Tratamiento local de las metástasis de CNMP, novedades en la era de la inmunoterapia

VITORIA-GASTEIZ | 20 de abril de 2026

Dra. Alba González
Oncología Radioterápica
H.U. Cruces

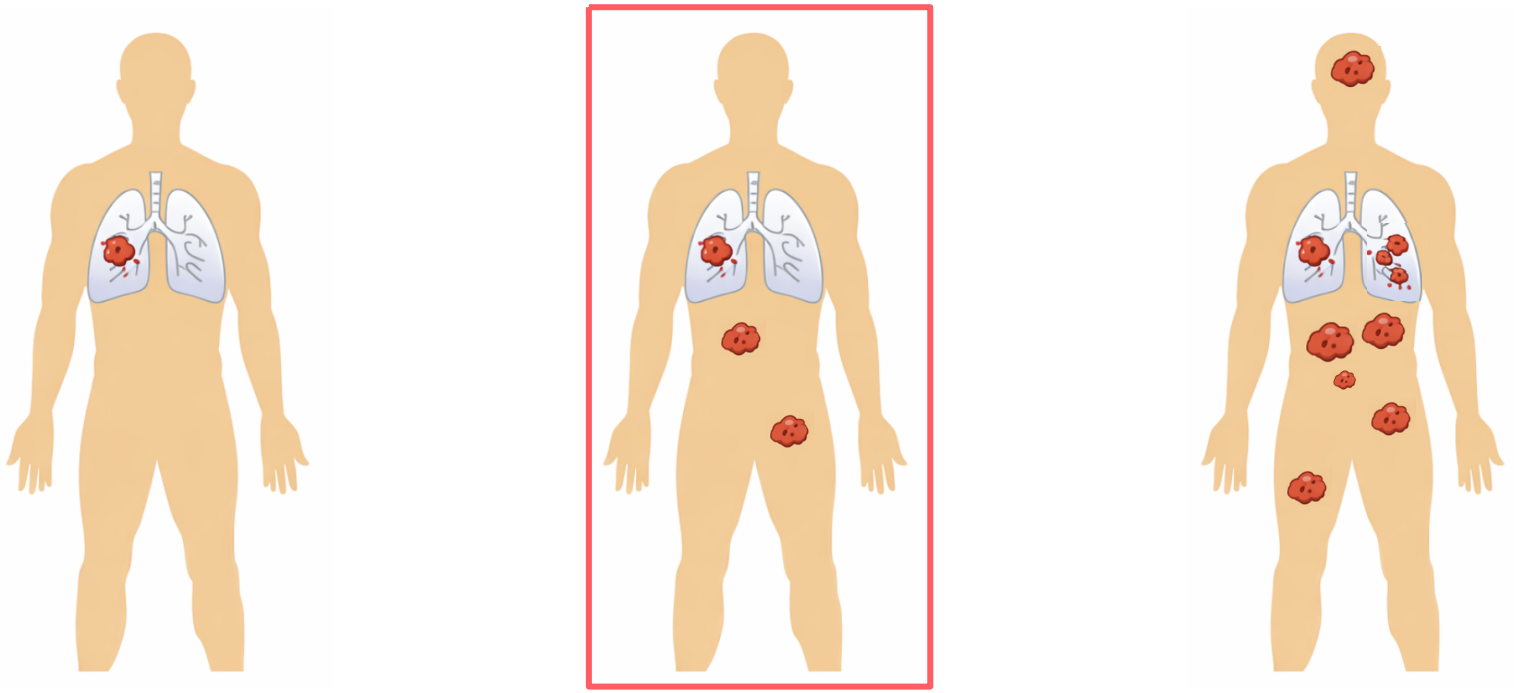
Guión

1	Introducción
2	Evidencia pre-inmunoterapia
3	Impacto de la inmunoterapia
4	Sinergia inmunoterapia + SBRT
5	Conclusiones

1. Introducción

OLIGOMETÁSTASIS (OMD)

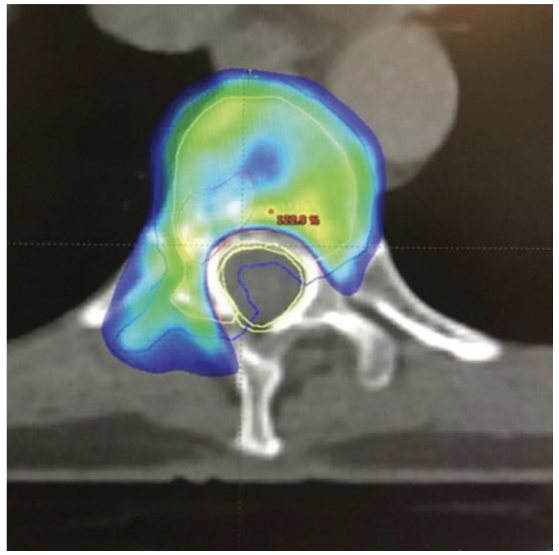
- Número limitado de metástasis – **3 - 5 lesiones**

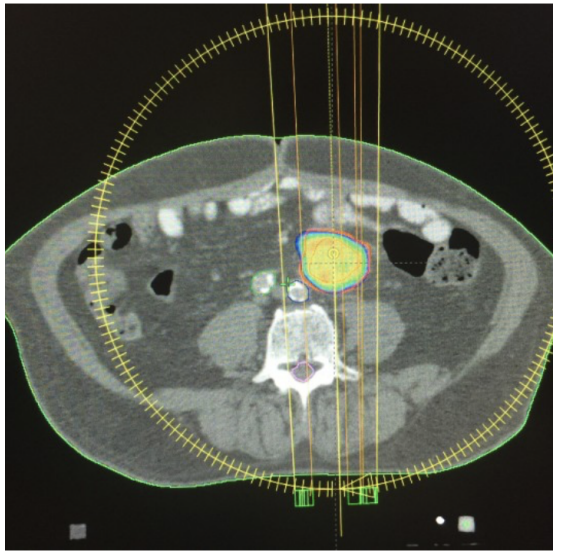


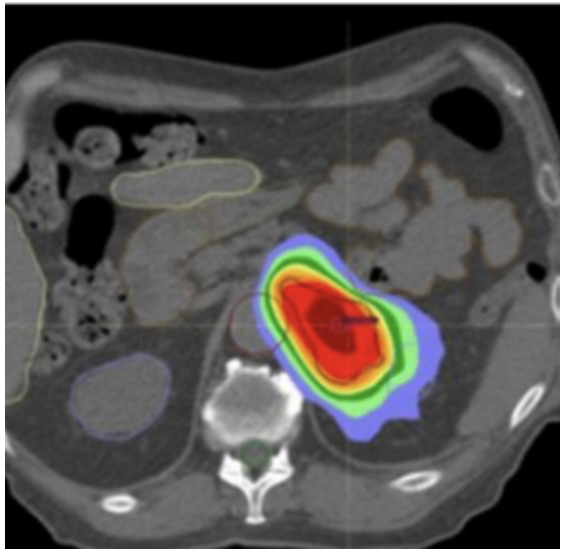
Abordaje local con intención radical

SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy)

- Alta precisión
- Dosis elevadas por sesión
- Número limitado de sesiones
- Minimizar daño a tejido sano







Sistema de clasificación ESTRO/EORTC (2020)

Establece **9 subgrupos** respondiendo a *5 preguntas clave*

Sistema de clasificación ESTRO/EORTC (2020)

Enfermedad metastásica limitada

Historia de la enfermedad

- **De Novo**
  Metástasis al diagnóstico
- **Oligorrecurrencia**
  Recaída tras tratamiento

Enfermedad sistémica

- **Genuina**
  Sin otra enfermedad
- **Oligoprogresión**
  Progresión focal
- **Oligopersistencia**
  Respuesta parcial

Tratamiento sistémico

- **Sin tratamiento previo**
- **En tratamiento activo**
- **Tras tratamiento sistémico**

Guckenberger et al., Lancet 2020

A De-novo oligometastatic disease

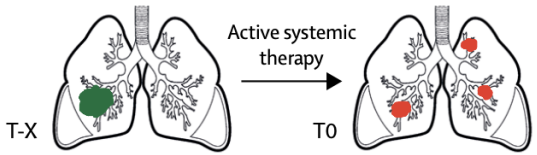
Synchronous oligometastatic disease

- T0: first time diagnosis of primary cancer (green) and oligometastases (red) within 6 months

Metachronous oligorecurrence

- T-X: diagnosis and treatment of primary cancer (green) in a non-metastatic state
- Systemic therapy-free interval
- T0: First time diagnosis of new oligometastases (red) >6 months after diagnosis of cancer

Metachronous oligoprogression



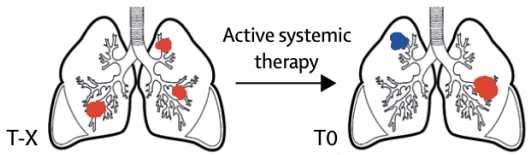
- T-X: diagnosis and treatment of primary cancer (green) in a non-metastatic state
- Under treatment with active systemic therapy
- T0: first time diagnosis of new oligometastases (red) >6 months after diagnosis of cancer

B Repeat oligometastatic disease

Repeat oligorecurrence

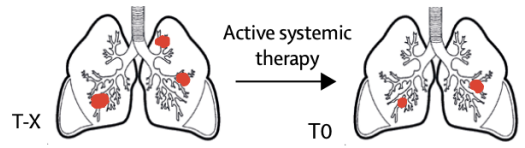
- T-X: diagnosis of oligometastases followed by local treatment or systemic treatment or both
- Systemic therapy-free interval
- T0: diagnosis of new (blue) and growing or regrowing (red) oligometastases

Repeat oligoprogression



- T-X: diagnosis of oligometastases followed by local treatment or systemic treatment or both
- Under treatment with active systemic therapy
- T0: diagnosis of new (blue) and growing or regrowing (red) oligometastases

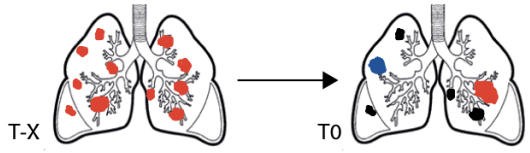
Repeat oligopersistence



- T-X: diagnosis of oligometastases followed by local treatment or systemic treatment or both
- Under treatment with active systemic therapy
- T0: diagnosis of persistent non-progressive (red) oligometastases

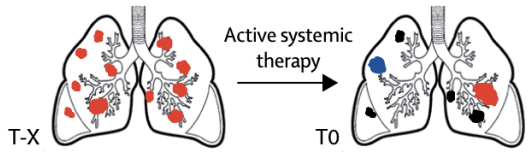
C Induced oligometastatic disease

Induced oligorecurrence



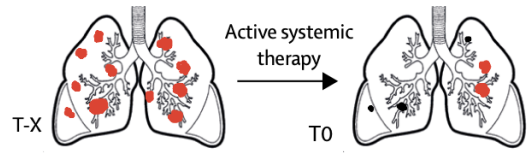
- T-X: diagnosis of polymetastatic metastatic disease followed by systemic treatment with or without local treatment
- Systemic therapy-free interval
- T0: diagnosis of new (blue) and growing or regrowing (red) oligometastases, possible residual non-progressive metastases (black)

Induced oligoprogression



- T-X: diagnosis of polymetastatic metastatic disease followed by systemic treatment with or without local treatment
- Under treatment with active systemic therapy
- T0: diagnosis of new (blue) and growing or regrowing (red) oligometastases, possible residual non-progressive metastases (black)

Induced oligopersistence



- T-X: diagnosis of polymetastatic metastatic disease followed by systemic treatment with or without local treatment
- Under treatment with active systemic therapy
- T0: diagnosis of persistent non-progressive oligometastases (red), where response is worse compared with other residual metastases (black)

Guckenberger et al., Lancet 2020

A De-novo oligometastatic disease

B Repeat oligometastatic disease

C Induced oligometastatic disease

T0

• T0: first ti
oligomet

T-X

• T-X: diagr
non-meta
• Systemic
• T0: First t
after diag

T-X

• T-X: diagr
non-meta
• Under tre
• T0: first ti
after diagnosis of cancer

followed
ent

ng (red)
metastases

followed
ent

ng (red)

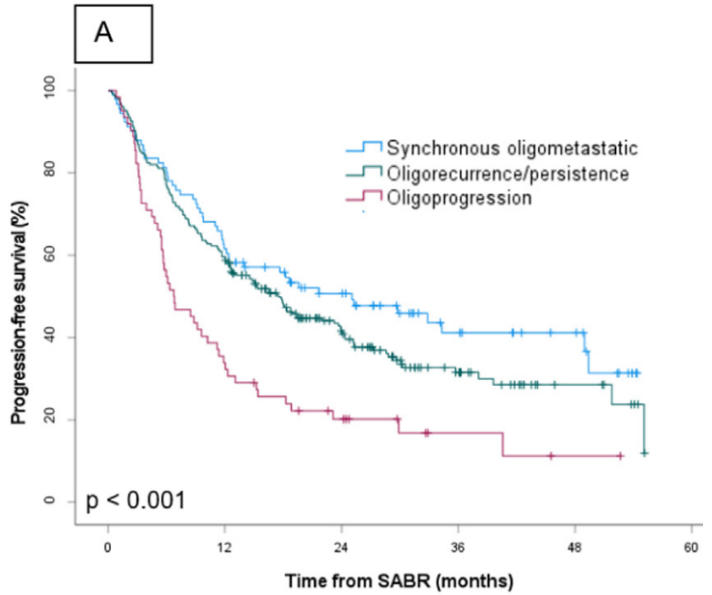
followed
ent

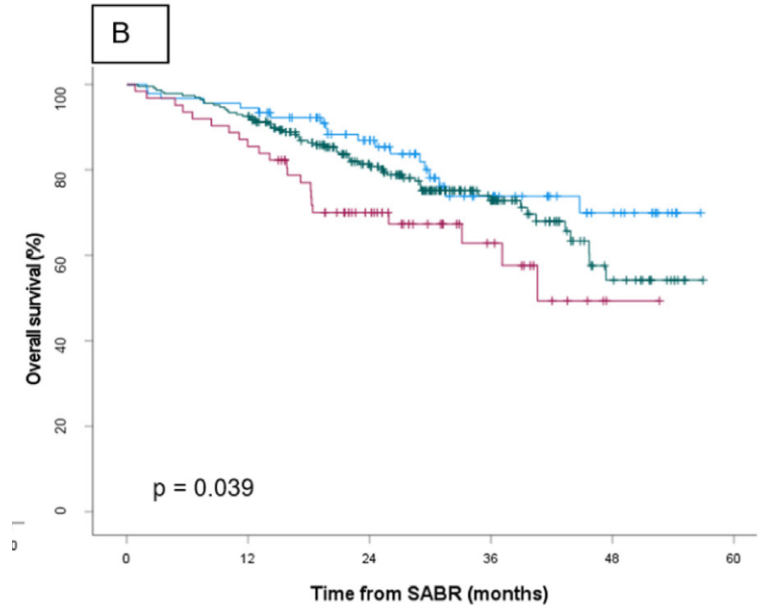
(red), where response is worse compared with other residual metastases (black)

Validation of the Prognostic Utility of ESTRO/EORTC Oligometastatic Disease Classification: A Secondary Analysis From the Population-Based Phase II SABR-5 Trial

S. Baker, MD, PhD,[*,†] B. Mou, MD,[*,‡] W. Jiang, MD,[*,†] M. Liu, MD, CM,[*,§] A.M. Bergman, PhD,[§] D. Schellenberg, MD,[*,†] A.S. Alexander, MD,[*,‖] H. Carolan, MD,[*,§] S. Atrchian, MD,[*,‡] T. Berrang, MD,[*,‖] A. Bang, MD,[*,‖] N. Chng, PhD,[#] O. Matthews, PhD,[#] S. Tyldesley, MD,[*,§] and R.A. Olson, MD, MSc[*,#]

- N = 381 pacientes (9% CNMP)
  - 549 metástasis (35% pulmonares)
- Clasificación ESTRO/EORTC predictor independiente de **PFS** (p=0,005) y **OS** (p=0,002)
  - **OMD de novo + sincrónica** – mejor PFS (med 25 meses)
  - **OMD inducida** no asoció peor PFS
  - **OMD oligoprogresiva** – peor en PFS (med 6 meses) y OS





Baker et al., International Journal of Radiation Oncology 2022

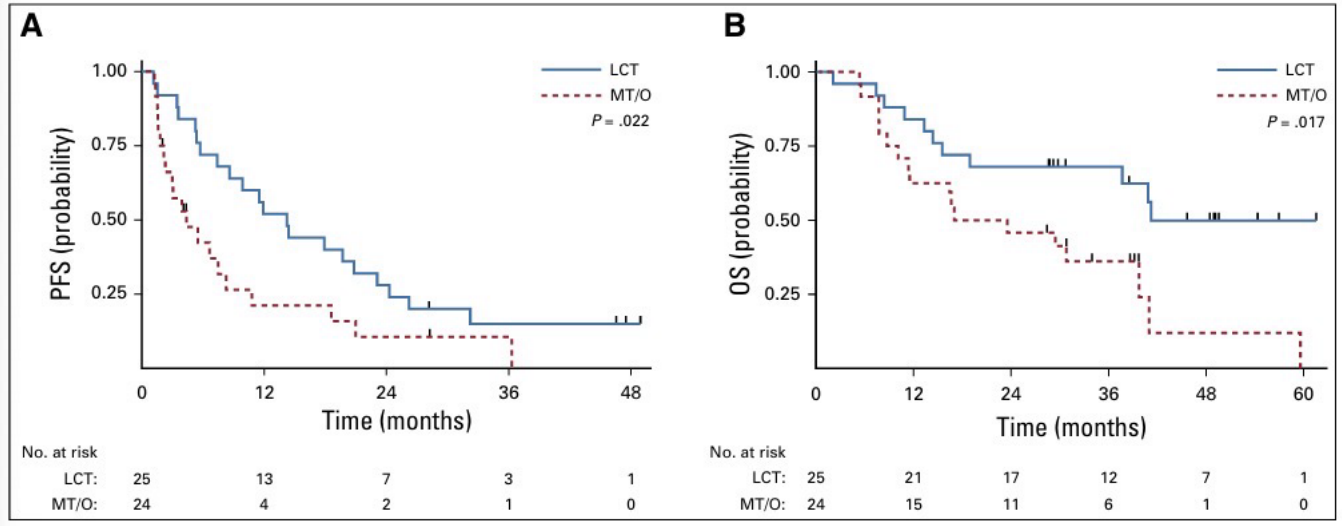
2. Evidencia Pre-inmunoterapia

De-novo oligometastatic disease

Synchronous oligometastatic disease

Gomez et al *Lancet 2016* *JCO 2019*	**CNMP** < 3 metástasis (n 49)	*No progresión tras 1º línea QT*	➢ **SBRT o IQ** a todas lesiones ➢ **Observación / Mantenimiento**

- Beneficio en **PFS**: 14.2 vs 4.4 meses (p 0.022)
- Beneficio en **OS**: 41.2 vs 17 meses (p 0.017)
- No toxicidad > grado 3



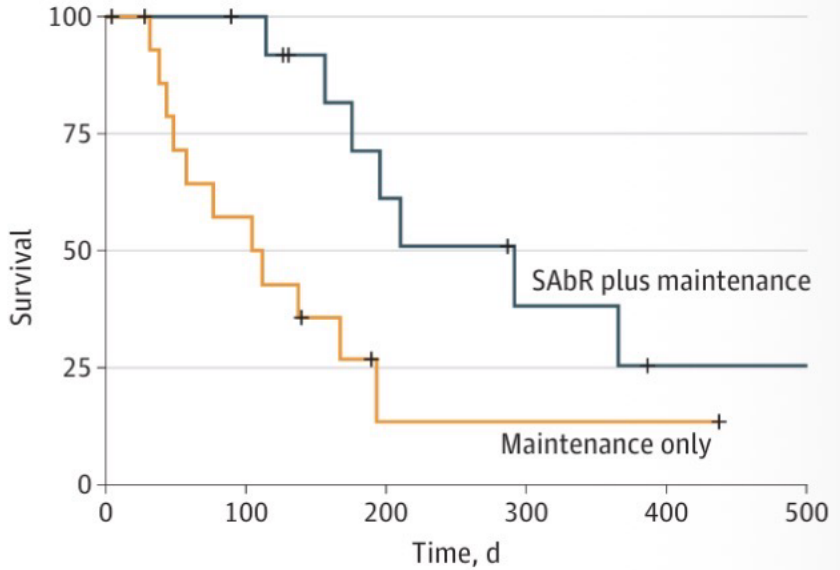
De-novo oligometastatic disease

Synchronous oligometastatic disease

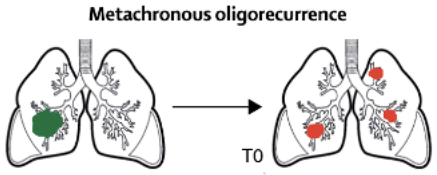
Iyengar et al *JAMA 2018*	**CNMP** *(Excluye EGRF y ALK)* < 6 sitios (n 29)	*No progresión tras 1º línea QT*	➢ **SBRT + Mantenimiento** ➢ **Mantenimiento**

- Beneficio en **PFS**: 9.7 vs 3.5 meses (p 0.01)

Figure 2. Analysis of Progression-Free Survival



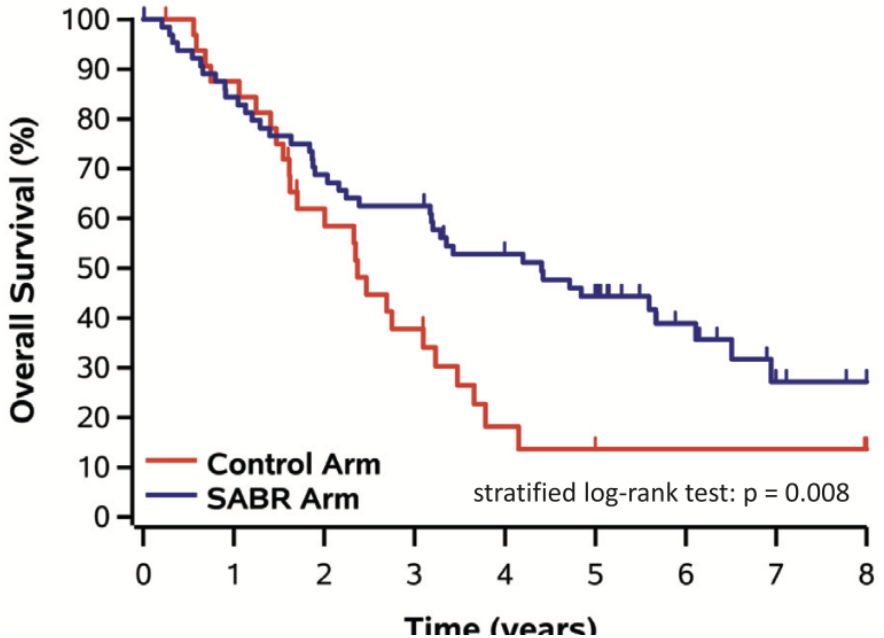
Cierre precoz por lento reclutamiento



SABR-COMET *Lancet 2019* *JCO 2020* *IJRO 2022*	Múltiples histologías 18 CNMP (n 99)	*1º controlado* ≤ 5 metástasis	➢ **SBRT a todas las metástasis** ➢ **Sistémico estándar**

- Beneficio en **medOS**: 41 vs 28 meses (HR 0,57)
- Duplicó PFS

- Beneficio **OS a 5 años**: 42,3% vs 17,7% (p 0.006)
- Beneficio **OS a 8 años**: 27,2% vs 13,6% (p 0.008)

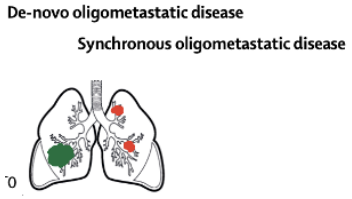


INTERNATIONAL JOURNAL OF
RADIATION ONCOLOGY • BIOLOGY • PHYSICS
www.redjournal.org

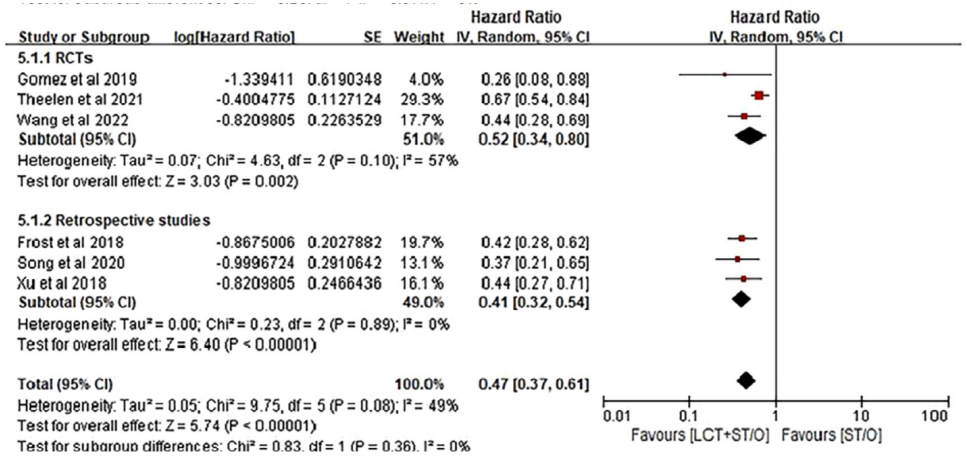
CLINICAL INVESTIGATION

Local Consolidative Therapy Versus Systemic Therapy Alone for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yajing Wu, MD,* Vivek Verma, MD,† Fei Liang, MD,‡ Qiang Lin, MD,§ Zhiguo Zhou, MD,* Zhiyu Wang, MD,‖ Yi Wang, MD,* Jun Wang, MD,* and Joe Y. Chang, MDPhD†



Forest – plot **OS**



- *Metaanálisis 2022* – 7 artículos
- N = 693 pacientes **CNMP**
- Compara SBRT/IQ vs Sistémico

Tratamiento local – mejor en **PFS y OS**, reduce riesgo progresión, sin aumento de toxicidad > grado 3

Wu et al., International Journal of Radiation Oncology 2023

3. Impacto de la Inmunoterapia

Origen de la controversia

NRG-LU 002 *Iyengar*	**CNMP** ≤ 3 metástasis (n 185)	*EE tras inducción* *(90% inmunoterapia)*	➢ **SBRT + Mantenimiento** ➢ **Mantenimiento**

- No beneficio demostrado en PFS
  (HR 0.93; IC95 0,65-1,31)
- No beneficio demostrado en OS
  (HR 0,90; IC95 0,61-1,32)

Revisión JAMA (Jongbloed 2025) discute si el tratamiento local aporta un beneficio adicional cuando el tratamiento sistémico "moderno" con ICI es más eficaz

4. Sinergia inmunoterapia + SBRT

PEMBROLIZUMAB

PEMBRO-RT
(Jama 2019)

Oligoprogresión tras QT

Fase II
N 76

- **SBRT → PEMBROLIZUMAB**
- **PEMBROLIZUMAB**

MDACC trial
(JIC 2019)

Oligoprogresión de novo o tras QT

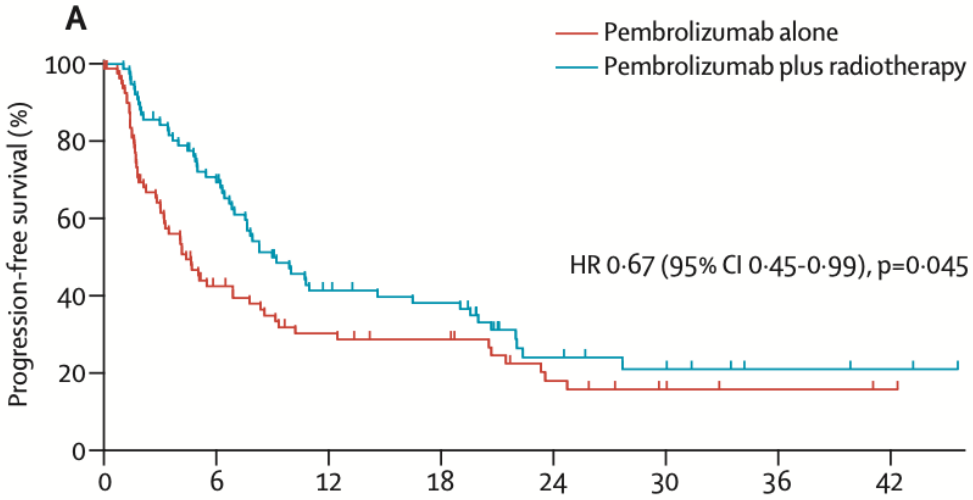
Fase I/II
N 72

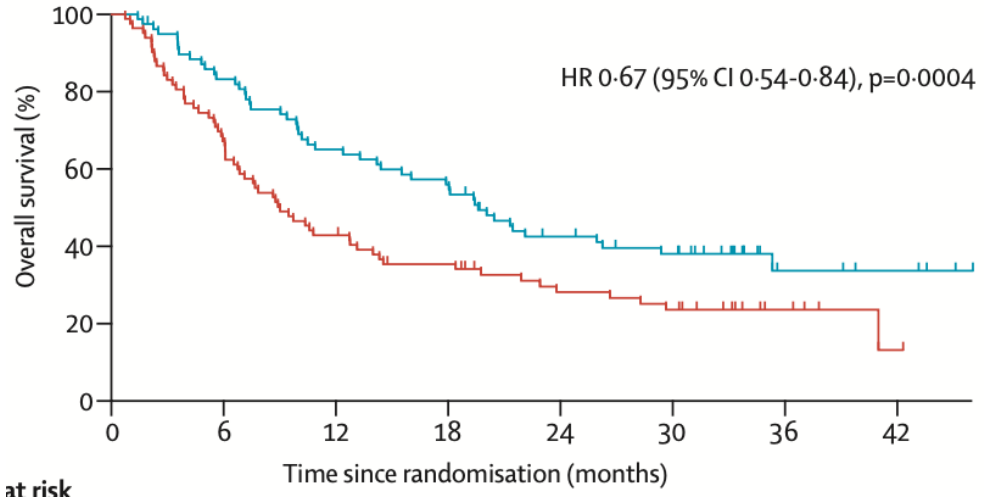
- **SBRT + PEMBROLIZUMAB**
- **PEMBROLIZUMAB**

PEMBROLIZUMAB

PEMBRO-RT + MDACC trial – Pooled Analysis

- Tasa de **respuesta abscopal**: 41,7% vs. 19,7% (OR 2,96; p=0,004)
- **MedPFS**: 9,0 vs. 4,4 meses (HR 0,67; p=0,045)
- **MedOS**: 19,2 vs. 8,7 meses (HR 0,67; p=0,0004)





Beneficio mayor en tumores **PD-L1 negativos**

Theelen et al., Lancet 2020

PEMBROLIZUMAB

Baumnl et al. Jama 2019 Asco 2023	Fase II (n 45)	**CNMP** ≤ 4 met Incluyó oligometástasis **metacrónicas**	➢ **SBRT → Pembrolizumab** ➢ **Cohorte histórica**

	PFS (meses)	**OS**
Análisis inicial (2019)	**19.1** (vs 6.6; p 0.005)	**77.5%** a 2 años
Análisis tardío (2023)	**19.7**	**60%** a 5 años

29% (n 13) sin recaída a 5 años de seguimiento

En pacientes seleccionados, resultados favorables con la secuencia **SBRT → ICI**

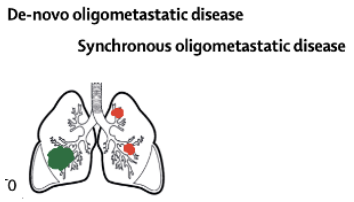
DURVALUMAB

	Diseño	*Tratamiento*	*Resultados*	*Interpretación*
Li et al. (IJRO 2026)	Fase II N 35 ≤ 5 met	**Durvalumab** + QT + SBRT vs sin SBRT	PFS 24,3 vs 3,1 meses; p<0,001	**Beneficio con PFS** *Posible sesgo de selección*
Bassetti et al. (IJRO 2024)	Fase Ib N 15	SBRT + **Durvalumab + Tremelimumab**	PFS 42 meses; OS no alcanzada Toxicidad ≥ G3: 40%	Potencial eficacia **Elevada toxicidad**

INTERNATIONAL JOURNAL OF
RADIATION ONCOLOGY • BIOLOGY • PHYSICS
www.redjournal.org

CLINICAL INVESTIGATION

Risk-Based Local Radiation Therapy in Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer in the Era of Immunotherapy: A Multicentric Cohort Study



- Análisis retrospectivo (n 240)
- ≤ 3 Oligometástasis de novo sincrónicas
- No IT previa
- **IT + RT vs IT sola**
  - *Toripalimab / Sintilimab / Pembrolizumab / Camrelizumab / Tislelizumab*

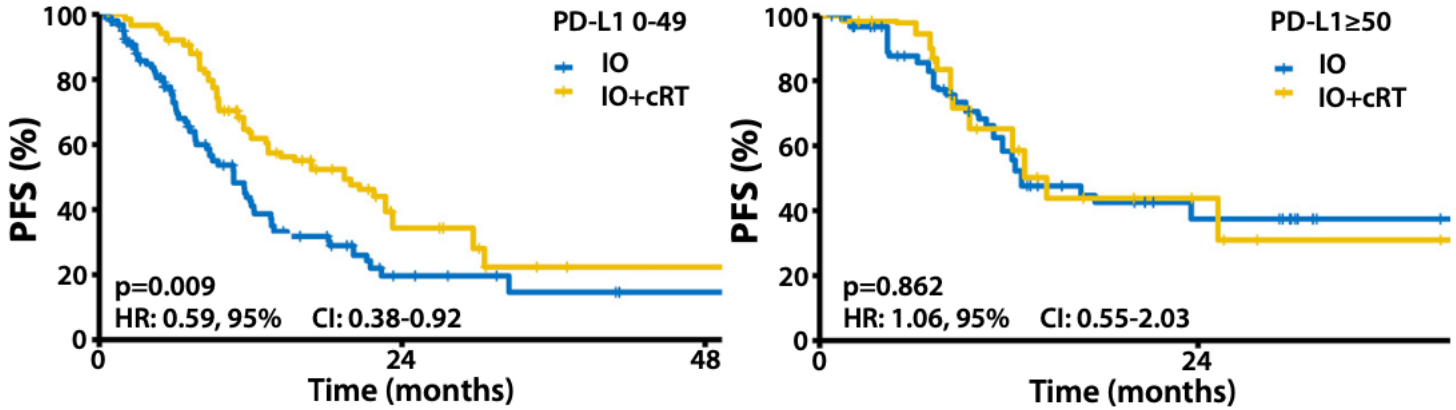
Duan et al., International Journal of Radiation Oncology 2025

INTERNATIONAL JOURNAL OF
RADIATION ONCOLOGY • BIOLOGY • PHYSICS
www.redjournal.org

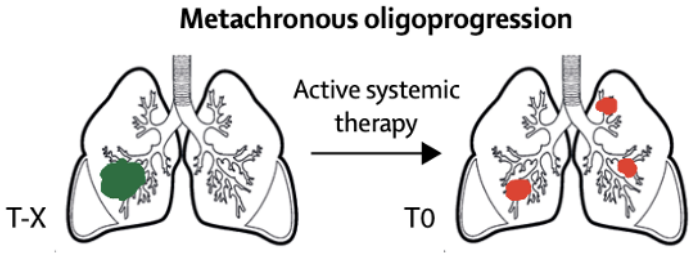
CLINICAL INVESTIGATION

Risk-Based Local Radiation Therapy in Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer in the Era of Immunotherapy: A Multicentric Cohort Study

- No beneficio de cohorte global; sí en subgrupos:
  - **Mejora PFS/OS en PD-L1 0–49%** (HR 0,59)
  - Sin beneficio en PD-L1 ≥50%



Duan et al., International Journal of Radiation Oncology 2025



*¿Puede la SBRT **retrasar el cambio de línea** de tratamiento sistémico en la oligoprogresión confirmada?*

CURB trial

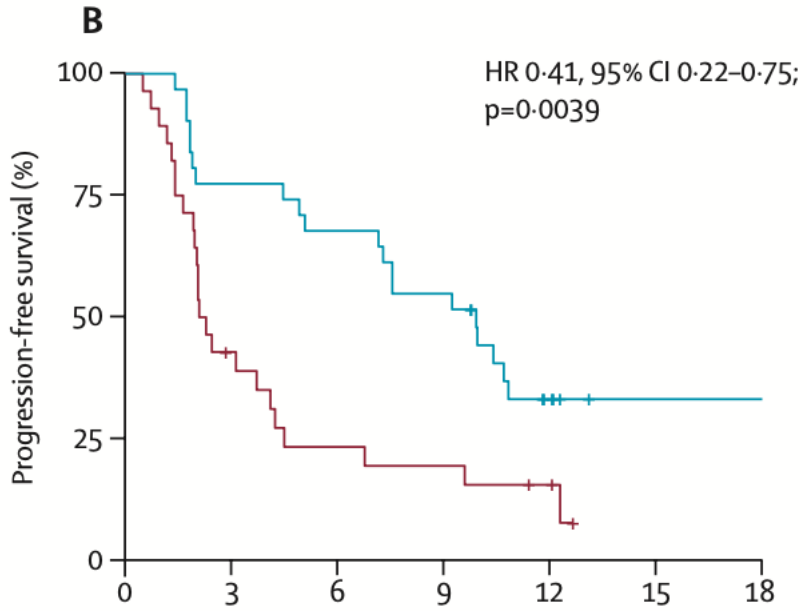
(Lancet 2024)

- Fase II – **CNMP** y mama
- N = 106
  - ≤ **5** Oligometástasis tras 1 línea sistémica

→

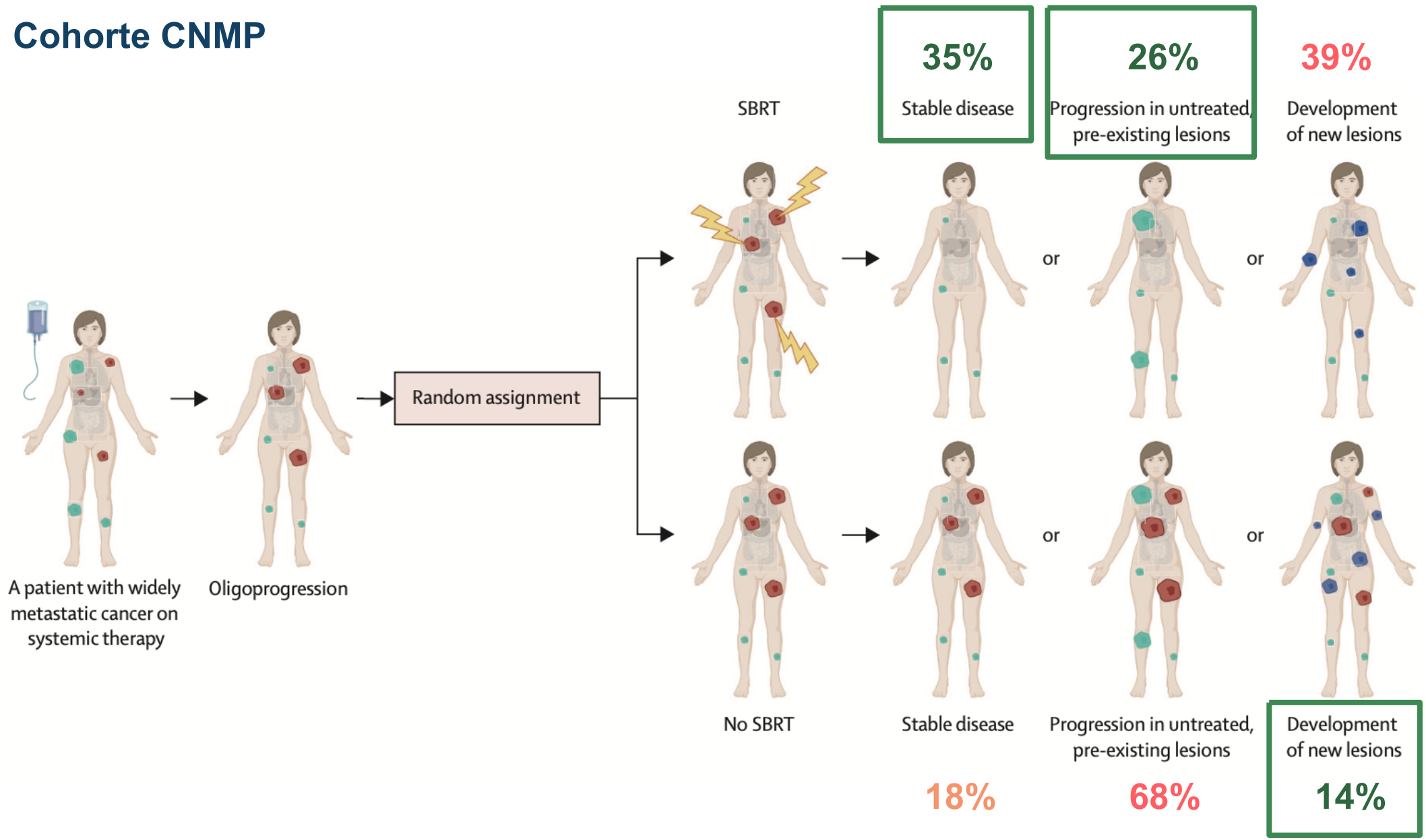
- **SBRT + Standard of Care**
- **Standard of Care**

Cohorte CNMP



- Beneficio en **medPFS**: 10 vs 2.2 meses (HR 0,41; p 0.0039)
- SBRT **mantuvieron igual sistémico una mediana de 8,1 meses** frente a 5,3 en control (p=0,014)

Cohorte CNMP



NCCN National Comprehensive Cancer Network®

***Advanced/Metastatic NSCLC (stage IV)* (continued)**

- **In the setting of progression at a limited number of sites on a given line of systemic therapy (oligoprogression), local ablative therapy to the oligoprogressive sites may extend the duration of benefit of the current line of systemic therapy.**
- **When treating oligometastatic/oligoprogressive lesions, if SABR is not feasible, other dose-intensive accelerated/hypofractionated CRT regimens may be used.**

Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline

8. For patients with induced oligoprogressive NSCLC receiving systemic therapy, definitive local therapy to all progressive cancer sites is conditionally recommended while continuing the current line of systemic therapy.	Conditional	Expert Opinion

American Radium Society Appropriate Use Criteria for Radiation Therapy in Oligometastatic or Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer

therapy alone		
RT to areas of progression, followed by continuing same chemoimmunotherapy regimen	A	usually appropriate;

Múltiples ensayos en curso → **HALT, STOP, SARON y SUPPRESS-NSCLC**…

Bases concomitancia

- **SECUENCIACIÓN**: **guía ASTRO/ESTRO** recomienda al menos 3 meses de tratamiento sistémico antes del tratamiento local, para evaluar respuesta y tolerancia.

- **SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN**: **consenso EORTC-ESTRO OligoCare** proporciona recomendaciones sobre la interrupción (o no) de ICI/TKI durante la SBRT. Dada la larga vida media de los ICI, puede no ser necesario suspenderlos durante la RT.

Iyengar et al., International Journal of Radiation Oncology 2023

Kroeze et al.,lancet 2023

4. Conclusiones

- Las oligometastasis de NSCLC constituyen una entidad biológica intermedia, heterogénea y **potencialmente tratable con intención ablativa**
- En la era pre-inmunoterapia, la SBRT demostró **beneficio consistente en supervivencia y control de enfermedad**
- En la era de la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1, el beneficio del tratamiento local **no es universal** y genera controversia
- La SBRT puede actuar como **modulador inmune**, con potencial sinergia con inmunoterapia
- Existe un posible beneficio en **subgrupos seleccionados**:
  - ✓ Oligoprogresión
  - ✓ Baja expresión de PD-L1
  - ✓ Tumores con alteraciones driver
- La selección de pacientes y la **valoración multidisciplinar** son clave

MUCHAS GRACIAS

MUCHAS GRACIAS