mutabilidad genética que los clones no metastásicos, lo cual pone de manifiesto la existencia de una relación temprana entre las metástasis y la inestabilidad genética.

Mutaciones oncogénicas, Inestabilidad Epi/Genómica

Este proceso requiere una fuente de heterogeneidad dentro de la población celular tumoral, de la cual se pueden seleccionar rasgos ventajosos. Esta heterogeneidad aparece por la inestabilidad intrínseca de los genomas del cáncer, en forma de mutaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN), reordenamientos cromosómicos y alteraciones epigenéticas.

b- Prerrequisitos

Las células tumorales seleccionadas deben cumplir unos requisitos que las capaciten para metastatizar.

Auto-renovación, Invasividad, Motilidad, Supervivencia tras desprendimiento

Algunas células tumorales malignas pueden tener la capacidad de auto-renovarse indefinidamente (células madre del cáncer) y, esta capacidad para la iniciación tumoral, es una obligación para el restablecimiento del tumor por unas pocas células tumorales supervivientes en una localización distante metastásica. También deben presentar una adhesividad intercelular disminuida, en comparación con las células epiteliales normales. Las diversas alteraciones en las propiedades de la adhesividad celular permitirán a las células cancerígenas desobedecer las reglas de la arquitectura tisular y avanzar en su progresión metastásica. Otro requisito que deben cumplir las células tumorales para metastatizar es la capacidad celular aumentada para moverse rápidamente a lo largo de las fibras de colágeno de la matriz extracelular, que engloba cambios dinámicos en el cito-esqueleto, interacciones con la matriz extracelular, proteólisis localizada, contracciones actina-miosina y desmontaje del contacto focal. También deben ser capaces de evadir los estímulos micro ambientales de apoptosis celular (sobreexpresión ectópica de efectores anti-apoptóticos como

el BCL2, BCL-X y XIAP o pérdida de expresión de caspasa 8), y de interrumpir proteolíticamente la membrana basal y la matriz extracelular intersticial para progresar y metastatizar.

c- Microambiente

El microambiente presente en los tejidos donde se origina el tumor y en los órganos distantes donde se producirá la metástasis juega un papel muy importante.

Angiogénesis, Inflamación, Cancerización del estroma

La progresión de los carcinomas invasivos requiere de la colisión entre las células tumorales y múltiples tipos de células no transformadas que residen en el estroma tumoral. Varios marcadores histopatológicos (factor de crecimiento tumoral, interleuquina-10, interleuquina-23,...) de estas células no transformadas que conviven en el estroma de las células tumorales, así como la fibrosis, infiltración leucocitaria, angiogénesis y linfangiogenesis son frecuentemente correlacionados con una probabilidad aumentada de metástasis.

La acción fisiológica de los leucocitos y linfocitos como respuesta al daño tisular producido por la progresión tumoral debe ser bloqueada por la sobreexpresión de citoquinas inmunosupresoras derivadas del tumor, como el TGF (factor de crecimiento tisular), interleuquina-10 y la interleuquina-23.

Las células y citoquinas que median en la inflamación crónica facilitan la iniciación tumoral y la progresión metastásica. Los tumores que han sido infiltrados por macrófagos activados siguen un curso de su enfermedad más agresivo. Adicionalmente, los macrófagos también son capaces de liberar factores de crecimiento que pueden facilitar la proliferación celular tumoral, supervivencia y la invasión durante la progresión del cáncer.

Atraídos por las regiones de hipoxia y necrosis, los macrófagos asociados al tumor potencialmente inducen angiogénesis al secretar factores vaso activos y proteasas que aumentan su bioactividad.

d- Intravasación

Penetración de los vasos sanguíneos por células tumorales invasivas. Para metastatizar, las células tumorales deben invadir la vascularización asociada al tumor para tener acceso a localizaciones distantes en el cuerpo.

Transición epitelial-mesenquimal

La transición epitelio-mesénquima es un conjunto de eventos celulares que permiten la conversión de células epiteliales en células migratorias. Este evento ocurre durante la embriogénesis y se mantiene silente en la etapa adulta de los organismos, pero puede ser reactivado en la progresión tumoral y metástasis. Durante este proceso, las células epiteliales pierden sus características y

adquieren propiedades mesenquimales: pérdida de adhesión celular, aumento de movilidad e invasividad, resistencia a apoptosis y cambios morfológicos.

En un estudio liderado por la Dra. M. Ángela Nieto en 2012 [6] se ha demostrado que el factor Prrx1 es un inductor de la transición epitelio-mesénquima que confiere propiedades migratorias e invasivas a las células cancerígenas en el tumor primario. La pérdida de Prrx1 se precisa para que las células cancerígenas puedan metastatizar en vivo, lo que revertiría a fenotipo epitelial de nuevo a estas células y permitiría la adquisición de propiedades de células madre. De esta forma, la sobreexpresión del factor Prrx1 sería necesaria en el tumor primario para permitir la transición epitelio-mesénquima y favorecer las metástasis, mientras que se necesitaría una pérdida del Prrx1 para favorecer la aparición de metástasis en la localización distal.

e- Vida en tránsito

Una vez que las células tumorales invaden el compartimento circulatorio deben sobrevivir al daño físico de las fuerzas de cizallamiento hemodinámico y al sistema inmune.

Asociación plaquetas, Embolia, Adhesión vascular

Las células tumorales circulantes pueden favorecer su supervivencia asociándose a las plaquetas sanguíneas, usándolas como escudos.

Las embolias tumorales se cree que poseen un mayor potencial metastásico que las células tumorales aisladas, porque presentan mayor resistencia a los mecanismos inmunes de aclaramiento y las fuerzas hemodinámicas de cizallamiento.

Existe un mecanismo de muerte celular por apoptosis que es inducido por la pérdida de soporte adhesivo, denominado “anoikis”.

Si el tiempo en el que las células tumorales circulantes permanecen carentes de adhesión es corto, “anoikis” puede no ser un impedimento muy significativo durante la progresión fisiológica de las metástasis.

f- Cómplices distantes

Son necesarias unas condiciones especiales en las zonas donde se producirán las metástasis para que tenga lugar el proceso.

Progenitores vasculares, Precursores de nicho metastásicos

Debe haber una iniciación de un nicho premetastásico viable en el órgano diana, que facilite la supervivencia inicial de las células tumorales extravasadas. Un mecanismo propuesto para la iniciación metastásica consiste en la movilización de progenitores hematopoyéticos desde la médula ósea hacia los órganos diana

para la colonización como respuesta a factores hormonales emitidos por el tumor primario.

g- "Homing"

Capacidad inherente de las células tumorales para anidar en localizaciones distantes al área originaria.

Apego, Atracción a señales de supervivencia

El rápido alojamiento mecánico en capilares y su asociación con plaquetas son una forma prevalente de atrapamiento de las células tumorales en órganos distantes.

El "homing" inicial de las células cancerígenas diseminadas hacia un órgano secundario implica interacciones adhesivas entre los receptores de superficie celular expresados en las células malignas y sus ligandos afines expresados en varios lugares que son diana para las metástasis.

h- Extravasación

Las células metastásicas deben escapar fuera del endotelio vascular hacia un tejido diana.

Motilidad, Remodelación vascular

La proteína ezrin de anclaje del cito esqueleto puede facilitar este proceso en las células metastásicas del osteosarcoma. Se ha demostrado que la inhibición de la expresión de esta proteína en estas células metastásicas tiene como resultado unas altas tasas de

muerte celular en las células metastásicas antes de la extravasación en el parénquima pulmonar.

La activación de la familia de quinasas Src en las células endoteliales expuestas al factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF), producido por las células metastásicas, induce roturas en las uniones de las células endoteliales, las cuales pueden facilitar la extravasación metastásica.

i- Micro metástasis

Presencia de células tumorales metastásicas en órganos distantes al primario no detectables.

Supervivencia en quiescencia

La mayoría de las células tumorales extravasadas no son aún capaces de colonizar eficazmente el nuevo tejido, por lo que pueden entrar en un estado de detención del ciclo celular y permanecer como una enfermedad mínima residual quiescente, posiblemente por incompatibilidades entre las células cancerígenas y el tejido receptor. La adquisición de un estímulo angiogénico eficaz en el microambiente secundario puede romper el estado de quiescencia.

j- Estroma cooptado

En el tejido donde asentará la metástasis debe generarse un nicho viable para la progresión celular metastásica. El estroma del órgano

nuevo va a ser muy diferente al del lugar original, y en la mayoría de los casos, va a ser inhóspito para la supervivencia celular tumoral. Si la célula metastásica no puede convertir al nuevo estroma en un ambiente más hospitalario, no será posible la colonización exitosa del nuevo lugar.

Angiogénesis, Inflamación, Cancerización del estroma

Un mecanismo nuevo propuesto para la iniciación metastásica engloba la movilización de progenitores hematopoyéticos desde la médula ósea vía circulatoria hasta dentro de los sitios diana para la colonización metastásica, como respuesta a factores hormonales emitidos por los tumores primarios. Estas células hematopoyéticas reclutadas presentan una caracterización molecular específica (VEGFR1, CD133, CD34 y c-kit). Estas células asentarían en el nicho metastásico y pre-condicionarían los territorios para las metástasis antes de la diseminación de las células tumorales desde el sitio primario.

k- Colonización completa

Progresión de las células metastásicas en el órgano diana para formar una metástasis o tumor secundario.

Metástasis órgano-específica, Factores y funciones

La distribución de las metástasis de un tumor primario en los órganos no es aleatoria. La hipótesis de semilla-tierra fértil de Paget

[7] explica que las células metastásicas (semillas) solo colonizaran ciertos órganos específicos que tienen el medioambiente apropiado para su crecimiento (tierra fértil), aun siendo dirigidas en gran número hacia sitios inhóspitos.

La opinión actual de la Hipótesis semilla-Tierra fértil consiste en tres conceptos importantes:

- Los tumores primarios y sus metástasis consisten en células tumorales y huéspedes genéticamente diversas.
- La metástasis elige células que pueden triunfar en todas las fases del proceso de metastatización. Esencialmente, una célula metastática triunfante debe ser buena en todos los eventos.
- Generalmente las metástasis se desarrollan de cierta manera específica. Como el microambiente de cada órgano es distinto (tierra fértil), puede que células cancerígenas individuales puedan colonizar un órgano en especial.

Las células tumorales tienen que producir factores que alteran las células del estroma del órgano diana de tal manera que le sirvan a la supervivencia y al crecimiento tumoral, y además, el medioambiente en el cual se encuentra la célula metastática debe ser capaz de responder a esas señales. Todo esto permitirá una colonización exitosa.

1.2 DEFINICIÓN DE OLIGOMETÁSTASIS Y OLIGO- RECURRENCIA

En 2010, Niibe et al. [8] propuso un nuevo concepto denominado "oligo-recurrencia".

El concepto de "oligometástasis" incluye la posibilidad de no control de la enfermedad primaria, lo que puede suponer un problema por la amplificación de la enfermedad, a pesar de los tratamientos locales administrados. De este modo, el nuevo concepto de "oligo-recurrencia" nos puede ayudar a seleccionar a los pacientes con oligometástasis de mejor pronóstico (tumor primario controlado / usualmente 1-2 metástasis / usualmente en 1 órgano).

Tradicionalmente, los pacientes diagnosticados de cáncer se dividían en dos grupos. Un primer grupo de pacientes con enfermedad localizada o localmente avanzada, sobre los cuales se realizaba un tratamiento con intención curativa habitualmente. Un segundo grupo de pacientes con enfermedad diseminada (presencia de metástasis a distancia), que se consideraban incurables y sobre los cuales se realizaban tratamientos con intención paliativa.

Actualmente, este sistema ha cambiado y determinados subgrupos de pacientes, los verdaderamente oligometastásicos, se pueden beneficiar de un tratamiento ablativo con altas dosis de radioterapia o cirugía, pudiendo cambiar su pronóstico, y por tanto no recibir sólo un tratamiento paliativo.



OLIGOMETÁSTASIS: Se define como el estado en el cual una persona presenta un tumor primario controlado o no y enfermedad a distancia en sólo un número limitado de regiones (1-5 metástasis en 1-2 órganos). El tratamiento local (cirugía, radioterapia y ablación con radiofrecuencia) sobre las lesiones podría lograr una larga supervivencia o incluso la curación de los pacientes [5].

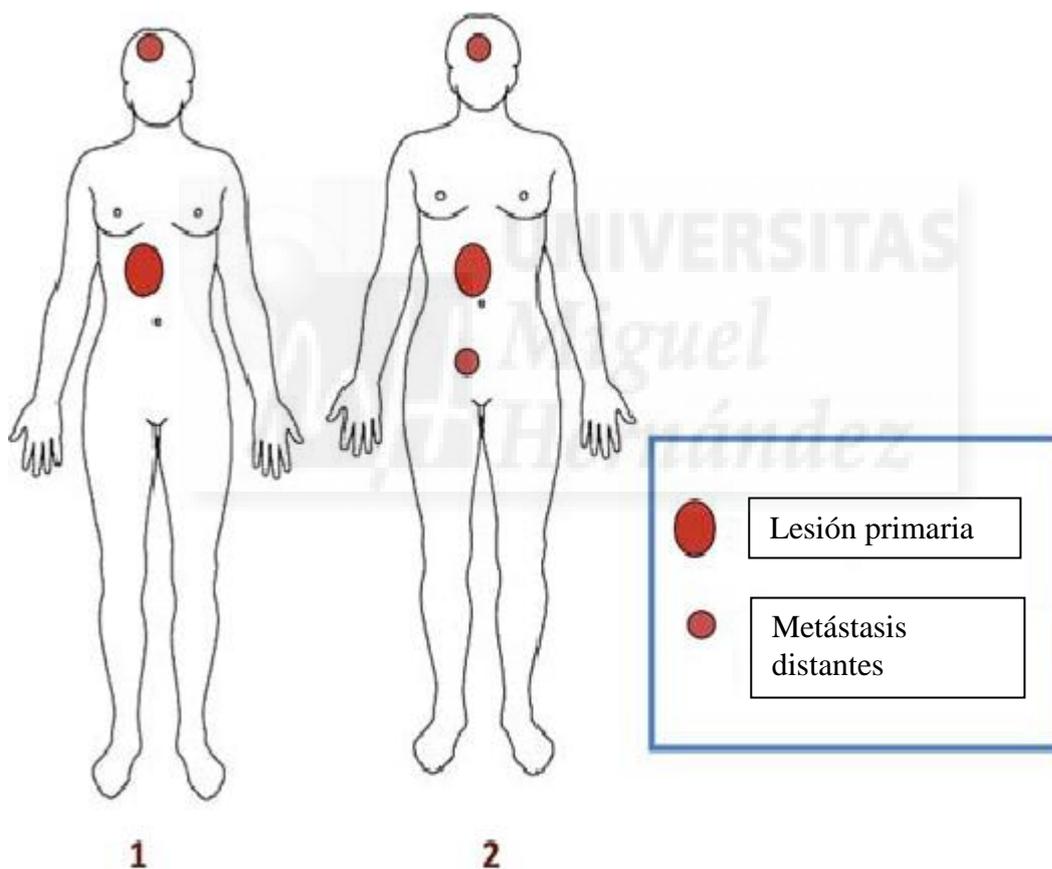


Figura1. Esquema de oligometástasis: 1 muestra una metástasis distante con una lesión primaria y 2 muestra dos metástasis distantes con una lesión primaria.

[8]Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: The new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(2):107-111.

OLIGO-RECURRENCIA: Se define como el estado en el cual una persona presenta un tumor primario controlado y 1 o varias metástasis a distancia de forma metacrónica en 1 o varios órganos (1-5 metástasis en 1-2 órganos) [8]. Estas lesiones metastásicas se pueden tratar mediante tratamientos locales con intención radical, por lo tanto, estos pacientes podrían presentar beneficios en términos de supervivencia y, en algunos casos, ser curados.

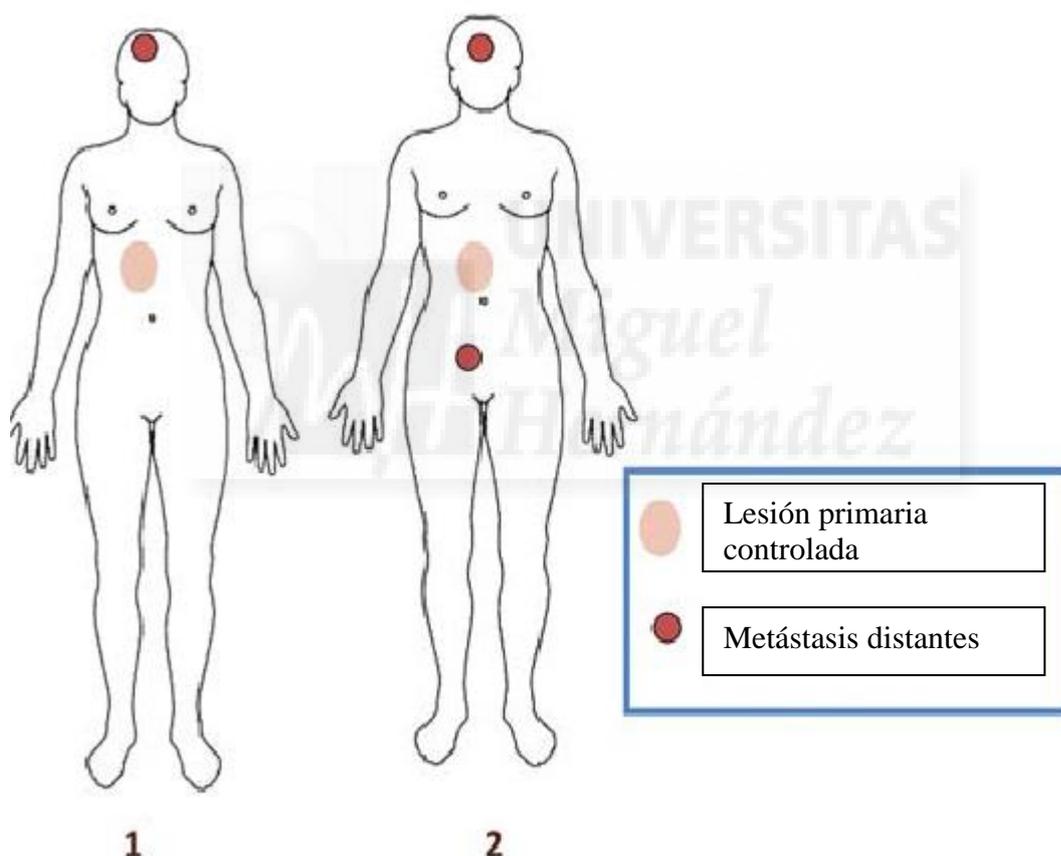


Figura 2. Esquema de oligo-recurrencia: 1 muestra una metástasis distante con una lesión primaria controlada y 2 muestra dos metástasis distantes con una lesión primaria controlada.

[8]Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: The new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(2):107-111.

1.3 TIPOS DE OLIGOMETÁSTASIS

Según tiempo de aparición.

A) **Sincrónica:** Oligometástasis en las que la detección de la o las metástasis se produce al mismo tiempo que la identificación del tumor primario o en algunos casos, son detectadas previamente, sin ningún tumor primario.

B) **Metacrónica:** Oligometástasis en las que la detección de la o las metástasis se produce tiempo después del tratamiento del tumor primario con intención curativa (tumor primario controlado). En este caso, se denomina también oligo-recurrencia.

Según Tree y colaboradores, existen al menos tres tipos de pacientes oligometastásicos que constituyen cohortes diferentes [9]. Probablemente estos grupos de pacientes tendrán diferentes pronósticos y necesitarán diferentes enfoques terapéuticos.

A) **Oligometastásicos sincrónicos:** pacientes que se presentan en el momento del diagnóstico con enfermedad oligometastásica.

B) **Oligometastásicos metacrónicos, "de novo":** esos pacientes que presentan una recidiva verdaderamente oligometastásica después de tratamiento loco regional curativo sobre la enfermedad primaria.

C) **Oligometastásicos "inducidos":** pacientes oligometastásicos después de tratamiento cito-reductor.

1.4 CLASIFICACIÓN DE LAS OLIGOMETÁSTASIS Y OLIGO-RECURRENCIAS

Tabla 1: Clasificación de Niibe-Onishi-Chang [10].

FAVORABLE	INTERMEDIO		DESFAVORABLE
	<i>Relativamente favorable</i>	<i>Relativamente desfavorable</i>	
Oligo-recurrencia N° 1-2 Cáncer de pulmón no células pequeñas (cerebro, glándula suprarrenal) Cáncer de colon y recto (pulmón, hígado) Cáncer de células renales	Oligo-recurrencia N° 1-2 Cáncer de mama (hueso, hígado, pulmón) N° 3-5 Cáncer de pulmón no células pequeñas (cerebro, glándula suprarrenal) Cáncer de colon y recto (pulmón, hígado) Cáncer de células renales Oligometástasis sincrónica N° 1-2 Cáncer de pulmón no células pequeñas (cerebro, glándula suprarrenal) Cáncer de colon y recto (pulmón, hígado) Cáncer de células renales	Oligo-recurrencia N° 3-5 Cáncer de mama (hueso, hígado, pulmón) Cáncer de pulmón células pequeñas (cerebro) Oligometástasis sincrónicas N° 1-2 Cáncer de pulmón no células pequeñas (cerebro, glándula suprarrenal) Cáncer de colon y recto (pulmón, hígado) Cáncer de mama (hueso, hígado, pulmón)	Oligometástasis y Oligo-recurrencias Cáncer de páncreas (cualquier localización) Melanoma (cualquier localización) Sarcoma (cualquier localización) Polimetástasis

← TRATAMIENTO ABLATIVO →

← TRATAMIENTO PALIATIVO →

En la tabla anterior se refleja cómo aquellos pacientes con una o dos metástasis y recurrencias en algunas localizaciones tienen mejor pronóstico que aquellos con tres a cinco metástasis y recurrencias. Los pacientes con oligo-recurrencias de un cáncer de pulmón no microcítico en el cerebro y suprarrenales tienen mejor supervivencia, al igual que aquellos con metástasis pulmonares y hepáticas de un cáncer colo-rectal. Por su parte, los pacientes con metástasis de un carcinoma de células renales tienen una supervivencia relativamente favorable, como también aquellos con oligometástasis sincrónicas en el cerebro o suprarrenal. Lo mismo sucede en el cáncer colo-rectal, de células renales y de mama. Sin embargo, los pacientes con oligo-recurrencias y oligometástasis de cáncer de páncreas, melanoma y sarcoma se mantienen con un mal pronóstico, así como aquellos con un estado polimetastásico.

1.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS PROPUESTOS PARA LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

Varios investigadores han intentado explicar el mecanismo biológico de la enfermedad oligometastásica.

En 2011, Stephens y sus colegas [11] describieron un proceso llamado "chromothripsis". Consiste en que de decenas a cientos de reordenamientos cromosómicos que involucran regiones genómicas localizadas pueden ser adquiridos, aparentemente, en un evento celular aislado. Sorprendentemente, no sólo puede una célula sobrevivir a esta crisis, sino que puede surgir con un paisaje genómico que confiere una ventaja selectiva significativa al clon, promoviendo la evolución hacia el cáncer. Tal evento parece haber ocurrido en el 2-3% de todos los cánceres y puede ser particularmente frecuente en los cánceres de hueso. Las características de este proceso son altamente improbables si los reordenamientos genómicos ocurren de una manera acumulada y al azar a través del tiempo. Por eso, este proceso probablemente ocurre durante una crisis celular. Mutaciones clave disparan cambios moleculares catastróficos causando el cáncer.

Este proceso tiene importantes implicaciones para la forma de desarrollo del cáncer. En mi opinión, puede que un número limitado

de metástasis ocurran primero (oligometástasis) y luego otras aparezcan como siembras a partir de éstas tras convertirse en genéticamente inestables. Así pues, el proceso de siembra de las oligometástasis hacia una enfermedad metastásica generalizada (polimetastásica) tendría una base molecular.

El cáncer puede progresar como una enfermedad de poblaciones celulares genéticamente heterogéneas impulsadas a evolucionar por las presiones ambientales secuenciales. Esta heterogeneidad se produce por una inestabilidad intrínseca de los genomas del cáncer en forma de mutaciones de ADN, reordenamientos cromosómicos y alteraciones epigenéticas. De esta forma, las metástasis surgen de la evolución somática de las células del cáncer que han perdido el control sobre la integridad de su genoma. La heterogeneidad celular resultante permite la selección de rasgos ventajosos, los cuales permiten a las células malignas superar las diversas defensas ambientales, que normalmente preservan la estructura y función de los tejidos. Las metástasis surgen de una expansión clonal, los clones con ventajas selectivas dan lugar a metástasis. En ocasiones, raros clones del conjunto de células del cáncer diseminadas pueden aparecer y metastatizar porque han adoptado los requerimientos necesarios para crecer en un órgano secundario, el cual pueden empezar a colonizar.

Como se ha explicado anteriormente, Norton y Massagué, en 2006, desarrollaron un nuevo modelo para las metástasis, el "self-seeding" [1]. Diferentes capacidades para la auto-siembra podrían explicar la variedad clínica entre pre neoplasia y cáncer. Algunos tumores podrían ser muy eficientes en la auto-siembra mientras otros diseminan principalmente a órganos distantes, explicando porqué algunos tumores permanecen estables o quiescentes mientras otros son muy agresivos.



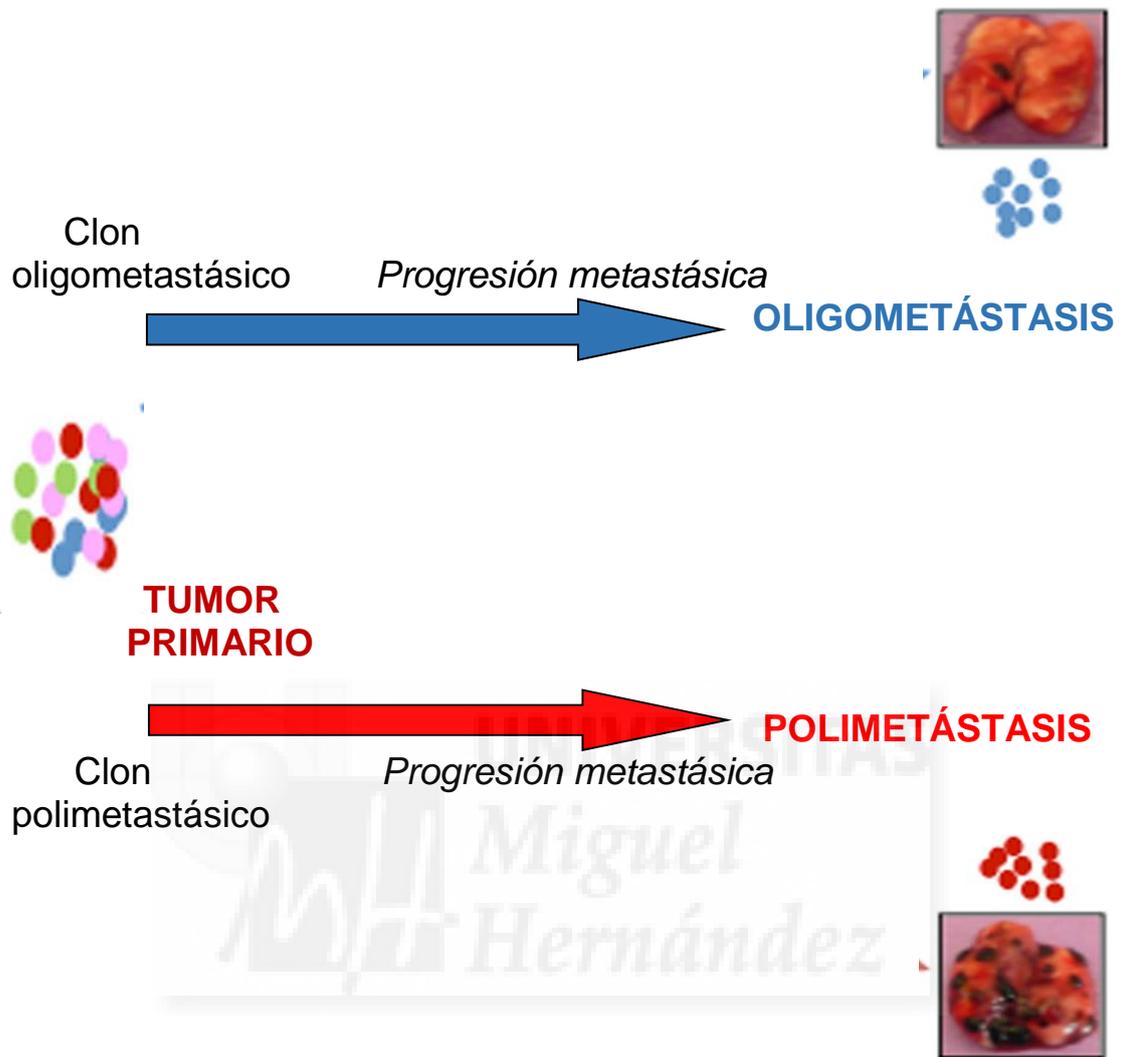
La explicación de las polimetástasis y las oligometástasis implica dos posibilidades [12]:

A- Un origen clonal con diferencias inherentes a nivel molecular y fenotípico para las oligometástasis y las polimetástasis. Las oligometástasis y polimetástasis podrían ser fenotipos metastásicos distintos, determinados por la diseminación de poblaciones clonales con diferente potencial metastásico.

B- Un desarrollo secuencial del proceso metastásico, con las oligometástasis como una fase temprana pero transitoria de la enfermedad polimetastásica. Las metástasis podrían ser una continuación de fenotipos identificados de forma temprana (oligometástasis) o tardía (polimetástasis) en la progresión de la enfermedad.

Ambas teorías parecen posibles, basándonos en datos de investigaciones actuales.

HIPÓTESIS A:



HIPÓTESIS B:

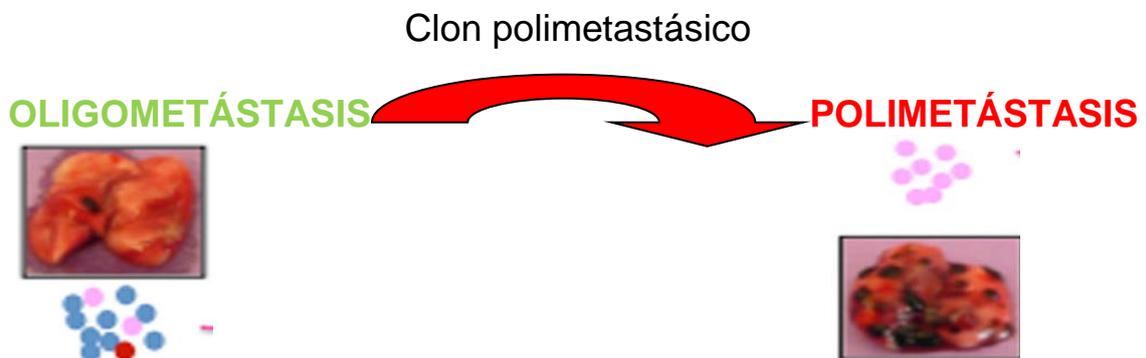


Figura 3: Vías para desarrollo de oligometástasis y polimetástasis. Dos hipótesis de la enfermedad oligometastásica.

Estas diversas hipótesis tienen implicaciones para elegir el tratamiento, pues si se consideran una fase previa de la polimetástasis, tendría poca utilidad, mientras que la experiencia que existe actualmente hace pensar que al menos algunos tipos de oligometástasis siguen la hipótesis de un clon específico, y sí merecen ser tratadas de forma radical.

Los micro-ARNs (micro ácidos ribonucleicos) son pequeños ARNs, de 19 a 22 nucleótidos, implicados en la regulación de la expresión de los genes como balanceadores, es decir, pueden aumentar o disminuir la expresión de determinados genes. Uno de los mecanismos más importantes de la regulación del amplio conjunto de vías involucradas en la regulación de las metástasis se basa en los micro-ARNs. Micro-ARNs pueden mediar en la formación de redes flexibles implicadas en la regulación de los múltiples pasos de la cascada metastásica. Como ejemplo de esto, hoy sabemos que muchos micro-ARNs (familia miR-200) se encuentran implicados en la regulación de la transición epitelio-mesénquima, paso fundamental en la cascada metastásica. El proceso de oligometástasis puede estar asociado con un aumento de la expresión de micro-ARNs en la metástasis que actúan como reguladores negativos (aumentando expresión de genes tumores

supresores) y una disminución de los micro-ARNs que actúan como reguladores positivos (disminuyendo la expresión de genes pro-tumorales). Todo lo contrario ocurriría en el proceso de las polimetástasis. Así pues, la expresión de diferentes micro-ARNs se podría correlacionar con la progresión metastásica.

La habilidad para discriminar y encontrar los micro-ARNs específicos de oligo/polimetástasis, combinada con un mejor entendimiento de los caminos regulados por esos micro-ARNs, nos puede ayudar a identificar a los pacientes con enfermedad verdaderamente oligometastásica con más exactitud que las actuales predicciones clínicas.

1.6 DIAGNÓSTICO

Dependiendo del tipo de tumor primario, pueden variar las técnicas utilizadas para el diagnóstico del paciente con oligometástasis y para la evaluación de la respuesta al tratamiento en estos pacientes.

1.6.1 PET-TAC (Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Axial Computerizada).

La PET-TAC es una de las principales pruebas de imagen diagnóstica que se realizan en pacientes con sospecha de

metástasis a distancia y con metástasis a distancia conocidas, para descartar otras metástasis o valorar la respuesta a los tratamientos. Está recomendada para diagnóstico de pacientes oligometastásicos y para la valoración del resultado después del tratamiento en estos pacientes, sobre todo si han recibido tratamiento con radioterapia. La PET es particularmente útil en casos donde la anatomía ha sido alterada, como en la fibrosis y necrosis producida por los tratamientos con radioterapia, donde la RNM o la TAC pueden no ser capaces de diferenciar la presencia de patología maligna de los cambios postratamiento.

La PET-TAC ha sido recomendada como parte del seguimiento rutinario para los pacientes que han recibido tratamiento curativo con SBRT (Radioterapia Estereotáxica Corporal) para determinar la respuesta al tratamiento [13].

1.6.2 TAC (Tomografía Axial Computerizada).

Técnica de imagen de elección para la mayoría de pacientes con oligometástasis en su diagnóstico inicial y seguimiento tras el tratamiento, donde se utilizan criterios "Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)" para evaluar la respuesta al tratamiento en tumores sólidos [14].

1.6.3 GOCE (Gammagrafía Ósea de Cuerpo Entero).

Esta técnica de imagen diagnóstica se utiliza fundamentalmente para la evaluación de presencia de metástasis óseas. Es una prueba muy útil en pacientes con sospecha de metástasis óseas osteoblásticas, que pueden aparecer en tumores de origen prostático y de mama, entre otros.

1.6.4 RNM (Resonancia Nuclear Magnética).

Técnica que se utiliza fundamentalmente para el diagnóstico y evaluación de respuesta al tratamiento de las metástasis a nivel del cerebro, canal medular y raquis.

Estudios randomizados recientes sugieren que el seguimiento de los pacientes con oligometástasis cerebrales que reciben tratamiento radical debe estar basado en RNM, debido a que el tratamiento radical es efectivo en prevenir la progresión neurológica como causa de muerte [15].

1.6.5 ECOGRAFÍA.

Técnica que se utiliza en el diagnóstico inicial de metástasis hepáticas, se considera técnica de elección en el seguimiento de pacientes con neoplasia de colon. Aunque el diagnóstico de metástasis no debe excluirse con la ecografía. La ecografía detecta

la mayoría de las metástasis hepáticas mayores de 1 cm. Con equipos adecuados puede utilizarse contraste –eco potenciadores- que mediante análisis con programas específicos permiten identificar la metástasis con mayor definición. La ecografía es suficiente en los casos en que no se realice tratamiento o no se precise un seguimiento cuantificable.

1.7 TRATAMIENTO DE PACIENTES CON OLIGOMETÁSTASIS.

Clásicamente, los pacientes con cáncer diseminado (metástasis a distancia) eran subsidiarios únicamente de tratamientos paliativos con tratamientos sistémicos (quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas) y/o radioterapia (RTE) local. Su única finalidad era mejorar sintomatología y calidad de vida del paciente y, en algunos casos, aumentar supervivencia.

En este estudio se incluyen como tratamientos paliativos, aquellos cuya intención no es la curación:

- Tratamiento sistémico (quimioterapia, terapia biológica y hormonoterapia).
- Radioterapia externa con dosis paliativas para mejorar sintomatología del paciente.

Actualmente, se han demostrado beneficios claros en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en determinados subgrupos de pacientes oligometastásicos que reciben tratamiento con intención curativa sobre las metástasis.

En estos pacientes oligometastásicos, el control local de la enfermedad es uno de los principales objetivos. Por lo tanto, diversos tratamientos como la radioterapia 3D, la SBRT, radiocirugía y radiofrecuencia pueden desempeñar un papel clave.

1.7.1 CIRUGÍA

Existe una extensa experiencia con la metastasectomía de las oligometástasis pulmonares en diferentes cánceres primarios. Se ha demostrado que la resección de las oligometástasis pulmonares puede prolongar sustancialmente la supervivencia de estos pacientes y en algunos casos lograr la curación. Datos del "International Registry of Lung Metastases" han mostrado tasas de supervivencia a 5, 10 y 15 años tras la resección completa en una variedad de distintos tipos de histología tumoral del 36%, 26% y 22%, respectivamente [16]. Esta tasa de supervivencia está influenciada por el intervalo libre de enfermedad, número de metástasis, extensión de la resección y la histología del tumor.

Los sarcomas de partes blandas primariamente metastatizan a los pulmones y la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con oligometástasis pulmonares.

En el cáncer colo-rectal, la resección de las oligometástasis en hígado o pulmón ofrecen la mejor alternativa para la curación de estos pacientes, logrando tasas de supervivencia a 5 y 10 años del 35-45% y 20-30%, respectivamente [17-25]. Además, en estos pacientes la quimioterapia adyuvante conteniendo oxaliplatino o irinotecan durante 6 meses se recomienda para mejorar la supervivencia.

En el carcinoma de células renales, la resección pulmonar de las oligometástasis puede ofrecer entre un 20-50% de supervivencia a 5 años [26-29].

Tras la resección de las oligometástasis pulmonares en los cánceres ginecológicos, las tasas de supervivencia en mujeres con carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma cervical y adenocarcinoma endometrial son 47%, 40% y 76%, respectivamente [30].

La media de supervivencia para pacientes con cáncer de mama metastásico es 18-24 meses [31, 32]. Determinados grupos de pacientes, cuidadosamente seleccionadas, con cáncer de mama y oligometástasis pulmonares pueden beneficiarse de la

metastasectomía o resección pulmonar. Existen datos en la literatura científica en pacientes altamente seleccionadas con supervivencias a 5 años entre 30-80% [33-36]. Las metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de mama están asociadas con una enfermedad diseminada y un peor pronóstico en comparación con las metástasis óseas o de tejidos blandos. La resección de las oligometástasis hepáticas en pacientes seleccionadas con cáncer de mama puede estar asociado a supervivencias prolongadas. Algunas series han reportado tasas de supervivencia global a 5 años del 15 al 60% y medianas de supervivencia de 30 a 60 meses [37-42]. Muchos de estos pacientes también recibieron tratamiento con quimioterapia sistémica, aunque su contribución no está clara.

1.7.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO

La terapia sistémica adyuvante post-metastasectomía se ha mostrado eficaz en los pacientes oligometastásicos cuyo primario es colo-rectal, osteosarcoma o mama.

Aunque no hay una evidencia de alta calidad en los ensayos clínicos que pruebe un beneficio en la supervivencia, los pacientes oligometastásicos de primario colo-rectal reciben tratamiento

sistémico adyuvante post-metastasectomía conteniendo oxaliplatino o irinotecan durante 6 meses.

El beneficio del tratamiento sistémico adyuvante tras la resección de metástasis pulmonares está incompletamente definido. Existen algunos estudios que han demostrado beneficio en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 2 años (52% con quimioterapia adyuvante vs 28% sin quimioterapia) [20].

El beneficio del tratamiento sistémico adyuvante después de una resección potencialmente curativa de metástasis hepáticas (85%) o pulmonares (<10%) ha sido analizado en un meta-análisis [43] de dos ensayos clínicos randomizados (usando 6 meses de quimioterapia con 5FU y leucovorin). La supervivencia libre de progresión en el grupo de los tratados con quimioterapia era de 28 meses y la del grupo de no quimioterapia 19 meses ($p=0.058$) y la supervivencia global era 62 vs 47 meses, respectivamente, no estadísticamente significativa. Estos datos sugieren un beneficio de la quimioterapia adyuvante post-metastasectomía en esta población, pero la quimioterapia usada en estos estudios es considerada inferior a los tratamientos sistémicos que se utiliza en esquemas actuales.

En los pacientes oligometastásicos cuyo primario es un osteosarcoma, la quimioterapia adyuvante puede aumentar la supervivencia libre de progresión y descender la carga tumoral en las metástasis pulmonares.

En los pacientes con cáncer de mama metastásico, la quimioterapia, hormonoterapia y terapia biológica dirigida son armas habituales en el tratamiento. También se utilizan en las pacientes seleccionadas que presentan oligometástasis y reciben tratamiento ablativo.

1.7.3 RADIOFRECUENCIA

La ablación por radiofrecuencia (ARF) es una técnica que utiliza la guía por imágenes para colocar un electrodo aguja a través de la piel y dentro del tumor. Se pasan corrientes eléctricas de alta frecuencia a través del electrodo, creando calor que destruye las células cancerosas.

La ARF es una opción de tratamiento eficaz para los pacientes oligometastásicos con lesiones hepáticas que podrían tener dificultades durante la cirugía o para aquellos cuyos tumores tienen un diámetro menor 4 centímetros. Aunque en una revisión sistemática del 2012, se concluye que no existe suficiente evidencia

para recomendar la ARF como tratamiento oncológico radical en estos pacientes [44].

También resulta una opción eficaz para los pacientes no candidatos a la cirugía que presentan un número pequeño de lesiones metastásicas en los pulmones, de tamaño menor a los 3 centímetros. Consiguiendo tasas de control local a 1, 2 y 3 años que van entre el 90-60%, 79-56% y 79-56%, respectivamente [45].

1.7.4 TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

RADIOTERAPIA CONFORMADA TRIDIMENSIONAL (3D)

Combina diagnóstico digital por imágenes, poderosas computadoras y programas informáticos especializados para adaptar el haz de radiación a la forma del tumor. Se utiliza para tratar cánceres en la mayoría de las partes del cuerpo.

Esta técnica se puede utilizar en los pacientes que presentan oligometástasis en regiones ganglionares, como parte del tratamiento en pacientes que presentan oligometástasis cerebrales y en algunos pacientes con oligometastasis en otras localizaciones. Habitualmente, se suele combinar este tratamiento con tratamientos sistémicos que pueden potenciar su efectividad.

SBRT

Esta técnica permite administrar altas dosis de radiación (dosis ablativas) manteniendo una alta conformación y precisión.

Existen múltiples estudios [46-98] que han evaluado el tratamiento con SBRT en pacientes oligometastásicos.

A) Estudios que incluyen pacientes oligometastásicos con varios tipos de primario y múltiples localizaciones de las metástasis (*ver Tabla 2*).

B) Estudios que incluyen pacientes con oligometástasis de una sola localización (*ver Tabla 3-8*).

C) Estudios que incluyen pacientes cuyo origen es en un solo tipo de primario (*ver Tabla 9*).

Tabla 2: Estudios sobre beneficio de la SBRT que incluyen pacientes oligometastásicos con varios tipos de primario y múltiples localizaciones de las metástasis.

ESTUDIO	AÑO	Nº PACIENTES	DOSIS	TUMOR PRIMARIO	LOCALIZACIÓN METÁSTASIS	CONTROL LOCAL
Milano et al. [46,47]	2008	121 (293)	Varios. Media 50Gy x 10fr	Todos (la mayoría mama y colo-rectal)	Pulmón, hígado, hueso, ganglios linfáticos, 7 SNC	77% a 2 años y 74% a 4 años
Salama et al. [48]	2011	61 (113)	Aumentando de 24Gy x 3fr a 48Gy x 3fr	Todos (26% cáncer pulmón no microcítico)	Pulmón, hígado, ganglios linfáticos y hueso	66,7% a 2 años, 88% si la dosis ≥ 30 Gy
Kang et al. [49]	2010	59 (78)	42Gy x 3fr	Colo-rectal	Pulmón, hígado, ganglios linfáticos y otros	66% a 3 años
Inoue et al. [50]	2010	44 (60)	35-60Gy x 4-8fr	Pulmón	Pulmón, suprarrenal y cerebro	80% a 3 años
Stinauer et al. [51]	2011	30 (53)	40-50Gy x 5fr o 42-60Gy x 3fr	Renal y melanoma	Pulmón, hígado y hueso	88% a 18 meses
Bae et al. [52]	2012	41 (50)	Media 48Gy x 3fr	Colo-rectal	Ganglios linfáticos, pulmón e hígado	64% a 3 años
Jereczek-Fossa et al. [53]	2011	34 (38)	30Gy x 5fr a 36Gy x 3fr	Próstata	Ganglios linfáticos, hueso y recurrencia prostática	88%
Hoyer et al. [54]	2006	64 (141)	45Gy x 3fr	Colo-rectal	Pulmón, hígado y otros	63% a 2 años
Wersall et al. [55]	2005	58 (162)	30-40Gy x 3fr	Renal	Pulmón, ganglios linfáticos, suprarrenal y lecho qx	90%
Svedman et al. [56]	2006	30 (82)	40Gy x 4fr	Renal	Pulmón, suprarrenal y lecho qx	98% a 52 meses
Nuyttens et al. [57]	2007	14 (15)	Media 7Gy x 6fr	Mixto	Mixto	100% a 18 meses
Greco et al. [58]	2011	103 (126)	18-24Gy x 1fr	Próstata, renal y colo-rectal	Hueso, ganglios linfáticos y partes blandas	64% a 2 años (82% si ≥ 22Gy)

Las series más grandes de tratamiento con SBRT en pacientes oligometastásicos de diferentes tipos de primario y localización de metástasis son las publicadas por Milano y sus colegas [46, 47]. La mayoría de pacientes tenían metástasis pulmonares, hepáticas o ganglionares. Solo se presentó un caso con toxicidad grado 3 o mayor por derrame pleural y pericárdico no maligno. Las tasas de control local de las metástasis, a 2 y a 4 años, fueron del 77% y del 74%, respectivamente. Los investigadores encontraron que el volumen neto tumoral macroscópico se correlacionaba con la supervivencia global y el control local.

Salama y sus colaboradores [48] realizaron un ensayo de escalada de dosis en 61 pacientes con 113 metástasis. Los primeros pacientes recibieron 24 Gy en tres fracciones y fueron aumentando secuencialmente la dosis hasta los 48 Gy en tres fracciones. Para los pacientes que recibieron 24 Gy x 3, el control local de las metástasis fue pobre, entre el 45-7% a 2 años. Sin embargo, en los pacientes que recibieron 48 Gy x 3, se logró una tasa de control local del 100% a 2 años.

Inoue y colegas [50] estudiaron una cohorte de pacientes tratados con diferentes tipos de tratamiento con intención radical (SBRT, cirugía y radiocirugía cerebral). Evidenciaron una buena tasa de control local de las metástasis tratadas a 3 años (80%). Ellos

identificaron el intervalo libre de recurrencia desde el tratamiento del tumor primario como un factor pronóstico importante. De manera que los pacientes con intervalo libre de recurrencia de menos de 12 meses presentaban una supervivencia global a los 5 años del 10%, mientras que los pacientes con un intervalo libre de recurrencia mayor de 12 meses tenían una supervivencia del 40% a 5 años.



Tabla 3: Estudios sobre beneficio de la SBRT que incluyen pacientes oligometastásicos de una sola localización (PULMONARES).

ESTUDIO	Nº, DISEÑO	CONTROL LOCAL	SUPERVIVENCIA	DOSIS PRESCRITA
Yoon et al. [59]	53, prospectivo	70-100% a 14 meses	51% a 2 años	30-48Gy x 3-4fr
Okunieff et al. [60]	50, prospectivo	91% a 3 años	25% a 3 años	48-57Gy x 3-10fr
Norihisa et al. [61]	34, prospectivo	90% a 2 años	84% a 2 años	48-60Gy x 4-5fr
Brown et al. [62]	35, prospectivo	71% a 18 meses	77% a 18 meses	5-60Gy x 1-4fr
Rusthoven et al. [63]	38, prospectivo	96% a 2 años	39% a 2 años	60Gy x 3fr
Ricardi et al. [64]	61, prospectivo	89% a 2 años	66,5% a 2 años	45Gy x 3fr o 26Gy x 1fr

Tabla 4: Estudios sobre beneficio de la SBRT que incluyen pacientes oligometastásicos de una sola localización (HEPÁTICAS).

ESTUDIO	Nº, DISEÑO	CONTROL LOCAL	SUPERVIVENCIA	DOSIS PRESCRITA
Herfarth et al. [65]	33, prospectivo	71% a 1 año	72% a 1 año	14-26Gy x 1fr
Méndez-Romero [66]	14, prospectivo	86% a 2 años 100% a 1 año	62% a 2 años 85% a 1 año	12,5Gy x 3fr
Ambrosino et al. [67]	27, prospectivo	74%		25-60Gy x 3fr
Lee et al. [68]	140, prospectivo	71%		24Gy x 6fr
Rusthoven et al. [69]	47, prospectivo	92% a 2 años 95% a 1 año	30% a 2 años	12-20Gy x 3fr
Rule et al. [70]	27, prospectivo	100% (50Gy) y 89% (60Gy) a 2 años		10Gy x 5fr o 12Gy x 5fr

La evidencia de estos estudios sugiere que las metastasis hepáticas y pulmonares pueden ser tratadas localmente con la SBRT, logrando excelentes resultados y con baja toxicidad. Las tasas de control local para las metastasis hepáticas y pulmonares son altas (70-90% de control local a los 2 años), aunque han sido usados diferentes dosis y esquemas de fraccionamiento. Las tasas de toxicidad parecen bajas, con menos del 5% de toxicidad severa (grado 3).



Tabla 5: Estudios sobre beneficio de la SBRT que incluyen pacientes oligometastásicos de una sola localización (ESPINALES).

ESTUDIO	Nº, DISEÑO	CONTROL LOCAL	SUPERVIVENCIA	DOSIS PRESCRITA
Nguyen et al. 2010 [71]	48, prospectivo	82% a 1 año		24Gy x 1fr, 27Gy x 3fr o 30Gy x 5fr
Tsai et al. 2009 [72]	69, prospectivo	96,8% a 10 meses		15,5Gy x 2fr
Yamada et al. 2008 [73]	93, prospectivo	90% a 15 meses		24Gy x 1fr
Gibbs et al. 2007 [74]	76, prospectivo	84% a 16 meses		16-25Gy x 1-5fr
Ryu et al. 2003 [75]	49, prospectivo	78%		8Gy x 1fr como boost



Los esquemas de tratamiento con SBRT que se utilizan en los estudios sobre metástasis espinales varían entre 1 y 5 fracciones, aunque la mayoría de las veces son 16-20 Gy en una única fracción o 27 Gy en tres fracciones. Las tasas de control local de las metástasis espinales reportadas son del 84-100%. Las principales toxicidades asociadas son el riesgo de fractura vertebral a los 3 meses que puede llegar al 20% y el riesgo de compresión medular por fractura vertebral que es del 11% a los 7 meses. La mielopatía es rara.



Tabla 6: Estudios sobre beneficio de la SBRT que incluyen pacientes oligometastásicos de una sola localización (ÓSEAS NO ESPINALES).

ESTUDIO	Nº, PRIMARIO	CONTROL LOCAL	SUPERVIVENCIA	DOSIS PRESCRITA
Milano et al. [76]	85, mama	89% a 4 años	76% a 2 años y 59% a 4 años	
Owen et al. [77]	Próstata, sarcoma, renal, ...	92% a 1 año		24Gy x 1fr, 18Gy x 1fr, 16Gy x 1fr o 30-24Gy x 3fr



En estos estudios sobre el tratamiento de las oligometástasis óseas mediante SBRT queda demostrado un control local elevado. Una única lesión metastásica, un volumen tumoral pequeño y enfermedad ósea únicamente fueron algunas de las variables asociadas con un pronóstico más favorable.



Tabla 7: Estudios sobre beneficio de la SBRT que incluyen pacientes oligometastásicos de una sola localización (GANGLIONARES).

ESTUDIO	Nº PACIENTES	LOCALIZACIÓN	DOSIS PRESCRITA	CONTROL LOCAL	SUPERVIVENCIA
Bignardi et al. 2010 [78]	19	Abdomen	45Gy x 6fr	77,8% a 2 año	
Casamassima et al. 2011 [79]	25	Pelvis, mediastino y paraórticos	30Gy x 3fr	90% a 3 años	
Choi et al. 2009 [80]	30	Paraórticos	33-45Gy x 3fr	67% a 4 años	50% a 4 años
Salama et al. 2011 [81]	61	Varias	Escalada dosis a partir de 8Gy x 3fr	SLP a 2 años 20%	56% a 2 años
Jerezek-Fossa et al. 2012 [82]	16	Varias en cáncer próstata	11Gy x 3fr		SLP a 30 meses 42%
Kim et al. 2009 [83]	7	Paraórticos	Media 48Gy x 3fr	100% a 26 meses	
Kim et al. 2008 [84]	23	Pélvicos y presacros	Media 39Gy x 3fr	74,3% a 4 años	71% a 3 años
Bae et al. 2012 [85]	41	Colo-rectal	45-60Gy x 3fr	57% a 5 años	38% a 5 años

Tabla 8: Estudios sobre beneficio de la SBRT que incluyen pacientes oligometastásicos de una sola localización (SUPRARRENALES).

ESTUDIO	Nº PACIENTES	TUMOR PRIMARIO	DOSIS PRESCRITA	CONTROL LOCAL	SUPERVIVENCIA
Katoh et al. 2008 [86]	9	Pulmón, renal, hígado, próstata	48Gy x 8fr	100% a 1 año	78% a 1 año
Chawla et al. 2009 [87]	30	Varios, la mayoría pulmón	16-50Gy x 4-10fr	27% a 2 años	25% a 2 años
Casamassima et al. 2012 [88]	48	Varios, la mayoría pulmón y colon	Media de 36Gy x 3fr	90% a 2 años	14,5% a 2 años
Holy et al. 2011 [89]	18	Pulmón	20-40Gy x 5fr	77% a 21 meses	21 meses de media
Oshiro et al. 2011 [90]	11	Pulmón	30-60Gy x 1-5fr	79%	33% a 2 años
Scorssetti et al. 2012 [91]	34	Varios	32Gy x 4fr	32% a 2 años 66% a 1 año	22 meses de media
Torok et al. 2011 [92]	7	Pulmón e hígado	16Gy x 1fr o 27Gy x 3fr	63% a 1 año	8 meses de media
Guiou et al. 2012 [93]	9	Pulmón	20-37,5Gy x 3fr	44% a 2 años	13% a 2 años

En las tablas 7 y 8 aparecen múltiples estudios en fase 1 y 2 y series de casos publicados con una media de seguimiento de 12 meses en pacientes con oligometástasis ganglionares o adrenales. Aunque estos estudios revelan una gran heterogeneidad en términos de histología y localización del tumor primario, así como en términos de dosis, las tasas de control local para las metástasis tratadas se encuentran entorno al 80%.



Tabla 9: Estudios sobre beneficio de la SBRT que incluyen pacientes oligometastásicos con un solo tipo de primario.

ESTUDIO	Nº PACIENTES	DOSIS PRESCRITA	CONTROL LOCAL	SUPERVIVENCIA
CÁNCER COLO-RECTAL				
Arthus Univ. Sweden	64	45Gy x 3fr	86% a 2 años	13% a 4 años
Erasmus Univ. Netherlands	20	37,5-45Gy x 3fr	74% a 2 años	83% a 2 años
Stanford USA	65	22-60Gy x 1-6fr	67% a 1 año	72% a 1 año
Korea cancer center hospital	13	39-51Gy x 3fr	53% a 3 años	65% a 3 años
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO				
Univ. Rochester USA	38	50-60Gy x 5-10fr		14% a 5 años
Univ. Chicago USA	25	24-50Gy x 3-10fr	71% a 18 meses	53% a 18 meses
CÁNCER DE MAMA				
Univ. Rochester USA	40	40-60Gy x 10fr	89% a 4 años	59% a 4 años
CÁNCER DE PRÓSTATA				
Ludwig-Maximilians Univ. Germany	44	20Gy x 1fr	96% a 1 año	75% a 18 meses
Milan Italy	19	33-36Gy x 3fr	100%	
Univ. Firenze Italy	25	30Gy x 3fr	90% a 3 años	92% a 3 años
CÁNCER DE CÉLULAS RENALES				
Univ. Chicago USA	18	24-48Gy x 3fr o 50Gy x 10fr	91% a 2 años	85% a 2 años
Univ. Colorado USA	13	40-50Gy x 5fr o 42-60Gy x 3fr	88% a 18 meses	60% a 2 años
Methodist Hospital USA	14	24-40Gy x 3-6fr	87%	
Karolinska Inst. Swedem	50	32-45Gy x 4-5fr	90%	60% a 2 años
MELANOMA				
Univ. Colorado USA	17	40-50Gy x 5fr o 42-60 Gy x 3fr	88% a 18 meses	60% a 18 meses
SARCOMA				
Univ. Rochester USA	14	50Gy x 10fr	82% a 3 años	45% a 3 años

Las series publicadas de tratamiento con SBRT en pacientes oligometastásicos con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico presentan unas tasas de supervivencia global a los 2 años del 14-38%. Una revisión sistemática reciente, que incluye a 1300 pacientes con el tumor primario controlado, muestra una supervivencia media libre de progresión para estos pacientes de 12 meses y una supervivencia global de 19 meses [94].

De estos estudios se pueden extraer unas conclusiones [9]:

- SBRT produce un elevado control local de las metástasis tratadas, aproximadamente el 80%.
- Es un tratamiento bien tolerado, los pacientes presentan una toxicidad baja.
- Alrededor del 20% de los pacientes oligometastásicos tratados se encuentran libres de progresión a los 2-3 años tras el tratamiento con SBRT.

Los pacientes que más se benefician de este tratamiento son los pacientes oligometastásicos que presentan un gran intervalo libre de enfermedad (tiempo desde el tratamiento del primario original hasta la aparición de la o las metástasis), los pacientes que presentan menor número de metástasis (de 1 a 3 metástasis), los

pacientes con metástasis más pequeñas, pacientes que reciben altas dosis de radiación (BED > 100 Gy) y determinados tipos de cáncer (mama/próstata > pulmón > colo-rectal).

La SBRT es la técnica más prometedora en el tratamiento de los pacientes oligometastásicos, tal y como se evidencia en los múltiples estudios revisados.

RADIOCIRUGÍA

Técnica de radioterapia en la que se administran haces finos de radiación, mediante múltiples campos convergentes y conformados con lo cual se consigue irradiar con dosis elevadas y localizadas con precisión, en una área o estructura anatómica específica, evitando la administración de dosis tóxicas a los tejidos adyacentes.

Se trata de un procedimiento ablativo aunque incruento, de pequeñas lesiones, que generalmente se realiza en única sesión de tratamiento, lo que hace que se asemeje a un acto quirúrgico.

En el manejo de las metástasis cerebrales se utilizan diversas modalidades de tratamientos, incluyendo irradiación holocraneal, resección quirúrgica y la radiocirugía estereotáxica.

En 2012, se publicó una revisión del tratamiento de los pacientes con oligometástasis cerebrales [95]. Esta guía clínica fue consensuada entre la Asociación Americana de Oncología

Radioterápica y la Asociación Americana de Neurocirugía, en ella se analizaron 5270 publicaciones y 36 ensayos clínicos aleatorizados.



Tabla 10. Metástasis cerebral única - manejo inicial.

CATEGORÍA PRONÓSTICA	OTROS FACTORES	OPCIONES TRATAMIENTO (grado de evidencia)	BENEFICIO CLÍNICO		
			S	CL	CH
Buen pronóstico: Supervivencia esperada \geq 3 meses	Resección completa posible	Metástasis \leq 3-4cm: - Cirugía y RT holocraneal (1) - Radiocirugía y RT holocraneal (1) - Radiocirugía sola (1) - Cirugía y radiocirugía/radiación boost a la cavidad resección con o sin RT holocraneal (3)	✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ (con RT holocraneal)
		Metástasis >3-4cm: - Cirugía y RT holocraneal (1) - Cirugía y radiocirugía/radiación boost a la cavidad resección con o sin RT holocraneal (3)	✓	✓ ✓	✓ ✓ (con RT holocraneal)
Buen pronóstico: Supervivencia esperada \geq 3 meses	No resecable	Metástasis \leq 3-4cm: - Radiocirugía y RT holocraneal (1) - Radiocirugía sola (1)	✓	✓ ✓	✓
		Metástasis >3-4cm: - RT holocraneal (3)	✓	✓	✓
Mal pronóstico: Supervivencia esperada < 3 meses	No resecable	- RT holocraneal (3) - Soporte paliativo sin RT holocraneal (3)		✓	✓

S, supervivencia; CL, control local; CH, control holocraneal.

Tabla 11. Metástasis cerebrales múltiples - manejo inicial.

CATEGORÍA PRONÓSTICA	OTROS FACTORES	OPCIONES TRATAMIENTO (grado de evidencia)	BENEFICIO CLÍNICO		
			S	CL	CH
Buen pronóstico: Supervivencia esperada \geq 3 meses	Todas las metástasis cerebrales \leq 3-4 cm	- Radiocirugía y RT holocraneal (1) - Radiocirugía sola (1) - RT holocraneal (1)		✓ ✓ ✓	✓ ✓
Buen pronóstico: Supervivencia esperada \geq 3 meses	Metástasis cerebrales causando importante efecto masa	- Resección quirúrgica descompresiva de las metástasis y RT holocraneal postoperatoria (3) - RT holocraneal (3)	✓	✓ ✓	✓ ✓
Mal pronóstico: Supervivencia esperada $<$ 3 meses		- RT holocraneal (3) - Soporte paliativo sin RT holocraneal (3)		✓	✓

S, supervivencia; CL, control local; CH, control holocraneal.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la literatura científica se han analizado múltiples variables como factor pronóstico del control local, supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes oligometastásicos. Algunos de estos factores pronóstico descritos son la histología de la enfermedad primaria, el intervalo libre de enfermedad, la localización de las metástasis, el número de las metástasis, el tamaño de las metástasis y la dosis del tratamiento con radioterapia, entre otros.

Debido a la variabilidad de las características basales de los propios pacientes oligometastásicos, la falta de ensayos randomizados bien diseñados y los múltiples tipos de esquemas terapéuticos empleados en estos pacientes, podemos afirmar que los modelos clínicos pronósticos usados para seleccionar el mejor tratamiento para los pacientes oligometastásicos no presentan una gran evidencia científica.

3. HIPÓTESIS

Existen diferencias en los factores clínicos que permiten predecir a los pacientes oligometastásicos con mayor o menor riesgo para desarrollar nuevos eventos o polimetástasis, dependiendo de si estos pacientes reciben un tratamiento con intención curativa o paliativa.

4. OBJETIVOS

Identificar factores clínicos predictivos para el desarrollo de nuevos eventos o polimetástasis en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento bien con intención curativa o paliativa.

Para una mejor comprensión, nuestro objetivo se puede desglosar en cuatro aspectos:

- Identificar factores clínicos predictivos para el desarrollo de nuevos eventos en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento con intención curativa.
- Identificar factores clínicos predictivos para el desarrollo de nuevos eventos en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento con intención paliativa.

- Identificar factores clínicos predictivos para el desarrollo de polimetástasis en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento con intención curativa.
- Identificar factores clínicos predictivos para el desarrollo de polimetástasis en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento con intención paliativa.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la consecución de los objetivos propuestos en esta tesis, he analizado un total de 61 pacientes desde el periodo comprendido entre abril de 2005 y enero de 2015, con un seguimiento medio de 12,7 meses para los pacientes de la cohorte con tratamiento paliativo y 24,9 meses para los pacientes de la cohorte con tratamiento curativo. De todos los pacientes que acudieron al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitari de Sant Joan d'Alacant para recibir tratamiento en algún momento de su evolución, se incluyeron los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión (diagnóstico anatomopatológico de cáncer, presencia de oligometástasis, ser mayor de edad, firmar consentimiento informado y presentar un performance status ≤ 2) y ninguno de exclusión (presencia de polimetástasis y performance

status > 2). Habían pacientes procedentes del Hospital General Universitario de Alicante, del Hospital Universitari de Sant Joan d'Alacant y del Hospital de Elda.

Se definió “evento” como la aparición o progresión de la enfermedad oligometastásica, permaneciendo siempre dentro del rango que define este concepto (1-5 metástasis en 1-2 órganos), que requiere un nuevo enfoque terapéutico, ya sea con intención curativa radical o paliativa, incluso para un mismo paciente. De este modo, un mismo paciente oligometastásico puede presentar múltiples eventos a lo largo del seguimiento.

Se definió “polimetástasis” como estado de la enfermedad con más de 5 metástasis a distancia o localizadas en más de 2 órganos.

5.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo de cohortes. Se diseñaron dos cohortes de pacientes oligometastásicos.

Una primera cohorte de pacientes oligometastásicos que reciben un tratamiento con intención curativa radical (SBRT, radioquimioterapia concomitante, cirugía, radiocirugía o radioterapia), que incluye a 35 pacientes.

Una segunda cohorte de pacientes oligometastásicos que reciben un tratamiento con intención paliativa tras el diagnóstico de las oligometástasis o tras alguna recidiva después de un tratamiento ablativo con intención curativa inicial (quimioterapia paliativa, radioterapia paliativa o tratamiento de soporte). En esta cohorte se incluyeron 33 pacientes.

La decisión de incluir al paciente en una cohorte u otra, es decir, de recibir un tratamiento paliativo o con intención curativa, fue tomada por un comité multidisciplinar de tumores en el que participaban profesionales expertos (Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Neumología, Cirugía general, Ginecología, Otorrinolaringología, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear, entre otros), en función de las características y del pronóstico de cada paciente.

La finalidad de este estudio es encontrar factores predictivos de la evolución o respuesta en los tratamientos con intención curativa y en los tratamientos con intención paliativa. No es mi intención comparar ambos grupos de pacientes.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

a) Diagnóstico anatomopatológico de cáncer.

- b) Presencia de oligometástasis detectadas mediante pruebas de imagen y, en algunos casos, mediante confirmación histológica: ≤ 5 metástasis en 1 o 2 órganos diferentes del primario original.
- c) Ser mayor de edad.
- d) Firmar el consentimiento informado.
- e) Performance Status valorado mediante la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 .

5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Presencia de polimetástasis: > 5 metástasis.
- b) Presencia de metástasis en más de dos órganos.
- c) Performance Status valorado mediante la escala ECOG > 2 .

5.4 RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TABLAS PARA LA RECOGIDA DE DATOS

Se recopilaron los datos de los pacientes incluidos mediante dos tablas “Excel”, una para pacientes que recibieron tratamiento paliativo y otra para los que recibieron tratamiento con intención curativa. En las tablas se definieron múltiples variables:

- “Número historia clínica”, código para la identificación de los pacientes.
- “Fecha de nacimiento”, para definir edad del paciente.
- “Origen tumor primario”, para identificar el lugar original de aparición del tumor.
- “Fecha inicio tratamiento paliativo o radical”, para identificar el momento de inicio del evento.
- “Fecha siguiente evento”, si lo hubo.
- “Fecha éxitus”.
- “Último contacto”, definido como fecha de éxitus o 1 de marzo de 2015 (fecha final de seguimiento en el estudio).
- “Número de eventos previos”, se refiere al número de eventos previos al nuevo evento, que se define como el evento que sucede en la fecha de inicio del tratamiento paliativo o radical.
- “Número de metástasis en inicio de tratamiento”, identifica el número de metástasis al inicio del evento.
- “Localización de metástasis: cerebro, pulmón, hígado, hueso, ganglios, partes blandas, suprarrenal y peritoneo”, se definió como 0 (no presentaba metástasis en esa localización al inicio del evento) o 1 (si presentaba metástasis en esa localización al inicio del evento) para cada localización.

- “Tamaño de las metástasis”, en el momento de inicio del evento y se mide en milímetros.
- “Histología ADC”, se definió como variable dicotómica (SI/NO).
- “Tumor primario controlado” en la fecha de inicio del evento y se definió como variable dicotómica (SI/NO). Se consideró tumor primario controlado cuando no había signos de progresión radiológica (medida por TAC o RNM) y/o se detectaba una respuesta completa funcional (medida por PET-TAC), seis meses después de realizar un tratamiento curativo sobre el tumor primario.
- “Intervalo libre de enfermedad”, tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de la primera metástasis.
- “Causa de éxitus”, se definió como 0 si el paciente estaba vivo en la fecha de final seguimiento (1-3-15), 1 si el paciente era éxitus por progresión de la enfermedad y 2 si el paciente había sido éxitus por otras causas y su enfermedad no había progresado en la última prueba de imagen realizada (por TAC o RNM siguiendo criterios RECIST y por PET-TAC sin captación patológica).
- “ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group), escala para valoración del performance status de los pacientes [96].

- “Timing”, definido como sincrónico cuando al inicio del evento el tumor primario no está controlado o como metacrónico cuando al inicio del evento el tumor primario está controlado.
- “Fecha polimetástasis”, definida como la fecha en la que la enfermedad oligometastásica pasa a ser polimetastásica (>5 metástasis o >2 órganos afectados).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se recogieron a todos los pacientes, desde el periodo comprendido entre abril de 2005 y enero de 2015, que acudieron al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitari de Sant Joan d'Alacant para recibir tratamiento en algún momento de su evolución y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (33, grupo paliativo; 35, grupo radical).

Con el objetivo de estimar una incidencia (nuevo evento), se calculó la precisión en dicha estimación que ofrece la muestra recogida. Para calcular esta precisión se empleó un nivel de confianza del 95% y una incidencia esperada para aparición de un nuevo evento del 20% para el grupo paliativo y del 40% para el grupo radical. Con estos valores la precisión fue del 13,65% para el grupo paliativo y del 16,23% para el grupo radical.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se emplearon frecuencias (absolutas y relativas) para describir las variables cualitativas y medianas junto con el rango intercuartílico para describir las variables cuantitativas. Se construyeron modelos de regresión de Cox con una única variable explicativa y se obtuvieron de esta forma los hazard ratios (HR) crudos para el nuevo evento. La bondad de ajuste del modelo se obtuvo mediante el score test. Todos los análisis fueron realizados con $\alpha=5\%$ y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza (IC). El software estadístico empleado fue IBM SPSS Statistics 19.



6. RESULTADOS

Tabla 12: *Características descriptivas de los pacientes y tumores.*

CARACTERÍSTICAS	RADICAL	PALIATIVO	TOTAL
N (número de pacientes)	35	33	68
NE (número de eventos)	48	33	81
Edad (años)			
Media	63,17	63,6	63,38
Rango	(26-85)	(42-87)	(26-87)
Sexo			
Hombre	18	21	39
Mujer	17	12	29
ECOG			
0	27	19	46
1	6	12	18
2	2	2	4
Histología			
ADC	19	18	37
No ADC (epidermoide, microcítico, otros)	16	15	31
Localización primario			
Pulmón	13	19	32
Ovario	1	1	2
Cérvix	4	1	5
Colo-rectal	7	6	13
Cabeza y cuello	3	1	4
Vesícula biliar	2	1	3
Mama	1	2	3
Riñón	2	2	4
Vejiga	1	0	1
Útero	1	0	1

Localización metástasis (número eventos)			
Cerebro	7	7	14
Pulmón	12	13	25
Suprarrenal	1	2	3
Hueso	3	10	13
Ganglios linfáticos	6	6	12
Hígado	8	5	13
Partes blandas	2	0	2
Peritoneo	1	0	1
Número de metástasis			
1	22	10	32
2	8	8	16
3	2	6	8
4	3	7	10
5	0	2	2
Estadio clínico primario			
T1	8	8	16
T2	10	9	19
T3	10	9	19
T4	7	7	14
N0	12	9	21
N1	7	7	14
N2	10	12	22
N3	6	5	11
Control local enfermedad primaria			
Si	23	21	44
No	12	12	24
Timing			
Sincrónica	17	12	29
Metacrónica	18	21	39
Intervalo libre enfermedad (meses)			
Media	15,2	12,6	14
Rango	(0-132)	(0-132)	(0-132)

Tratamiento recibido (número eventos)			
SBRT	6	0	6
RTE + Radiocirugía	4	0	4
RTE + QT	14	18	32
RTE	0	2	2
QT	0	13	13
Cirugía	8	0	2
Cirugía + QT	10	0	10
Cirugía + RTE	6	0	6

Como vemos en la tabla anterior, se incluyeron un total de 68 pacientes que presentaron 81 eventos (más eventos en la cohorte de tratamiento con intención radical que en la de intención paliativa, 48 vs 33, respectivamente). La edad media, el estadio clínico, el número de pacientes que presentaban un control local de la enfermedad primaria, así como, el número de pacientes con histología tipo ADC fueron similares en ambas cohortes y la mayoría de los pacientes eran ECOG 0-1 en ambas cohortes. La localización del tumor primario más frecuente en ambas cohortes era pulmonar, seguido de colo-rectal. La localización de las metástasis más frecuente fue pulmonar para las dos cohortes. El número de pacientes que presentaban un número de metástasis igual a 1 en el grupo de pacientes que se trataron con intención curativa fue de 22 y en el grupo de pacientes que se trataron con

intención paliativa fue de 10 pacientes. La media del intervalo libre de enfermedad (ILE) fue de 15,2 y 12,6 meses para los pacientes en la cohorte de tratamiento radical y la de tratamiento paliativo, respectivamente.

En la cohorte de pacientes que recibieron tratamiento radical, 6 paciente recibieron tratamiento con SBRT sobre oligometástasis en pulmón (dosis media de 60 Gy y 20-12 Gy/fracción). Recibieron tratamiento con RT 3D 18 pacientes. De ellos, 7 recibieron tratamiento holocraneal por presencia de oligometástasis cerebrales (dosis media 30 Gy y 2-2.5 Gy/día), 4 completaron tratamiento con radiocirugía sobre las metástasis (dosis media 19 Gy en una única fracción) y 3 recibieron cirugía sobre las metástasis previamente a la RT 3D. Cuatro pacientes recibieron tratamiento radical con RT 3D sobre ganglios paraórticos (dosis media 62 Gy y 2 Gy/día) y otros cuatro pacientes sobre volumen pulmonar (dosis media 56.8 Gy y 2-2.5 Gy/día). Dos pacientes recibieron tratamiento sobre volumen metástasis óseas y después cirugía (dosis media 35 Gy y 2-5 Gy/día). Un paciente recibió tratamiento sobre volumen ganglios mediastínicos hasta alcanzar dosis total de 66 Gy (2 Gy/día), otro sobre volumen metástasis partes blandas hasta alcanzar dosis de 60 Gy con fraccionamiento de 2 Gy/día.

En la cohorte de pacientes que recibieron tratamiento paliativo, 18 pacientes realizaron tratamiento con radioterapia 3D y tratamiento sistémico y 2 pacientes tratamiento exclusivo con radioterapia 3D. De estos pacientes paliativos, 10 recibieron tratamiento sobre volumen holocraneal por metástasis cerebrales (dosis media 23.6 Gy y fraccionamiento de 3-6 Gy/día) y otros 10 recibieron tratamiento paliativo sobre metástasis óseas (dosis media 21 Gy y fraccionamiento de 5-3 Gy/día).



Tabla 13: Dosis media, rango de dosis y esquemas de radioterapia administrados a los pacientes incluidos en la “cohorte de tratamiento radical” mediante las distintas técnicas de radioterapia utilizadas.

Técnica de radioterapia	Dosis media (Gy)	Rango de dosis (Gy)	Esquema de fraccionamiento	Localización metástasis
SBRT				
N=6	60 Gy		20-12 Gy/fracción	Pulmón
RT3D				
N=7	30 Gy	25-35 Gy	2-2,5 Gy/día	Cerebro
N=4	62 Gy	64-58 Gy	2 Gy/día	Ganglios paraórticos
N=4	56,8 Gy	42,4-66 Gy	2-2,5 Gy/día	Pulmón
N=1	66 Gy		2 Gy/día	Ganglios mediastino
N=2	35 Gy		2-5 Gy/día	Ósea
N=1	60 Gy		2 Gy/día	Partes blandas
Radiocirugía				
N=4	19 Gy	18-22 Gy	1 fracción	Cerebro

Tabla 14: Dosis media, rango de dosis y esquemas de radioterapia administrados a los pacientes incluidos en la “cohorte de tratamiento paliativo” mediante Radioterapia 3D.

Radioterapia 3D	Dosis media (Gy)	Rango de dosis (Gy)	Esquema de fraccionamiento	Localización metástasis
N=10	21 Gy	20-30 Gy	5-3 Gy/día	Hueso
N=10	23,6 Gy	6-30 Gy	3-6 Gy/día	Cerebro

Tabla 15: Razones de riesgo crudas para el desarrollo de un nuevo evento en pacientes con oligometástasis bajo tratamiento paliativo.

Variable	Total n=33 n(%)/mediana(RI)	HR (IC 95%)	p- valor
Tumor primario en el pulmón	19 (57.6)	2.72 (0.30-24.56)	0.354
Número de eventos previos	0 (0-1)	0.80 (0.24-2.73)	0.722
Número de metástasis	2 (1-4)	0.55 (0.21-1.47)	0.209
Tamaño de la metástasis (mm)	22 (12-30)	1.04 (0.98-1.11)	0.174
Adenocarcinoma	18 (54.5)	1.54 (0.16-14.6)	0.705
Tumor primario controlado	21 (63.6)	2.31 (0.26-20.74)	0.442
ECOG	0 (0-1)	*	*
ILE	6 (0-12)	*	*
Edad	61.0 (53.5-71.0)	1.01 (0.96-1.07)	0.633
Sexo hombre	21 (6.6)	0.86 (0.14-5.15)	0.866
Localización de metástasis:			
-Pulmonar	13 (39.4)	0.32 (0.04-2.94)	0.292
-Ósea	10 (30.3)	8.47 (0.95-75.85)	0.022
-Ganglios	6 (18.2)	1.26 (0.14-11.37)	0.836

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ILE, Intervalo Libre Enfermedad; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; RI, rango intercuartílico.

*, problemas de convergencia de los modelos.

Tiempo de seguimiento (meses): 4 (4.5-14).

% de eventos: 6/33 (18.18%, IC 95%: 5.02-31.34%).

Respecto al desarrollo de un nuevo evento en pacientes con oligometástasis bajo tratamiento paliativo (ver Tabla 15), podemos destacar que las variables de “tumor primario en el pulmón” y “tumor primario controlado” presentan valores de HR 2.72 (0.30-24.56) y de 2.31 (0.26-20.74), respectivamente, con un intervalo de confianza del 95% para la aparición de nuevos eventos, aunque no estadísticamente significativos. La “localización de las metástasis” a nivel óseo sí que se puede considerar factor de riesgo para aparición de nuevos eventos en estos pacientes con un valor HR 8.47 (0.95-75.85) y significación estadística. La “localización de las metástasis” a nivel pulmonar, el “número de metástasis (≤ 2)” y “número de eventos previos (0)” tienen un HR 0.32 (0.04-2.94), 0.55 (0.21-1.47) y 0.80 (0.24-2.73) respectivamente, con un intervalo de confianza del 95%. El resto de variables estudiadas no muestran una clara tendencia como factor predictivo para la aparición de nuevos eventos en este grupo de pacientes.

Tabla 16: Razones de riesgo crudas para el desarrollo de un nuevo evento en pacientes con oligometástasis bajo tratamiento radical.

Variable	Total n=35 n(%)/mediana(RI)	HR (IC 95%)	p-valor
Tumor primario en el pulmón	13 (37.1)	1.01 (0.36-2.87)	0.985
Número de eventos previos	0 (0-0)	*	*
Número de metástasis	1 (1-2)	0.95 (0.58-1.54)	0.829
Tamaño de la metástasis	21 (13-30)	0.99 (0.95-1.02)	0.353
Adenocarcinoma	19 (54.3)	0.66 (0.21-2.11)	0.483
Tumor primario controlado	23 (65.7)	1.54 (0.33-7.11)	0.576
ECOG	0 (0-0)	0.90 (0.28-2.91)	0.865
ILE	6 (0-28)	0.828 (0.22-3.05)	0.776
Edad	59 (54-69)	1.02 (0.96-1.09)	0.486
Sexo hombre	18 (51.4)	1.77 (0.59-5.35)	0.309
Localización de metástasis:			
-Cerebral	7 (20)	0.96 (0.90-3.09)	0.950
-Pulmonar	10 (28.57)	1.08 (0.52-2.24)	0.842
-Hepática	8 (22.85)	1.01 (0.33-3.03)	0.994
-Ósea	3 (8.57)	1.45 (0.18-11.73)	0.728
-Ganglios	6 (17.14)	0.65 (0.14-2.94)	0.570

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ILE, Intervalo Libre Enfermedad; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; RI, rango intercuartílico.

* La variable vale 0 en todos los casos.

Tiempo de seguimiento (meses): 13 (8-22).

% de eventos: 15/35 (42.86%, IC 95%: 26.46-59.25%).

Cuando analizamos el desarrollo de un nuevo evento en pacientes con oligometástasis bajo tratamiento radical (ver Tabla 16), el “sexo masculino” y “tumor primario controlado” tienen un HR 1.77 (0.59-5.35) y 1.54 (0.33-7.11), respectivamente, con un intervalo de confianza del 95% pero no estadísticamente significativos. Por otro lado, la “histología” de ADC y “localización de las metástasis” ganglionares muestran un HR 0.66 (0.21-2.11) y 0.65 (0.14-2.94), que identifica estas variables como posibles factores protectores para aparición de nuevos eventos, aunque no de forma estadísticamente significativa. El resto de variables estudiadas no presentan una tendencia evidente como factores de riesgo a favor ni en contra de la aparición de nuevos eventos en este grupo de pacientes.

Tabla 17: Razones de riesgo crudas para el desarrollo de polimetástasis en pacientes con oligometástasis bajo tratamiento paliativo.

Variable	Total n=33 n(%) / mediana(RI)	HR (IC 95%)	p-valor
Tumor primario en el pulmón	19 (57.6)	0.98 (0.37-2.58)	0.966
Número de eventos previos	0 (0-1)	0.85 (0.43-1.69)	0.638
Número de metástasis	2 (1-4)	1.34 (0.90-1.99)	0.148
Tamaño de la metástasis	22 (12-30)	1.00 (0.97-1.04)	0.913
Adenocarcinoma	18 (54.5)	0.28 (0.10-0.74)	0.007
Tumor primario controlado	21 (63.6)	0.69 (0.26-1.82)	0.447
ECOG	0 (0-1)	2.04 (0.85-4.91)	0.104
ILE	6 (0-12)	1.30 (0.42-4.01)	0.645
Edad	61.0 (53.5-71.0)	1.00 (0.97-1.03)	0.937
Sexo hombre	21 (63.6)	0.87 (0.33-2.32)	0.786
Localización de metástasis:			
-Cerebral	7 (21.2)	1.06 (0.24-4.72)	0.937
-Pulmonar	13 (39.4)	1.39 (0.54-3.62)	0.493
-Hepática	5 (15.15)	0.97 (0.27-3.42)	0.958
-Ósea	10 (30.3)	1.09 (0.40-2.96)	0.863
-Ganglios	6 (18.2)	1.24 (0.40-3.80)	0.711

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ILE, Intervalo Libre Enfermedad; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; RI, rango intercuartílico.

Tiempo de seguimiento (meses): 7 (3-12).

% de eventos: 17/33 (51.51%, IC 95%: 34.46-68.57%).

Con respecto al desarrollo de polimetástasis en pacientes con oligometástasis bajo tratamiento paliativo (ver Tabla 17), podemos destacar que las variables “ECOG” (0), “localización de las metástasis” a nivel pulmonar, “número de metástasis” (≤ 2) y “ILE” (mayor de 12 meses) presentan un HR 2.04 (0.85-4.91), 1.39 (0.54-3.62), 1.34 (0.90-1.99) y 1.30 (0.42-4.01), respectivamente, con un intervalo de confianza del 95% para la aparición de polimetástasis. Por el contrario, las variables “histología” de ADC y “tumor primario controlado” muestran un HR 0.28 (0.10-0.74) y 0.69 (0.26-1.82), respectivamente. Así pues, se puede considerar la histología de ADC como un factor protector para la aparición de polimetástasis en este grupo de pacientes de forma estadísticamente significativa. Las otras variables estudiadas no destacan como factores de riesgo o protectores para la aparición de polimetástasis de forma evidente.

Tabla 18: Razones de riesgo crudas para el desarrollo de polimetástasis en pacientes con oligometástasis bajo tratamiento radical.

Variable	Total n=35 n(%)/mediana(RI)	HR (IC 95%)	p-valor
Tumor primario en el pulmón	13 (37.1)	2.40 (0.54-10.75)	0.238
Número de eventos previos	0 (0-0)	*	*
Número de metástasis	1 (1-2)	0.63 (0.23-1.73)	0.354
Tamaño de la metástasis	21 (13-30)	0.96 (0.90-1.02)	0.196
Adenocarcinoma	19 (54.3)	0.80 (0.17-3.72)	0.770
Tumor primario controlado	23 (65.7)	0.18 (0.04-0.87)	0.018
ECOG	0 (0-0)	0.58 (0.08-4.03)	0.579
ILE	6 (0-28)	0.31 (0.03-2.58)	0.281
Edad	59 (54-69)	0.94 (0.86-1.03)	0.202
Sexo hombre	18 (51.4)	1.21 (0.27-5.43)	0.802
Localización de metástasis:			
-Cerebral	7 (20)	1.33 (0.26-6.90)	0.732
-Pulmonar	10 (28.57)	0.48 (0.07-3.39)	0.454
-Ósea	3 (8.57)	6.38 (1.15-35.46)	0.015
-Ganglios	6 (17.14)	0.73 (0.09-6.15)	0.773

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ILE, Intervalo Libre Enfermedad ;HR, hazard ratio; IC,

intervalo de confianza; RI, rango intercuartílico. * La variable vale 0 en todos los casos.

Tiempo de seguimiento (meses): 18 (8-33).

% de eventos: 8/35 (22.86%, IC 95%: 8.95-36.77%).

Si hablamos del desarrollo de polimetástasis en pacientes con oligometástasis bajo tratamiento radical (ver Tabla 18), cabe destacar como variable predictiva de riesgo para la aparición de polimetástasis de forma estadísticamente significativa a la “localización de las metástasis” a nivel óseo, con un HR 6.38 (1.15-35.46). La variable “tumor primario pulmonar” presenta un HR 2.40 (0.54-10.75), aunque no de forma estadísticamente significativa, si se muestra como factor de riesgo con una tendencia positiva para la aparición de polimetástasis. En cambio, las variables “tumor primario controlado”, “ILE” (mayor de 12 meses), “localización de las metástasis” a nivel pulmonar, “ECOG” (0) y “número de las metástasis” (1) presentan una tendencia como factores protectores para la aparición de polimetástasis, con un HR 0.18 (0.04-0.87), 0.31 (0.03-2.58), 0.48 (0.07-3.39), 0.58 (0.08-4.03) y 0.63 (0.23-1.73), respectivamente. La variable “tumor primario controlado” se muestra como factor protector de forma estadísticamente significativa. Las otras variables estudiadas no se identifican de forma clara como factores de riesgo o protectores en la predicción de polimetástasis en estos pacientes.

7. DISCUSIÓN

7.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

En este estudio se han analizado distintas variables clínicas presentes en pacientes oligometastásicos de forma bivalente y clasificando a los pacientes oligometastásicos en dos grupos según el tipo de tratamiento recibido (grupo con intención paliativa o grupo con intención curativa radical). Nuestra finalidad ha sido determinar el valor predictivo de las variables clínicas elegidas para predecir la aparición de nuevos eventos o polimetástasis, lo que podría ayudar a determinar la mejor conducta a seguir en estos casos.

No se ha podido realizar un análisis multivariante con las variables clínicas estudiadas debido a la heterogeneidad de la muestra obtenida que impide conseguir un número de pacientes suficiente, quedando pendiente para futuros estudios.

Cuando analizamos los resultados obtenidos, observamos que existen diferencias en el valor predictivo de una misma variable clínica analizada cuando comparamos el grupo de pacientes que reciben un tratamiento con intención curativa y el que recibe tratamiento paliativo:

- Los pacientes que tienen “tumor primario pulmonar” y van a recibir tratamiento paliativo presentan un riesgo 2.72 veces

superior para la aparición de nuevos eventos (IC 95%, $p=0.354$), clínicamente relevante pero no significativo. Esta variable no influye en la aparición de polimetástasis. Por otro lado, en los pacientes que van a recibir tratamiento radical, esta variable clínica no presenta ninguna influencia predictiva para la aparición de nuevos eventos, pero estos pacientes sí presentan 2.40 veces mayor riesgo de desarrollar polimetástasis (IC 95%, $p=0.238$).

En las series de Milano y colegas [97], los pacientes con cáncer de mama oligometastásicos tenían mejores tasas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión frente a otras localizaciones de tumores primarios. En las series de Takeda y colaboradores [98], los pacientes con cáncer colorectal oligometastásicos que presentaban metástasis pulmonares se asociaban con peores tasas de control local cuando se comparaban con primarios de pulmón y cabeza y cuello. Como consecuencia de esto, la histología del tumor primario podría ser un factor pronóstico.

Nuestros resultados no pueden compararse a los descritos en la literatura científica, porque nuestros pacientes y diseño del estudio no son similares. Aunque se pueden explicar porque los pacientes oligometastásicos con tumores primarios de

origen pulmonar tienen mal pronóstico. Por eso, existe una tendencia de mayor riesgo para aparición de nuevos eventos en pacientes que reciben tratamiento paliativo y para la aparición de polimetástasis en pacientes que reciben tratamiento radical.

- En cuanto a la variable “número de metástasis”, podemos explicar que los pacientes con tratamiento paliativo y con 2 metástasis presentan una tendencia de menor riesgo de desarrollar nuevos eventos pero 1.34 veces más riesgo de desarrollar polimetástasis. En cambio, los pacientes que reciben tratamiento curativo y presentan 1 metástasis tienen menor riesgo de desarrollar polimetástasis pero no parece tener mucha influencia en el desarrollo de nuevos eventos.

En la serie de Salama y colegas [48], los pacientes con ≤ 3 metástasis presentaban mejores tasas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión cuando se comparan con los que presentaron 4 o 5 metástasis. De esta forma, los pacientes con 1-3 metástasis presentaban una tasa de progresión polimetastásica del 46% a los 9 meses del tratamiento con SBRT curativa, frente al 75% en los pacientes con 4-5 metástasis. También Wersall y colaboradores [55] demostraron que la supervivencia global de los pacientes

oligometastásicos estaba asociada con el número de metástasis. Los pacientes con 1-3 metástasis tenían una supervivencia global de 37 meses en comparación con 19 meses para los pacientes con más de tres metástasis.

En cuanto al “número de metástasis”, hemos observado una tendencia favorable para la aparición de polimetástasis en pacientes con tratamiento radical (≤ 2 metástasis) y para la aparición de nuevos eventos en pacientes que reciben tratamiento paliativo (1 metástasis). Estos resultados son similares a los mostrados en la literatura científica que consideran como factor pronóstico favorable un número de metástasis ≤ 3 .

- Cuando valoramos la variable “histología” se observa que la histología de ADC representa 1.54 veces mayor riesgo de aparición de nuevos eventos en los pacientes oligometastásicos que reciben tratamiento paliativo, pero resulta un factor con una tendencia protectora para el desarrollo de polimetástasis en estos pacientes. En los pacientes que van a recibir tratamiento curativo la histología de ADC supone un factor favorable tanto para el desarrollo de nuevos eventos como para el desarrollo de polimetástasis.

Como hemos visto anteriormente en las series de Milano [97] y Takeda [98], la histología del tumor primario puede ser un factor pronóstico decisivo.

En nuestro estudio aparece la histología de ADC como un factor protector para la aparición de polimetástasis en pacientes oligometastásicos que reciben tratamiento paliativo. Esto demuestra, en concordancia con lo descrito en la literatura científica, que la histología puede ser considerada un factor pronóstico importante.

- Otro dato que podemos destacar en los resultados es que los pacientes con ECOG 0 que reciben tratamiento paliativo presentan 2.04 veces mayor riesgo de polimetástasis, aunque no de forma estadísticamente significativa. En cambio, el ECOG 0 en los pacientes que reciben tratamiento curativo representa un factor con tendencia a la protección para la aparición de polimetástasis.

Esto puede explicarse porque los pacientes con mejor estado general (ECOG 0) vivirán más tiempo y si reciben tratamiento paliativo, tienen más tiempo para desarrollar polimetástasis. Por el contrario, si reciben tratamiento curativo tendrán mejor pronóstico y más posibilidades de curación y, por lo tanto, menos riesgo de aparición de polimetástasis.

- El sexo masculino representa una tendencia como factor de riesgo para desarrollar nuevos eventos 1.77 veces mayor y 1.21 veces más para la aparición de polimetástasis en los pacientes que se tratan con intención curativa.

Esto puede deberse a que los pacientes de sexo masculino presentan histologías tumorales y tumores primarios de peor pronóstico (cáncer de pulmón y tumores de cabeza y cuello), debido a los hábitos tóxicos asociados.

- Al analizar la variable “Intervalo Libre de Enfermedad” mayor de 12 meses, se evidencia una tendencia como factor protector para desarrollar polimetástasis en pacientes que reciben tratamiento radical (HR=0.31 con $p=0.28$), aunque sin significación estadística y como factor de riesgo en los pacientes que reciben tratamiento paliativo (HR=1.30 con $p=0.64$). No se presenta como factor predictivo importante para la aparición de nuevos eventos en pacientes que reciben tratamiento radical ni en los que reciben tratamiento paliativo.

Otro de los factores pronóstico destacable en la literatura es el intervalo libre de enfermedad después de la cirugía o la SBRT sobre las metástasis. Inoue y colaboradores [50] demostraron tasas de supervivencia a 3 años de 53% después de SBRT para pacientes oligometastásicos que presentaban un tiempo

hasta la recurrencia de más de 12 meses, comparado con solo 19% para pacientes con un tiempo hasta la recurrencia menor. Zhang y colaboradores [99] correlacionaron un intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses con un aumento significativo en la supervivencia global de estos pacientes oligometastásicos (HR 0.51, 95% CI 0.30-0.87).

Estos resultados van en la línea marcada en la tesis, porque la variable intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses, que ha sido estudiada en esta tesis se presenta como un factor con tendencia protectora para la aparición de polimetástasis y, en menor medida, para la aparición de nuevos eventos en los pacientes que reciben tratamiento radical.

- Finalmente, la variable “localización de las metástasis” también presenta algunas diferencias importantes en su valor predictivo según el tratamiento administrado. Así pues, la localización de metástasis a nivel pulmonar aparece como un factor de tendencia protectora y la localización ósea se corresponde con un riesgo 8.47 veces mayor para la aparición de nuevos eventos, de forma estadísticamente significativa, en pacientes que reciben tratamiento paliativo. Por el contrario, en los pacientes que han recibido un tratamiento curativo, la

localización pulmonar no tiene un gran efecto predictivo, la localización ganglionar aparece como un factor con tendencia protectora y la ósea continua representando un mayor riesgo para aparición de nuevos eventos, aunque solo 1.45 veces más, de forma no significativa.

La localización pulmonar y ganglionar representan 1.39 y 1.24 veces mayor tendencia para desarrollar polimetástasis, respectivamente. Pero la localización ósea no tiene gran influencia en el desarrollo de polimetástasis para los pacientes que reciben tratamiento paliativo. En cambio, la localización pulmonar y ganglionar se puede considerar factores con poca influencia en los pacientes con tratamiento curativo, mientras que la localización ósea si constituye un factor de riesgo importante en estos pacientes, de forma estadísticamente significativa.

En estudios retrospectivos de pacientes con oligometástasis en una única localización [100], se mostró que las metástasis en hueso y ganglios linfáticos torácicos tenían mejor supervivencia y supervivencia libre de progresión que las metástasis en pulmón o hígado. Por el contrario, las metástasis adrenales presentaban peor supervivencia y supervivencia libre de progresión [9]. Milano y colaboradores

[97] presentaron tasas de supervivencia global del 76% a 2 años y del 59% a 4 años, en pacientes con cáncer de mama que presentaban oligometástasis óseas tratadas con SBRT y el factor pronóstico más favorable para estas pacientes era la presencia de metástasis óseas exclusivas. Cuando hablamos de oligometástasis en ganglios linfáticos, destacamos los estudios presentados por Hong y colegas [101] que trataron con quimio-irradiación concurrente a 35 pacientes con recurrencias aisladas en ganglios linfáticos paraórticos de carcinomas de cérvix uterino y obtuvieron tasas de supervivencia global a cinco años del 34%. Niibe y colaboradores [102] mostraron una tasa de supervivencia similar en 84 pacientes tratadas con radioterapia convencional con o sin quimioterapia. Si hablamos de las metástasis cerebrales, estudios como el de Niibe y colegas [103] reportaban control local de metástasis cerebrales con cirugía y radiocirugía del 90% y supervivencias globales del 51.9% a 3 años. En cuanto a las metástasis de localización pulmonar, “The International Registry of Lung Metastases” ha mostrado tasas de supervivencia a 5 años para pacientes con resección completa de metástasis pulmonares del 36%. Rusthoven y colegas [63], demostraron tasas de control local de las

metástasis pulmonares del 96% con SBRT y de supervivencia del 39% a 2 años. Para las metástasis de localización hepática que fueron tratadas de forma radical con SBRT usando 36-60 Gy en tres fracciones, Rusthoven y colaboradores [69], describieron tasas de control local del 92% a 3 años y de supervivencia global del 30% a 2 años.

Por lo tanto, la localización de las metástasis puede influir en el pronóstico de estos pacientes, aunque los efectos de la localización de metástasis y de la histología son difíciles de separar, porque algunos tipos de tumor tienen una gran tendencia a metastatizar en determinados órganos.

En nuestro estudio, la localización de las metástasis a nivel óseo se presenta como un factor de mal pronóstico, al contrario de lo que ocurre en otras series analizadas de la literatura. Aunque nuestros datos no pueden compararse directamente, porque las series descritas en la literatura consultada se refieren a pacientes que reciben tratamiento curativo radical y a otro tipo de histología en el primario [76, 77]. Por otro lado, la localización de las metástasis a nivel ganglionar y pulmonar presenta mejor pronóstico en nuestra serie, cuando se realiza tratamiento curativo.

- Existen otras variables estudiadas, como el “tamaño de la metástasis” o la “edad”, que parecen tener muy poca influencia en el desarrollo de nuevos eventos o polimetástasis, independientemente del tipo de tratamiento recibido.

El tamaño de las oligometástasis se ha considerado un factor pronóstico en los pacientes que presentan oligometástasis pulmonares y van a recibir un tratamiento con intención curativa con SBRT [102]. El tamaño de las metástasis puede predecir el control local de la enfermedad en algunos trabajos [76]. Rusthoven y colegas describieron que lesiones menores de 3 cm tenían un control local tras tratamiento con SBRT del 100% a 2 años comparado con el 77% para las lesiones más grandes [63]. Sin embargo, el tamaño de la metástasis no predice el control local del cáncer en todas las series: Zelefsky y colaboradores analizaron 105 pacientes con carcinoma de células renales oligometastásicos y no evidenció relación entre el control de la enfermedad y el volumen tumoral a tratar (PTV) [105]. Esto puede ser debido a que algunas metástasis, como las localizadas en hígado o pulmón, son probablemente más grandes que las localizadas en ganglios o hueso, y separar el efecto del tamaño y la localización es difícil.

En nuestra serie el tamaño de las metástasis no ha demostrado ningún valor predictivo, al igual que lo ocurrido en otros trabajos publicados [105]. Esto puede tener su explicación en que nuestros pacientes no han recibido tratamiento con SBRT de forma exclusiva, contrariamente a lo ocurrido en los trabajos que si mostraban un valor predictivo para la variable “tamaño de las metástasis” [102, 76, 61].

- Los pacientes, con el “tumor primario controlado” antes del inicio del tratamiento paliativo o radical, presentan una tendencia de 2.31 y 1.54 veces mayor riesgo de aparición de nuevos eventos, respectivamente. Esta variable del “tumor primario controlado” antes del tratamiento resulta un factor con tendencia protectora para la aparición de polimetástasis, independientemente del tipo de tratamiento recibido.

En una revisión de la literatura, Ashworth y colegas lo identifican como un factor pronóstico para la supervivencia altamente significativo en un análisis multivariante de al menos dos estudios [106]. De este modo, se evidencia mejor supervivencia global en pacientes oligometastásicos que reciben tratamiento radical definitivo y presentan tumor

primario controlado en comparación con los que reciben tratamiento paliativo y el primario no controlado.

Los resultados mostrados en nuestra serie son concordantes con lo expuesto en la literatura científica cuando hablamos del riesgo de polimetástasis, sobre todo en pacientes que reciben tratamiento radical (estadísticamente significativo). Pero cuando hablamos del riesgo de aparición de nuevos eventos los datos no son superponibles. Esto puede deberse a que los pacientes oligometastásicos con tumor controlado que reciben tratamiento paliativo o curativo van a vivir más tiempo y pueden desarrollar nuevos eventos con mayor probabilidad, aunque los resultados obtenidos en nuestra serie a este nivel no presentan significación estadística.

En resumen, existen diversas variables clínicas analizadas que presentan un diferente valor predictivo en función del tipo de tratamiento administrado a los pacientes oligometastásicos que describimos a continuación:

-Para los pacientes oligometastásicos que van a recibir tratamiento con intención paliativa, la única variable predictiva de la aparición de nuevos eventos, con significación estadística, es la “localización de las metástasis” a nivel óseo, por lo que podemos afirmar su valor

pronóstico evidente. Mientras, otras variables predictivas de mayor riesgo para aparición de nuevos eventos son “tumor primario pulmonar”, “tumor primario controlado” y el “tipo histológico de ADC”, aunque sin significación estadística y por tanto no podemos extraer conclusiones. Por otra parte, los factores predictivos con menor tendencia para aparición de nuevos eventos son el “número de metástasis ≤ 2 ” y la “localización de las metástasis” a nivel pulmonar, también de forma estadísticamente no significativa, así pues no podemos asegurar su valor.

Las variables predictivas de mayor riesgo para aparición de polimetástasis en pacientes con tratamiento paliativo son “ECOG 0” y “localización de las metástasis” a nivel pulmonar, aunque de forma no significativa, lo cual no nos permite sacar conclusiones. Mientras que la variable predictiva de menor riesgo para aparición de polimetástasis fue el “tipo histológico de ADC”, de forma estadísticamente significativa, lo que nos demuestra su valor pronóstico en estos pacientes. El “tumor primario controlado” también es una variable con tendencia predictiva de menor riesgo para aparición de polimetástasis en estos pacientes, pero sin significación estadística, quedando sin poder demostrar su valor predictivo.

-Para los pacientes que reciben tratamiento con intención curativa, las variables que muestran una mayor tendencia para aparición de nuevos eventos son el “sexo masculino”, el “tumor primario controlado” y la “localización de las metástasis” a nivel óseo, ninguna de ellas con significación estadística y, por lo tanto, sin demostración de su valor predictivo. Los factores predictores que muestran una menor tendencia para el desarrollo de nuevos eventos son la “localización de las metástasis” en ganglios y el “tipo histológico de ADC”, aunque sin mostrar significación estadística tampoco.

El único factor predictor de riesgo con significación estadística para aparición de polimetástasis es la “localización de las metástasis” a nivel óseo, por este motivo podemos afirmar que su valor pronóstico queda patente. Otros factores predictivos de mayor riesgo para el desarrollo de polimetástasis son el “tumor primario pulmonar” y la “localización de las metástasis” a nivel cerebral, aunque ninguna de ellas presenta significación estadística y, por este motivo, no se puede confirmar su valor pronóstico real. Mientras que, dentro de las variables predictivas de menor riesgo para desarrollar polimetástasis, el “tumor primario controlado” es la única variable que muestra su valor predictivo de forma estadísticamente significativa. La “localización de las metástasis” en pulmón, el

“ECOG 0” y el “número de metástasis 1” muestran un valor predictivo protector de forma no significativa que no permite sacar conclusiones válidas.

7.2 DIFICULTAD EN LA SELECCIÓN ADECUADA DE PACIENTES Y DISEÑO DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS PROSPECTIVOS

El grupo de pacientes oligometastásicos es muy amplio y complejo. Existen múltiples tumores primarios, múltiples localizaciones de las metástasis y diferentes tipos tumorales a nivel histológico. Además, estos pacientes pueden recibir múltiples estrategias de tratamiento, que comprenden diferentes tipos de tratamiento, como hemos definido en la primera parte de la tesis. Por todo ello y por otras muchas variables clínicas específicas de cada paciente, es muy complicado realizar estudios randomizados prospectivos que nos permitan establecer el beneficio de las diferentes estrategias de tratamiento para estos pacientes.

Un ejemplo de ello es que dos ensayos randomizados fase II para pacientes oligometastásicos con cáncer de pulmón fueron iniciados hace pocos años (NCT00887315 y NCT00776100) pero ambos fueron cerrados debido al escaso número de pacientes reclutados.

Lo mismo ocurre al estudiar los factores predictivos de supervivencia y supervivencia libre de progresión para estos pacientes.

La evidencia científica existente sugiere que la correcta selección de los pacientes oligometastásicos, que van a recibir tratamiento con intención curativa, es la clave para lograr un beneficio en la supervivencia y control de la enfermedad para estos pacientes que recibirán las terapias con este fin.

Algunos de los trabajos publicados han descrito a los pacientes oligometastásicos que más se beneficiarían de los tratamientos con SBRT (intención curativa) [9]:

- Intervalo libre de enfermedad largo (>12 meses).
- Tumor primario de mama o próstata > primario de pulmón > primario colo-rectal.
- Pacientes con 1-3 metástasis.
- Metástasis pequeñas (<3 centímetros).
- Altas dosis de radiación liberadas (Dosis efectiva biológica >100 Gy).

Según nuestros datos los pacientes que más se beneficiarían de recibir tratamientos con intención curativa serían los que presentan tumor primario no pulmonar controlado, menor número de

metástasis (<2), buen performance status (EGOG 0) y una histología de adenocarcinoma.

Todo esto, nos muestra lo complicado que resulta la selección de los pacientes oligometastásicos candidatos a tratamientos específicos.

7.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Existen múltiples estudios en la literatura científica que han evaluado la eficacia de los tratamientos, analizando la supervivencia, supervivencia libre de progresión y tasa de control local, y los factores pronósticos en los pacientes oligometastásicos.

De los factores pronósticos más importantes analizados en la literatura, podemos destacar la histología del tumor primario. En las series de Milano y colaboradores [97], como hemos visto anteriormente, los pacientes con cáncer de mama presentaban un mejor pronóstico cuando se comparaban con otros tipos de primario como cáncer colo-rectal o pulmonar. La supervivencia libre de progresión a 2 años era del 36% para pacientes oligometastásicas con cáncer de mama comparada con el 13% para los pacientes oligometastásicos con otros tipos de cáncer y la supervivencia global a 6 años era del 47% versus 9%. La tasa de control local era

también más alta en las pacientes con cáncer de mama (87%) que en los otros tipos de cáncer oligometastásico (74%). Takeda y colaboradores [98] mostraron que las metástasis pulmonares de cáncer colo-rectal tenían peor tasa de control que las metástasis pulmonares de otros primarios (cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de cabeza y cuello).

La dosis biológica equivalente administrada en el tratamiento con SBRT sobre las oligometástasis también resulta un factor pronóstico importante. Stinauer y colaboradores [51] mostraban que la dosis por fracción (<11 Gy vs >11Gy), la dosis biológica equivalente (<100 Gy vs >100 Gy), la dosis equivalente en fracción única y el número de fracciones administradas (3 vs 5) eran predictores del control en campo de tratamiento de forma significativa. Al menos 48 Gy en tres fracciones se necesitarían para lograr un control local a 2 años del 90%, si bien, la mayoría de las metástasis tratadas en este estudio eran pulmonares. En otras series [85] se evidenció, mediante un análisis multivariante, que una dosis de 48 Gy o mayor en tres fracciones se asociaba con un mejor control local para pacientes con cáncer colo-rectal oligometastásicos. Alguna otra serie publicada que incluía pacientes con metástasis pulmonares o hepáticas [106], de forma retrospectiva, asociaba una dosis de 54 Gy o mayor en tres fracciones con una tasa de control de las

metástasis más alta (89.3%) que con una dosis de 36-53.9 Gy (59%). De forma similar, Zelefsky y colaboradores [104] reportaron que una dosis única frente a una dosis hipo fraccionada y que una dosis única mayor de 24 Gy comparada con una dosis única menor de 24 Gy, resultaban factores pronóstico favorables para el control local de las metástasis en carcinomas de células renales. En mi tesis no se ha considerado la variable dosis equivalente biológica como factor pronóstico a discutir, porque este factor pronóstico solo es valorable en los pacientes que han recibido tratamiento con SBRT, que son una minoría en la muestra estudiada.

La localización, el intervalo libre de enfermedad, el tamaño y el número de las metástasis también han sido analizados como factores pronósticos como hemos mencionado en la primera parte de la discusión.

En este estudio únicamente hemos determinado el valor predictivo de las siguientes variables: edad, ECOG, sexo (hombre), tumor primario controlado, tamaño y localización de las metástasis, número de las metástasis, número de eventos previos, tumor primario en pulmón, intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses y la histología (Adenocarcinoma). Aunque al repasar la literatura científica existen otras variables que han demostrado valor pronóstico en diferentes estudios, como el estadio tumoral

ganglionar del primario y la dosis de radioterapia administrada [107,9]. Estas variables no han sido analizadas en mi tesis debido a que en la muestra de pacientes seleccionada no todos los pacientes han recibido radioterapia como tratamiento y el estadio tumoral ganglionar del primario no se ha podido convertir en variable bivariante en los estudios estadísticos preliminares.

A la vista de los resultados, podemos afirmar que las variables clínicas predictivas para el desarrollo de nuevos eventos y polimetástasis en los pacientes oligometastásicos pueden variar en función del tratamiento administrado.

En el futuro, pienso que será necesario realizar estudios moleculares para identificar factores predictivos a nivel molecular (ARN mensajero) en estos pacientes, con el fin de preseleccionar a los pacientes oligometastásicos ideales para recibir un tratamiento con intención curativa. Actualmente, ya existen diversos estudios que muestran la implicación de los micro-ARNs en el desarrollo de oligometástasis y polimetástasis [12]. La identificación de grupos de micro-ARNs que ayuden a seleccionar a los pacientes oligometastásicos candidatos a recibir un tratamiento específico, mejorará los resultados de los tratamientos en estos pacientes. Lo ideal sería realizar, a partir de la biopsia del tumor en estos pacientes oligometastásicos, un simple análisis molecular que nos

identifique unos grupos específicos de micro-ARNs y esto nos permita clasificar a los pacientes, en función del grupo de micro-ARNs identificado, en pacientes de alto o bajo riesgo para polimetástasis. Esta clasificación molecular y el análisis de otros datos clínicos, ayudaría a tomar la decisión terapéutica adecuada para cada paciente.

8. CONCLUSIONES

- La hipótesis formulada se confirma: existen factores clínicos que presentan valor predictivo para nuevos eventos y/o polimetástasis en pacientes oligometastásicos.
- Y dichas variables clínicas son distintas y/o presentan diferente valor predictivo en función del tipo de tratamiento administrado (paliativo o con intención curativa).
- En cuanto a los objetivos planteados podemos concluir que ninguna de las variables estudiadas como factores clínicos predictivos para el desarrollo de nuevos eventos en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento con intención curativa ha resultado significativa estadísticamente. En cambio la variable de “localización de la metástasis a nivel óseo” si muestra un valor predictivo positivo significativo para

el desarrollo de nuevos eventos en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento con intención paliativa. En otro de los objetivos planteados, identificamos la variable “ADC” como factor predictivo protector para el desarrollo de polimetástasis en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento con intención paliativa. Sin embargo, identificamos las variables “tumor primario controlado” como factor protector y “localización de la metástasis a nivel óseo” como factor inductor para el desarrollo de polimetástasis en pacientes con oligometástasis que reciben tratamiento con intención radical.

9. APLICACIÓN POSIBLE DE NUESTRAS CONCLUSIONES

- El conocimiento de las variables predictivas de buena respuesta y/o mala evolución según el tipo de tratamiento recibido, puede resultar útil para la indicación del tipo de tratamiento a administrar.
- A la inversa, nuestros resultados sugieren indirectamente que el tipo de tratamiento seleccionado (radical o paliativo) podría influir en el pronóstico de estos pacientes oligometastásicos. Y, aunque el diseño de nuestro estudio no permite establecer

dicha relación causal, nuestros hallazgos sustentan la necesidad de realizar estudios diseñados para tal fin.



10. ANEXO I: Escala Performance Status (ECOG)

Escala para valoración del estado funcional de los pacientes oncológicos desarrollada por el “Eastern Cooperative Oncology Group” y publicada en 1982.

GRADO	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Plenamente activo, capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Restringido para la actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo un trabajo suave o de una naturaleza sedentaria, por ejemplo, el trabajo suave de casa o el trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de realizar todo su autocuidado personal, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo; cerca o más del 50% de las horas de vigilia.
3	Capaz de realizar su autocuidado de forma limitada; confinado a la cama o silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente incapacitado; no puede llevar a cabo su autocuidado; totalmente confinado a la cama o silla.
5	Muerto.

11. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: Building a framework. *Cell* 2006;127(4):679-95.
- [2] Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1-19.
- [3] Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer - a personal adventure: the David A Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer Res* 1980;40:3863-3874.
- [4] Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small cell breast cancers. *J Clin Oncol* 1994;12:2229-34.
- [5] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8-10.
- [6] Ocaña OH, Córcoles R, Fabra A, Moreno-Bueno G, Acloque H, Vega S, et al. Metastatic colonization requires the repression of the Epithelial-Mesenchymal Transition inducer Prrx1. *Cancer Cell* 2012;22:709-724.
- [7] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet* 1889;1:571-573.
- [8] Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:107-11.

[9] Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28-e37.

[10] Niibe Y, Chang JY, Onishi H, et al. Oligometastases/Oligorecurrence of lung cancer. *Pulmonary Medicine* 2013; Article ID 438236:[aprox. 3 p.].

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/438236>

[11] Stephens PJ, Greenman CD, et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011;144:27-40.

[12] Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, et al. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31:735-748.

[13] Solanki AA, Weichselbaum RR, Appelbaum D, et al. The utility of FDG-PET for assessing outcomes in oligometastatic cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy: a cohort study. *Radiation Oncology* 2012;7:216.

[14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European J Cancer* 2009;45:228-247.

[15] Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical

resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 2011;29(2):134-141.

[16] Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:37.

[17] Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:1007.

[18] Okumura S, Kondo H, Isuboi M, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:867.

[19] Goya T, Miyazawa N, Kondo H, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. Cancer 1989;64:1418.

[20] McCormack PM, Burt ME, Bains MS, et al. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. Arch Surg 1992;127:1403.

[21] McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, et al. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. Ann Thorac Surg 1992;53:780.

[22] Yedibela S, Klein P, Feuchter K, et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. Ann Surg Oncol 2006;13:1538.

- [23] Kim S, Kim H, Hong Y, et al. The outcome of pulmonary metastasectomy from colorectal cancer and the role of postoperative chemotherapy. Data presented at the 2009 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium, San Francisco, CA, January 16th, 2009.
- [24] Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:444.
- [25] Lin BR, Chang TC, Lee YC, et al. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1026.
- [26] Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma?. *Ann Thorac Surg* 2005;79:996.
- [27] Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, et al. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35:197.
- [28] Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C, et al. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994;57:339.

[29] Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2005;48:77.

[30] Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:1107.

[31] Lee CG, McCormick B, Mazumdar M, et al. Infiltrating breast carcinoma in patients age 30 years and younger: long term outcome for life, relapse, and second primary tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:969.

[32] Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, et al. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. Cancer 1992;70:129.

[33] Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:335.

[34] Planchard D, Soria JC, Michiels S, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. Cancer 2004;100:28.

- [35] Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:485.
- [36] McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1599.
- [37] Pocard M, Pouillart P, Asselain B, et al. Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases). *Ann Chir* 2001;126:413.
- [38] Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:209.
- [39] Vlastos G, Smith DL, Singletary SE, et al. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004;11:869.
- [40] Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:158.
- [41] Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer?. *Ann Surg* 2006;244:897.

- [42] Thelen A, Benckert C, Jonas S, et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:25.
- [43] Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4906.
- [44] Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317. doi: 10.1002/14651858.CD006317.pub3.
- [45] Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(4):988-996.
- [46] Milano MT, Katz AW, Muhs AG, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008;112:650-58.
- [47] Milano MT, Katz AW, Schell MC, et al. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1516-22.
- [48] Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of

a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2011;118:2962-70.

[49] Kang JK, Kim MS, Kim JH, et al. Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT. *Clin Exp Metastasis* 2010;27:273-78.

[50] Inoue T, Katoh N, Aoyama H, et al. Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:788-94.

[51] Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* 2011;6:34.

[52] Bae SH, Kim MS, Cho CK, et al. High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases. *J Surg Oncol* 2012;106:138-43.

[53] Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:889-97.

[54] Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45:823-30.

- [55] Wersall PJ, Blomgren H, Lax I, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2005;77:88-95.
- [56] Svedman C, Sandstrom P, Pisa P, et al. A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2006;45:870-75.
- [57] Nuyttens JJ, Prevost JB, Van der Voort van Zijp NC, et al. Curative stereotactic robotic radiotherapy treatment for extracranial, extrapulmonary, extrahepatic and extraspinal tumors: technique, early results and toxicity. *Technol Cancer Res Treat* 2007;6:605-10.
- [58] Greco C, Zelefsky MJ, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1151-57.
- [59] Yoon SM, Choi EK, Lee SW, et al. Clinical results of stereotactic body frame based fractionated radiation therapy for primary or metastatic thoracic tumours. *Acta Oncol* 2006;45:1108-1114.
- [60] Okunieff P, Petersen AL, Philip A, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):808-817.

- [61] Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398-403.
- [62] Brown WT, Wu X, Fowler JF, et al. Lung metastases treated by CyberKnife image-guided robotic stereotactic radiosurgery at 41 months. *South Med J* 2008;101:376-382.
- [63] Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1579-1584.
- [64] Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012;75(1):77-81.
- [65] Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001;19:164-170.
- [66] Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase I/II study. *Acta Oncol* 2006;45:831-837.
- [67] Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009;29:3381-3384.

- [68] Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1585-1591.
- [69] Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multiinstitutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-1578.
- [70] Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18(4):1081-1087.
- [71] Nguyen QN, Shiu AS, Rhines LD, et al. Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1185-1192.
- [72] Tsai JT, Lin JW, Chiu WT, et al. Assessment of image-guided CyberKnife radiosurgery for metastatic spine tumors. *J Neurooncol* 2009;94:119-127.
- [73] Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. Highdose single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:484-490.
- [74] Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu MR, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol* 2007;82:185-190.

[75] Ryu S, Fang Yin F, Rock J, et al. Image-guided an intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastases. *Cancer* 2003;97:2013-2018.

[76] 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;115:601-608.

[77] Owen D, Laack NN, Mayo CS, et al. Outcomes and toxicities of stereotactic body radiation therapy for non-spine bone oligometastases. *Practical Radiat Oncol* 2013;4(2):e143-e149.

[78] Bignardi M, Navarra P, Mancosu P, et al. Clinical outcome of hypofractionated stereotactic radiotherapy for abdominal lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:831-38.

[79] Casamassima F, Masi L, Menichelli C, et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97:49-55.

[80] Choi CW, Cho CK, Yoo SY, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:147-53.

[81] Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of

a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2011;118:2962-70.

[82] Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:889-97.

[83] Kim MS, Yoo SY, Cho CK, et al. Stereotactic body radiotherapy for isolated para-aortic lymph node recurrence after curative resection in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2009;24:488-92.

[84] Kim MS, Choi C, Yoo S, et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:695-700.

[85] Bae SH, Kim MS, Cho CK, et al. High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases. *J Surg Oncol* 2012;106:138-43.

[86] Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, et al. Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *J Rad Onc* 2008;87(3):418-424.

[87] Chawla S, Chen Y, Katz AW, et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:71-75.

- [88] Casamassima F, Livi L, Masciullo S, et al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: University of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:919-23.
- [89] Holy R, Piroth M, Pinkawa M, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2011;187:245-51.
- [90] Oshiro Y, Takeda Y, Hirano S, et al. Role of radiotherapy for local control of asymptomatic adrenal metastasis from lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34(3):249-253.
- [91] Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol* 2012;51:618-23.
- [92] Torok J, Wegner RE, Burton SA, et al. Stereotactic body radiation therapy for adrenal metastases: a retrospective review of a noninvasive therapeutic strategy. *Future Oncol* 2010;7:145-51.
- [93] Guiou M, Mayr NA, Kim EY, et al. Stereotactic body radiotherapy for adrenal metastases from lung cancer. *J Radiat Oncol* 2012;1(2):155-163.
- [94] Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013;82:197-203.

[95] Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2012;2:210-225.

[96] Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

[97] 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;83:878-86.

[98] Takeda, A, Kunieda, E, Ohashi, T, Aoki, Y, Koike, N, and Takeda, T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol* 2011;101:255–259.

[99] Zhang Y, Xiao JP, Zhang HZ, et al. Stereotactic body radiation therapy favors long-term overall survival in patients with lung metastases: five-year experience of a single-institution. *Chin Med J* 2011;124:4132-37.

[100] Milano, MT, Katz, AW, and Okunieff, P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol* 2010;33:157–163.

[101] Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:249-57.

[102] Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1366-9.

[103] Niibe Y, Karasawa K, Nankamura O, Shinoura N, Okamoto K, Ymada R, et al. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors in patients with controlled primary lesions and no other distant metastases. *Anticancer Res* 2003;23:4157-60.

[104] Dunlap NE, Lamer JM, Read PW, Kozower BD, Lau CL, Sheng K, et al. Size matters: a comparison of T1 and T2 peripheral non-small-cell lung cancers treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(3):583-9.

[105] Zelefsky, MJ, Greco, C, Motzer, R et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases

from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;82:1744–1778.

[106] Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013;82:197-203.

[107] McCammon R, Schefter TE, Gaspar LE, Zaemisch R, Gravdahl D, Kavanagh B. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:112-118.



