

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Radioterapia Estereotáxica Extracraneal en estadios iniciales del carcinoma no microcítico de pulmón: resultados de un tratamiento emergente

Egilea /Autora:
Estibaliz López González
Zuzendaria / Director:
Francisco Javier Fuertes Vélez
Zuzendarikideak / Codirectoras:
Alba González López
Oriana Briz León

© 2021, Estibaliz López González

Bilbao, 14 de abril de 2021

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Francisco Javier Fuertes Vélez por introducirme en el mundo de la radioterapia, por su disposición y guía en la realización de este trabajo de fin de grado. A la Dra. Alba González López y a la Dra. Oriana Briz León por su dedicación y consejos sin los cuales no habría sido posible la realización de este estudio. Al Dr. Pedro Rodríguez Fernández por su ayuda en el análisis estadístico.

A mi familia y amigos por su infinita paciencia y apoyo incondicional a lo largo de esta carrera universitaria.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN | 1 |
| 1.2. DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE PULMÓN | 2 |
| 1.3. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADÍOS INICIALES | 4 |
| 1.4. RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADÍOS INICIALES | 5 |
| 1.4.1. De la radioterapia convencional a la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) | 6 |
| 1.4.2. Aspectos técnicos de la SBRT | 7 |
| 1.4.3. Toxicidad | 12 |
| 1.4.3.1 Tratamiento sin confirmación histológica..... | 13 |
| 1.4.4. Seguimiento | 14 |
| 1.4.5. SBRT durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) | 14 |
| 2. OBJETIVOS | 15 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 16 |
| 4. RESULTADOS | 19 |
| 5. DISCUSIÓN | 23 |
| 5.1. ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y LOCALIZACIÓN TUMORAL | 25 |
| 5.2. RESPUESTA TUMORAL A LOS 3, 6, 12, 18 Y 24 MESES | 25 |
| 5.3. TOXICIDAD RADIOLÓGICA Y CLÍNICA | 28 |
| 5.4. SUPERVIVENCIA GLOBAL | 30 |
| 6. CONCLUSIONES | 31 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 32 |
| 8. ANEXOS | 37 |
| 8.1. ANEXO 1: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA | 37 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es la segunda neoplasia con mayor incidencia a nivel mundial, teniendo en cuenta ambos sexos, con 2,21 millones de casos nuevos en el año 2020 (1). Las estimaciones mundiales revelan que para el año 2040 esta incidencia aumentará a 3,63 millones de casos nuevos cada año (2), lo que supone un incremento del 60% con respecto a la incidencia actual. El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna que mayor mortalidad presenta a nivel mundial, constituyendo el 18% de las muertes por cáncer, teniendo en cuenta ambos sexos. En 2020, 1,8 millones de personas fallecieron en el mundo por cáncer de pulmón (1).

En España, esta neoplasia ocupa el tercer puesto en incidencia en el grupo de hombres y en el de mujeres, con 21.847 y 7.791 casos nuevos respectivamente en el año 2020. En cuanto a la mortalidad, ocupa el primer puesto con 22.153 fallecimientos en el año 2018, si se tienen en cuenta ambos sexos (3).

En la Comunidad Autónoma del País Vasco, en el periodo de 2011 a 2015 se diagnosticaron 5.732 casos de cáncer de pulmón en hombres y 1.772 casos en mujeres, lo que situó al cáncer de pulmón como el tercero en incidencia tanto en hombres como en mujeres. En cuanto a la mortalidad en Euskadi, en el periodo de 2013 a 2017 el cáncer de pulmón fue la primera causa de fallecimiento por cáncer en hombres, y la tercera en mujeres, con un total de 6.000 decesos en este periodo (4).

La incidencia del cáncer de pulmón es baja en los individuos menores de 40 años, situándose el pico de incidencia entre los 65-84 años. Actualmente en Estados Unidos, la media de edad al diagnóstico del cáncer de pulmón es de 71 años, siendo el 90% de los diagnósticos en personas mayores de 55 años (5).

El hábito tabáquico sigue siendo la primera causa del cáncer de pulmón. Tal es así, que la distribución geográfica y temporal de la enfermedad refleja el consumo de tabaco a lo largo de las décadas previas. La prevención del tabaquismo, así como el cese del mismo, darían lugar a una disminución muy significativa del cáncer de pulmón (6). La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala el gas radón como segunda causa de cáncer de pulmón después del tabaco (7) y la Agencia de Protección

Ambiental de los Estados Unidos (US EPA) estima que es la causa principal de cáncer de pulmón en las personas no fumadoras (8). El radón es un gas radioactivo derivado de la desintegración de elementos como el uranio, presentes de manera natural en las rocas y en el suelo, mayormente en áreas graníticas. Este carcinógeno penetra en los edificios que asientan sobre estas áreas geológicas y es inhalado por las personas que habitan en ellos. En España, el Consejo de Seguridad Nuclear ha definido las comunidades autónomas de Galicia y Extremadura como aquellas con mayor concentración de gas radón, lo que ha conducido al Ministerio de Sanidad a establecer un plan de acción para reducir la exposición de la población al mismo (9).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón descritos son la exposición al asbesto, arsénico e hidrocarburos aromáticos. Hay evidencias de que la incidencia de cáncer de pulmón es mayor en las ciudades que en el ámbito rural, pero esto puede ser debido a factores de confusión como la contaminación del aire (6).

Atendiendo a su histología, el cáncer de pulmón se puede clasificar en dos grandes grupos: cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico o de célula no pequeña (CPCNP), siendo este último más del 80% de los diagnosticados (10). A su vez, el CPCNP puede clasificarse en tres tipos histológicos, adenocarcinoma (ADC), carcinoma escamoso (CE) y de células grandes, de mayor a menor incidencia. Los adenocarcinomas y los carcinomas escamosos agrupan el 70% de todos los canceres de pulmón (5).

1.2. DIAGNÓSTICO DEL CPCNP

En el 2020 tan solo el 25% de los canceres de pulmón diagnosticados se encontraban en estadios iniciales, debido fundamentalmente a la clínica silente y a la ausencia de un método de cribado estandarizado (11).

En los tumores de localización central la broncoscopia es la técnica recomendada para la obtención de la biopsia que permitirá el diagnóstico histopatológico de la lesión. En aquellos tumores localizados a nivel periférico, la biopsia se obtiene mediante punción transtorácica guiada por Tomografía Axial Computerizada (TAC) (12). El TAC es también utilizado para la determinación del tamaño del tumor, la afectación ganglionar

y presencia de metástasis a distancia, permitiendo así la estadificación del tumor siguiendo la octava edición del TNM (13), recogida en la **Tabla 1**:

Tabla 1. Estadificación del cáncer de pulmón según la octava edición del TNM.

| Estadio | T | N | M |
|---------|-------------|-------------|---------|
| IA1 | T1a | N0 | M0 |
| IA2 | T1b | N0 | M0 |
| IA3 | T1c | N0 | M0 |
| IB | T2a | N0 | M0 |
| IIA | T2b | N0 | M0 |
| IIB | T1a-T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T1a-T2b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0/N1 | M0 |
| IIIB | T1a-T2b | N3 | M0 |
| | T3/T4 | N2 | M0 |
| IIIC | T3/T4 | N3 | M0 |
| IVA | Cualquier T | Cualquier N | M1a/M1b |
| IVB | Cualquier T | Cualquier N | M1c |

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), ha mejorado el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón permitiendo una mayor optimización de los tratamientos (14).

La supervivencia del CPCNP está directamente relacionada con el estadio en el que se encuentra el tumor en el momento del diagnóstico. Según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, en el 2018 la supervivencia a los 5 años del cáncer de pulmón en estadios avanzados fue del 6% y 30% para los casos diseminados a distancia y nivel regional, respectivamente. En contraste, la supervivencia a los 5 años para los estadios iniciales (I-IIA) fue del 70% (15).

Esto pone de manifiesto la importancia del establecimiento de un método de cribado que permita su diagnóstico precoz (5). En Estados Unidos está aceptado como cribado del cáncer de pulmón la realización anual de un TAC con baja dosis de radiación en pacientes considerados de alto riesgo: grandes fumadores (>30 paquetes-año) con edades comprendidas entre los 55 y 80 años, después de que el ensayo NLCS, que incluyó una muestra de 53.000 personas, demostrara una reducción de la mortalidad asociada al cáncer de pulmón en un 20% (12).

El ensayo NELSON, en Europa, demostró una reducción del 26% de los fallecimientos por cáncer de pulmón en individuos de alto riesgo, tras 10 años de seguimiento, con un protocolo que redujo la tasa de falsos positivos con respecto al NLST (5). No obstante, la implementación generalizada de este método de cribado aún no se ha llevado a cabo debido principalmente a problemas como la definición de población en riesgo, el intervalo del cribado, la técnica de tomografía, cómo actuar ante los falsos positivos, el riesgo de la radiación, así como el coste-efectividad. Otras técnicas como la radiografía simple de tórax, la citología de esputo o biomarcadores sanguíneos no han demostrado su utilidad en el cribado del cáncer de pulmón (12).

Los buenos resultados obtenidos de los ensayos NLCS y NELSON sobre las técnicas de cribado del cáncer de pulmón, llevan a prever que, en los próximos años, habrá un importante aumento del número de pacientes con CPCNP en estadios iniciales (16).

1.3. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADÍOS INICIALES

Actualmente, el tratamiento estandarizado para el CPCNP en estadios iniciales es la cirugía, apoyado por las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO), Sociedad Europea de Oncología Médica (SEOM) y Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) entre otras (12, 17, 18). Con la resección quirúrgica del tumor se consigue una supervivencia superior al 70% a los 5 años (11).

La SEOM (12) recomienda la evaluación de la función cardíaca y pulmonar previa a la indicación quirúrgica para estimar el riesgo de morbi-mortalidad postoperatoria. Para la evaluación de la función cardíaca se recomienda el Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (RCRI), que valora la presencia de cardiopatía isquémica, enfermedad

cerebrovascular y los niveles de creatinina en suero. Para la caracterización de la función pulmonar se estiman el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad de Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (DLCO) postoperatorio, indicándose la cirugía generalmente si estos valores superan el 40%.

Muchos de los pacientes con cáncer de pulmón son fumadores activos, o exfumadores, y padecen por tanto comorbilidades relacionadas con el hábito tabáquico como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica, que limita en muchos casos la indicación quirúrgica (12). A esto se suma el hecho de que la edad media de diagnóstico del cáncer de pulmón se sitúa en torno a los 70 años y, si bien la edad no constituye una contraindicación quirúrgica por sí misma, en muchos casos el envejecimiento se acompaña de compromiso respiratorio y cardiovascular, o de fragilidad en general (11).

Para este grupo de pacientes, la radioterapia constituye una alternativa más segura y potencialmente curativa (11).

1.4. RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADÍOS INICIALES.

El efecto citotóxico que ejerce la radiación ionizante sobre los tejidos es un fenómeno biológico, no físico, que resulta de la rotura de las dos hebras de la hélice de ADN. Cuando esto sucede, se habla de daño letal, ya que la maquinaria molecular de la célula no es capaz de reparar esta lesión. Cuando solo una de las hebras del ADN resulta dañada, se habla de daño subletal, y aunque es en cierta manera reparable, se considera que la acumulación de daño subletal puede comprometer también la supervivencia de la célula (19).

A esta lesión directa sobre la célula hay que sumar el efecto inmunomodulador que presenta la administración de altas dosis de radiación por fracción. Se ha postulado que tras la irradiación masiva tiene lugar la liberación de antígenos tumorales que son captados por las células del sistema inmune y que activan linfocitos B y T, que quedan sensibilizados frente al tumor. A este mecanismo se le conoce como efecto abscopal y su posible aplicación en la clínica es objeto de investigación (19, 20).

1.4.1. De la radioterapia convencional a la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT)

Tradicionalmente, en el tratamiento radioterápico del CPCNP en individuos no operables, el esquema de fraccionamiento utilizado ha sido el convencional, 1.8-2Gy a lo largo de 6-7 semanas, alcanzándose una dosis biológica efectiva de 72 Gy (21). Esta modalidad ofrecía pobres resultados, con tasas de control local <35% (11, 22).

La SBRT comenzó a desarrollarse en 1990, como una adaptación de la radiocirugía estereotáxica intracraneal, y se ha postulado como uno de los avances más significativos en la radioterapia moderna (23). Se trata de una técnica compleja de alta precisión que emplea, en pocas fracciones, altas dosis de radiación sobre el tumor, minimizando las mismas sobre los tejidos sanos adyacentes, consiguiéndose así una dosis biológica efectiva mayor y menor tiempo de tratamiento, 1-2 semanas (11). Esto es posible gracias a la alta conformación de los haces, instrumentos de inmovilización individualizados para cada paciente, control del movimiento tumoral producido por la respiración y técnicas de control por imagen (22).

De esta manera, mientras la radioterapia convencional incluye volúmenes de tejido sano en los campos de la radiación y aprovecha diferencia en la reparación del daño entre el tumor y el tejido normal para obtener el beneficio terapéutico, la SBRT incide directamente sobre el tumor evitando, de forma ideal, el tejido sano (22).

La SBRT ha demostrado una superioridad significativa a la radioterapia convencional en el tratamiento del CPCNP en estadios iniciales. Según la guía de práctica clínica de la ASTRO (17) en el tratamiento del CPCNP la SBRT proporciona un control local a los 3 años >90%. En pacientes no operables la supervivencia global a los 3 años se sitúa en 50-60%. En pacientes operables pero que rechazan la cirugía ha demostrado una supervivencia global del 80% a los 3 años.

Estos excelentes resultados alcanzados con dosis ablativas hacen pensar que los efectos antitumorales de la SBRT son diferentes a los inducidos por la radioterapia convencional. El daño celular a nivel endotelial, la mejora de la inmunidad antitumoral, y la falta de tiempo para la reoxigenación y repoblación de las células tumorales, se barajan como los posibles mecanismos subyacentes a la eficacia de la SBRT (20, 24).

En el año 2003 se publicó el primer ensayo clínico que demostró el éxito de la utilización de la SBRT en el tratamiento del CPCNP en estadios iniciales (25). Después de la evidencia acumulada en ensayos clínicos, estudios prospectivos y retrospectivos, la SBRT se ha postulado en la última década como técnica estandarizada en el tratamiento del CPCNP en estadios iniciales en pacientes inoperables o que rechazan la cirugía (17, 26). En el año 2018 el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Basurto (HUB) comenzó a utilizar esta opción terapéutica en estos pacientes.

1.4.2. Aspectos técnicos de la SBRT

La SBRT se define como una técnica de alta precisión y complejidad. Cuanto más conformacional y precisa es la técnica de administración de la radiación, más importante es la identificación de los límites del tumor, su extensión local y la localización exacta de las estructuras críticas que lo rodean, es decir, los órganos a riesgo. Los errores en esta delimitación pueden conducir a que la dosis que llegue al tumor sea insuficiente, dando lugar a una disminución en el control local o a un exceso de dosis en los órganos a riesgo, lo que aumentaría la toxicidad para el paciente (24). El tórax, como localización anatómica, sigue siendo un reto para la administración de radioterapia debido a la baja densidad de electrones del pulmón que dificulta la distribución de la dosis de radiación, los movimientos tumorales inducidos por la respiración y el ciclo cardíaco, y la proximidad a estructuras críticas como el esófago y la médula (27,28).

El tratamiento con SBRT comienza con la simulación (20). El paciente es posicionado e inmobilizado en la mesa de tratamiento, en decúbito supino con los brazos extendidos y los codos flexionados por encima de la cabeza. La inmobilización en esta técnica de radioterapia debe ser muy precisa y para ello se utilizan dispositivos como el ExaCradle y colchones de inmobilización (24, 29).

Con el paciente posicionado, tras la administración de contraste yodado intravenoso se obtienen imágenes por TAC cada 1,5-2 mm (30). El TAC es la técnica estándar de obtención de imágenes ya que, no solo ofrece una visión en tres dimensiones, sino que proporciona información sobre la densidad de electrones del campo, requerida para calcular las dosis de radiación (24). Los movimientos respiratorios del paciente pueden

producir variaciones significativas en las imágenes del TAC convencional en 3D. Frente a esta limitación, el TAC 4D obtiene las imágenes adquiriendo la onda respiratoria (11, 24). Se consiguen crear así varias reconstrucciones, cada una de ellas correspondiente a una fase del ciclo respiratorio (11, 29).

Sobre estas imágenes de TAC se lleva a cabo la planificación del tratamiento que comienza con la delimitación el volumen de la masa tumoral radiológicamente medible (GTV). Para asegurar que el volumen del tumor está bien delimitado en cada una de las fases del ciclo respiratorio se estima el Volumen Blanco Interno (ITV), una expansión del GTV, sobre una imagen promedio obtenida de la composición de las imágenes de todas las fases del ciclo respiratorio. Sobre el ITV se aplica un margen de incertidumbre de 5 mm para generar el Volumen de Planificación (PTV) con la finalidad de cubrir las inexactitudes causadas por variaciones geométricas, movimientos o posicionamientos. La dosis deseada se aplicará por tanto sobre el PTV (11, 24, 29). Se deben delimitar también los órganos a riesgo, que en el tratamiento del CPCNP serían la médula espinal, corazón, esófago, parénquima pulmonar normal, grandes vasos, plexo braquial, costillas, tráquea y bronquios. En la **Tabla 2** se incluyen el límite de radiación que no se debería superara en los órganos a riesgo para evitar la toxicidad grave (29).

Una vez delimitados los volúmenes, se determina el esquema de tratamiento que se va a utilizar. En el HUB se utilizan 3 esquemas de fraccionamiento, 3 fracciones de 20 Gy, 5 fracciones de 12 Gy u 8 fracciones de 7,5 Gy, según localización y tamaño del tumor a tratar, tal y como se recoge en la **Tabla 3**.

Tabla 2. Dosis limitante para los órganos a riesgo en función del fraccionamiento.

| Órgano a riesgo | Esquema 3 x 20Gy | Esquema 5 x 12Gy | Esquema 8 x 7,5Gy |
|--------------------|---|--|-------------------------|
| Canal medular | V18<0,35cc | D _{max} <30 Gy | D _{max} <20Gy |
| Piel | D _{max} < 18Gy | D _{max} < 39,5 Gy (<7,9 Gy/fracción) | - |
| Plexo braquial | D _{max} <24Gy (8,4Gy/fracción) | V27< 0,5cc | D _{max} <27 Gy |
| Esófago | D _{max} 25,5Gy (8,4Gy/fracción) | D _{max} <34 Gy | D _{max} <40Gy |
| Corazón | D _{max} < 24Gy | D _{max} <27 Gy | D _{max} <50Gy |
| Pulmones | V20Gy<10% | V20 Gy<10% | V20 Gy<10% |
| Costillas | D _{max} <37 Gy | D _{max} <39 Gy | D _{max} <39Gy |
| Taquea y bronquios | D _{max} <30 Gy (10Gy/fracción) | D _{max} <32 Gy | D _{max} <32 Gy |
| Grandes vasos | D _{max} < 45 (15Gy/fracción) | D _{max} <53 Gy (10,6Gy/fracción) | - |

D_{max}: Dosis de radiación que puede llegar a un máximo de 0,035 centímetros cúbicos del órgano expuesto. V<cc: dosis máxima de radiación que puede llegar a ese volumen de tejido.

Tabla 3. Esquemas de fraccionamiento de SBRT para CPCNP utilizados en el HUB

| Esquema | 3 fracciones | 5 fracciones | 8 fracciones |
|-----------------|--|---|--|
| Dosis/sesión | 20 Gy | 12 Gy | 7.5 Gy |
| Dosis total/BED | 60 Gy/ BED 180 Gy | 60Gy/ BED 132 Gy | 60 Gy/ BED 105 Gy |
| Indicaciones | En tumores ≤3cm, no centrales ni próximos a pared costal | En tumores >3 cm, <5 cm, próximos a pared costal (<1cm) | En tumores centrales, a menos de 2 cm del sistema traqueobronquial principal |

En el tratamiento del CPCNP que se lleva a cabo en el HUB, se deben cumplir las siguientes condiciones (29):

- 1) Dosis Biológica Efectiva (BED) >100 Gy.
- 2) Dosis/fracción $\geq 7,5$ Gy.
- 3) Tiempo total de tratamiento ≤ 15 días.
- 4) Tiempo entre fracciones entre 36 y 72 horas.
- 5) Cuando un órgano de riesgo esté adyacente al PTV se permiten dosis altas en un pequeño volumen de mismo mientras no se alcance la isodosis del 105% en ningún punto.

La planificación del tratamiento es a continuación optimizada por los dosimetristas y físicos, quienes diseñan el modo en el los haces de fotones incidirán desde distintos ángulos sobre el tumor, para que la dosis prescrita alcance el PTV, evitando los órganos a riesgo (11). El resultado de esta planificación puede observarse en la **Figura 1**.

La técnica de elección en el HUB es la Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada (VMAT), en la que el acelerador lineal, mostrado en la **Figura 2**, es capaz de rotar en arco alrededor del paciente mientras administra la radiación de manera continuada. Esto permite conseguir una mayor conformación de la dosis y reducir el tiempo de tratamiento a 2-3 minutos (20, 28).

El paciente se sitúa en la mesa de tratamiento de la misma forma en la que fue posicionado en la fase de simulación y se obtiene una imagen por TAC acoplada al acelerador lineal para verificar el correcto posicionamiento y aplicar los posibles desplazamientos. A continuación, se administra la dosis de radiación planificada. Entre arco y arco de tratamiento se verifica de nuevo por TAC la posición del tumor. En caso de que las variaciones intrafracción sean superiores a 3mm, se detiene el tratamiento (29,30).

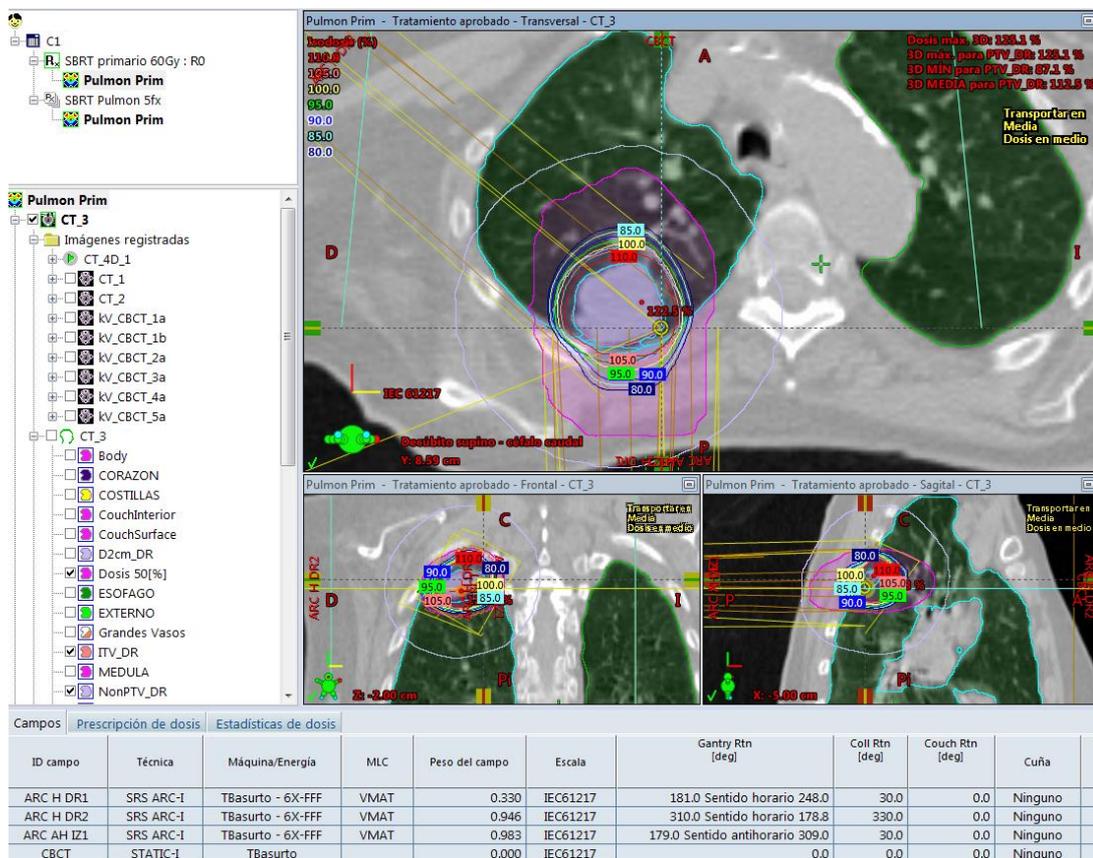


Figura 1. Ejemplo de planificación llevada a cabo en el HUB. Se puede observar cómo se ha realizado la delimitación del volumen tumoral y de los órganos a riesgo.



Figura 2. Acelerador lineal TrueBeam (Varian®) del HUB. Este acelerador lineal permite administrar la SBRT con la técnica VMAT.

1.4.3. Toxicidad

Como todas las terapias oncológicas, la radioterapia presenta efectos adversos a corto y a largo plazo que limitan la tolerancia al tratamiento y afectan a la calidad de vida de los pacientes.

Tradicionalmente, la administración de grandes dosis de radiación por fracción ha sido considerada insegura, ya que las técnicas y la maquinaria utilizadas tenían menor precisión (11). A lo largo de las últimas décadas, como efecto directo de los avances en las técnicas de obtención de imágenes, la planificación y la administración del tratamiento, los índices de toxicidad moderada y severa han disminuido considerablemente (20).

La comprensión del mecanismo radiobiológico por el cual se daña el tejido sano, sobre todo de los mecanismos moleculares que llevan a la lesión, ha ido evolucionando de manera simultánea a los avances en las técnicas de tratamiento. Este conocimiento permite establecer estrategias preventivas (20).

Las lesiones pulmonares inducidas por la radiación se relacionan a un daño oxidativo causado por la liberación de radicales libres. La toxicidad aguda, es decir, la que aparece en los primeros 6 meses es la neumonitis; más allá de este tiempo, se habla de fibrosis crónica radioinducida. Los factores de riesgo para ello son las altas dosis de radiación, altas dosis en los órganos a riesgo, y menor número de fracciones (31). Esto explica que exista más riesgo de lesión pulmonar tras SBRT que tras radioterapia convencional (22, 31). No obstante, en la SBRT, debido a que el campo de radiación es muy pequeño, las lesiones se localizan rodeando al tumor y solo producen síntomas en el 9% de los casos, sin disminución significativa de la función pulmonar (11, 17). Mientras, en la radioterapia convencional los síntomas pueden aparecer hasta en un 40% de los casos en forma de tos y disnea (31).

La toxicidad radioinducida sobre la pared torácica se manifiesta en forma de dolor y fracturas costales. Se ha reportado dolor torácico de Grado 1-2, que cede con antiinflamatorio, en un 5-45% de los casos (17, 32).

Las úlceras cutáneas, plexopatía braquial y las fistulas bronquiales y esofágicas son extremadamente poco frecuentes, y su riesgo es modificable en el proceso de planificación (17).

Entre las estrategias para reducir la toxicidad, se encuentran la adecuada delimitación de los órganos a riesgo, la administración del tratamiento en días alternos, la adaptación del esquema de fraccionamiento a la localización del tumor, aumentando el número de fracciones en los tumores localizados a <1cm de la pared torácica y a <2cm del árbol traqueobronquial principal. Esto ha demostrado que es posible mantener un excelente control local con una toxicidad mínima (19, 23, 28).

1.4.3.1. Tratamiento sin confirmación histológica

En los pacientes con comorbilidades importantes y función pulmonar limitada, la biopsia por broncoscopia o guiada por TAC se asocia a importantes riesgos, incluyendo neumotórax y hemoptisis. Esto hace que, especialmente en los tumores periféricos, debido al buen perfil de seguridad de la SBRT, esta pueda implicar menos morbilidad que la propia biopsia en sí misma (17).

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos que incluyeron pacientes con evidencias radiográficas de CPCNP en estadíos iniciales sin confirmación histopatológica de la lesión, demostraron que no hay diferencias en el control local, ni a distancia, entre ambos grupos (17, 21). De este modo, la ASTRO y la ESMO consideran la SBRT en tumores sin confirmación histológica en pacientes con alto riesgo en la biopsia y con baja probabilidad de nódulo benigno (12, 17). En estos pacientes debe haber un consenso multidisciplinar de que la lesión es radiológicamente compatible con una lesión pulmonar maligna teniendo en cuenta factores como el tamaño de la misma, su evolución en el tiempo, la presencia de espiculaciones y ausencia de calcificaciones benignas, así como un aumento del Valor Estandarizado de Captación (SUV) en el PET y la localización de la lesión. También se tendrán en cuenta otros factores específicos del paciente como los antecedentes de tabaquismo (17).

1.4.4. Seguimiento

En el seguimiento del paciente con CPCNP tratado con SBRT se recomienda un control mediante TAC con contraste intravenoso cada 3-6 meses en el primer año, y cada 6-12 meses después (29).

La fibrosis post tratamiento y los cambios radiológicos, que pueden seguir evolucionando a lo largo de varios años después de la terapia, dificultan en algunos casos la valoración de las imágenes. Para posibilitar la distinción entre fibrosis post tratamiento y la recurrencia local se han establecido las denominadas características de alto riesgo en TAC que se muestran a continuación (29, 31):

- 1) Crecimiento progresivo de la opacidad.
- 2) Opacidad que crece más allá de los 12 meses post tratamiento.
- 3) Crecimiento craneocaudal de al menos 20%.
- 4) Márgenes abombados.
- 5) Desaparición del margen lineal.
- 6) Desaparición del broncograma aéreo.

El fallo a nivel de ganglios linfáticos regionales puede aparecer entre el 13-15% de los pacientes a los 5 años, siendo estas cifras comparables a las que se obtienen tras la cirugía. Aproximadamente, el 20% de los pacientes pueden desarrollar metástasis a distancia, similar a la que se observa tras la lobectomía (27, 33).

Ante la sospecha de recidiva tumoral en los TAC de seguimiento se debe realizar PET-TAC y biopsia. Se debe tener en cuenta que el daño pulmonar por radiación puede ser metabólicamente activo durante más de 12 meses, con un SUV máximo de 5 (29).

1.4.5. SBRT durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19)

La emergencia del SARS-CoV-2 y la consecuente aparición de la pandemia COVID-19 a comienzos del 2020, ha puesto los sistemas sanitarios bajo una presión asistencial sin precedentes, afectado a muchos aspectos de la atención sanitaria, incluida la administración de los cuidados a los pacientes con cáncer (34, 35).

En este contexto, la radioterapia se mantiene como una opción de tratamiento válida y accesible durante la pandemia COVID-19, por varios motivos. En primer lugar, la radioterapia no requiere ingresos en unidades de cuidados intensivos ni reanimación, tampoco asistencia por ventilación mecánica, anestesia, ni ingresos hospitalarios, tan demandados en estos meses. Además, los tratamientos radioterápicos basados en el hipofraccionamiento, como es el caso de la SBRT, implican una menor asistencia a los centros sanitarios, reduciéndose la exposición de los pacientes al SARS-CoV-2 (34). Asimismo, en contraposición a la mayoría de las terapias quimioterapéuticas, los regímenes de radioterapia hipofraccionada, no producen inmunosupresión, siendo incluso inmunoestimuladores (20, 34).

Los pacientes con cáncer de pulmón presentan una mayor vulnerabilidad a las complicaciones de la COVID-19 ya que es frecuente que padezcan comorbilidades como antecedentes de tabaquismo y enfermedad pulmonar crónica. La necesidad de limitar las visitas a los centros sanitarios ha llevado a que la ESTRO y la ASTRO recomienden el esquema de una única fracción en pacientes seleccionados con CPCNP de localización periférica. Así mismo, el consejo de expertos de la ESTRO y ASTRO abordó específicamente el papel de la SBRT en pacientes operables en caso de que el acceso a la cirugía no fuera posible (36).

2. OBJETIVOS

En el año 2018 el HUB comenzó a utilizar la SBRT en el tratamiento de los pacientes con CPCNP en estadios iniciales, que no son candidatos a cirugía o que rechazan la misma.

Este trabajo de fin de grado tiene como objetivo principal evaluar la supervivencia global de los pacientes tratados a lo largo del año 2018. Con este estudio se pretende también evaluar la respuesta al tratamiento obtenida a los 3, 6, 18 y 24 meses. Así mismo, se busca describir la toxicidad radiológica, tanto aguda como crónica, y estimar la toxicidad clínica encontrada.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para dar respuesta a los objetivos previamente descritos se diseña un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del HUB, se revisan las historias clínicas de los pacientes con CPCNP tratados con SBRT en el servicio de Oncología Radioterápica de dicho hospital desde el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018 a cuyo acceso se llega a través del registro de pacientes perteneciente a este servicio. Se incluyen aquellos pacientes candidatos a SBRT que presentan confirmación radiológica de la lesión, con o sin confirmación histológica de la misma. No se incluyen aquellos pacientes con cáncer de pulmón no primario tratados con SBRT, ni tampoco aquellos que, presentando cáncer de pulmón primario, fueron tratados con una técnica radioterápica diferente a la SBRT. En total se trataron 51 tumores en 45 pacientes. Seis de ellos presentaban dos lesiones que se trataron simultáneamente ya que cumplían las características de neoplasia pulmonar múltiple (37):

- 1) Distinta extirpe histológica.
- 2) Misma extirpe histológica, pero se localizan en lóbulos pulmonares diferentes sin afectación linfática ni metástasis extrapulmonares.

Se recogen los datos desde el momento de diagnóstico hasta el 1 de marzo de 2021. Se genera para ello una base de datos en tabla de Microsoft Excel, en la que se recogen las siguientes variables:

- 1) Sexo.
- 2) Edad en el momento del inicio del tratamiento.
- 3) Histología del tumor: si presenta confirmación histológica o no, y en caso afirmativo si se trata de adenocarcinoma o carcinoma escamoso.
- 4) Tamaño del tumor en centímetros en el momento del diagnóstico.
- 5) TNM.
- 6) Volumen PTV en centímetros cúbicos.
- 7) Localización del tumor: a <2cm de del sistema traqueobronquial principal, a < 1 cm de la pared costal o en otra localización.

- 8) Localización lobar del tumor en lóbulo superior, medio, inferior derechos; lóbulo superior o inferior izquierdos, o llingula.
- 9) Esquema de fraccionamiento utilizado: si se utilizó el esquema de 3 fracciones de 20 Gy, 8 fracciones de 7.5 Gy o 5 fracciones de 12 Gy.
- 10) Toxicidad radiológica aguda: aquella que aparece en los primeros 6 meses después del tratamiento. Se evalúa mediante la interpretación de los TAC obtenidos en ese periodo. Podrán no encontrarse alteraciones, o presentar consolidaciones u opacidades en vidrio deslustrado.
- 11) Toxicidad radiológica tardía: aquella que aparece más allá de los 6 meses después del tratamiento. Podrán no encontrarse alteraciones, o presentar consolidación con bronquiectasias o patrón de fibrosis.
- 12) Toxicidad clínica: referida por el paciente en las consultas de seguimiento. Se evalúa el dolor costal, la disnea y la tos, en los grados de gravedad definidos por la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 recogidos en la **Tabla 4** (32).
- 13) Respuesta al tratamiento a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Se evaluará la respuesta radiológica por TAC siguiendo los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v 1.1(38) recogidos en la **Tabla 5**.

Tabla 4. Grados de gravedad de la toxicidad terapéutica según la CTCAE v5.0

| | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 | Grado 5 |
|---------------------|-------------------------------|--|--|---|----------------|
| Dolor costal | Dolor leve | Dolor moderado que limita las actividades instrumentales de la vida diaria | Dolor severo que limita las actividades básicas de la vida diaria. | - | - |
| Disnea | Disnea de esfuerzo moderado. | Disnea de mínimos esfuerzos. | Disnea en reposo. | Disnea que pone en riesgo la vida del paciente. | Muerte |
| Tos | Sin necesidad de tratamiento. | Con necesidad de tratamiento, que limita las actividades instrumentales de la vida diaria. | Muy sintomática, con necesidad de tratamiento, que limita las actividades básicas de la vida diaria. | - | - |

Tabla 5. Criterios RECIST v 1.1 para la evaluación de la respuesta radiológica al tratamiento.

| | |
|---------------------------|--|
| Respuesta completa | Desaparición completa de todas las lesiones diana. |
| Respuesta parcial | Disminución de al menos el 30 % de la suma del diámetro de las lesiones diana |
| Progresión | Aumento de al menos el 20 % y/o de 5 mm de valores absolutos del diámetro de las lesiones diana con respecto a la menor suma obtenida durante el seguimiento. También se considera progresión si hay aparición de lesiones nuevas. |
| Enfermedad estable | No cumple ninguno de los criterios anteriores |

Los datos obtenidos se analizarán mediante el programa estadístico SPSS, llevándose a cabo una estadística descriptiva adaptada a cada tipo de variable. Así, para las variables cualitativas se calcularán los porcentajes de observación que presenta cada categoría de las mismas. Para las variables cuantitativas se calcularán medidas de tendencia central. Para el análisis de la supervivencia global se utilizará el método Kaplan-Meier. Se correlacionará la supervivencia en función de las variables “histología del tumor”, “fraccionamiento empleado”, “tamaño del tumor” y “volumen

del PTV”. También se estudiará la relación de la toxicidad encontrada con los distintos esquemas de fraccionamiento empleados.

4. RESULTADOS

En el año 2018 en el HUB se trataron mediante SBRT un total de 51 CPCNP en estadíos iniciales en 45 pacientes no operables. En la **Tabla 6** se resumen las características de los mismos.

De los 51 tumores tratados, 12 (23,5%) se encontraron en mujeres y 39 (76,5%) en hombres. La mediana de edad fue de 73 años (rango de 55 a 86), siendo un 30% mayores de 80 años.

El 47,1 % de los tumores fueron adenocarcinomas, el 25,5 % carcinomas epidermoides y el 27,5% fueron tratados sin confirmación histológica.

De los 51 tumores, el 50 % se localizaba a menos de 2 cm del sistema traqueobronquial principal, el 24% se situaba a menos de 1 cm de la pared costal y el 26% en una localización diferente a las anteriores.

En cuanto a la localización tumoral a nivel de los lóbulos pulmonares, el 17,6% se localizó en lóbulo inferior derecho (LID), el 13,7% en el lóbulo inferior izquierdo (LII), el 5,9% en la llingula, el 7,8% en lóbulo medio (LM), el 25,5 % en lóbulo superior derecho (LSD), y el 29,4% en lóbulo superior izquierdo (LSI).

La mediana del tamaño tumoral fue de 2,2 cm (rango de 0,8 a 4,5).

El 74,5 % fueron T1N0M0 y el 25,5% T2N0M0.

En cuanto a las características del tratamiento recibido, la mediana del PTV fue de 22,4 cc (rango 5,3-127,8). El 7,8% de los tumores se trataron 3 fracciones de 20Gy, el 41,2% con 5 fracciones de 12Gy y el 51% con 8 fracciones de 7.5Gy.

Tabla 6. Características de la muestra. Análisis descriptivo de las características de los tumores tratados, así como del tratamiento empleado.

| | |
|--|-----------------------|
| Sexo | |
| Mujeres | 12 (23,5%) |
| Hombres | 39 (76,5%) |
| Edad – mediana (rango) | 73 años (55-86) |
| Histología del tumor | |
| ADC | 24 (47,1%) |
| CE | 13 (25,5%) |
| Sin biopsia | 14 (27,5%) |
| Localización | |
| A < 2cm del sistema traqueobronquial principal | 26 (50%) |
| A < 1 cm de la pared costal | 12 (24%) |
| Otra localización | 13 (26%) |
| Localización lobar | |
| LID | 9 (17,6%) |
| LII | 7 (13,7%) |
| Língula | 3 (5,9%) |
| LM | 4 (7,8%) |
| LSD | 13 (25,5%) |
| LSI | 15 (29,4%) |
| Tamaño del tumor – mediana (rango) | 2.2 cm (0.80-4.50) |
| TNM | |
| T1 _a N0M0 | 3 (5,9%) |
| T1 _b N0M0 | 21 (41,1%) |
| T1 _c N0M0 | 14 (27,5%) |
| T2 _a N0M0 | 11 (21,6%) |
| T2 _b N0M0 | 2 (3,9%) |
| Fraccionamiento empleado | |
| 3x20Gy | 4 (7,8%) |
| 5x12Gy | 21 (41,2%) |
| 8x7.5Gy | 26 (51%) |
| Volumen del PTV – mediana (rango) | 22.4 cc (5.3 – 127.8) |

ADC: adenocarcinoma; CE: carcinoma epidermoide; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LM: lóbulo medio; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo.

La respuesta al tratamiento obtenida a los 3, 6, 12, 18 y 24 evaluada mediante los TAC de seguimiento realizados a los pacientes en los periodos indicados se recoge en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Respuesta tumoral obtenida a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses postratamiento. Se recoge el porcentaje de tumores que han presentado respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad, en cada uno de los periodos indicados.

| | 3 meses | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses |
|--|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| RC (%) | 5,9 | 19,6 | 25,5 | 25,5 | 23,5 |
| RP (%) | 60,8 | 15,7 | - | 2 | 2 |
| EE (%) | 29,4 | 49 | 39,2 | 31,4 | 27,5 |
| PE (%) | 2 | 5,9 | 13,7 | 3,9 | 3,9 |
| Total de tumores en seguimiento | 50 | 47 | 41 | 33 | 29 |

RC: respuesta completa. RP respuesta parcial. EE: enfermedad estable. PE: progresión de la enfermedad

En cuanto a los lugares de progresión de la enfermedad, de los 15 casos que progresaron, el 37,5 % lo hizo a nivel local, el 18,8% a nivel ganglionar y el 43,8% a distancia.

En el tratamiento de 36 (70,6%) tumores no se observó toxicidad clínica, estando esta presente en 11 (21,6%) casos. De estos, un paciente presentó tos de grado 1, 6 pacientes refirieron dolor costal de grado 1 y 5 pacientes presentaron disnea de grado 1.

La toxicidad radiológica aguda estuvo presente en 34 (66,7%) de los tumores tratados, en 9 de ellos se encontraron opacidades en vidrio deslustrado y en 25 aparecieron consolidaciones.

Un 66,7% de los tumores tratados presentaron toxicidad radiológica tardía, encontrándose fibrosis pulmonar en el 35% casos y consolidaciones con pérdida de volumen en el 40% de los casos.

No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidad clínica o radiológica y los diferentes esquemas de fraccionamiento, aunque esto esté relacionado probablemente con un tamaño muestral insuficiente.

Con una mediana de seguimiento de 26 meses (rango 0-37) al final de este estudio se ha constatado que 19 pacientes han fallecido. De estos, 10 lo han hecho a causa de la enfermedad.

En este estudio no se ha podido estimar la mediana de supervivencia global debido a que en el periodo de seguimiento no se ha llegado a producir el fallecimiento del 50% de los pacientes. Como alternativa se ha calculado el percentil 75, es decir, el tiempo que han tardado en fallecer el 25% de los pacientes, que ha sido de 17 meses. En la **Figura 3** se muestra la curva Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia global.

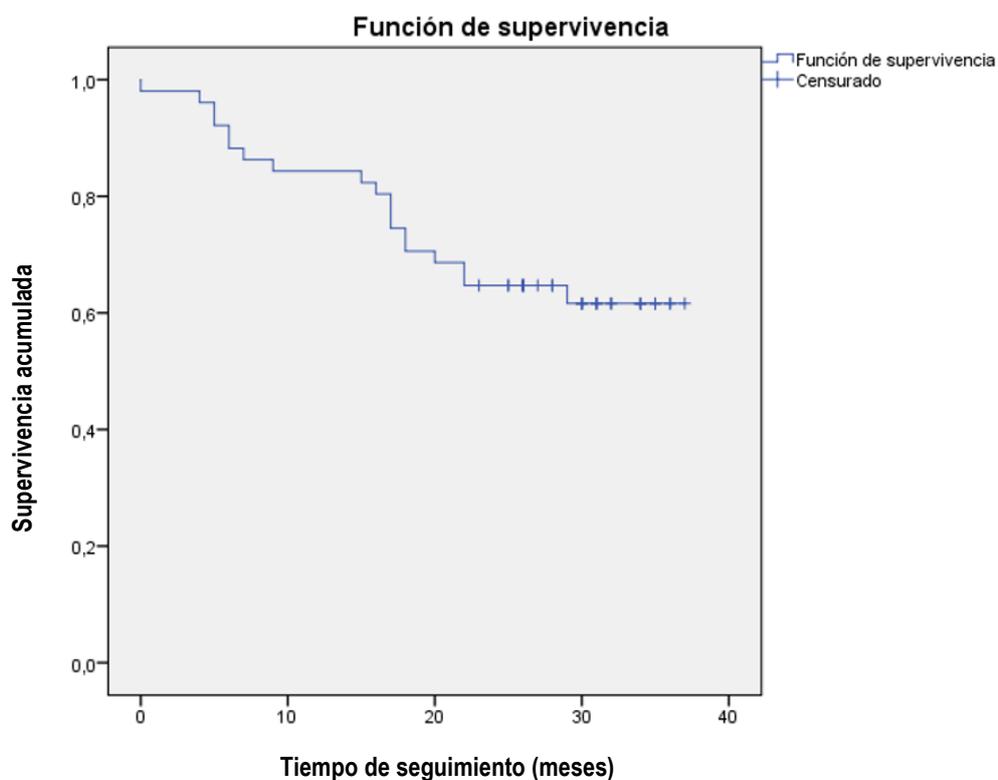


Figura 3. Se muestra la supervivencia a lo largo del tiempo de seguimiento. Como se observa, al final del tiempo de seguimiento no se produjo el fallecimiento del 50% de los pacientes.

Analizando la supervivencia global en función distintas variables (“histología del tumor”, “fraccionamiento empleado”, “tamaño del tumor” y “volumen del PTV”) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los respectivos subgrupos. A continuación, como ejemplo de esto, en la **Figura 4** se presenta la gráfica del análisis de supervivencia en función del fraccionamiento empleado con una p igual a 0.121

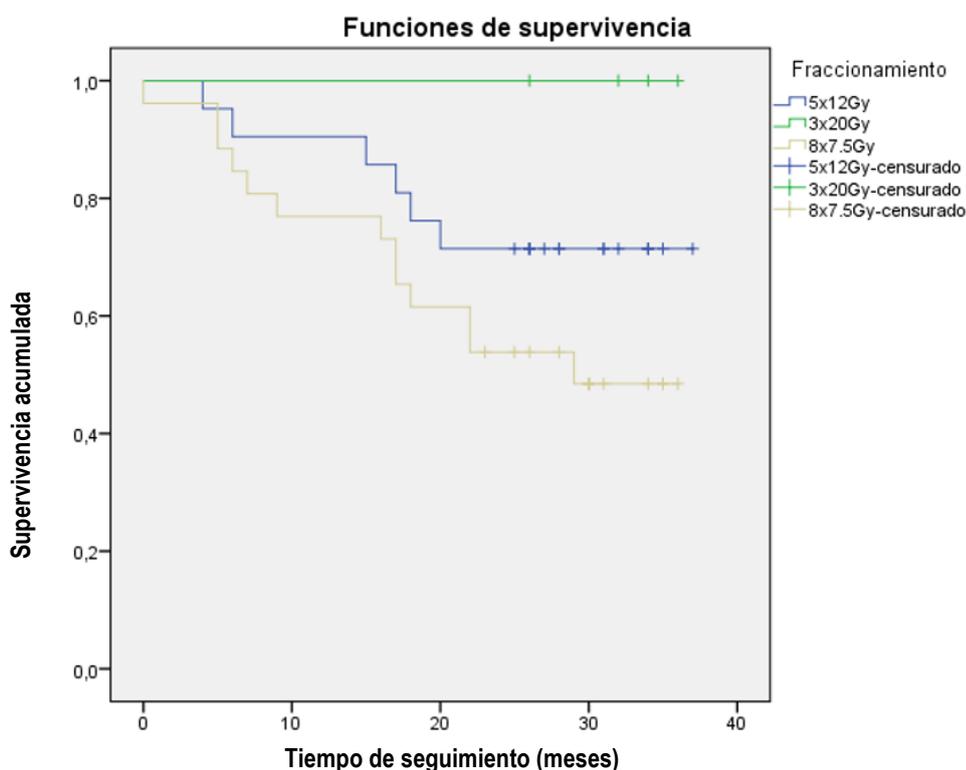


Figura 4. Supervivencia a lo largo del tiempo de seguimiento en función del fraccionamiento empleado. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los 3 grupos de fraccionamiento.

5. DISCUSIÓN

Este estudio presenta una serie de limitaciones debidas principalmente a su carácter retrospectivo, lo que ha hecho que los datos utilizados hayan sido extraídos de las historias clínicas de los pacientes, sin poderse obtener más datos que los contenidos en las mismas. Por otra parte, el tamaño de la muestra analizada ha sido pequeño, con una

n= 51 lo que ha dificultado la significación estadística en la correlación de variables. Además, dado que es una técnica que lleva 2 años implementada en el HUB, el tiempo de seguimiento de los pacientes ha sido breve, lo que no permite estudiar resultados a más largo plazo.

De los 51 tumores que se presentan en este estudio, el 76,5% de los mismos se encontraron en hombres y el 23,5% en mujeres lo que establece una relación hombre/mujer de 4:1. Esto refleja la ya conocida mayor incidencia del cáncer de pulmón en hombres que en mujeres. Esta diferencia en cuanto a la incidencia según el sexo disminuirá en los próximos años, al cumplirse el tiempo de latencia necesario para el reflejo del aumento del hábito tabáquico que se produjo en las mujeres en las décadas previas.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 73 años, con un rango de 55 a 86 años. El 30% de los pacientes eran mayores de 80 años, es decir, esta técnica permite ofrecer una terapia radical a pacientes de edad muy avanzada.

La mediana del tamaño tumoral fue de 2,2 cm, con un rango de 0,8-4,5 cm. De este modo, todos los tumores se encontraban por debajo de los 5 cm requeridos para el tratamiento con SBRT. El HUB, no obstante, valora la inclusión de lesiones mayores siempre que no se sobrepasen las dosis de tolerancia en órganos de riesgo y que el diámetro máximo sea <7 cm.

Siguiendo octava edición del TNM para el cáncer de pulmón, el 96,1 % de los tumores tratados pertenecían al estadio I, con tan solo un 3,9% de los tumores en estadio IIA.

En cuanto a la histología tumoral, el 47,1 % de los tumores fueron adenocarcinomas y el 25,5% carcinomas epidermoides. Como sucede en la población general, la incidencia de los adenocarcinomas fue mayor que la de los carcinomas epidermoides. El 27,5% de los tumores tratados no presentaban confirmación histopatológica, lo que constituye un bajo porcentaje teniendo en cuenta la posibilidad existente de tratar la lesión sin biopsia previa. Es probable que en los próximos años este porcentaje tienda a ser mayor, debido a la rentabilidad ofrecida por las técnicas de imagen como el PET-TAC.

5.1. ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

La mitad de los tumores (51%) fueron tratados con el esquema de fraccionamiento más largo, 8 fracciones de 7.5Gy. El 41,2% de los tumores recibieron un esquema de tratamiento de 5 fracciones de 12Gy, y solo un 7,8% un fraccionamiento de 3 fracciones de 20Gy. La variedad de esquemas de fraccionamiento utilizados es un reflejo del intento de adecuación de la técnica a las características de los tumores, como su tamaño y localización, con la finalidad producir la mínima toxicidad posible.

Los diferentes esquemas de tratamiento siguen siendo objeto de investigación y actualmente, se están estudiando esquemas de fracción única para el CPCNP. En esta nueva dosificación se administrarían 30-34 Gy en una sola dosis, con lo que el tratamiento se completaría en una única sesión. Los datos obtenidos hasta el momento son favorables para los tumores de localización periférica, con un control local a los 2 años superior al 90%, y una toxicidad aceptable. Esta modalidad de fraccionamiento ofrecería ventajas como una mayor comodidad para el paciente, una reducción de costes, y mayor disponibilidad de los aceleradores lineales (23, 39, 40).

En línea con el fraccionamiento empleado, el 50% de los tumores tratados se localizaban a menos de 2 cm del sistema traqueobronquial principal. Un 24% se situaban a menos de 1 cm de la pared costal y un 26% en otra localización. Durante años, el tratamiento con SBRT de los tumores localizados a menos de 2 cm del sistema traqueobronquial principal fue muy controvertido, debido a que el esquema de tratamiento estandarizado de 3x20Gy implicaba grados de toxicidad inaceptables, 3 y 4 (41). En los últimos 5 años, se han llevado a cabo números ensayos para establecer un fraccionamiento que permitiera el tratamiento seguro de los tumores de localización central (23). Sin una correcta adecuación de los esquemas terapéuticos, la mitad de los pacientes presentados en este estudio no habrían podido recibir un tratamiento seguro.

5.2. RESPUESTA TUMORAL A LOS 3, 6, 12, 18 Y 24 MESES

A la hora de valorar el impacto de los porcentajes de respuesta tumoral obtenida a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, se ha considerado enfermedad controlada aquella que se ha mantenido como enfermedad estable, o que ha presentado respuesta completa o respuesta parcial al tratamiento. De este modo, el control de la enfermedad a los 3

meses fue del 96,1% y a los 6 meses del 84,3%. En el primer año después del tratamiento se observó una importante caída en el control de la enfermedad que paso a ser del 64,7%. A los 18 meses, post tratamiento el control fue de un 59%. A los 24 meses se comprobó una caída más progresiva del control a un 53% tal y como queda reflejado en la **Figura 3**.

En términos de control local, es decir, teniendo en cuenta el porcentaje de tumores que no presentaron progresión a nivel local, a los 3 meses fue del 96%. A los 6 meses del 90%, observándose nuevamente una mayor caída del control local a los 12 meses post tratamiento a un 76,5%. A los 18 meses el porcentaje de control local fue del 68,6% y a los 24 meses, es decir, al final del seguimiento del 65%, como se recoge en la **Figura 4**.

Este resultado es inferior al 90% del control local referido en las guías de práctica clínica de las principales organizaciones de referencia como la ASTRO (17), entre otras. No obstante, los pacientes incluidos en este estudio, antes de la instauración de la SBRT habrían sido tratados con radioterapia convencional, que ofrece un 35% de control local. De este modo, la SBRT ha conseguido casi duplicar el control local de la enfermedad respecto a la técnica previa.

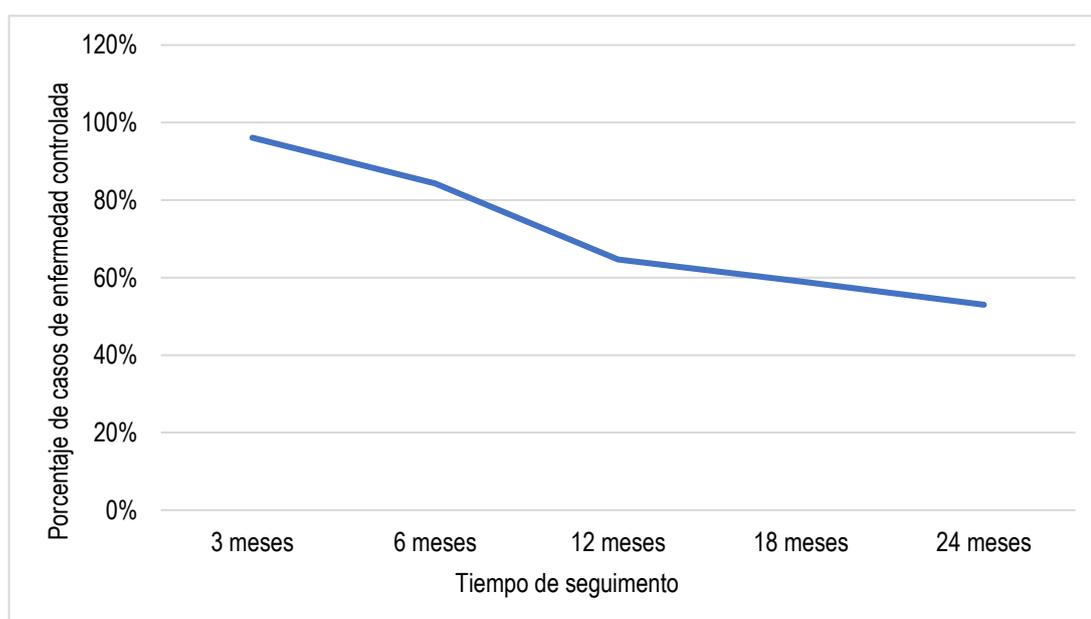


Figura 3. Evolución del control de la enfermedad a lo largo de 24 meses.

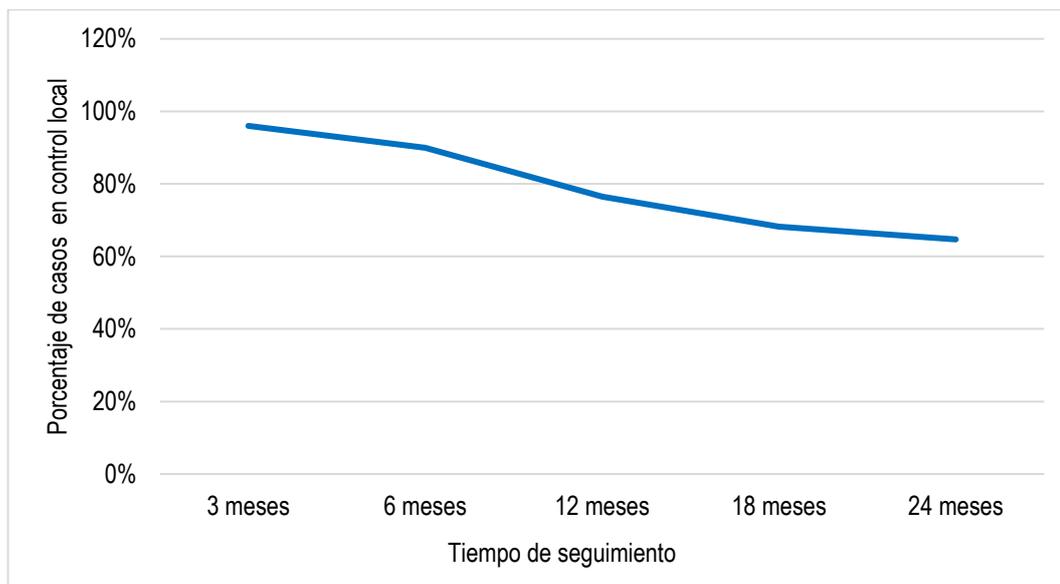


Figura 4. Evolución del control local de la enfermedad lo largo de 24 meses

En lo referente a la progresión de la enfermedad, al final del periodo de seguimiento de los 51 tumores tratados, se observó progresión en 15 de ellos. Esto implica que a los 24 meses de seguimiento el 29,4% de los tumores había progresado. De los 15 tumores que presentaron progresión el 37,5% lo hizo a nivel local, el 43,8% a distancia y el 18,8% restante a nivel ganglionar. Tal y como era de esperar el fallo a nivel de ganglios linfáticos fue notablemente inferior. En esta línea, la SBRT está siendo estudiada también como técnica para el control del fallo a nivel ganglionar, en estos pacientes ya tratados (42).

De hecho, las líneas de investigación más actuales en torno a la SBRT están enfocadas en la extensión del uso de esta técnica al control de las metástasis tanto a nivel ganglionar como a distancia. Actualmente están llevándose a cabo múltiples ensayos clínicos aleatorizados como el SABR-5, SABR COMET 10 y SABR COMET 3, centrados en la aplicación de la SBRT como tratamiento radical del estado oligometastásico en el cáncer de pulmón y otras neoplasias (43). La SBRT está siendo también objeto de investigación como tratamiento adyuvante a la inmunoterapia con premolizumab en el estado oligometastásico en el CPCNP con una emergente evidencia del efecto sinérgico de ambas, posiblemente debido al efecto abscopal ejercido por la SBRT (43).

5.3. TOXICIDAD RADIOLÓGICA Y CLÍNICA

Este estudio ha evaluado la toxicidad radiológica pulmonar aguda, es decir, aquella que aparece en los primeros seis meses postratamiento, también llamada neumonitis transitoria por radiación, y la tardía o fibrosis crónica por radiación, que aparece más allá de este periodo (31).

En el 66,7% de los casos se encontró toxicidad radiológica aguda. Como se ha observado en otros artículos publicados (31), el patrón de consolidación es el más frecuentemente hallado, estando presente en el 49% de los casos de este estudio. En un porcentaje mucho menor, 17,6% de los casos, se encontraron opacidades en vidrio deslustrado.

Del mismo modo un 66,7% de los tumores tratados presentaron toxicidad radiológica tardía, encontrándose fibrosis pulmonar en el 35% casos y consolidaciones con pérdida de volumen en el 40% de los casos estudiados. En la misma línea de otros artículos publicados (31), es más frecuente que aparezcan consolidaciones con pérdida de volumen que patrones de fibrosis.

Cabe destacar que a pesar de que los porcentajes de toxicidad radiológica aguda y crónica hayan sido los mismos, no es condición obligada que una lleve a la otra (31). De hecho, no es infrecuente que la toxicidad radiológica aguda desaparezca sin dejar secuelas, como sucede en 14% de los casos de este estudio. Así mismo, tampoco es necesario que la fibrosis crónica vaya precedida de una fase de neumonitis, como sucede en el 20% de los casos de toxicidad radiológica crónica encontrados. Esto apoya la condición dinámica que tienen los cambios radiológicos post SBRT, que junto con el hecho de que la fibrosis puede seguir aumentando a lo largo de los primeros dos años para después disminuir, dificulta en gran medida el seguimiento de estos pacientes y la distinción de estos cambios post radioterapia de la recurrencia tumoral (31).

La toxicidad clínica tan solo estuvo presente en un 21,6% de los casos. En esta línea, tan solo en el 9,8% de los casos tratados presentaron disnea, de grado 1, que no limitó las actividades de la vida diaria. En 11,7% de los casos, apareció dolor costal de grado 1 es decir, dolor leve que no limitaba las actividades de la vida diaria. En un paciente apareció tos de grado 1, es decir no requirió tratamiento.

Una de las ventajas que mayor interés suscita en torno a la SBRT es el mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes. Como factor importante dentro de la calidad de vida está la preservación de la función pulmonar, especialmente en estos pacientes que, por su condición de no operables, en un alto porcentaje de los casos ya la tengan disminuida. Si bien en este estudio no se ha evaluado la función pulmonar, el síntoma que más se relaciona con una disminución de esta es la disnea, y los resultados obtenidos para esta variable, demuestran que un mínimo porcentaje de los pacientes (9,8%) refirió esta clínica.

Tal y como puede observarse en la **Figura 5**, el porcentaje de casos en los que se refirió toxicidad clínica no se correlaciona con el de los casos de toxicidad radiológica encontrada en los TAC de seguimiento, en forma de consolidaciones, pérdida de volumen y fibrosis. De hecho, tan solo un tercio de los casos en los que se encontró toxicidad radiológica (aguda o crónica), presento manifestaciones clínicas de la misma. Este fenómeno, ya conocido, demuestra que a pesar de que la SBRT implica una clara toxicidad sobre el parénquima pulmonar, la alta conformación de los haces de esta técnica hace que el daño se limite a la región peritumoral. Se ha postulado también que estos daños del tejido conectivo adyacente puedan provocar una disminución de la vascularización del tumor, que se sumaría al daño directo producido por la radiación a la hora de proporcionar control local (22).

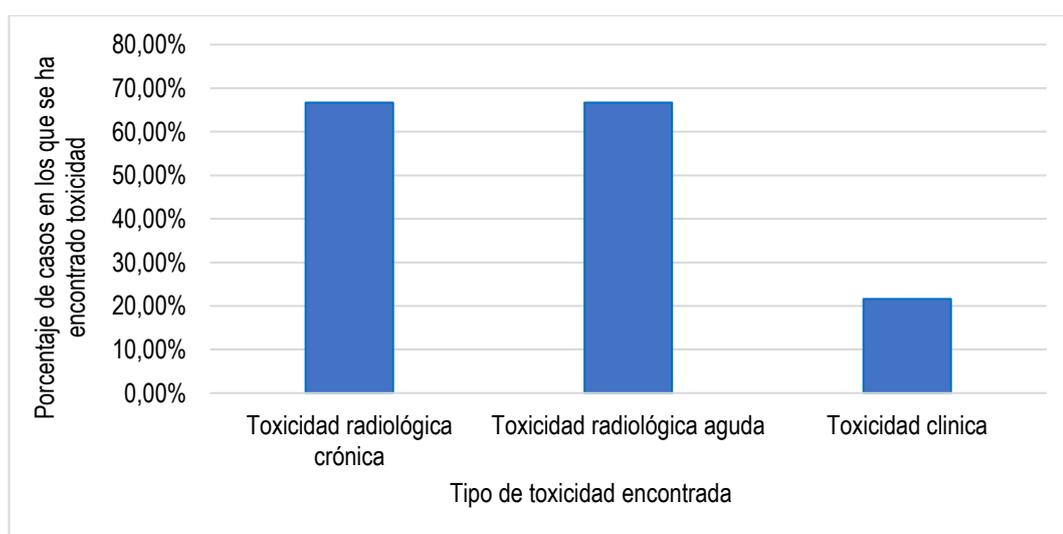


Figura 5. Porcentajes de toxicidad radiológica (aguda y crónica) y toxicidad clínica. La toxicidad clínica encontrada es muy inferior a la toxicidad radiológica presente.

En este estudio se han correlacionado los distintos esquemas de fraccionamiento empleados con la toxicidad radiológica tanto aguda como crónica encontrada, sin haberse hallado diferencias estadísticamente significativas. No obstante, esto puede deberse a que el tamaño muestral analizado (n=51) ha sido pequeño.

5.4 SUPERVIVENCIA GLOBAL

En este estudio la mediana de seguimiento fue de 26 meses, con un rango de 0 a 37 meses. Uno de los pacientes falleció por la enfermedad sin llegar al primer mes de seguimiento.

De los 51 casos de CPCNP que se trataron a lo largo de 2018, a los 26 meses, 19 habían fallecido lo que supone un 37% del total. No obstante, se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos en este estudio fueron considerados no operables debido a sus comorbilidades o a su fragilidad, lo que supondría un riesgo añadido de fallecimiento por una causa distinta a la enfermedad estudiada. De este modo, al evaluar las causas de fallecimiento de los pacientes, se comprobó que, de los 19 fallecidos, 10 lo hicieron como consecuencia del cáncer, lo que supone un 19,6% del total.

Así, 26 meses después de recibir el tratamiento el 63% de los pacientes seguían vivos. Si se desestiman los fallecidos por causa diferente al tumor, esta cifra asciende al 80,4%.

Los excelentes resultados obtenidos, tanto a nivel de control local como de supervivencia global, con la aplicación de la técnica SBRT en el tratamiento del CPCNP en estadios iniciales, en pacientes no operables, han hecho que se plantee la posibilidad de que este tratamiento pueda ser igual o incluso superior a la terapia quirúrgica en pacientes operables con CPCNP en estadios iniciales.

Frente a la cirugía, la SBRT es una técnica no invasiva que evita las complicaciones propias del acto quirúrgico, con una mortalidad inferior a este en los primeros 90 días. Permite además el tratamiento de nódulos pulmonares sincrónicos, como se ha visto en este estudio, en los que la resección sería muy extensa. La principal desventaja sería la incapacidad de proveer una estadificación anatomopatológica de los ganglios linfáticos (25).

En esta línea, en 2015 se llevaron a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados, STARS y ROSEL, comparando ambas técnicas. No obstante, debido al bajo reclutamiento que obtuvieron fueron cancelados prematuramente. Chang et al. interpretaron los datos obtenidos en estos ensayos y concluyeron que en el grupo de SBRT la supervivencia global fue de un 95% en comparación con el 79% obtenido en el grupo quirúrgico, con una $p = 0.03$ (19, 23, 25). Aunque estos datos deben ser interpretados con cautela, debido al tamaño muestral escaso de los ensayos analizados, han favorecido la apertura de esta nueva línea de investigación.

Actualmente, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos aleatorizados comparando las dos modalidades terapéuticas en pacientes operables con CPCNP en estadios iniciales, como son, SABRTooTH en Reino Unido, POSTLIV en China, el VALOR y STABLEMATES en Estados Unidos (20). Se espera que los resultados que se obtengan de estos puedan dar respuesta a esta pregunta.

6. CONCLUSIONES

La SBRT se postula como tratamiento estándar del CPCNP en estadios iniciales en pacientes no operables o que rechazan la cirugía. Se espera que su uso se incremente a lo largo de los próximos años con la implementación de las técnicas de cribado de cáncer de pulmón.

En este estudio se ha comprobado como la SBRT presenta un buen control local de la enfermedad, superior a la radioterapia convencional, que constituía la alternativa terapéutica ofrecida a estos pacientes antes del desarrollo de esta nueva técnica. La supervivencia alcanzada en este estudio ha sido elevada, aunque es necesario un tamaño muestral y tiempo de seguimiento mayores para la obtención de conclusiones definitivas al respecto.

La SBRT es un tratamiento que genera una toxicidad clínica mínima a pesar de la toxicidad radiológica que aparece en la mayoría de los pacientes. Además, es una terapia que no requiere ingreso hospitalario, ni anestesia, ni cuidados intensivos. Es también cómoda para el paciente ya que este solo debe acudir al centro hospitalario entre 3 y 8 días, a una sesión de 2-3 minutos de duración, lo que acorta del tratamiento con respecto a la radioterapia convencional.

Los resultados obtenidos en este estudio apoyan el hecho de que la SBRT pueda considerarse un tratamiento oncológico radical capaz de asegurar el mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Today [Internet]. World Health Organization. 2020 [citado 22 diciembre 2020]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi%20bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populati%20ons=&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_gr%20oup=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cance%20r=1&include_nmssc=1&include_nmssc_o%20ther=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%20%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%252D%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-group-0-4
2. Cancer Tomorrow [Internet]. World Health Organization. 2020 [citado 22 diciembre 2020]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=15&single_unit=100000
3. Las cifras del cáncer en España 2020 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica; 2020 [citado 22 diciembre 2020]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
4. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Cáncer en la comunidad autónoma de Euskadi 2001-2017. 2019.
5. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–1640.
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29 (Suppl 4): 192-237.

7. Organización Mundial de la Salud. Manual de la OMS sobre el radón en interiores. Una perspectiva de Salud Pública. 2015.
8. EPA's Assessment of Risks from Radon in Homes [Internet]. United States Environmental Protection Agency. 2003 [citado 19 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.epa.gov/radon/health-risk-radon#beir>
9. Ministerio de Sanidad. Acción frente al radón. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.
10. Chi A, Fang W, Sun Y, Wen S. Comparison of Long-term Survival of Patients With Early- Stage Non-Small Cell Lung Cancer After Surgery vs Stereotactic Body Radiotherapy. *JAMA Network Open*. 2019;2(11).
11. Beaty B, Weiner A. Alternatives to Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Stereotactic Radiotherapy. *Clin Chest Med*. 2020 Jun;41(2):185-195.
12. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
13. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 Jan;151(1):193-203.
14. Oikonomou A, Khalvati F, Tyrrell PN, Haider MA, Tarique U, Jimenez-Juan L, et al. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Sci Rep*. 2018 Mar 5;8(1):4003.
15. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer [Internet]. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
16. Shinde A, Li R, Kim J, Salgia R, Hurria A, Amini A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin Oncol*. 2018;45(4):210–219.

17. Videtic G, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Sep;7(5):295-301.
18. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 1;36(7):710-719.
19. Sánchez de Cos Escuín J, Utrabo Delgado I, Cabrera Rodríguez J, Gómez Parra B. Carcinoma broncogénico: quimioterapia, radioterapia y tratamiento multimodal. Tratamiento sintomático. En: *Manual SEPAR de neumología y cirugía torácica*. SEPAR; 2018.
20. Citrin DE. Recent Developments in Radiotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Sep;377(11):1065-1075.
21. Mirimanoff R. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR): an alternative to surgery in stage I-II non-small-cell cancer of the lung?. *Chin Clin Oncol*. 2015 Dic;4(4):42.
22. Timmerman R, Herman J, Cho Chinsoo. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 10;32(26):2847-54.
23. Sebastian NT, Xu-Welliver M, Williams TM. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): y insights and advances. *J Thorac Dis*. 2018 Aug;10(Suppl 21):S2451-S2464.
24. Beaton L, Bandula S, Gaze MN, Sharma RA. How rapid advances in imaging are defining the future of precision radiation oncology. *Br J Cancer*. 2019 Apr;120(8):779-790.
25. Ying Chua GW, Min Chua KL. Which patients benefit most from stereotactic body radiotherapy or surgery in medically operable non-small cell lung cancer? An in-depth look at patient characteristics on both sides of the debate. *Thorac Cancer*. 2019 Oct;10(10):1857-1867.

26. Oikonomou A, Khalvati F, Tyrrell PN, Haider MA, Tarique U, Jimenez-Juan L, et al. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Sci Rep*. 2018 Mar 5;8(1):4003.
27. Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 2016 Sep 6;11(1):115.
28. Brown S, Banfill K, Aznar MC, Whitehurst P, Finn CF. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Br J Radiol*. 2019 Dec;92(1104):20190524.
29. Servicio de Oncología Radioterápica y Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Basurto. Protocolo de SBRT en pulmón. 2018.
30. Fernández Letón P, Baños Capilla C, Bea Gilabert J, Delgado Rodríguez J, De Blas Piñol R, Martínez Ortega J, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT). *Rev Fis Med*. 2017; ;18(2):77-142.
31. Chassagnon G, Martini K, Giraud P, Revel M-P. Radiological assessment after stereotactic body radiation of lung tumours. *Cancer Radiother*. 2020 Ag;24(5):379-387.
32. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0. 2017.
33. McDonald F, De Waele M, Hendriks L, Faivre-Finn C, Dingemans A, Van Schil P. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2017 En; 49(1):1600764.
34. Nagar H, Formenti SC. Cancer and COVID-19 - potentially deleterious effects of delaying radiotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun;17(6):332-334.
35. Senan S. SBRT Versus Surgery in the COVID-19 Era: What Has Changed and What Hasn't? [Internet]. IASLC. 2020 [citado 10 enero 2021]. Disponible en: <https://www.iaslc.org/iaslc-news/ilcn/sbrr-versus-surgery-covid-19-era-what-has-changed-and-what-hasnt>

36. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, Bezjak A, Bradley J, Daly ME, DeRuysscher D, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radioth Oncol.* 2020 May;146:223-229.
37. Gutiérrez Lara G, Lea Pereira M, Dones Carvajal J, García Torrecillas M, Gil Ortega M. Neoplasia primaria múltiple pulmonar. *Med Integral* . 2002;40(7):305-9.
38. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009;45:228-247.
39. Nicosia L, Reverberi C, Agolli L, Marinelli L, De Sanctis V, Valeriani M, et al. Long term results of single high dose Stereotactic Body Radiotherapy in the treatment of primary lung tumors. *Sci Rep.* 2019 Oct 29;9(1):15498.
40. W Ng SS, Ning MS, Lee P, McMahon RA, Siva S, Chuong MD, et al. Single-Fraction Stereotactic Body Radiation Therapy: A Paradigm During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Beyond?. *Adv Radiat Oncol.* 2020 Jun 24;5(4):761-773.
41. Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. What do radiation oncologists require for future advancements in lung SBRT?. *Phys Med.* 2017 Dec; 44:150-156.
42. Ward M, Oh S, Pham Y, Woody N, Marwaha G, Videtic G. Isolated Nodal Failure after Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer: The Role for Salvage Mediastinal Radiotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2016 Sep;9: 1558-1564.
43. Tsao M, In 't Ven L, Cheung P, Poon I, Ung Y, Louie A. Stereotactic Body Radiation Therapy for Extracranial Oligometastatic Nonesmall-cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin. Lung Cancer.* 2019;21(2): 95-105.