

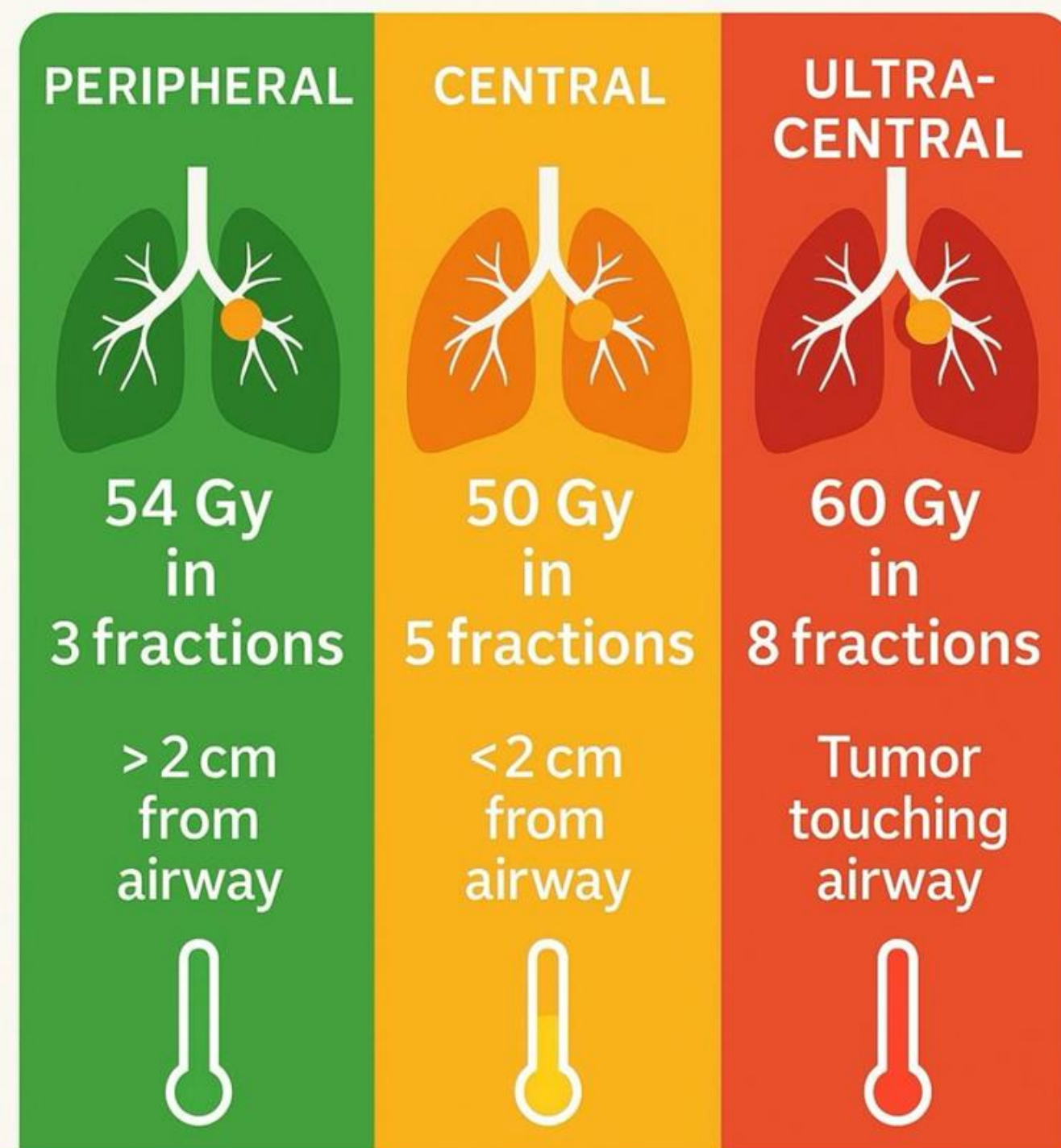
SBRT (Inmunoterapia) en Cáncer Pulmonar

Periferico

Conceptos actuales en el tratamiento de lesiones primarias
periféricas: evidencia clínica y estrategias combinadas 2019-2025

Dr. Gustavo Sarria Bardales Radioncologo
Departamento de Radioterapia INEN - AUNA
Presidente de ALATRO •
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Dose & Fractionation in Lung SBRT



Contenidos

01. Fundamentos SBRT

Principios técnicos, criterios de selección y esquemas de fraccionamiento en lesiones periféricas

02. Bases Inmunológicas

Efectos inmunológicos de SBRT y sinergismo con inhibidores de checkpoint inmunológico

03. Evidencia Clínica

Ensayos clínicos fase II/III y meta-análisis más relevantes desde 2019

04. Implementación Clínica

Protocolos actuales, manejo de toxicidad y recomendaciones para la práctica

Timeline of SBRT in Challenging Lung Cancer Scenarios

❖ 1. SBRT in Multiple Lung Cancers

- 2010: Demonstration of SBRT's efficacy in treating multiple synchronous primary lung tumors.
- 2015: Studies show comparable local control to single tumors, with careful planning to minimize toxicity.
- 2018: Technology advances enable precise delivery to multiple targets, reducing treatment time.
- 2020: Emerging evidence supports SBRT as a viable option for oligometastatic disease involving multiple lung lesions.

❖ 2. SBRT in Central/Ultracentral Tumors

- Early 2000s: Recognition of SBRT's potential for peripheral lung tumors; initial trials begin cautiously exploring central tumor applications.
- 2010: Increased reports of higher toxicity in central tumors; need for modified dose constraints identified.
- 2014: Studies suggest safe SBRT protocols with careful dose planning for central lesions.
- 2017: Guidelines establish safety parameters for SBRT in central and ultracentral tumors.
- 2020s: Ongoing refinement of dose schedules (e.g., 5-fraction regimens) to optimize safety and efficacy.

❖ 3. SBRT in Locally Advanced NSCLC

- Early 2000s: Conventional radiotherapy remains standard; SBRT considered experimental.
- 2010: Phase I/II studies explore SBRT as a boost following chemo-radiation.
- 2015: Trials demonstrate improved local control with SBRT boost in selected cases.
- 2018: Integration of SBRT with systemic therapy shows promise; ongoing trials assess safety.
- 2020s: SBRT used as a definitive local therapy in patients unfit for surgery or conventional radiotherapy.

❖ 4. MR-Guided SBRT in Lung Cancer

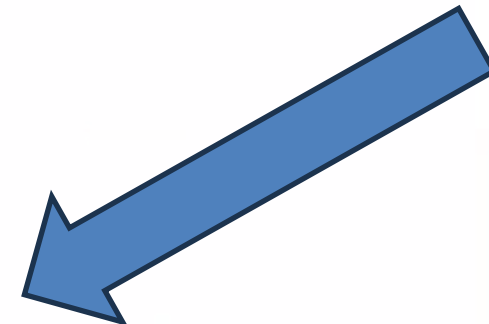
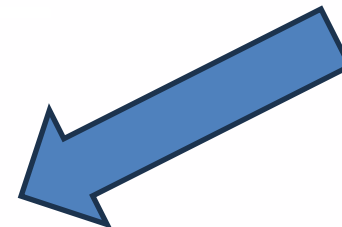
- 2014: Development of MR-Linacs offers real-time visualization, reducing motion-related uncertainties.
- 2018: Initial feasibility studies show MR-guided SBRT can improve targeting accuracy.
- 2020: Early clinical data indicate potential for dose escalation with reduced toxicity.
- 2022: Ongoing trials assess long-term outcomes and integration with adaptive radiotherapy techniques.

❖ 5. SBRT in Small Cell Lung Cancer (SCLC)

- Early 2010s: Conventional radiotherapy remains standard; limited data on SBRT in SCLC.
- 2015: Case reports and small series suggest SBRT may be feasible for oligometastatic or peripheral SCLC.
- 2018: Retrospective analyses show promise but highlight the need for caution due to radiosensitivity.
- 2020s: Prospective trials are limited; SBRT considered investigational, mainly in select cases or clinical trials.

❖ 6. SBRT and Immunotherapy

- 2015: Recognizing the abscopal effect; interest in combining SBRT with immune checkpoint inhibitors.
- 2018: Pilot studies show safety and preliminary efficacy of concurrent SBRT and immunotherapy.
- 2020: Larger trials demonstrate improved systemic control and survival with combined modality.
- 2023: Ongoing research focuses on optimal timing, dosing, and sequencing to maximize synergistic effects.



SBRT Estadío I Inoperables , Resultados 5 años

Estudio	n	RT dosis/ fx	F/U (mo)	Control Tumoral	Control Lobar	Fallo Regional	MTTS	OS	PFS / DFS	Gr 3/4 Tox
RTOG 0236 [1]	55	18 Gy x 3	48	92.7%	80.0%	10.9%	23.6%	40%	25.5%	27.3% / 3.6%
VUMC retrospectivo [2]	676	Riesgo Adaptado	32.9	89.5%	-	12.7%	19.9%	~32%	n/a	n/a
MDACC Phase 2 [3]	65	12.5 Gy x 4	86.4	93.8%	91.9%	10.9%	11.0%	55.7%	49.5%	6.1% / 0
JCOG 0403 Phase 2 Inoperable [4]	100	12 Gy x 4 (isocentro)	47	87.3% [3-yr]	-	8% [crudo]	23% [crudo]	42.8%	49.8% [3yr]	10.6% / 1.9%
Prospectivp Nagoya, Japan [5]	180	11-13 x 4	52.5	82.6%	-	16.2%	23.7%	52.2%	N/A	1.1% / 0

Take Home:
Datos sólidos respaldan el hecho de que la SBRT está curando el NSCLC en etapa temprana (no solo retrasando la progresión)

1. Timmerman et al. JAMA Oncol. 2018 Sep; 4(9): 1287–1288; 2. Senthil et al. Lancet Oncol 2012; 3. Sun et al. Cancer 2017;123:3031-9
4. Nagata et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Dec 1;93(5):989-96. 5 Shibamoto et al. J Thorac Oncol . 2015 Jun;10(6):960-4.

SBRT en Cáncer Pulmonar: Estado Actual 2025

90-95%

Control Local 3 años

65-75%

Supervivencia Global

<5%

Toxicidad Grado 3-4

3-5

Fracciones Típicas

Criterios de Selección

- Lesiones periféricas T1-T2 (<5cm) con márgenes de seguridad adecuados para dosis ablativas
- Distancia >2cm de estructuras críticas
- Función pulmonar preservada (FEV1 >1L)
- Ausencia de enfermedad nodal mediastinal

Esquemas de Fraccionamiento

- Dosis biológicamente equivalentes optimizadas según localización y características del tumor
- 54 Gy en 3 fracciones (más común)
- 50 Gy en 5 fracciones (cerca pleura)
- 60 Gy en 8 fracciones (tumores grandes)

Efectos Biológicos

- SBRT induce muerte celular inmunogénica activando respuestas inmunes sistémicas adaptativas
- Liberación de antígenos tumorales (DAMPs)
- Activación de células dendríticas
- Incremento de infiltrado de linfocitos T

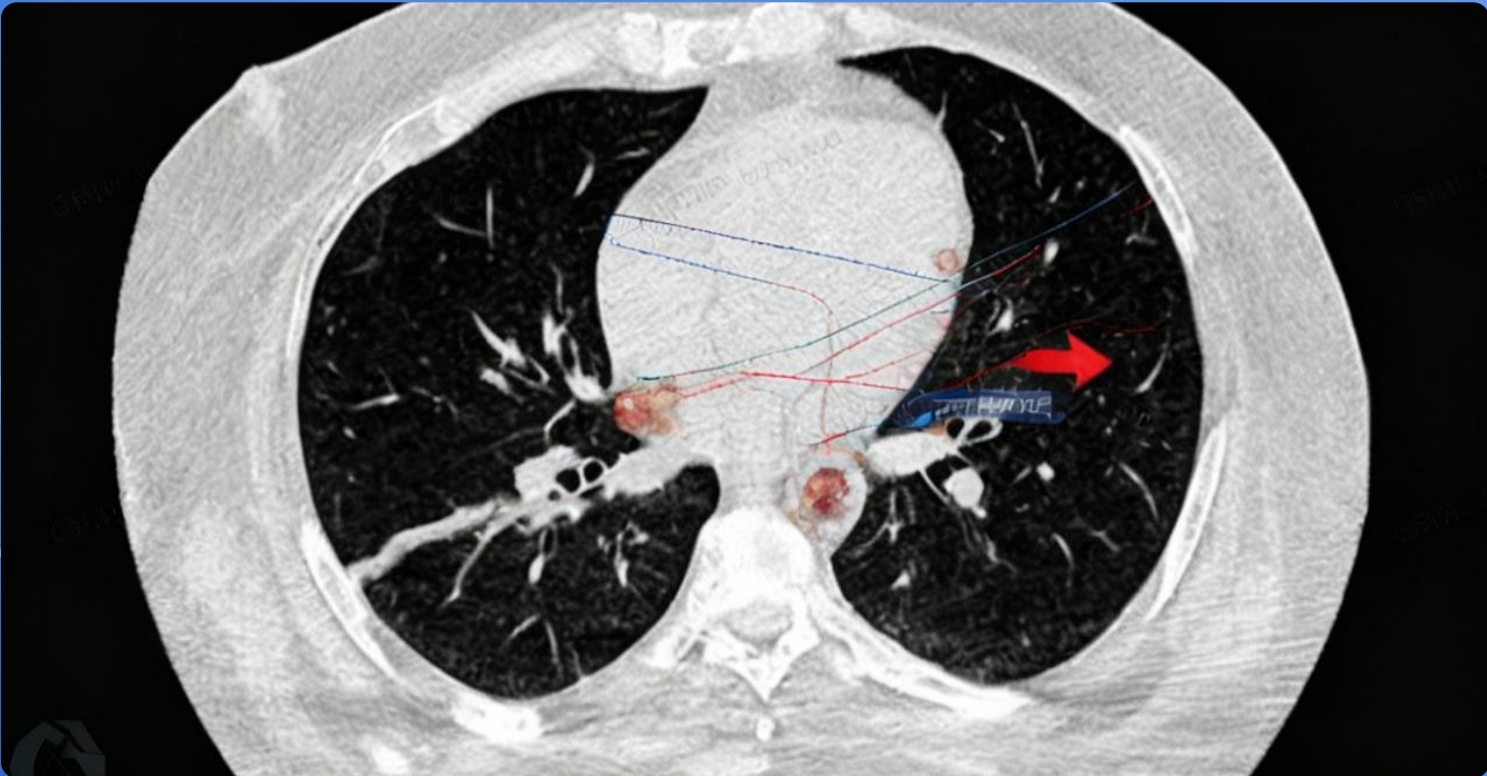
International Patterns of Practice for SABR for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All in Sync?



2 cm NSCLC; locations varied as below	SABR use in this setting	Preferred dose regimen	IV contrast with simulation	PTV coverage compromise if OARs exceeded
Peripheral	100% NA: 100% Others: 100% High income: 100% Low-middle income: 100%	Most common: 54 Gy in 3 fx (39.6%) Second common: 48 Gy in 4 fx (14.5%) Mean BED ₁₀ 134 Gy (± 27 SD) <100 Gy by 3.1% ≥100 Gy by 96.9%	14.5% NA: 6.8% Others: 18.6% P value: .011* High income: 8.8% Low-middle income: 38.0% P value: <.001*	50.6% NA: 40.9% Others: 55.7% P value: .025* High income: 49.8% Low-middle income: 54.0% P value: .590
Peripheral abutting chest wall	96.9% NA: 100% Others: 95.2% High income: 97.6% Low-middle income: 94.0%	Most common: 50 Gy in 5 fx (24.3%) Second common: 55 Gy in 5 fx (18.2%) Mean BED ₁₀ 114 Gy (± 21 SD) <100 Gy by 4.9% ≥100 Gy by 95.1%	18.6% NA: 12.5% Others: 22.0% P value: .066 High income: 13.5% Low-middle income: 40.4% P value: <.001*	38.1% NA: 19.3% Others: 48.4% P value: <.001* High income: 34.5% Low-middle income: 53.2% P value: .018*
Central	89.8% NA: 94.3% Others: 87.4% High income: 89.8% Low-middle income: 90.0%	Most common: 50 Gy in 5 fx (47.2%) Second common: 60 Gy in 8 fx (35.4%) Mean BED ₁₀ 102 Gy (± 8 SD) <100 Gy by 7.4% ≥100 Gy by 92.6%	50.7% NA: 41.0% Others: 56.2% P value: .027* High income: 46.2% Low-middle income: 68.9% P value: .006*	87.3% NA: 81.9% Others: 90.4% P value: .064 High income: 89.1% Low-middle income: 80.0% P value: .099
Ultracentral	44.3% NA: 47.7% Others: 42.5% High income: 59.0% Low-middle income: 58.0%	Most common: 60 Gy in 8 fx (40.7%) Second common: 50 Gy in 5 fx (17.7%) Mean BED ₁₀ 95 Gy (± 14 SD) <100 Gy by 36.3% ≥100 Gy by 63.7%	79.6% NA: 73.8% Others: 83.1% P value: .236 High income: 78.6% Low-middle income: 82.8% P value: .629	97.3% NA: 97.6% Others: 97.2% P value: .889 High income: 98.8% Low-middle income: 93.1% P value: .161
Apical	75% NA: 78.4% Others: 73.7% High income: 75.6% Low-middle income: 74.0%	Most common: 50 Gy in 5 fx (39.1%) Second common: 60 Gy in 8 fx (18.8%) Mean BED ₁₀ 103 Gy (± 16 SD) <100 Gy by 14.1% ≥100 Gy by 85.9%	42.2% NA: 29.0% Others: 49.6% P value: .006* High income: 37.4% Low-middle income: 62.2% P value: .006*	88.5% NA: 88.4% Others: 88.5% P value: .965 High income: 91.0% Low-middle income: 78.4% P value: .031*

The findings reveal considerable variation in global SABR practice

Caso Clínico: Dilema Terapéutico en Lesión Periférica



Presentación del Caso

- Hombre 78 años, T1bN0M0 LSI (2.8cm)
- Inoperable: EPOC severo (FEV1 0.9L, 45%)
- Tumor a 1.2cm de plexo braquial, 0.8cm pared torácica

Limitaciones Dosimétricas

- Plexo braquial: Dmax <26Gy (BED3<52)
- Arco costal: V30<1cc, Dmax<43Gy
- Pared torácica: V30<30cc para minimizar dolor

Brachial plexus	V _{95Gy} ≥95%, Max point dose 110%	
Chest wall	Max point dose ≤1.86 Gy, 180 Gy	
Chest wall s	Max. dose	47Gy
Brachial plexus)	V _{95Gy}	≤25%
	V _{10Gy}	≤30.25%
	Mean	≤5 Gy
Met wall	V _{5Gy}	≤25.30%
	V _{10Gy}	≤35.40%
	V _{50Gy}	≤35.49%
CXL Lung	V _{50Gy}	≤10%

Estrategias Terapéuticas: Opciones ante Limitaciones de OARs

48Gy/4fx

Esquema Elegido

BED3=76.8

Dosis Plexo Braquial

88-92%

Control Local Esperado

<2%

Riesgo Plexopatía

Opciones Consideradas

Evaluación multidisciplinaria de alternativas terapéuticas según limitaciones anatómicas específicas

- 54Gy/3fx: Rechazada (Dmax plexo 29Gy)
- 48Gy/4fx: Seleccionada (BED10=105.6Gy)
- 50Gy/5fx: Alternativa viable (mayor tiempo)

Técnicas de Optimización

Estrategias avanzadas para maximizar dosis tumoral preservando estructuras críticas

- VMAT con múltiples arcos (6-8 campos)
- Tracking respiratorio 4D-CBCT
- Margen ITV reducido (2-3mm) con gating

Consideraciones Biológicas

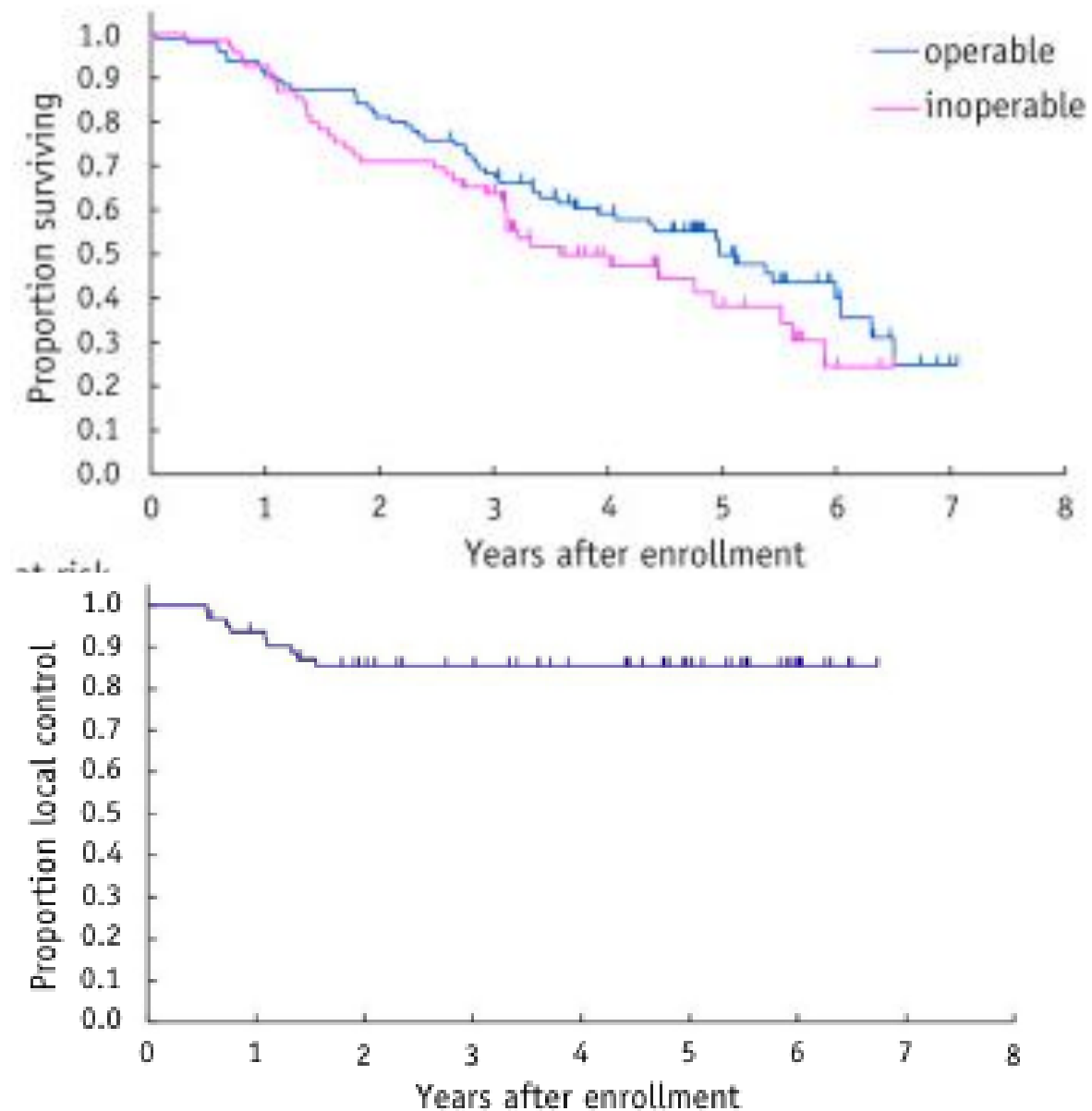
Compensación de BED reducida mediante optimización del timing con inmunoterapia

- BED10 105.6 vs 151.2 Gy (estándar)
- Inicio Pembrolizumab día +10 post-SBRT
- Potenciación inmunológica esperada

Estadio I operables

- **SABR es el estándar of care para CPCNP en etapa temprana médicamente inoperable. (RTOG 0236)**
- **El papel de SABR para el NSCLC en etapa temprana operable no está bien establecido.**
- **"alto riesgo": Distintas definiciones en los trabajos**
- **Los estudios de efectividad comparativa pueden tener importantes factores de confusión.**

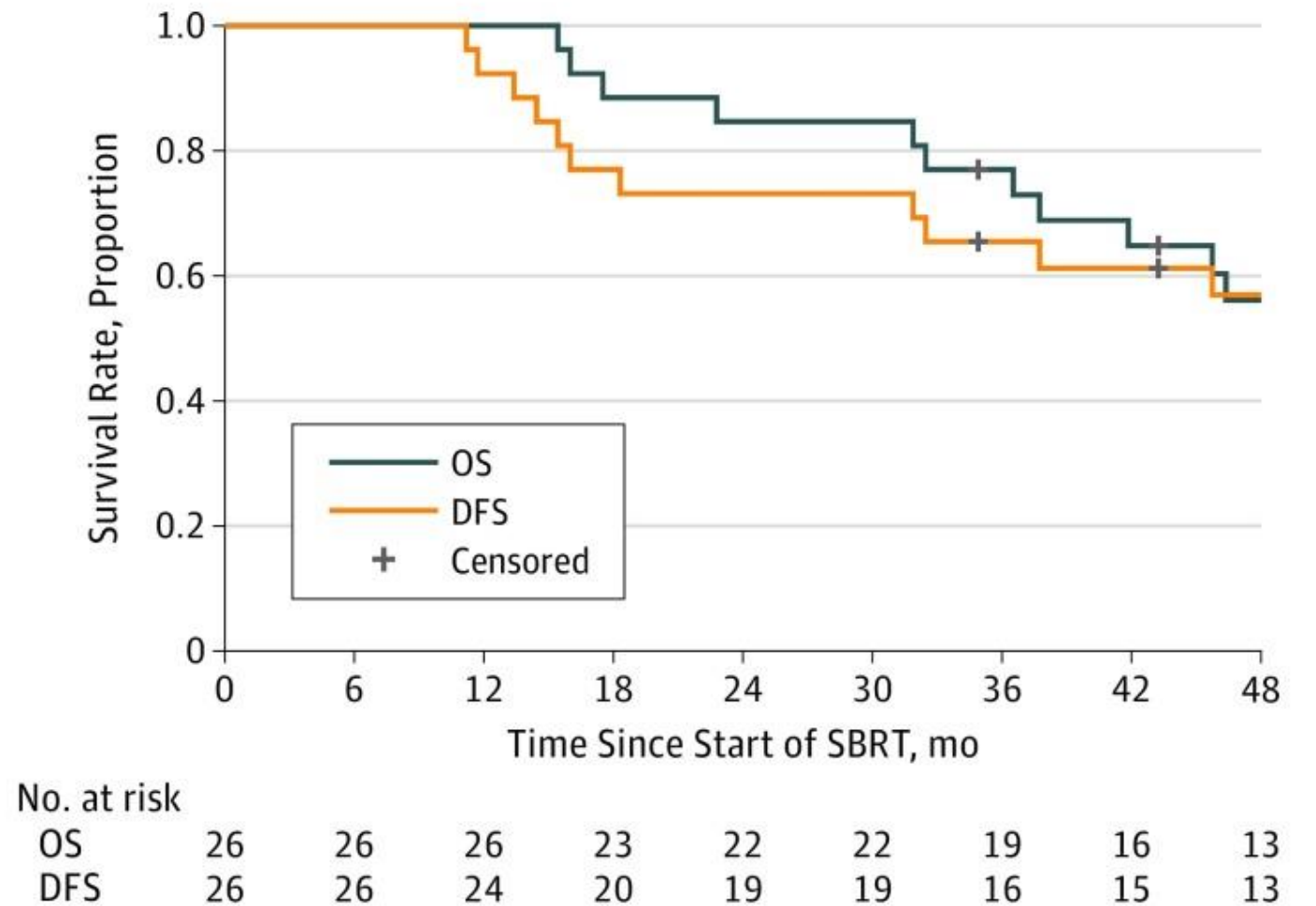
JCOG 0403



SV 3, 5, y 10-años : 76.5%, 54%, y 23.8%

Nagata Y et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. IJROBP 2015

NRG Oncology/RTOG 0618

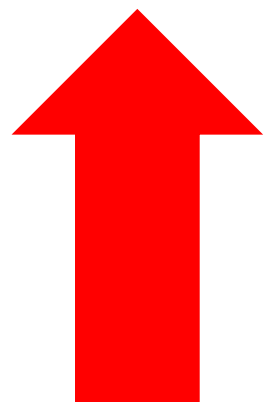


Control local a 4 años: 96%
PLE y SV a 4 años: 57% and 56%

Timmerman RD et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. JAMA Oncol 2018

Trabajos Randomizados

Trial	Eligibility	Design	Status
STARS	T1-2aN0M0 <4 cm, fit for lobectomy	Randomized Phase III comparing lobectomy to SBRT	Terminated due to poor accrual
ROSEL	T1-2aN0M0 <4 cm, fit for lobectomy	Randomized Phase III comparing lobectomy to SBRT	Terminated due to poor accrual
ACOSOG Z0499	Peripheral NSCLC ≤ 3 cm; “ high ” surgical risk	Randomized Phase III comparing sublobar resection to SBRT	Terminated due to poor accrual



2021 ASCO®
ANNUAL MEETING

STEREOTACTIC ABLATIVE RADIOTHERAPY IN OPERABLE STAGE I NSCLC PATIENTS: LONG-TERM RESULTS OF THE EXPANDED STARS CLINICAL TRIAL

Joe Y. Chang, Reza J Mehran, Lei Feng, Stephen McRae,
Peter Balter, Donald Berry and Jack A Roth

On behalf of The STARS Lung Cancer Clinical Trials Group

Departments of Radiation Oncology, Thoracic and Cardiovascular
Surgery, Biostatistics, Interventional Radiology and Radiation
Physics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX 77030

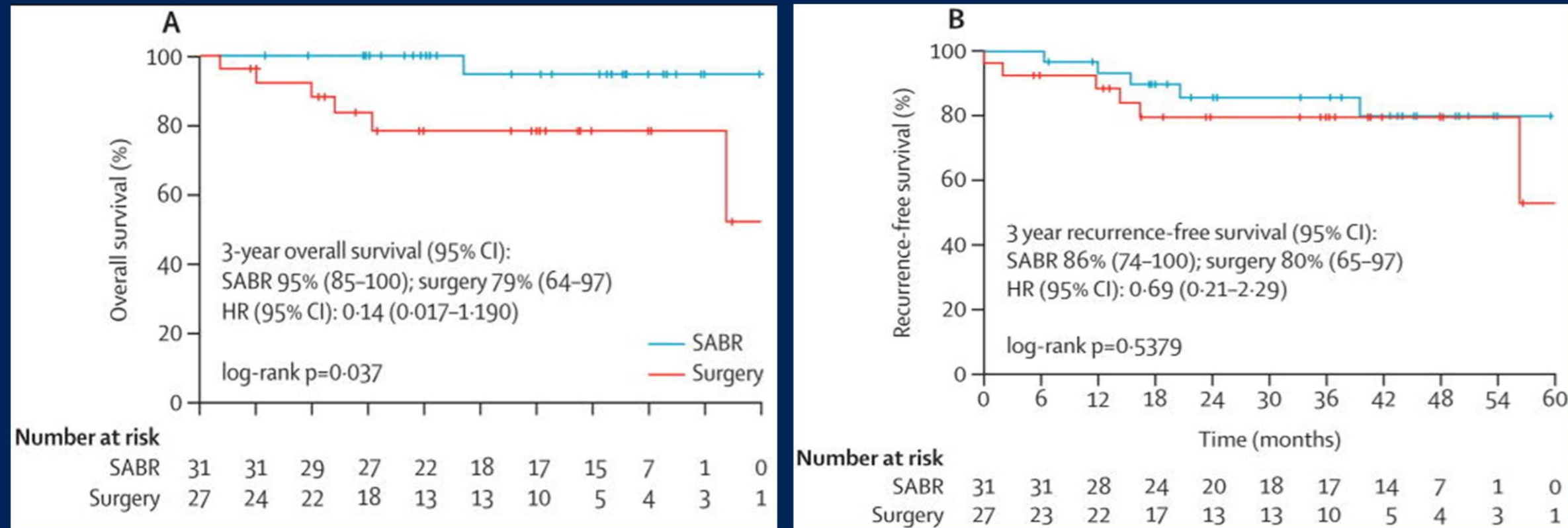
June 7, 2021



THE UNIVERSITY OF TEXAS
MD Anderson
Cancer Center
Making Cancer History®

STARS (enrollment: 2009-2013)

Pooled STARS and ROSEL randomized trials SABR vs. Surgery in operable stage I NSCLC



SBRT

3 años

5 años

Sobrevida Global

91%

87%

PLE

80%

77%

THE

SBRT Estadio I Operables, Resultados 5 años

Estudio	n	RT dosis/ fx	F/U (mo)	Control Tumoral	Control Lobar	Fallo Regional	MTTS	OS	PFS / DFS	Gr 3/4 Tox
JCOG 0403 Fase 2 [1]	64	12 Gy x 4 (isocentro)	62.4	85.1%	NR	17% [crude]	17% [crude]	54.0%	19.1% [10yr]	9.3% / 0
RTOG 0618 [2]	33	18 Gy x 3	48	96% [4yr]	96% [4yr]	9.1% [crude]	12% [4yr]	56% [4yr]	57% [4yr]	8% / 0
MDA STARS Fase 2 [3]	80	18 Gy x 3 (periférico) 12.5 Gy x 4 (central)	61.2	NR	93.7%	12.5%	8.8%	87%	77%	1.3% / 0

Take Home:
La SBRT es curativa con un excelente control de la enfermedad a largo plazo
En comparación con las series quirúrgicas “Control local” comparable y menor toxicidad de alto grado.

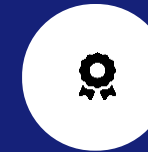
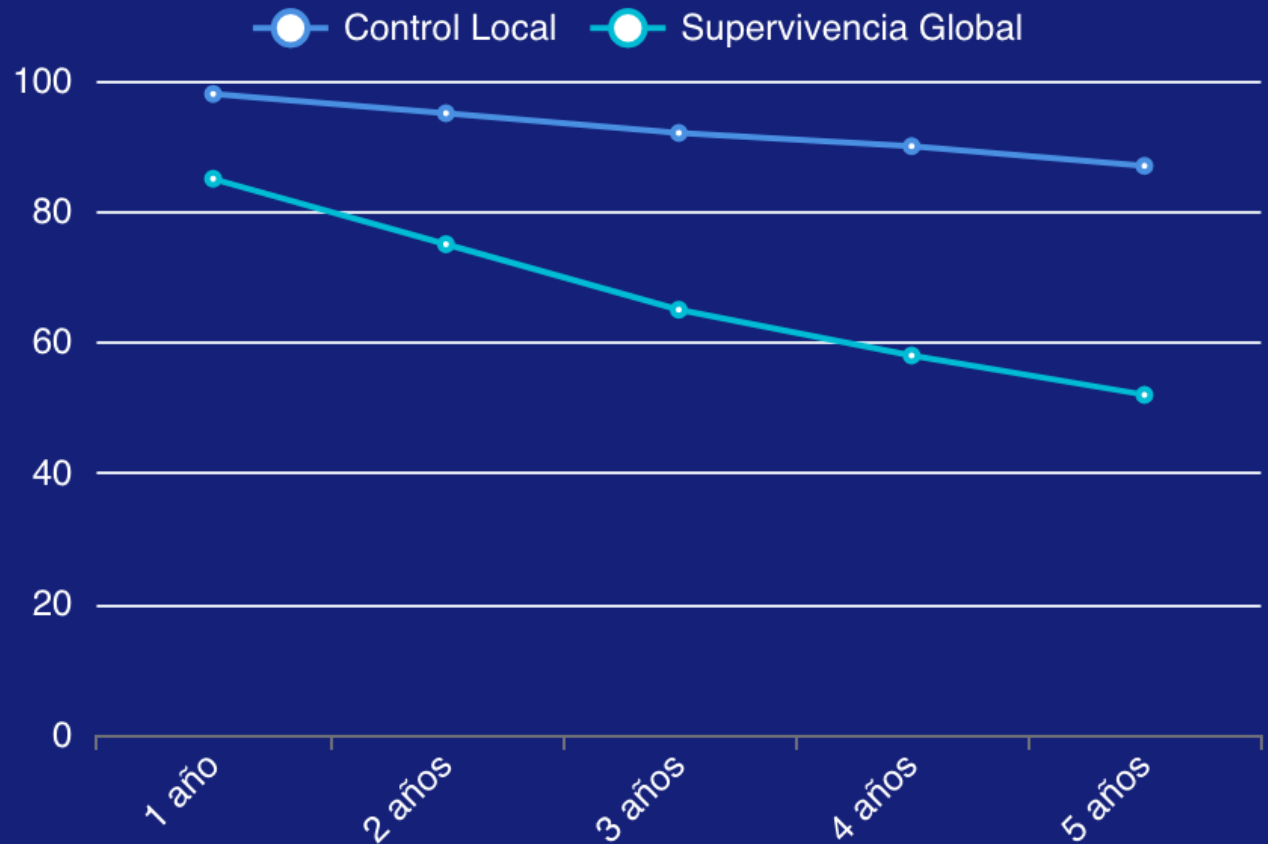
1. Nagata et al. J Clin Oncol. 2018;36(15_suppl):8512-8512; 2. Timmerman et al. JAMA Oncol. 2018;4(9):1263-1266. 3. Chang et al. Lancet Oncol. . 2021 Oct;22(10):1448-1457.

Resumen pacientes EC I operables

- ✓ *La **cirugía permanece tratamiento de elección en pacientes operables de riesgo estándar**, no obstante SABR es una opción para aquellos que rechazan la cirugía.*
- ✓ *Para los pacientes **operables de alto riesgo**, tanto la **resección sublobular** como la **SABR** son **opciones de tratamiento razonables**, y el tratamiento debe tener en cuenta los factores de riesgo individuales y las preferencias del paciente.*
- ✓ *Se espera la finalización de trabajos fase 3 en curso que permitan superar las barreras de reclutamiento*
- ✓ *Al igual que los pacientes operables, las terapias adyuvantes, como las empleadas después de la cirugía, deben estudiarse.*

Evolución de Resultados SBRT en Cáncer Pulmonar periférico

Control Local y Supervivencia (%)



Excelente Control Local

Meta-análisis 2019-2024 confirman control local >90% a 3 años comparables con cirugía



Limitación: Metástasis Distantes

Principal patrón de falla: enfermedad sistémica (30-40% pacientes) requiere estrategias sistémicas

Distant metastasis after SBRT

review articles

SPECIAL SERIES: THORACIC ONCOLOGY: CURRENT STANDARD OF THERAPY AND FUTURE DEVELOPMENTS

Inoperable Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer: Stereotactic Ablative Radiotherapy and Rationale for Systemic Therapy

Megan E. Daly, MD¹

Trial name (first author)	Trial methodology	Practice-defining trial results and methods	Publications of trial results	Publications related to trial conduct	Evidence of practice change
Early-stage non-small cell lung cancer					
Indiana SBRT (Timmerman)	Phase 2 study of stereotactic body RT (SBRT) for T1/2N0M0 NSCLC in patients unfit for lobectomy.70 patients.	Excessive toxicity for central tumours; practice changing in developing the 'No Fly' zone avoiding central airways for SBRT.	43,167	NA	International: ESMO. ⁵²
RTOG 0236 (Timmerman)	Phase 2 multicentre study of SBRT for T1/2N0M0 medically inoperable lung cancer. 55 patients.	High rates of local tumour control (>90% at 3 years).	45	NA	International: ESMO. ⁵² NCCN. ¹⁶⁸
Dutch population-based SABR paper (Palma)	Population-based study investigating the impact of introducing SBRT in 875 patients 75 years of age or older.	SBRT introduction was associated with a decline in the proportion of untreated elderly patients, and an improvement in overall survival.	53	NA	International: ESMO. ⁵² NCCN. ¹⁶⁸
SPACE (Nyman)	Phase 2. Randomised 102 patients with stage I medically inoperable NSCLC to receive SBRT to 66 Gy in three fractions (1 week) or 3DCRT to 70 Gy (7 weeks).	First randomised study of SBRT compared to conventional dose fractionation. Better local control, similar OS and less toxicity with SBRT.	169	NA	International: ESMO. ⁵² NCCN. ¹⁶⁸

TABLE 1. Failure Patterns Following SABR for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer on North American Cooperative Group Trials

Study	No.	SABR Dose (Gy), alpha/beta Ratio	In-Field Control	LRC	Distant Control
RTOG 0236		60/3 ^a	93% (5 year)	62% (5 year)	69% (5 year)
RTOG 0618	33	54/3	96% (4 year)	88% (4 year)	88% (4 year)
RTOG 0813 (two higher-dose cohorts)	38	57.5/5	89.5% (crude rate 3 years)	78.9% (crude rate 3 years)	78.9% (crude rate 3 years)
	33	60/5	81.8% (crude rate 3 years)	69.7% (crude rate 3 years)	84.8% (crude rate 3 years)
RTOG 0915	94	34/1	89.4% (5 year)	NA	62.5% (crude rate 5 years)
		48/4	93.2% (5 year)	NA	68.8% (crude rate 5 years)

REVIEW ARTICLE

Practice-changing radiation therapy trials for the treatment of cancer: where are we 150 years after the birth of Marie Curie?

Mareike K. Thompson¹, Philip Poortmans², Anthony J. Chalmers³, Corinne Faivre-Finn⁴, Emma Hall⁵, Robert A. Huddart⁶, Yolande Lievens⁷, David Sebag-Montefiore⁸ and Charlotte E. Coles⁹

As we mark 150 years since the birth of Marie Curie, we reflect on the global advances made in radiation oncology and the current status of radiation therapy (RT) research. Large-scale international RT clinical trials have been fundamental in driving evidence-based change and have served to improve cancer management and to reduce side effects. Radiation therapy trials have also improved practice by increasing quality assurance and consistency in treatment protocols across multiple centres. This review summarises some of the key RT practice-changing clinical trials over the last two decades, in four common cancer sites for which RT is a crucial component of curative treatment: breast, lung, urological and lower gastro-intestinal cancer. We highlight the global inequality in access to RT, and the work of international organisations, such as the International Atomic Energy Agency (IAEA), the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), and the United Kingdom National Cancer Research Institute Clinical and

Between 15-30% of patients will develop distant metastases after initial treatment.

Bases Inmunológicas: SBRT como Inmuno-Activador

Muerte Inmunogénica

SBRT induce liberación de calreticulina y HMGB1
activando células dendríticas y presentación
antigénica



Activación Inmune

Incremento CD8+ infiltrantes, activación
interferon- γ , y disminución de Tregs en
microambiente tumoral

Efecto Abscopal

Respuestas en lesiones no irradiadas
documentadas en 10-20% casos con combinación
SBRT+ICI

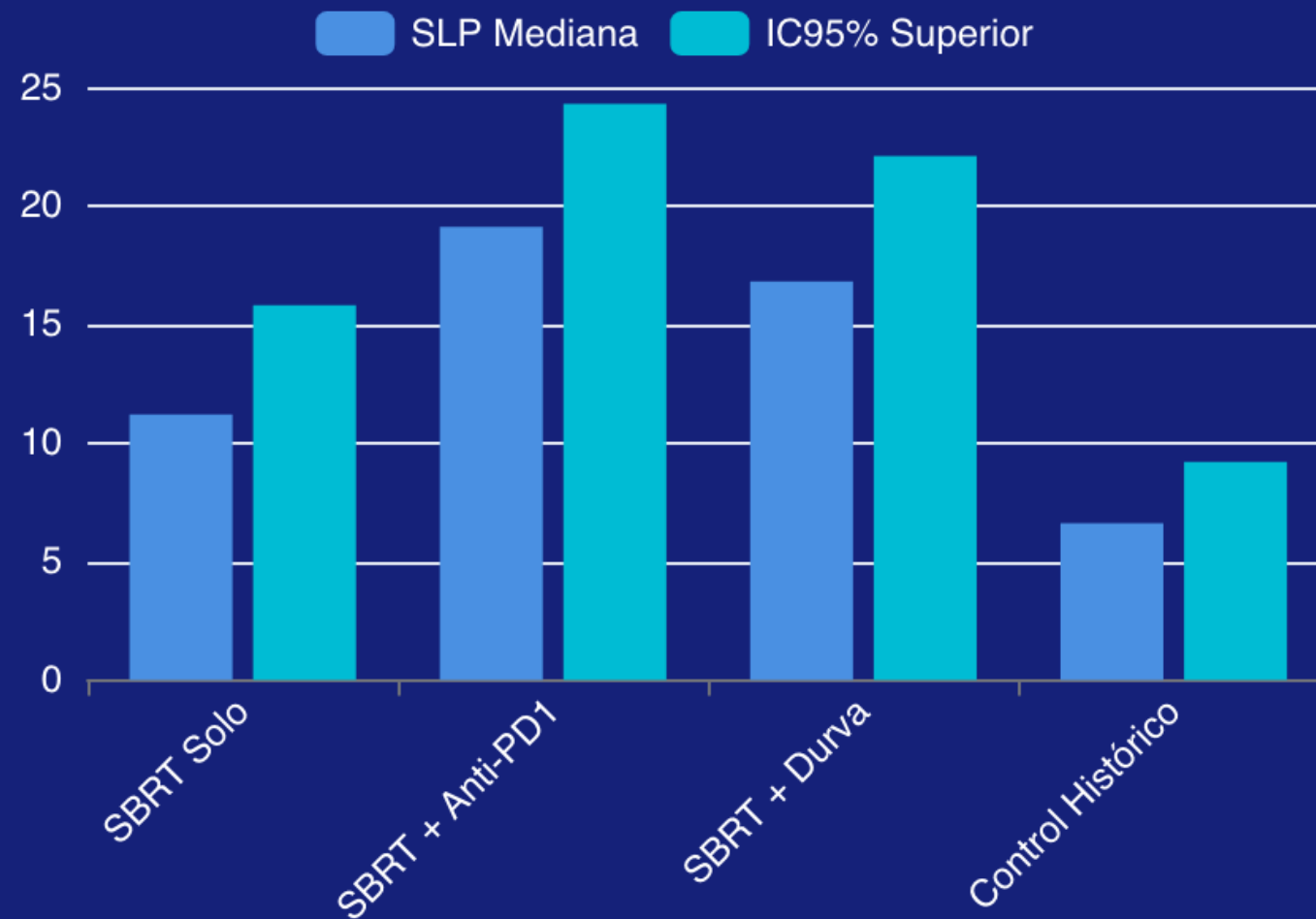


Expresión PD-L1

SBRT aumenta expresión PD-L1 post-irradiación
creando ventana terapéutica óptima para anti-
PD1/PD-L1

Eficacia Comparativa: SBRT vs SBRT+IT

Supervivencia Libre de Progresión (meses)



Análisis de Eficacia

Los datos preliminares de múltiples ensayos fase II sugieren beneficio clínico significativo de la combinación especialmente en enfermedad oligometastásica.

- **SLP: incremento 40-80% vs SBRT monoterapia**
- **ORR: 18-36% en lesiones no tratadas**
- **Beneficio mayor en PD-L1 < 1%**

Phase III trials of SBRT associated with immunotherapy

Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial



Joe Y Chang, Steven H Lin, Wenli Dong, Zhongxing Liao, Saumil J Gandhi, Carl M Gay, Jianjun Zhang, Stephen G Chun, Yasir Y Elamin, Frank V Fossella, George Blumenschein, Tina Cascone, Xiuning Le, Jenny V Pozadzides, Anne Tsao, Vivek Verma, James W Welsh, Aileen B Chen, Mehmet Altan, Reza J Mehran, Ara A Vaporciyan, Stephen G Swisher, Peter A Balter, Junya Fujimoto, Ignacio I Wistuba, Lei Feng, J Jack Lee, John V Heymach

Patient Population (n=141)

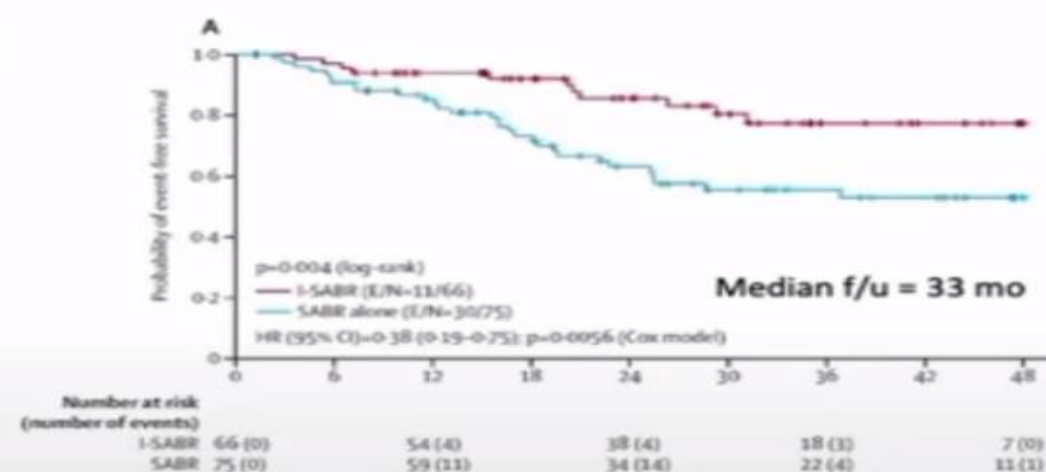
- *de novo* (80%) or recurrent (20%) stage I NSCLC

Randomized Allocation (1:1)

- SBRT
- SBRT + Nivolumab x4 cycles

SBRT Dose/Fxn

- 12.5 Gy x 4
- 10 Gy x 7



83% received 3-4 cycles of Nivo

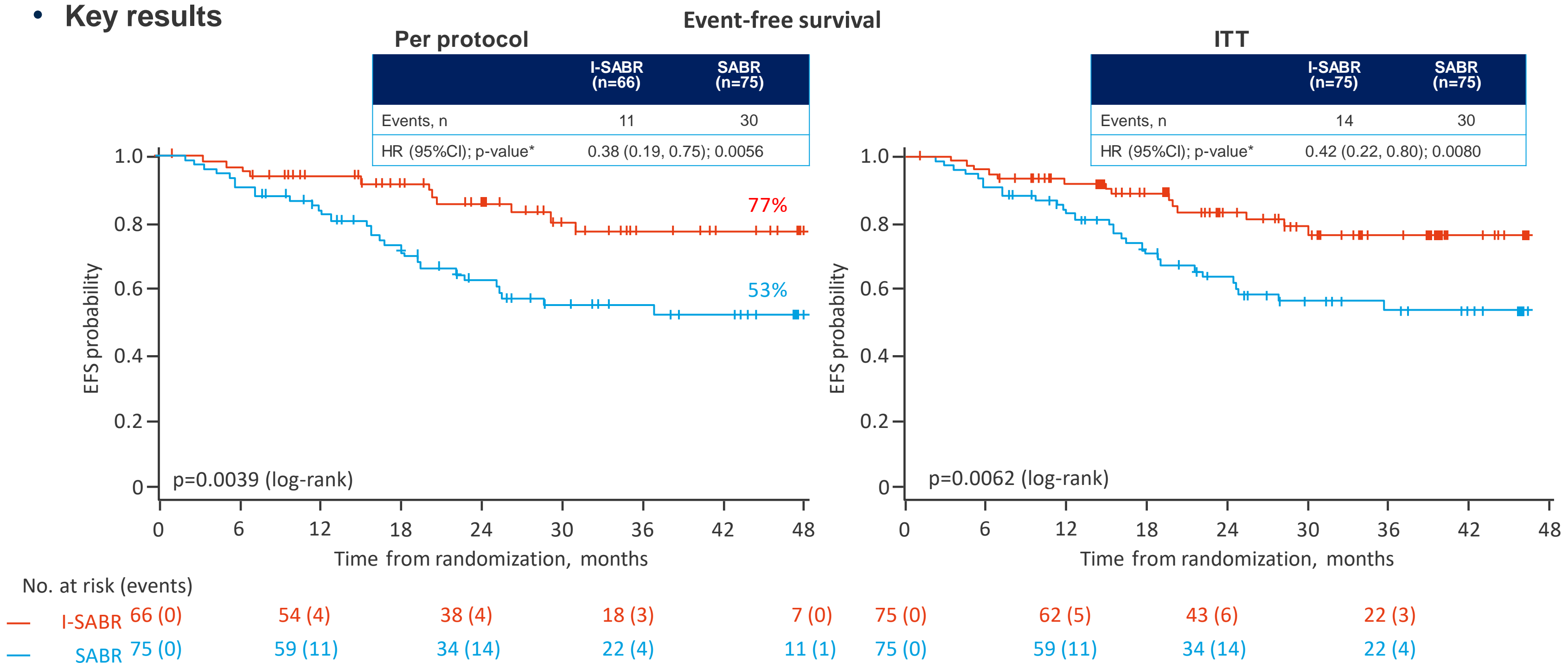
	<u>SABR</u>	<u>I-SABR</u>
Local recurrence	13%	0%
Regional recurrence	11%	6%
Distant recurrence	16%	3%

Lancet Onc 2023

I-SABR significantly improved PFS (53% vs. 77%) at 4 years, with acceptable toxicity

I-SABR Trial

- Key results



*Cox model.

Ensayos Clínicos Clave: SBRT + Inmunoterapia (2019-2024)

Compilación de los estudios más relevantes con datos de eficacia y seguridad en lesiones primarias y oligometastásicas de CPNM.

Estudio	Fase	n	Esquema SBRT	ICI	SLP (meses)	SG (meses)	Neumonitis G≥3
PEMBRO-RT	II	76	24Gy/3fx	Pembrolizumab	19.1	41.6	2.6%
ASTEROID	II	47	45-66Gy/3-8fx	Durvalumab	NR	NR	4.3%
Alliance A082002	III	290	54Gy/3fx	Durvalumab	16.8	35.2	3.8%
COSINR	II	128	48-60Gy/3-5fx	Nivolumab	14.2	NR	5.5%
KEYNOTE-867	III	324	BED≥100	Pembrolizumab	22.1	NR	4.1%

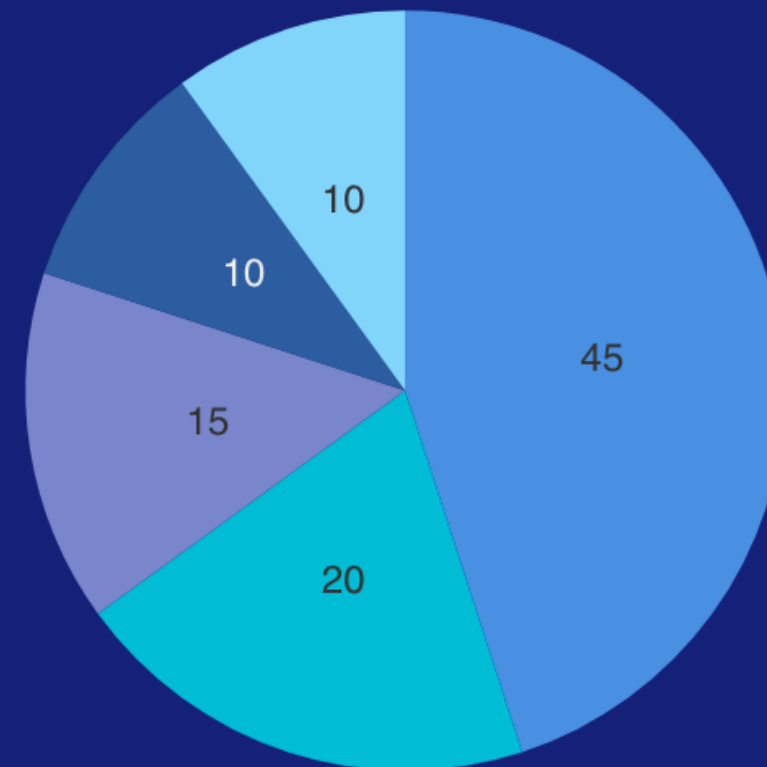
Perfil de Toxicidad: SBRT + Inmunoterapia

Consideraciones Clínicas

El perfil de seguridad combinado es generalmente manejable con vigilancia estrecha. La neumonitis sigue siendo la toxicidad limitante de dosis más relevante.

Meta-análisis 2024: neumonitis grado ≥ 3 en 3-6% vs 1-2% con SBRT solo ($p < 0.05$)

Distribución Toxicidades Grado ≥ 3



■ Neumonitis ■ Fatiga ■ Dolor torácico ■ Hipotiroidismo ■ Otros

Protocolo de Implementación Clínica

Selección de Pacientes

ECOG 0-2, esperanza vida >6 meses, función pulmonar adecuada, sin contraindicaciones para IT

Monitorización

Evaluación semanal primeras 4 semanas, luego cada 3 meses con TEM tórax y marcadores



Secuencia Temporal

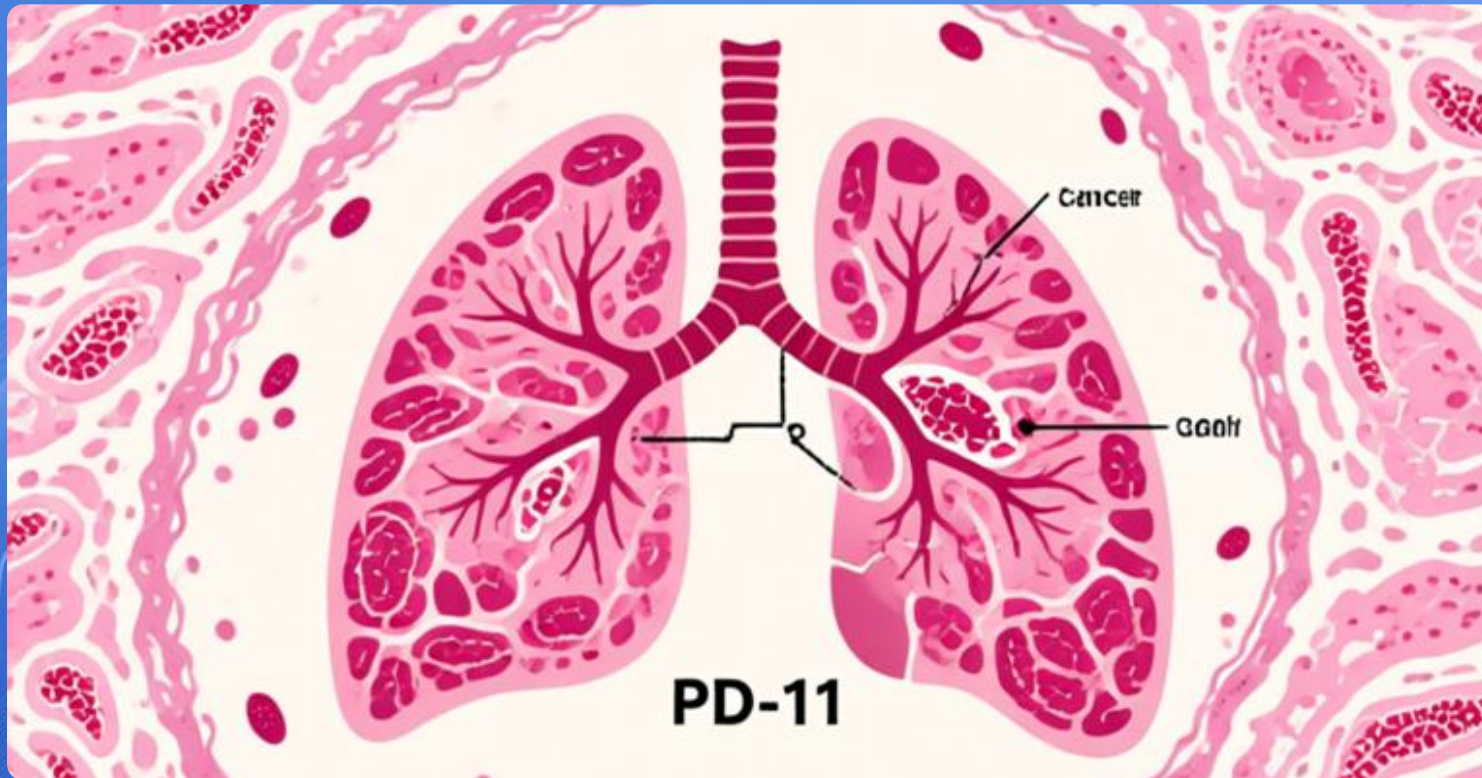
SBRT días 1-5, inicio IT día 7-14 post-SBRT.

Evitar corticoides profilácticos cuando sea posible

Manejo Toxicidad

Protocolo estandarizado neumonitis: corticoides 1mg/kg, suspensión temporal ICI según grado

Factores Predictivos y Biomarcadores

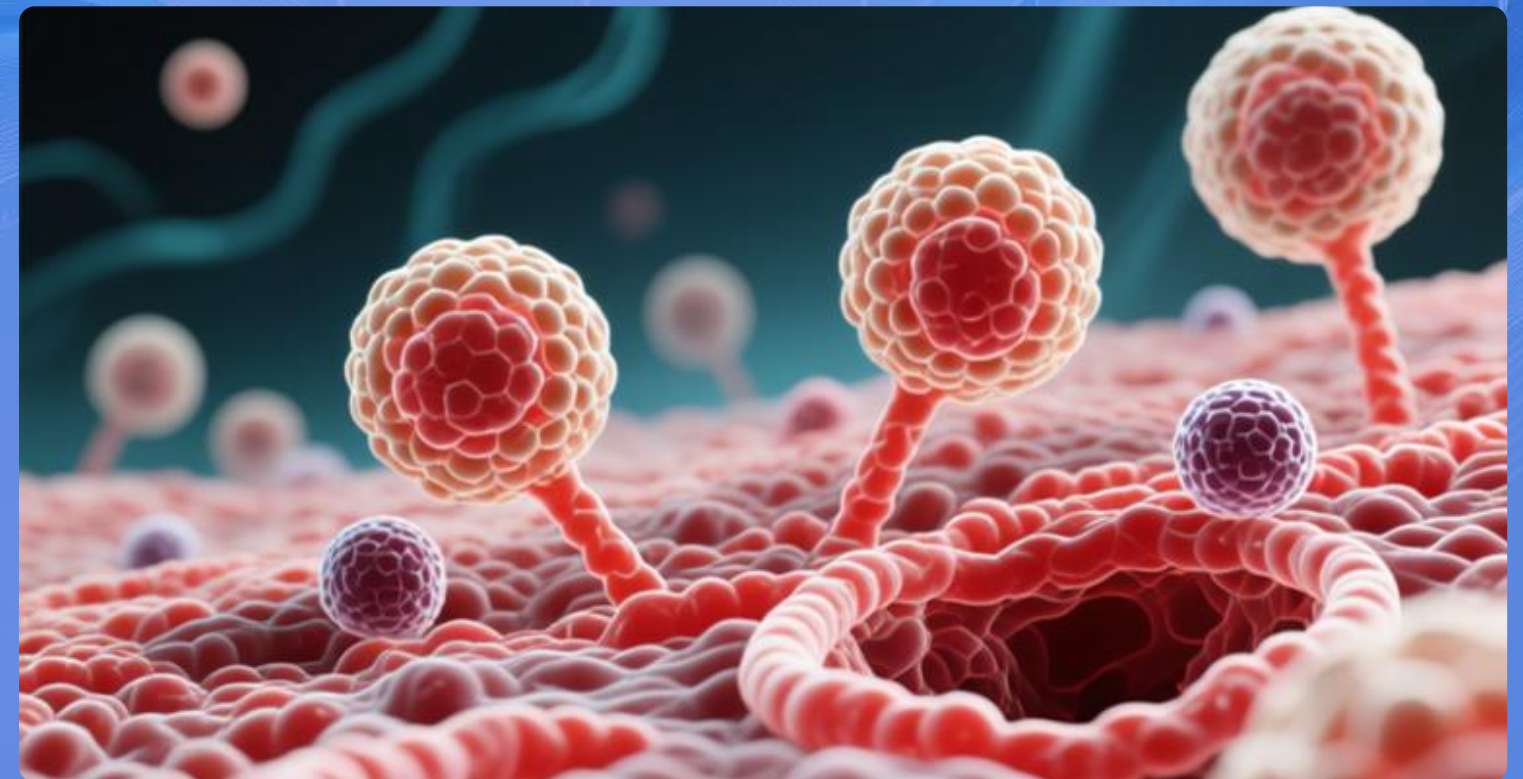


PD-L1 y Carga Mutacional

- PD-L1 $\geq 50\%$: mejor respuesta a combinación
- TMB alto correlaciona con beneficio clínico
- Firmas inmunes predicen respuesta abscopal

Biomarcadores Circulantes

- DNA tumoral circulante como monitor respuesta
- Células T específicas de tumor aumentan
- Citoquinas pro-inflamatorias post-SBRT predicen eficacia



Controversias en Indicaciones Terapéuticas

Timing Óptimo de ICI

Debate entre administración concurrente vs secuencial. Evidencia limitada sobre ventana inmunológica ideal post-SBRT (7-14 días estándar)



Selección de ICI

Anti-PD1 vs Anti-PD-L1, monoterapia vs combinaciones (CTLA-4), duración óptima del tratamiento (2 años vs indefinido)



Definición Oligometastático

Sin consenso universal: ≤ 3 vs ≤ 5 lesiones, criterios temporales, inclusión/exclusión de metástasis cerebrales controladas

Pacientes Inoperables

Controversia sobre combinar SBRT+ICI en pacientes operable con comorbilidades menores vs reservar para verdaderos inoperables

**La combinación SBRT + inmunoterapia
representa el paradigma emergente para
optimizar el control sistémico en cáncer
pulmonar oligometastásico**

Consenso ESTRO-ASTRO 2024

Esta afirmación refleja el cambio conceptual hacia estrategias multimodales que aprovechan tanto el control local exquisito de SBRT como la activación inmune sistémica, especialmente relevante en la era de medicina personalizada y biomarcadores predictivos.

Recomendaciones para la Práctica Clínica

Implementación Basada en Evidencia

Las recomendaciones actuales priorizan la selección cuidadosa de pacientes, protocolos estandarizados y monitorización estrecha para maximizar beneficio terapéutico minimizando toxicidad.

Candidatos Ideales

- CPNM estadio I-II inoperable médicamente
- Enfermedad oligometastásica ≤ 5 lesiones
- ECOG 0-1, función pulmonar preservada

Protocolo Recomendado

- SBRT 54Gy/3fx para lesiones periféricas
- Anti-PD1 inicio 7-14 días post-SBRT
- Evitar corticoides profilácticos sistemáticos

Monitorización

Evaluación clínica semanal primeras
4 semanas post-SBRT

Biomarcadores

PD-L1, TMB, firmas inmunes cuando
estén disponibles

Manejo Toxicidad

Protocolos institucionalizados para
neumonitis y toxicidad inmune

Direcciones Futuras y Investigación



Biomarcadores Predictivos Avanzados

Desarrollo de firmas genómicas multiómicas, análisis de microbioma y biomarcadores líquidos para personalización terapéutica precisa



Nuevas Combinaciones Terapéuticas

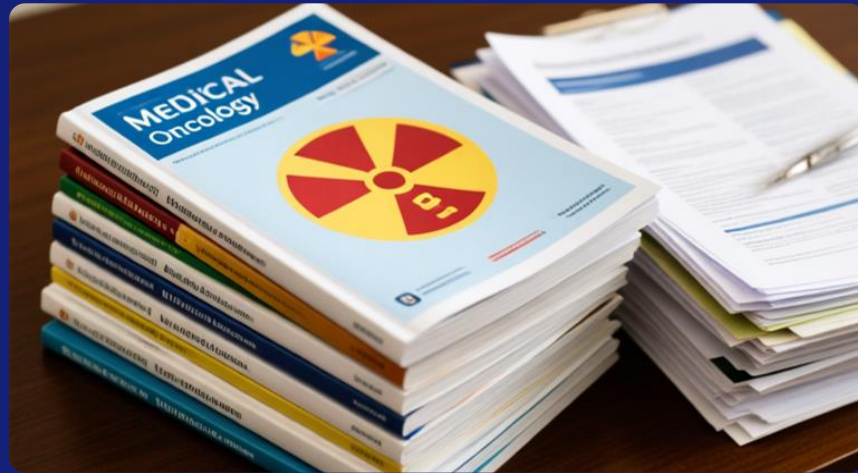
Triplets con agentes anti-angiogénicos, inhibidores PARP, radiosensibilizadores y terapia celular adoptiva CAR-T



Tecnología e IA

Integración inteligencia artificial para planificación adaptativa, predicción toxicidad y optimización dosimétrica en tiempo real

Referencias Bibliográficas Clave y Recursos



Literatura Fundamental

- Theelen WSME, Nature 2019 - PEMBRO-RT
- Bauml JM, JAMA Oncol 2019 - Oligomets
- Tian S, Int J Radiat Oncol 2020 - Toxicidad



Recursos en Línea

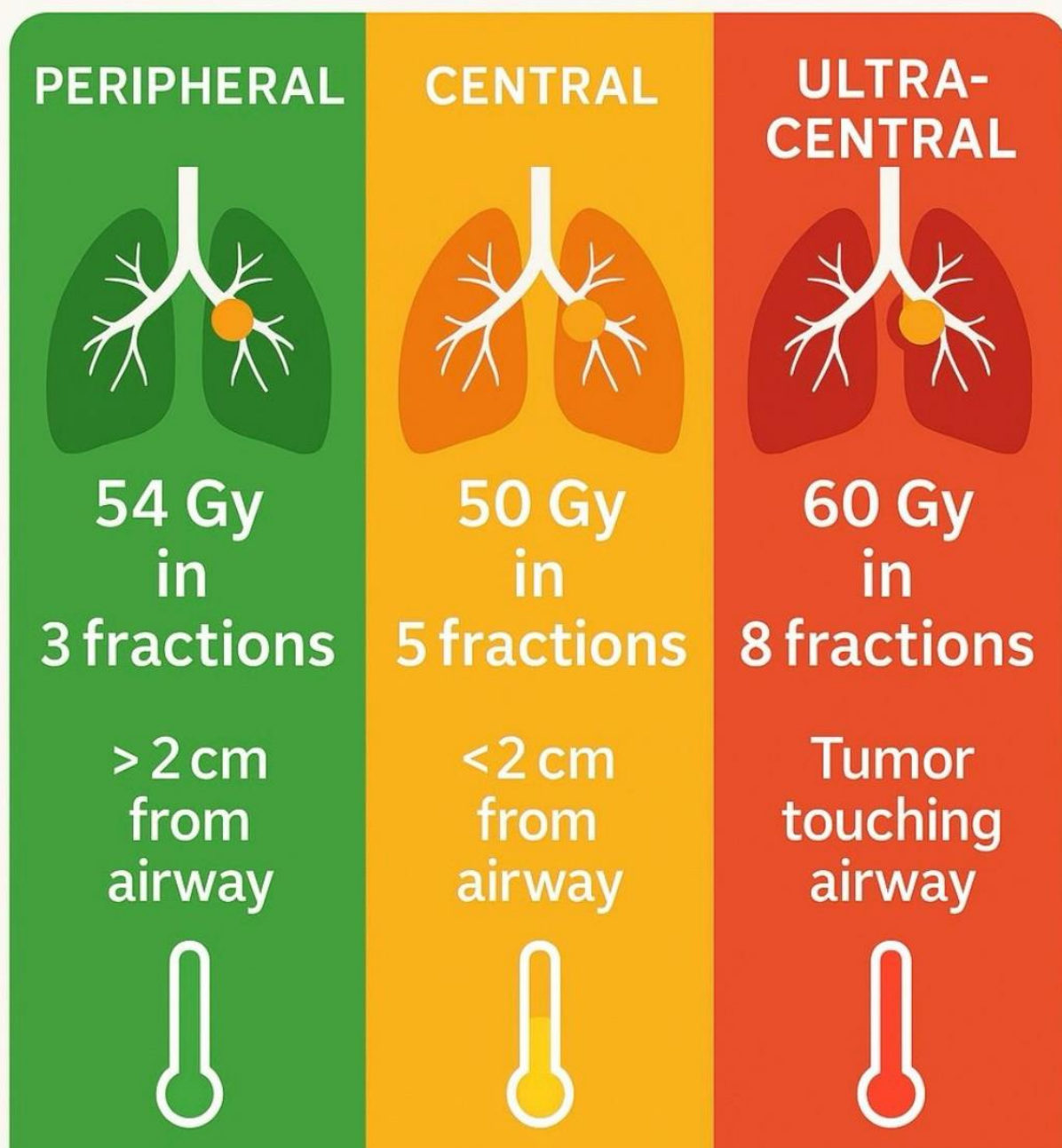
- ClinicalTrials.gov - Ensayos activos
- ASTRO/ESTRO Guidelines 2024
- NCCN Guidelines v.3.2024



Consensos Societales

- ESTRO-ASTRO Consensus 2024
- IASLC Staging Guidelines
- ASCO Clinical Practice Updates

Dose & Fractionation in Lung SBRT





Preguntas ?

• Contacto:

gsarria97@gmail.com gsarria@inen.sld.pe

. Colaboraciones de investigación bienvenidas