

3. Prácticas en SPSS. Radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT) en el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNPC) estadio precoz y oligometástasis pulmonares

INTERNSHIP AT SPSS. EXTRACRANEAL STEREOTACTIC RADIOTHERAPY (SBRT) IN THE MANAGEMENT OF LUNG CANCER OF NON-SMALL CELLS (NSCLC) EARLY STAGE AND PULMONARY OLIGOMETOSTASIS

Rocío Martínez Gutiérrez

Especialista en Oncología Radioterápica en el Hospital
Universitario Central de Asturias.

RESUMEN

La radioterapia estereotáctica del cuerpo (SBRT) pulmonar representa un gran avance en el manejo del cáncer de pulmón no de células pequeñas en estadio temprano (CPNPC). La eficacia de los sistemas de control y de supervivencia, la toxicidad aguda y la calidad de vida.

En el subgrupo de pacientes frágiles, con comorbilidades, edad avanzada, médicamente inelegible para tratamiento quirúrgico radical, así como aquellos que rechazan la resección quirúrgica, La TCGBS pulmonar es una estrategia terapéutica potencialmente curativa y menos invasiva asociada con una menor morbilidad perioperatoria, aunque el esquema de fraccionamiento debe adaptarse en cada caso.

Sin embargo, debido al perfil de este subgrupo de pacientes frágiles, con enfermedad pulmonar generalmente grave y/o comorbilidades asociadas, y a las altas dosis de irradiación administradas, es necesario evaluar el perfil de tolerancia y toxicidad pulmonar derivado de este tratamiento.

Palabras clave: SBRT, pulmonar, CPNPC, toxicidad, fraccionamiento.

ABSTRACT

Lung Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) represents a great advance in the management of early-stage non-small

cell lung cancer (NSCLC) and lung oligometastases with respect to conventional 3D radiotherapy, in terms of local control, overall survival, acute-late toxicity and quality of life

In the subgroup of frail patients, with comorbidities, advanced age, medically ineligible for radical surgical treatment, as well as those who reject surgical resection, lung SBRT is a potentially curative and less invasive therapeutic strategy associated with lower perioperative morbidity, although the fractionation scheme has to be adapted in each case.

However, due to the profile of this subgroup of frail patients, with usually severe lung disease or/and associated comorbidities, and the high doses of irradiation administered, it is necessary to evaluate the pulmonary tolerance and toxicity profile derived from this treatment.

Keywords: SBRT, pulmonary, NSCLC, toxicity, fractionation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer representa una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad actual, con una incidencia a nivel mundial de 18.094.716 casos en el año 2020. Se estima un incremento en la incidencia de esta enfermedad en casi un 50% en los próximos 20 años (Fig. 1). (1)

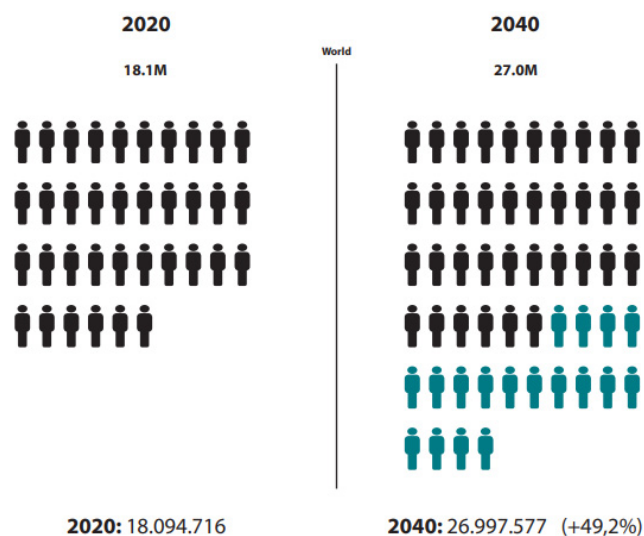


Figura 1. Comparación de incidencia de cáncer en 2020 y 2040 (1).

El cáncer de pulmón (CP) constituye una enfermedad oncológica **bastante común, la tercera en incidencia a nivel mundial**. Representa el 12.2% de nuevos casos en los EEUU, con una incidencia estimada en 2023 de 238.340 de nuevos casos. (Fig. 2). (1-4)

Sin embargo, la prevalencia a 5 años del CP es baja, aprox. un 5.9% sobre el total, lo que indica la alta mortalidad que tiene esta enfermedad. Supone la enfermedad oncológica que más muertes ocasiona a nivel mundial, con una mortalidad estimada en 2023 de 127.070 casos (3, 4). Según

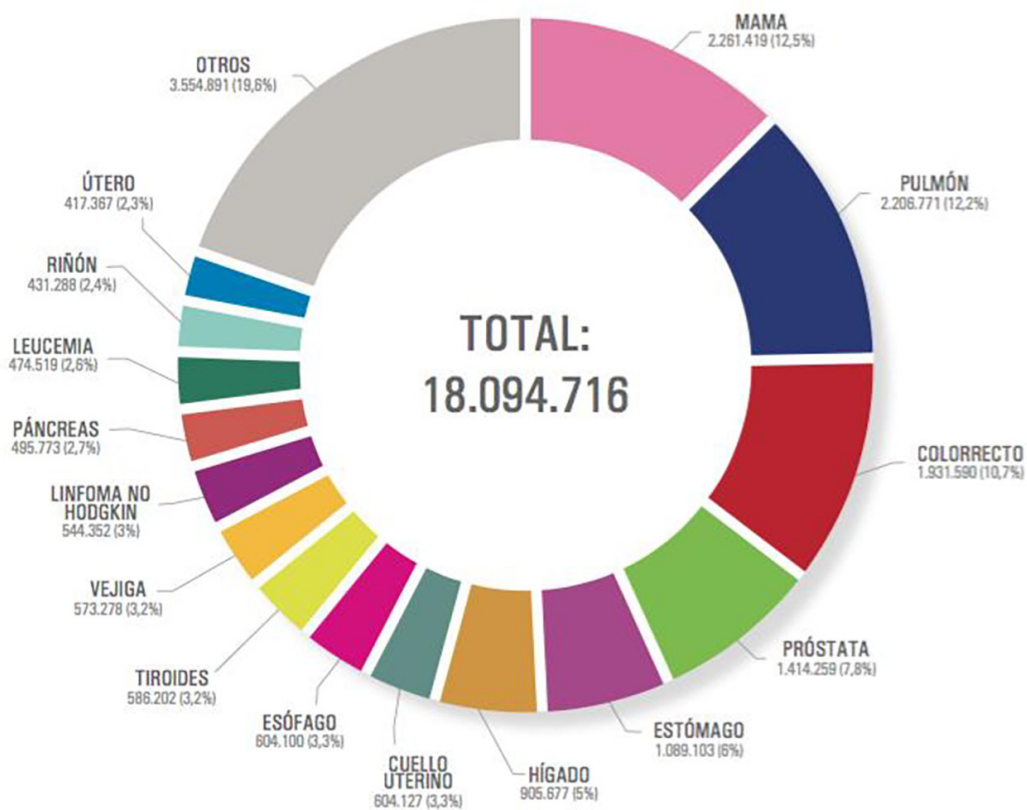
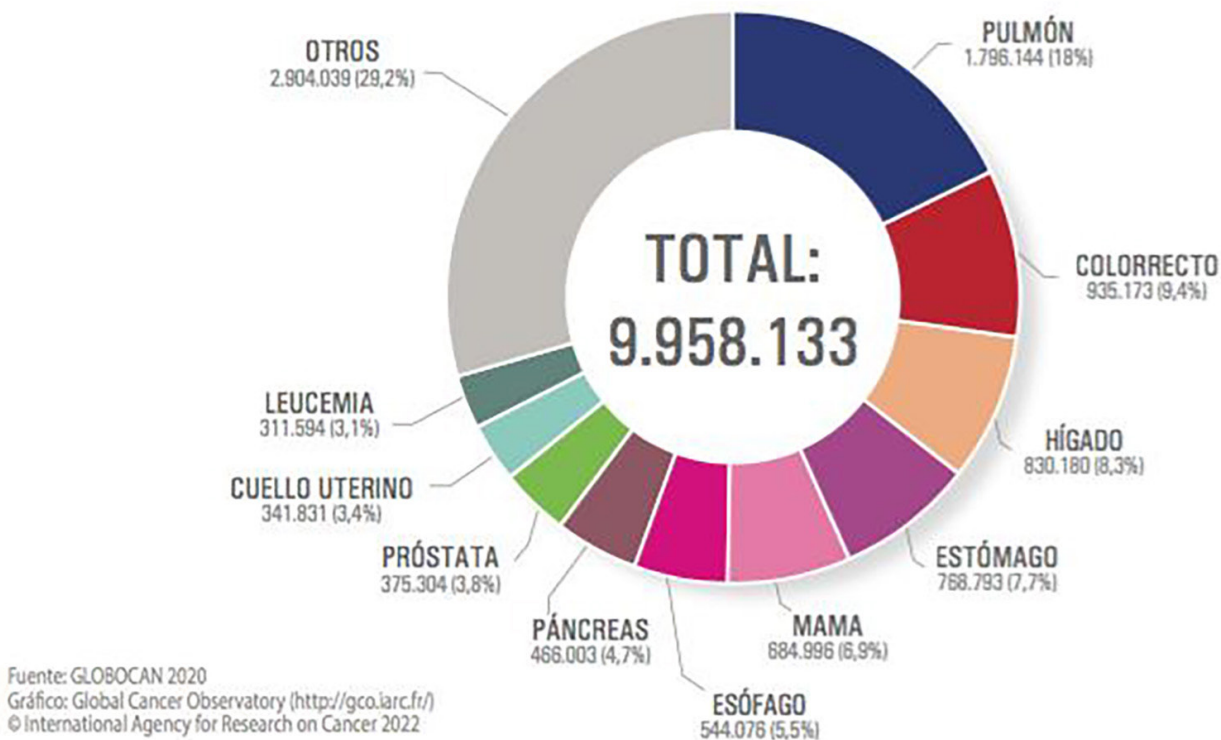


Figura 2. Incidencia mundial de cáncer estimada para el 2020 en ambos sexos (tumores cutáneos no melanoma no incluidos). Fuente GLOBOCAN 2020 (4).



Fuente: GLOBOCAN 2020
 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2022

Figura 3. Mortalidad mundial de cáncer estimada para el 2022 en ambos sexos (tumores cutáneos no melanoma no incluidos). Fuente GLOBOCAN 2020 (4).

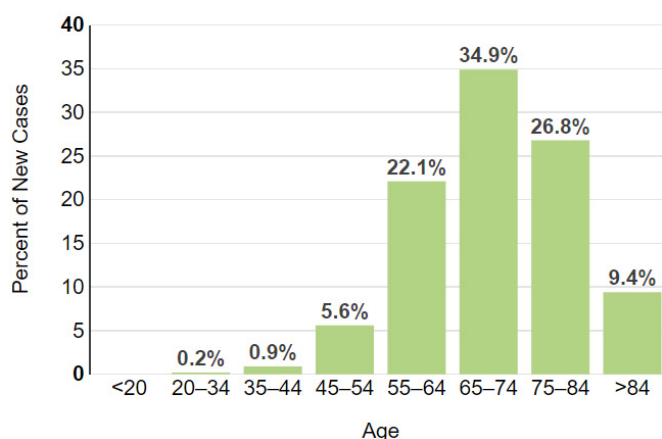


Figura 4. Franja de edad de CP al diagnóstico (3).

los datos publicados en 2022 por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), supone en torno al 18% de las muertes por cáncer (Fig. 3). (1, 2)

Se trata de una neoplasia más común en varones, en la que el hábito tabáquico supone la causa principal. **La franja de edad más frecuente al diagnóstico es entre 65 y 74 años,**

dato de gran relevancia ya que **más de la mitad** de los pacientes diagnosticados de CP tienen más de 70 años en el momento del diagnóstico. (Fig. 4) (3)

Uno de cada tres pacientes, aproximadamente el 40% de los pacientes, van a debutar con una enfermedad localmente avanzada e irreseccable al diagnóstico. Aproximadamente el 50% de los CPNCP se diagnostican en un estadio de la enfermedad diseminado siendo los lugares más comunes de diseminación hematógena, el sistema nervioso central, el hueso, el hígado y la glándula suprarrenal. (3)

FACTORES DE RIESGO

El principal agente etiológico en el CP es el humo del tabaco. Aproximadamente el 85% al 90% de los casos son causados por tabaquismo voluntario o involuntario. El hábito tabáquico constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de CP. El tabaquismo persistente está asociado con segundos cánceres primarios, complicaciones del tratamiento, interacciones de medicamentos, otras afecciones médicas relacionadas con el tabaco, dis-

Tabla 1. Clasificación de tumores de pulmón. OMS, 2015 (0) = benignos; (1) = sin especificar, conducta incierta o borderline (7).

<p>TUMORES EPITELIALES</p> <p>Adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • lepidico • acinar • papilar • micropapilar • sólido • mucinoso invasor • mixto (mucinoso y no mucinoso) • coloide • fetal • entérico • mínimamente invasor <ul style="list-style-type: none"> • no mucinoso • mucinoso <p><u>Lesiones pre invasoras</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperplasia adenomatosa atípica (0) • adenocarcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> • no mucinoso • mucinoso <p>Carcinoma escamoso</p> <ul style="list-style-type: none"> • queratinizante • no queratinizante • Basaloide <p><u>Lesión pre invasora</u></p> <p>Carcinoma escamoso in situ</p> <p>Tumores neuroendocrinos</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma de pequeñas células combinado • carcinomas de grandes células neuroendocrino • tumores carcinoides <ul style="list-style-type: none"> • típico • atípico <p><u>Lesión pre invasora</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperplasia difusa de células neuro-endocrinas pulmonar idiopática (0) <p>Carcinoma de grandes células</p> <p>Carcinoma adenoescamoso</p> <p>Carcinoma pleomórfico</p> <p>Carcinoma de células fusiformes</p> <p>Carcinoma de células gigantes</p> <p>Carcinosarcoma</p> <p>Blastoma pulmonar</p> <p>Otros y carcinomas inclasificados</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma linfoceloma-like • carcinoma NUT <p>Tumores tipo glándulas salivales</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma mucoepidermoide • carcinoma adenoide quístico • carcinoma epitelial- mioepitelial • adenoma pleomórfico (0) 	<p>Papilomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • de células escamosas (0) • exofítico <ul style="list-style-type: none"> • invertido • glandular (0) • mixto: escamoso y glandular (0) <p>Adenomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • neumocitoma esclerosante (0) • adenoma alveolar (0) • adenoma papilar (0) • cistadenoma mucinoso (0) • adenoma de glándulas mucosas (0) <p>TUMORES MESENQUIMÁTICOS</p> <p>Hamartoma pulmonar (0)</p> <p>Condroma (0)</p> <p>Tumores PECornatosos</p> <ul style="list-style-type: none"> • linfangioleiomiomatosis (1) • PEComa benigno (0) • tumor de células claras • PEComa maligno <p>Tumor miofibroblástico peribronquial congénito (1)</p> <p>Linfangiomas pulmonar difusa</p> <p>Tumor miofibroblástico inflamatorio (1)</p> <p>Hemangiomas endoteliales</p> <p>Blastoma pleuropulmonar</p> <p>Sarcoma sinovial</p> <p>Sarcoma intimal de la arteria pulmonar</p> <p>Sarcoma mixoide pulmonar con translocación EWSR1- CREB1</p> <p>Tumores mioepiteliales</p> <ul style="list-style-type: none"> • mioepitelioma (0) • carcinoma mioepitelial <p>TUMORES LINFOHISTIOCÍTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma extranodal de la zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa (Linfoma MALT) • linfoma difuso de grandes células B • granulomatosis linfomatoide (1) • linfoma intravascular de grandes células B • histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (1) • Enfermedad de Erdheim Chester (1) <p>TUMORES DE ORIGEN ECTÓPICO</p> <ul style="list-style-type: none"> • tumores de células germinales • teratoma maduro (0) • teratoma inmaduro (1) • timoma intrapulmonar • melanoma • meningioma, sin especificar (0) <p>TUMORES METASTÁSICOS</p>
---	--

minución de la calidad de vida y reducción de la supervivencia. Tanto el tabaquismo activo como la exposición al humo del tabaco, pueden causar CP. La evidencia muestra un aumento del 20% al 30 % en el riesgo de CP debido a la exposición al humo de tabaco en personas que viven con un fumador. (5, 6)

La carcinogénesis pulmonar se produce por acumulación de una serie de alteraciones genéticas, las más comunes son mutaciones del p53 y delaciones en los cromosomas 3p, 5q, 9p, 11p y 117p, siendo dichas alteraciones más frecuentes en fumadores.

Los pacientes con historia de CP tienen mayor riesgo de un segundo CP (1-2%/año), siendo dicha probabilidad superior en aquellos que continúan fumando.

Aunque fumar cigarrillos es la principal causa, cualquier persona puede desarrollar cáncer de pulmón. (7)

También se han relacionado con el desarrollo de CP agentes industriales como el asbesto, alquitrán de hulla, níquel, cromo, arsénico, escape de diésel, radón, y materiales radiactivos. (5-7)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La clasificación vigente de tipos histológicos de tumores es la publicada por la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* en el año 2015 (Tabla 1). (7, 8)

Se pueden distinguir dos grandes grupos en función de las características histológicas de las células que conforman el CP. Estos dos grupos son el cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) o microcítico y el cáncer de pulmón de célula no pequeña o no microcítico (CPNCP). (7, 8)

El CPCP representa entre el 10% y 15% del CP, siendo, por las características de sus células, un tumor generalmente con una alta capacidad de crecimiento y propagación, más agresivo y con un estadio al diagnóstico más avanzado. Morfológicamente son células con escaso citoplasma y un núcleo poco aparente. (9)

El CPNCP representa en torno al 80-85% del CP. Destacan tres grandes subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes de carácter indiferenciado. (8)

El *adenocarcinoma* (38%), es el más común entre las personas fumadoras y/o con antecedentes de hábito tabáquico, no obstante, también es el más común en personas no fumadoras. Su localización más habitual suele ser en la periferia del pulmón, así como en la pleura. Este tipo de cáncer se caracteriza por la proliferación de las células epiteliales secretoras. La clasificación de los adenocarcinomas se puede dividir en 5 tipos según el proyecto europeo de "Eurocitology"⁶. Estas variantes, según sus características histológicas pueden ser acinares, papilares, carcinoma bronquioloalveolar, adenocarcinoma sólido con mucina y adenocarcinoma mixto. Para poder diferen-

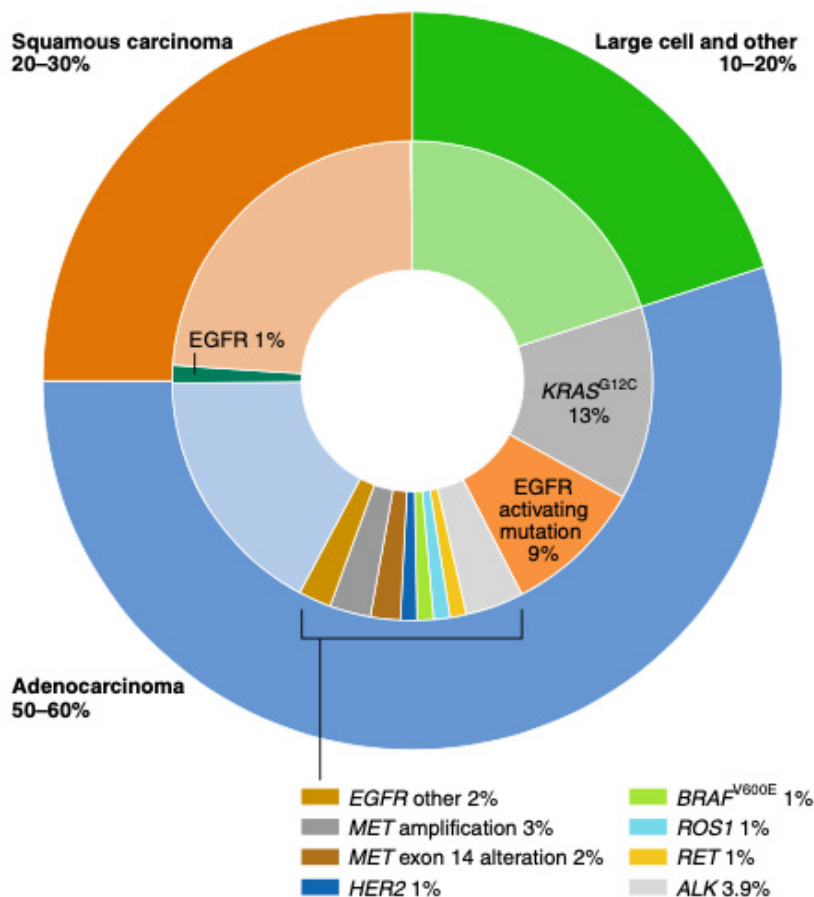


Figura 5. Clasificación patológica de la OMS-IASLC (10).

ciarlos entre sí es necesario un análisis citológico exhaustivo y una serie de pruebas complementarias como la inmunohistoquímica (IHC). El subtipo adenocarcinoma lepidico, procede de los neumocitos tipo II y tiene una historia natural más larga (antiguo bronquioalveolar).

El *carcinoma de células escamosas* (13%), se desarrolla a partir de la proliferación de las células que recubren las vías respiratorias, barrera entre el medio externo y el interior de nuestro organismo. Se localiza en tejidos como el de la tráquea y bronquios, distinguiéndose del adenocarcinoma, además de por sus características histológicas, por su localización más frecuente en la zona central del aparato respiratorio.

La clasificación 2015 de la OMS incorpora avances en el diagnóstico tumoral mediante la aplicación de técnicas de IHQ y moleculares para su tipificación. Se recomienda el uso de IHQ para lograr un subtipificación histológica más precisa, así como la realización de tests moleculares con el objetivo de identificar mutaciones de EGFR, rearrreglos de ALK y ROS1 y determinación de niveles de PDL1, que establecen la indicación de tratamientos dirigidos con fármacos de nueva generación. (8)

Respecto al **diagnóstico molecular**, se han identificado una serie de marcadores moleculares que, su detección, permite un tratamiento individualizado, siendo muy recomendable su análisis al diagnóstico de la enfermedad. Sociedades como la *Sociedad Europea de Oncología Médica* (ESMO), SEOM y el *College of Anatomopatólogos Estadounidense* (*College of American Pathologist*, CAP), recomiendan la determinación de las siguientes alteraciones moleculares: gen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (aproximadamente en el 10-12% de los CPNCP), reordenamientos de ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) y ROS1 (5-7% y 1-2% de los CPNCP respectivamente) y expresión de PDL1 (ligando 1 de muerte programada). Estos biomarcadores presentan un nivel de evidencia I, indicando que el biomarcador y el fármaco han sido validados en ensayo clínico. Los adenocarcinomas agrupan el 95% de las alteraciones genéticas. (Fig. 5) (Tabla 2) (10, 11)

En aquellos pacientes potencialmente candidatos a recibir un tratamiento específico con inhibidores de tirosinaquinasa (TKI) del gen EGFR, su selección requiere la determinación de mutaciones en los exones 18 a 21 del dominio tirosina quinasa del gen. En aquellos pacientes que desarrollan resistencia a TKI de EGFR, se recomienda evaluar la presencia de mutación T790M del exón 20 del mismo gen. (7)

En aquellos pacientes potencialmente candidatos a recibir terapéutica con inhibidores de la proteína de fusión de ALK, se recomienda la determinación del rearrreglo del gen ALK (gen de fusión o de la proteína de fusión ALK/ EML4 y ALK/otros genes asociados).

La presencia del gen de fusión ROS1 en aquellos pacientes candidatos a terapéuticas se establece usando inhibidores de dicho gen. Se puede investigar en forma secuencial en pacientes negativos para alteraciones de EGFR y ALK, o simultáneamente.

Hasta la actualidad, no disponemos de otros tratamientos dirigidos con dianas moleculares aprobados que precisen el análisis de alteraciones moleculares adicionales. El uso de paneles en sistemas NGS (Next Generation Sequencing), permite analizar diferentes grupos de alteraciones moleculares de forma simultánea, en número variable según el panel utilizado. Los resultados nos proporcionan información acerca de cambios moleculares conocidos como dianas para terapias dirigidas con fármacos en uso, y de otras alteraciones moleculares adicionales. El informe debe incluir los resultados con claridad, así como su utilidad terapéutica. (7, 11)

Disponemos de evidencia científica que avala la determinación de alteraciones moleculares en sangre periférica y otros líquidos corporales, conocido como biopsia líquida, por su potencial utilidad clínica en la detección de sensibilidad a tratamientos dirigidos a una diana terapéutica. Hasta el momento actual, la única técnica validada en la práctica clínica es la determinación de mutaciones de resistencia del gen de EGFR (T790M) en pacientes que progresan tras recibir tratamiento con TKI de dicho gen, cuando no se dispone de acceso a una nueva muestra de tejido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un 5-10 % de los casos, el paciente se encuentra asintomático siendo diagnosticado de CP de forma incidental en una radiografía de tórax. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, va a producir síntomas y signos que podemos agruparlos en manifestaciones locales producidas por el crecimiento del propio tumor, síntomas derivados de la extensión de la enfermedad a distancia, manifestaciones extratorácicas no metastásicas o síndromes paraneoplásicos. (6, 12)

Tabla 2. Marcadores biológicos. Fuente: elaboración propia.

EGFR (17%)	ALK (5%)	ROS-1 (1-2%)	BRAFV60E MET RET KRAS	PD-L1
Adenoca.	Adenoca.	Adenoca.	Adenoca.	CPNCP
Escamosos, no fumadores	Escamosos, no fumadores, jóvenes			
Inhibidor TKI	Inhibidor TKI	Inhibidor TKI		
Osimertinib Erlotinib Gefitinib Afatinib	Crizotinib Alectinib Ceritinib	Crizotinib	Vemurafenib Crizotinib Cabozantinib Sotorasib	Durvalumab Pembrolizumab

La tos es el síntoma local más frecuente asociado al CP, apareciendo en el 75% de los pacientes. Es más frecuente en tumores de localización central y es severa en el 40% de los casos. Otras manifestaciones locales son la **hemoptisis**, sucede como síntoma aislado en el 5% de los pacientes aunque hasta en el 50% la van a presentar en el curso de la enfermedad; **disnea y el dolor torácico** son también síntomas frecuentes, la disnea habitualmente es un síntoma tardío, ocasionado por la obstrucción fija de la vía aérea, atelectasia, afectación mediastínica u otras causas como derrame pleural o linfangitis carcinomatosa, pudiendo conllevar sibilancias en caso de que el tumor obstruya parcialmente un bronquio central; el dolor torácico suele indicar afectación de la pleura parietal o de estructuras osteomusculares, aparece como síntoma de debut de la enfermedad en el 15 %, aunque hasta la mitad de los pacientes lo referirán en el transcurso de la enfermedad. El dolor puede ser sordo y de localización retroesternal en los tumores centrales, o más localizado y/o de carácter pleurítico, en caso de que derrame pleural o de metástasis. (13, 14)

En el caso de tumores centrales, la invasión bronquial puede ocasionar tos persistente, sibilancias y hemoptisis; en caso de crecimiento endobronquial, el paciente puede presentar atelectasia, y complicaciones infecciosas como neumonía y/o absceso.

Sin embargo, en caso de tumores periféricos, es más frecuente el dolor torácico de características pleuríticas o radiculares bien por invasión o por derrame pleural. La progresiva pérdida de función pulmonar se asocia con disnea. Si el tumor invade la pared torácica puede producir dolor radicular y derrame pleural.

En tumores apicales puede presentarse el **síndrome de Pancoast o del sulcus superior**, que cursa con dolor de la articulación escápulo-humeral, parálisis de Horner o afectación del sistema nervioso simpático (enoftalmos, ptosis palpebral, miosis y pérdida ipsilateral de sudoración) y plexopatía braquial (invasión del plexo braquial bajo C8-D1, pared torácica y ganglio satélite). (6, 12-14)

Tumores localizados en el pulmón derecho o con invasión ganglionar de estructuras mediastínicas derechas, pueden causar el **Síndrome de vena cava superior (SVCS)**, por invasión vascular o compresión extrínseca por crecimiento del tumor o bien trombosis intraluminal. Es una complicación relativamente común, la gravedad de la sintomatología depende de la velocidad con que se instaure el cuadro y del desarrollo de circulación colateral. Ocasiona tos y disnea que empeoran con el decúbito, cefalea, edema en esclavina y dilataciones venosas de la pared torácica. Constituye la forma de presentación del cáncer de pulmón en el 1 % de los casos, pero hasta un 4 % de los pacientes pueden presentarlo en algún momento. El tipo histológico que más frecuentemente produce SVCS es el microcítico. El CP representa la causa de SVCS en el 65-90% de los casos y en el 85% se localiza en el lóbulo superior derecho.

La afectación del nervio recurrente laríngeo izquierdo secundario al crecimiento del tumor a nivel pulmonar izquierdo o bien de adenopatías localizadas en la ventana aortopulmonar, puede producir disfonía y disfagia a sólidos y líquidos. En caso de afectación del nervio frénico puede

aparecer hipo inicialmente y posteriormente disnea y parálisis del hemidiafragma. En tumores que comprimen el esófago pueden referir disfagia.

Es frecuente la existencia de síntomas sistémicos no específicos como pérdida de peso, astenia, anorexia y males estar general. Suceden en aproximadamente el 10-15% de los pacientes con CP constituyendo el llamado **síndrome general**. La pérdida de peso resulta valorable cuando es involuntaria, no atribuible a otra enfermedad y de suficiente magnitud (al menos 10% del peso habitual del paciente). (6, 12-14)

El paciente puede desarrollar clínica extratorácica no relacionada directamente con enfermedad metastásica. Son los llamados **síndromes paraneoplásicos**. Pueden desarrollarse, siendo dos de los más comunes la hipercalcemia tumoral en el caso de carcinomas de células escamosas y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) en cáncer de pulmón de células pequeñas. Otro síndrome paraneoplásico frecuente es la osteoartropatía pulmonar hipertrófica (produce dolor en los huesos y articulaciones, observándose acropaquias digitales). La fosfatasa alcalina suele estar elevada mientras que los niveles de enzimas hepáticas son normales.

La diseminación tumoral por vía linfática o hematógena es frecuente, pudiendo afectar al parénquima pulmonar homo o contralateral, a los ganglios linfáticos intra o extratorácicos, y casi a cualquier órgano. La afectación ganglionar sucede en el 70% de los pacientes. En cuanto a los lugares de diseminación extratorácicos, los órganos más frecuentes son, hígado (39 %), cerebro (30 %), suprarrenales (25 %), hueso (20 %) y riñón (18 %). (6, 12-14).

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Ante la sospecha de CP, se debe realizar una meticulosa **historia clínica y exploración física** con el objetivo de detectar síntomas o signos sugestivos de enfermedad, siendo importante identificar la presencia de síndrome constitucional, síntomas relacionados con enfermedad avanzada como el dolor óseo, la disfagia, síndrome de Horner, disfonía, síndrome de vena cava superior, indicadores de derrame pericárdico, adenopatías supraclaviculares y síntomas sugestivos de enfermedad a distancia como los síntomas neurológicos, la hepatomegalia. (6)

Resulta determinante valorar el **estado general del paciente**, sus **comorbilidades** así como su **capacidad funcional**, dada su importancia en la elección de la estrategia de tratamiento, y los riesgos/beneficios así como la tolerancia al tratamiento. (6)

Ante una lesión sospechosa de CP, es preciso siempre que sea posible, la obtención de **materiales citológico y/o histológico** para su análisis y confirmación de malignidad. (6, 12).

- La *citología de esputo*, indicada como primera exploración en caso de que el paciente rechace la realización de un estudio broncoscópico o una punción aspirado con aguja fina (PAAF), así como cuando el estado o comorbilidades del paciente indiquen un manejo conser-

vador. Es recomendable la obtención de tres muestras de la expectoración matinal. La citología de esputo es capaz de obtener un diagnóstico de malignidad en el 65%-75% de los casos, aunque esta cifra es inferior en caso de tumores periféricos.

- **Broncoscopia.** Estudio de gran utilidad en el diagnóstico y estadificación del CP. Permite la obtención de muestras de lesiones endobronquiales visibles, de lesiones periféricas bajo control fluoroscópico o bien de lesiones mediastínicas mediante PAAF transtraqueal o transbronquial.
- **PAAF transtorácica:** preferentemente en las lesiones periféricas cuando la broncoscopia no tenga fácil acceso. Se realiza la punción bajo control por Tomografía axial computarizada (TC) teniendo la seguridad de que la aguja está dentro de la lesión en el momento de realizar la aspiración. Entre sus complicaciones más frecuentes se encuentran el neumotórax (puede requerir drenaje en el 15% de los casos) y la hemorragia pulmonar autolimitada.
- **Biopsia transtorácica con aguja bajo control radiológico.** Ocasionalmente la citología obtiene exclusivamente material necrótico sin que se pueda llegar a un diagnóstico concluyente de neoplasia; en estos casos se puede realizar una biopsia con aguja (tru-cut) de la parte más externa de la tumoración.
- **Mediastinoscopia.** En caso de sospecha de CP no confirmado cito-histológicamente tras la realización de los estudios convencionales, se debe plantear la necesidad de realizar una exploración más invasiva exclusivamente diagnóstica, como la mediastinoscopia (muy útil en la evaluación de los niveles ganglionares mediastínicos 2, 4 y 7), la toracoscopia, la mediastinotomía anterior (para evaluar niveles ganglionares 5 y 6) y la toracotomía (siendo estas dos pruebas diagnósticas además terapéuticas), biopsia de afectación ganglionar a nivel del escaleno o supraclaviculares así como afectación a distancia.

Sin embargo, la falta de diagnóstico preterapéutico no debería retrasar el tratamiento en aquellos pacientes tributarios de tratamiento curativo. (6)

En cuanto al **estudio de extensión**, la secuencia diagnóstica apropiada es la realización de un estudio analítico completo que incluya *hemograma, bioquímica y marcadores tumorales*, así como una *gasometría arterial, pruebas respiratorias funcionales con espirometría y test de difusión pulmonar, electrocardiograma (ECG), y una radiografía de tórax.*

Posteriormente es necesario la realización de una **Tomografía axial computarizada (TC)** que incluya **tórax y abdomen superior**, y, si la localización es accesible, una **punción aspiración con aguja fina (PAAF) transparietal bajo control con TC y una fibrobroncoscopia.** (6)

También se aconseja la realización de una **Tomografía por emisión de positrones con imagen TC (PET-TC) y Resonancia nuclear magnética (RM) cerebral** en caso de tumores localmente avanzados candidatos a un abordaje oncológico radical. (6)

- La **Radiografía de tórax** habitualmente constituye la prueba diagnóstica de sospecha en la que se objetiva, de for-

ma incidental, información sobre la localización y tamaño tumoral, primera aproximación sobre la afectación mediastínica y existencia de derrame pleural. Sus principales ventajas con la sencillez de realización, bajo coste y fácil disponibilidad.

- La **Tomografía axial computarizada (TC) de tórax y abdomen superior** (para descartar afectación hepática y adrenal), es el estudio radiológico de elección en la evaluación, estadiaje y planificación terapéutica del CP, por tratarse de una técnica no invasiva muy eficaz en la evaluación del CP y de la enfermedad ganglionar mediastínica. Pese a ello, su poder es limitado en la discriminación entre procesos inflamatorios y neoplásicos. Además, su precisión es muy variable en la evaluación de la enfermedad ganglionar, con una sensibilidad de 51-95% y un valor predictivo negativo de 85-92%. Los ganglios mediastínicos con diámetro < 1 cm en su eje corto axial, son considerados con baja probabilidad de afectación metastásica; aquellos con un tamaño entre 1 y 2 cm se consideran con riesgo intermedio, cumpliendo el criterio de sospecha de afectación ganglionar, aunque un 8-15% de los pacientes sin afectación ganglionar en TC (ganglio < 1 cm), presentan un resultado positivo para malignidad en la biopsia. Aquellos ganglios ≥ 2 cm en paciente con CP, son altamente sospechosos de malignidad. Según la literatura, los ganglios ≥ 2 cm en TC están afectados por la enfermedad en un 90%, los de 1.5-2 cm están afectados en un 50% y si miden entre 1-1.5 cm, tienen enfermedad en un 15-30%.
- La **Tomografía por emisión de positrones (PET)**, es empleada en el diagnóstico de una lesión pulmonar sospechosa de malignidad, para determinar la extensión de la enfermedad, afectación ganglionar y en la planificación del tratamiento de radioterapia de estos tumores. Es capaz de diagnosticar metástasis a distancia no visibles en la TC o en la gammagrafía ósea en el 30% de los pacientes con CPNCP y puede ayudar en la decisión del tratamiento. Detecta lesiones > 5-8 mm y es estándar en el estudio de extensión del CPNCP. Se han observado resultados falsos negativos en el PET en aquellos tumores pequeños y en ocasiones, es imposible diferenciar entre tumor primario y adenopatía. Los falsos positivos son a menudo causados por la presencia de enfermedad inflamatoria (abscesos, granulomas, radioterapia..). El empleo del PET en la evaluación de la respuesta al tratamiento está en estudio y estandarización. El PET cuando se realiza en combinación con la TC (PET-TC), proporciona una información más precisa sobre la ubicación exacta de las lesiones y mayor precisión diagnóstica. El PET-TC integrado, ha demostrado una mejora en la sensibilidad y especificidad en el estadiaje, desde el 60% hasta más del 85%.
- **Mediastinoscopia:** mejor método para evaluar los ganglios paratraqueales superiores, medios y subcarinales. Su exactitud es del 80-90% y la probabilidad de falso negativo del 10-12%. Estación más explorada habitualmente es la subcarinal que suele ser de difícil acceso. Las regiones subaórticas y aortopulmonar son inaccesibles en la mediastinoscopia cervical estándar.

Tabla 3. Estadificación del CP. 8° Ed AJCC/UICC (15).

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤ 1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b $>1-2$	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c $>2-3$	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a <i>Cent, Yisc Pl</i>	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a $>3-4$	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b $>4-5$	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 $>5-7$	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Inv</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Satell</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Inv</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Ipsi Nod</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a <i>Contr Nod</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a <i>Pl Dissem</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b <i>Single</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c <i>Multi</i>	IVB	IVB	IVB	IVB

- *Video-toracoscopia asistida* ha mejorado la exactitud del diagnóstico y estadificación del CP, es muy útil ante la existencia de enfermedad pleural asociada o sospecha de diseminación mediastínica habiéndose convertido en un complemento de la mediastinoscopia cervical anterior y de la mediastinotomía para evaluar el mediastino posterior y las regiones paratraqueales posteriores, subácigos, hiliar y ventana aortopulmonar.
- *Otras pruebas*: esofagograma, RM se realizarán si el resto de exploraciones lo aconsejan.
- La *TC o Resonancia nuclear magnética (RM) cerebral*, es recomendable en el correcto estudio de CP de células pequeñas o en caso de no células pequeñas con enfermedad avanzada.

En el abordaje diagnóstico multidisciplinar del paciente, no debemos olvidar que las pruebas de función respiratorias, espirometría y difusión, son necesarias en la evaluación terapéutica de un paciente que precisa un tratamiento quirúrgico o radioterápico con intención radical. (6)

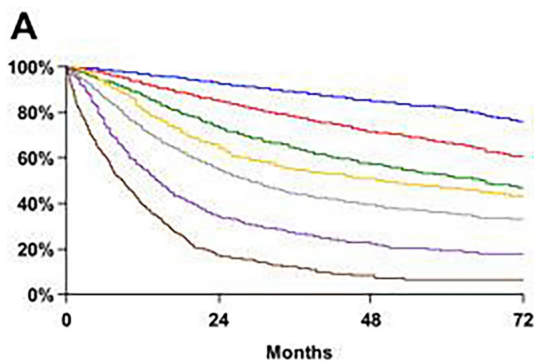
Es importante tener en cuenta que existen variables clínicas como son la edad, estado general, comorbilidades, esperanza de vida, así como las preferencias del propio paciente, que van a condicionar la actitud terapéutica, supeditando que se lleven a cabo o no, diferentes maniobras diagnósticas de estadificación. (6)

ESTADIFICACIÓN

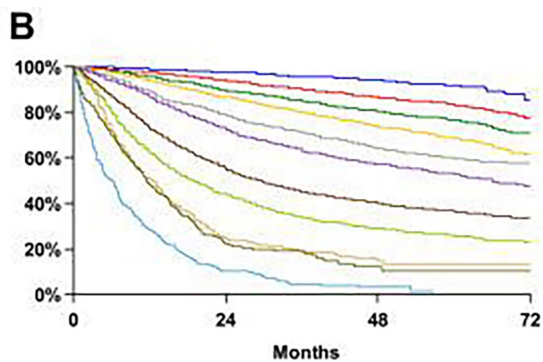
Para establecer la extensión de esta enfermedad, nos basamos en la información proporcionada por diferentes pruebas diagnósticas, en base a las cuales se establece una clasificación denominada TNM. Este **sistema de clasificación TNM**, se compone de tres variables representadas por tres letras:

- **T**, usada para establecer las características primarias del tumor.
- **N**, para establecer la extensión ganglionar local y/o regional.
- **M**, designación para la enfermedad a distancia o metastásica.

El empleo de esta clasificación TNM en el estadiaje del cáncer, fue establecido por la *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, en base al análisis de bases de datos con información de más de 100.000



7 th Ed.	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA	1119 / 6303	NR	93%	82%
IB	768 / 2492	NR	85%	66%
IIA	424 / 1008	66.0	74%	52%
IIB	382 / 824	49.0	64%	47%
IIIA	2139 / 3344	29.0	55%	36%
IIIB	2101 / 2624	14.1	34%	19%
IV	664 / 882	8.8	17%	6%



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Figura 6. Supervivencia global por estadio clínico según la 7ª Ed (A) y la 8ª Ed (B) (18).

Tabla 4. Clasificación TNM del CP 8ª Ed. (15) Fuente: Elaboración propia.

T – Tumor 1^{ario}
Tx Tumor no evaluado o tumor descubierto por células positivas en citología de esputo o lavado bronquial, pero sin evidencia en imágenes o en endoscopia.
T0 Sin evidencia de tumor primario
Tis Tumor in situ.
<p>T1 Tumor \leq 3 cm en su mayor dimensión, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (*)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1mi Adenocarcinoma mínimamente invasor • T1a Tumor \leq 1 cm en su mayor dimensión (*) • T1b Tumor $>$ 1 cm y \leq 2 cm en su mayor dimensión • T1c Tumor $>$ 2 cm y \leq 3 cm en su mayor dimensión <p>(*) También se considera T1a a un tumor de presentación muy infrecuente, con diseminación superficial a lo largo del bronquio, de cualquier tamaño con componente invasor limitado a la pared del bronquio, que puede extenderse al bronquio principal.</p>
<p>T2 Tumor $>$ de 3 cm \leq 5cm en su mayor dimensión</p> <p>T2a Tumor $>$ 3 cm \leq 4 cm (**)</p> <p>T2b Tumor $>$ 4 cm \leq 5 cm o con cualquiera de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor que invade bronquio principal a cualquier distancia de la carina pero sin comprometerla • Tumor que invade la pleura visceral (PL1-PL2) • Tumor asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva, que se extiende a la región hiliar que puede comprometer parte o todo el pulmón <p>(**) T2a si presenta alguna de estas características y no se puede determinar el tamaño.</p>
<p>T3 Tumor $>$ 5 cm \leq 7 cm en su mayor dimensión o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pleura parietal (PL3), pared torácica (incluyendo tumor del <i>sulcus</i>), nervio frénico, pleura o pericardio parietal o; nódulo(s) tumoral separado del tumor principal en el mismo lóbulo</p>
<p>T4 Tumor $>$ 7 cm en su mayor dimensión o; que invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina o; nódulo/s tumoral separado del tumor principal en diferente lóbulo ipsilateral</p>
N – Enfermedad ganglionar regional
Nx No pueden ser evaluados
N0 Confirmación microscópica de ausencia de enfermedad ganglionar regional
N1 Confirmación microscópica de metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales peribronquiales y/o hilares e intrapulmonares, incluidos ganglios linfáticos con invasión directa.
N2 Confirmación microscópica de metástasis en ganglios mediastinales y/o subcarinales ipsilaterales.
N3 Confirmación microscópica de metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales; hiliar contralateral; escaleno ipsi o contralateral; o supraclavicular.
M – Enfermedad metastásica a distancia
Mx No evaluable
M0 Ausencia de enfermedad metastásica a distancia
<p>M1 Enfermedad metastásica a distancia</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1a Nódulo(s) tumoral separado en pulmón contralateral. Tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno (*) • M1b Metástasis extratorácica única en un solo órgano. Compromiso de un único ganglio linfático no regional • M1c Múltiples metástasis extratorácicas en uno o varios órganos <p>(*) En la mayoría de los casos la presencia de derrame pleural o pericárdico es debido al tumor. En casos excepcionales si el estudio citológico reiterado es negativo, si los líquidos no son hemorrágicos ni exudativos y en correlación con datos clínicos puede interpretarse como derrame no asociado al tumor.</p>

pacientes, revisión de artículos publicados y un amplio y multidisciplinario consenso, por solicitud de la *Union of the International Cancer Control* (UICC) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), incorporándola en sus respectivos manuales. Desde entonces, este sistema de clasificación ha sufrido varias modificaciones, publicándose en el 2017 la 8ª edición, vigente en la actualidad (Tabla 4). (15-19)

Atendiendo a esta clasificación TNM, se establece un estadiaje de la enfermedad oncológica, variando la supervivencia global de los pacientes según el estadio clínico de la enfermedad al diagnóstico. (Tabla 3) (15-19) (Fig. 6) (18).

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Respecto al pronóstico del CP, el factor más importante es la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, siendo detectada en la mayor parte de los casos, aproximadamente en el 80%, en fases avanzadas con un pronóstico infausto. (7, 12)

Disponer de unos datos de sospecha y unos circuitos de derivación organizados pueden favorecer el diagnóstico en fases más precoces. Teniendo en cuenta esto, se debe sospechar la existencia de un CP en pacientes mayores de 40 años, independientemente del sexo, que presentan algún síntoma de esta enfermedad, particularmente aquellos con antecedentes de consumo tabáquico o exposición a algún factor de riesgo reconocido como potencialmente desencadenante de CP. (7, 12)

En estos casos, es aconsejable la realización de una radiografía de tórax postero-anterior y lateral. Si ésta resulta alterada o en caso de síntomas persistentes, el paciente debe ser derivado a Neumología de forma preferente para su valoración y estudio específico.

El estudio de factores vinculados con el pronóstico de la evolución tumoral, contribuye a identificar pacientes con riesgo de progresión más acelerada. Estos factores son: (7, 12)

- **Tipo histológico:** el tipo histológico del carcinoma está asociado a una presentación clínica, la presencia de determinados factores de riesgo y a características en su evolución. Dentro de los CPPNCP, los adenocarcinomas en general presentan mayor potencial de metástasis a distancia que los de histología escamosa. Los carcinomas de células grandes y los de histología sarcomatoide, tienen peor pronóstico aún en estadios tempranos (20). Acorde a la clasificación de la OMS 2015, la mayor parte de los adenocarcinomas infiltrantes muestran un patrón de crecimiento mixto y se clasifican según el patrón de crecimiento predominante, debiendo consignarse el porcentaje de cada uno dada su relación con diferente evolución clínica en función del potencial metastásico. Los de mejor pronóstico, excluyendo el componente lepidico que puede estar presente en estos tumores, son los adenocarcinomas con patrones acinar y papilar y, los asociados a mayor potencial metastásico son los patrones sólido y micropapilar. Más recientemente se ha descrito, pero no incluido en la clasificación de la OMS 2015, el patrón de crecimiento cribiforme con alto potencial metastásico y mal pronóstico. Si bien hay algunas

propuestas al respecto, no existe un sistema bien establecido para determinar grados histológicos o citológicos tanto en adenocarcinoma como en carcinoma escamoso. (21, 22)

- **Embolias vasculares:** es recomendable detectar la existencia de embolias vasculares tanto linfáticas como sanguíneas, debido a que, pese a su falta de inclusión en los factores de estadificación como predictor de evolución, existen estudios que las asocian con un peor pronóstico. Recientemente se ha descrito, tanto para el adenocarcinoma como para el carcinoma escamoso, como la diseminación intraalveolar del tumor debe ser considerada como una forma de metástasis intrapulmonar, siendo por tanto indicadora de mal pronóstico. (23)

- **Otros marcadores**

- **Valor pronóstico:** Hasta la actualidad, pese al análisis de numerosos biomarcadores para establecer su valor pronóstico, no existe ninguno recomendado que deba incluirse en el estudio de rutina del CP, más allá de estudios de investigación. Se han evaluado factores de proliferación y apoptosis (Ki67, p53, Rb, bcl-2, ciclina D1, inhibidores de kinasa dependiente de ciclina como p21 y p27), así como también moléculas de adhesión (E-caderinas, CD44), factores asociados a angiogénesis, reparación de ADN (ERCC-1, RRM-1), con resultados contradictorios en la mayoría de los casos. Algunas modificaciones moleculares presentes en el tumor están asociadas a variaciones del pronóstico (mutaciones del gen EGFR); igualmente sucede en el examen de linfocitos intratumorales (TILs) (relación TILs/CD8); expresión de PD-L1 y otros análisis relacionados con la respuesta inmune. Hasta el momento actual, ni las alteraciones moleculares ni de la respuesta inmune vinculadas con el pronóstico tumoral se incluyen en los estudios de rutina. (24)

- **Predicción de respuesta terapéutica:** Recientemente, el desarrollo de agentes dirigidos a dianas moleculares, así como la inmunoterapia, han determinado la necesidad de efectuar test adicionales sobre la muestra en la que se establece el diagnóstico histológico de CP. Dada la rápida evolución de los estudios clínicos con estos tratamientos y la aparición de nuevos fármacos y técnicas de estudio de las alteraciones moleculares y del sistema inmune, es preciso la actualización de las guías clínicas en periodos más cortos de tiempo. Pese a que estos análisis podrían solicitarse desde el momento del diagnóstico del CP acelerando los tiempos hasta la obtención del resultado, es necesario realizarlos cuando los pacientes tienen indicación de estos tratamientos y las pruebas pretenden examinar la respuesta terapéutica. Fundamentalmente en relación a la inmunoterapia, debe tenerse en cuenta que, en ocasiones, el examen está asociado con mejor respuesta terapéutica, pero es una prueba complementaria no obligatoria para instaurar dicho tratamiento. Las pruebas deben realizarse utilizando las técnicas, plataformas diagnósticas y reactivos que han sido validados por los estudios clínicos u otros estudios posteriores como determinantes de la respuesta terapéutica.

TRATAMIENTO DEL CPNCP ESTADIO PRECOZ

Para un manejo óptimo del CP es preciso una correcta evaluación de la extensión de la enfermedad y su estadificación, establecer un pronóstico y seleccionar la mejor estrategia terapéutica disponible según las características de la enfermedad oncológica y comorbilidades/estado general del paciente.

Disponemos de diferentes opciones terapéuticas en el manejo del CP como son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y terapias dirigidas. La modalidad de tratamiento empleado dependerá de diversos factores como son el tipo histológico y molecular del tumor, el estadio de la enfermedad, y también las propias características del paciente. (6, 12)

Entre las diferentes estrategias terapéuticas, la cirugía y la radioterapia son consideradas terapias locales, ya que ambas actúan directamente sobre el tumor; mientras que la quimioterapia y las terapias dirigidas son terapias sistémicas, actuando a nivel de todo el organismo.

En lo que respecta al manejo de la enfermedad en estadio precoz, la cirugía constituye el abordaje terapéutico de elección. Sin embargo, gran parte de estos pacientes no van a ser susceptibles de un tratamiento quirúrgico debido a sus características clínicas y/o comorbilidades, o bien, pueden rechazar dicho tratamiento, lo que lleva a buscar otras alternativas de tratamiento radical en el manejo de estos pacientes. (6, 12)

Principios de la cirugía o resección quirúrgica

La cirugía constituye el pilar fundamental y de elección en el tratamiento del CP en estadio localizado I y II sin afectación clínica preoperatoria del mediastino, y en casos seleccionados estadio IIIA, formando parte del abordaje combinado con quimio y radioterapia. (6, 7, 12-14)

Va a consistir en la extirpación del tumor y parte del tejido sano circundante, distinguiéndose tres tipos diferentes de cirugías.

- Lobectomía: tratamiento quirúrgico de elección, en el que se extirpa un lóbulo del pulmón. En caso de considerarse necesario, puede asociarse a otras técnicas como la angioplastia, broncoplastia.
- Resección en cuña o segmentectomía: resecciones menores en las que se extrae solo una porción de tejido donde está localizado el tumor. Indicada en pacientes de edad avanzada o compromiso cardiorrespiratorio.
- Neumonectomía: se extrae el pulmón por completo. Indicada en la afectación tumoral hiliar o intercisural así como en aquellos casos en los que una resección menor no garantiza una exéresis completa del tumor.

El objetivo del tratamiento quirúrgico siempre es la resección tumoral completa, caracterizada por los siguientes criterios:

- Límites de resección libres de tumor macroscópicamente.
- Linfadenectomía reglada sistemática.

- Ausencia de infiltración adenopática peritumoral.
- Adenopatías distales al tumor libres de infiltración.

El tipo de cirugía viene determinado por las características funcionales del paciente. La cirugía de elección es la lobectomía sobre la segmentectomía ó resección atípica, tras observarse una disminución en la incidencia de recidivas locales. No está claro que una cirugía más limitada aporte beneficio a pacientes con una función respiratoria deficiente, debiendo ser considerados no quirúrgicos.

Se recomienda que la linfadenectomía incluya los niveles ganglionares de la zona hiliar e interlobular y ganglios periféricos homolaterales al tumor (área N1) y un mínimo de 3 niveles ganglionares mediastínicos (área N2).

El principal inconveniente de la cirugía es la necesidad de que el tumor se encuentre en un estadio temprano para que el tumor sea reseccable y al mismo tiempo el paciente reúna una serie de requisitos y ausencia de comorbilidades importantes, que le conviertan en un paciente apto para la cirugía, es decir, que el paciente sea clínicamente operable. Es por ello necesario realizar una evaluación preoperatoria, valorar la operabilidad y reseccabilidad minuciosamente por un equipo de cirujanos torácicos experimentados. (25)

Se define como **operabilidad**, la capacidad de un paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar con el mínimo riesgo de mortalidad o de secuela invalidante.

Depende, por tanto, de **factores relacionados con el paciente** y que pueden agruparse en diferentes bloques: (6, 7, 12-14)

- Generales:
 - **Edad:** no contraindica en sí misma la resección pulmonar. Sin embargo, debe ser tenida en cuenta conjuntamente con el tipo de resección indicada y el estadio tumoral (pronóstico).
 - **Estado general funcional:** establece el grado de autonomía del paciente. Un índice de ECOG > 2 constituye el valor límite de operabilidad.
- Comorbilidad: se han definido una serie de patologías relacionadas con morbimortalidad quirúrgica: HTA, diabetes mellitus, obesidad, hipoalbuminemia, insuficiencia renal, enfermedad neuromuscular, enfermedades deformantes de pared torácica. Sin embargo, las comorbilidades más relevantes en cuanto a la operabilidad del paciente, son las relacionadas con el estado cardio-pulmonar. La coexistencia de CP y enfermedades frecuentes en este tipo de pacientes, como por ejemplo la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica cuya principal causa es el tabaquismo, van a incrementar considerablemente el riesgo de complicaciones perioperatorias así como la mortalidad.
 - **Enfermedad pulmonar.** Es muy frecuente la asociación de CP y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La probabilidad de complicaciones tras la cirugía en estos pacientes es mayor cuanto más am-

plia es la resección quirúrgica. Es por ello que la evaluación preoperatoria en pacientes con EPOC debe incluir: espirometría forzada, prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO), gasometría arterial, y gammagrafía pulmonar con contaje diferencial. Así, un valor de DLCO < 60% es indicador de inoperabilidad en caso de precisar neumonectomía; un valor de DLCO < 50%, es indicador de inoperabilidad en caso de lobectomía.

- **Patología cardíaca.** La presencia de cardiopatía, sobre todo isquémica, incrementa la mortalidad operatoria duplicándola. La valoración preoperatoria de resección pulmonar requiere ECG y valoración cardiológica en presencia de cardiopatía. Es recomendable la realización de ECG en todos los pacientes, ecocardiograma en aquellos con soplo cardíaco; evitar intervención quirúrgica en pacientes con historia de infarto agudo de miocardio (IAM) en las seis primeras semanas tras el evento isquémico; aquellos pacientes con antecedentes de IAM en los seis meses anteriores deben ser valorados preoperatoriamente por un cardiólogo; aquellos pacientes que presentan factores de riesgo vascular elevado, necesitan una valoración cardiológica así como por un equipo multidisciplinar; en caso de existir lesiones coronarias significativas, deben someterse a una revascularización previamente al tratamiento quirúrgico.

En la siguiente tabla se enumeran los criterios de inoperabilidad. (Tabla 4) (6, 7, 12-14)

Tabla 4. Criterios de inoperabilidad en CP (6, 7, 12-14) Fuente: Elaboración propia.

Rechazo del paciente
Edad > 70 años y estadio clínico > II
Edad > 80 años y estadio clínico > I o necesidad de neumonectomía
Índice de Karnofsky (IK) < 60
Enfermedad asociada severa o incontrolable
Capacidad vital < 45% irreversible, o FEV1 preoperatorio con broncodilatador < 1 litro, o DLCO preoperatorio < 40%, exceptuando en atelectasia completa
PaCO ₂ > 45 mmHg irreversible, o secundaria a alcalosis metabólica
IAM en las 6 semanas previas
Arritmia ventricular o Insuficiencia cardíaca congestiva incontrolables
Disfunción irreversible del ventrículo izquierdo

En cuanto a la **reseabilidad** se define como la posibilidad, evaluada previamente al acto quirúrgico, de extirpar completamente todo el tejido tumoral con un pronóstico de beneficio, demostrado o presumible. Por tanto, va a depender, fundamentalmente, de las características de la propia en-

Tabla 5. Criterios de irresecabilidad en CP (6, 7, 12-14) Fuente: Elaboración propia.

CP microcítico en estadio > I o de localización medial
Derrame pleural maligno (citología positiva), y/o biopsia pleural con infiltración tumoral
Afectación del nervio recurrente secundaria al tumor o invasión traqueal extensa
Invasión extensa de pared torácica, de la carina traqueal o de los 2 cm. proximales del bronquio principal
Invasión de cuerpo vertebral
SVCS o síndrome de Horner
Metástasis a distancia

fermedad. En la siguiente tabla se resumen los diferentes criterios de irresecabilidad (Tabla 5) (6, 7, 12-14)

Respecto a la existencia de metástasis a distancia, es criterio de no reseabilidad exceptuando los siguientes casos: metástasis cerebral única sincrónica, metástasis suprarrenal única sincrónica, metástasis pulmonar homolateral única subsidiaria de tratamiento radical. (25)

En algunos casos seleccionados en los que haya un alto riesgo de recidiva local tras el tratamiento quirúrgico, dependiendo de las características del paciente y valorando el caso de forma individualizada, puede valorarse el tratamiento de radioterapia de forma complementaria o postoperatoria.

Principios de la Radioterapia

El tratamiento de radioterapia constituye la alternativa al tratamiento quirúrgico en pacientes con CPNPC estadios iniciales. (6, 7, 12-14, 25)

La radioterapia (RT) es un tratamiento basado en la utilización de radiaciones ionizantes (rayos X u otras partículas con alta potencia) con el fin de destruir las células cancerosas o evitar su división. El tratamiento con radioterapia puede ser utilizado con intención radical tratando de erradicar completamente el tumor, con intención neoadyuvante o adyuvante al tratamiento quirúrgico, o bien con intención paliativa, disminuyendo el volumen de la enfermedad, con el objetivo de mejorar la sintomatología del paciente y su calidad de vida.

Es por ello que el objetivo de la radioterapia varía en función del tipo y del estadiaje del CP. En el caso del CPNPC en estadio precoz, la radioterapia debe contemplarse en aquellos casos medicamente inoperables, que rechacen el tratamiento quirúrgico o que presenten un alto riesgo quirúrgico, así como en aquellos tumores irresecables. (6, 7, 12-14, 25)

Podemos diferenciar dos tipos de radioterapia, la radioterapia de haz externo (RTE) y la braquiterapia (BT) o terapia de radiación interna. (12)

- **Radioterapia de haz externo (RTE):** administra rayos X desde una máquina externa al cuerpo, llamada acelerador lineal, y los dirige al tumor. Habitualmente, el esquema de tratamiento consiste en unas sesiones que duran pocos minutos y que tienen lugar de forma diaria, 5 días a la semana. Generalmente, el tratamiento con radioterapia suele durar entre 1 y 5 semanas dependiendo de la dosis total y el fraccionamiento o dosis empleada por sesión.
- **Braquiterapia (BT):** término procedente del griego “*brachys*”, cuyo significado es “*corto*”. Por ello también es denominada curiterapia. Podemos definirla como: “*todo tratamiento con fuentes radiactivas, aplicadas a corta distancia, en la superficie o en el volumen motivo de irradiación*”. Se realiza con ayuda de un broncoscopio o mediante cirugía, colocando en la vía respiratoria próxima o en el interior del tumor, un material radioactivo que se retira después de un periodo de tiempo. En el tratamiento del CP, la BT se realiza mediante un implante temporal y el tipo de braquiterapia es de alta tasa de dosis (HDR).

La RT ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años gracias al avance tecnológico, desde la radioterapia en 2D hasta la radioterapia altamente conformada en 3D (RTC-3D). (25)

Los objetivos fundamentales de la RT moderna son maximizar el control tumoral y minimizar la toxicidad derivada del tratamiento. Por ello, el tratamiento de estos tumores debe realizarse mediante RTC3D, debiendo optarse por técnicas más avanzadas cuando es necesario alcanzar dosis radicales de tratamiento RT. Entre estas técnicas se encuentran: RT de intensidad modulada (IMRT), arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT), RT estereotáctica o estereotáctica corporal (SBRT), nuevos métodos de RT guiada por imagen (IGRT) y protonterapia.

Las nuevas técnicas de tratamiento han demostrado una reducción de la toxicidad y mejoría de la supervivencia frente a las técnicas tradicionales. (25)

La *planificación dosimétrica* debe realizarse mediante TC obtenido en la posición de tratamiento, empleando un dispositivo apropiado de inmovilización, siendo importante comprobar la tolerancia del paciente para mantener la posición de tratamiento. El paciente debe ser capaz de tumbarse en decúbito supino con los brazos hacia arriba, colocando las manos entrelazadas sobre el vértex. Tras ello se localiza el isocentro del volumen a tratar en relación cabeza-pies y se sitúa este punto en la línea media del paciente referenciándolo desde el yugulum. Este punto constituye el centraje del TC, también llamado punto cero. Posteriormente se marcan a nivel del centraje dos puntos laterales para delimitar un eje, y a nivel del punto de línea media más inferior, otros dos puntos de rotación. En determinados casos, se pueden marcar en línea media un punto superior y otro inferior de alineación. Se deben tatuar los puntos de alineación, tres puntos de la línea media y los dos laterales.

Es recomendable el empleo de contraste intravenoso para una mejor delimitación del tumor en pacientes con tumores centrales o afectación ganglionar. El TC debe incluir todo el pulmón con respiración libre realizando cortes cada 0.3 - 0.5 cm. Es recomendable tener en cuenta el movimiento tanto

del tumor como de los órganos de riesgo durante la simulación (fluoroscopia, TC lento, TC 4D).

El PET-TC de simulación mejora significativamente la precisión en la delimitación del tumor, especialmente en pacientes con atelectasia y cuando presentan contraindicación para el uso de contraste intravenoso.

La *definición de los volúmenes de tratamiento*, dosis y técnica de administración con RT3D e IMRT/VMAT, deben cumplir las especificaciones de la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU), informe nº 62 y 83 (ICRU 62 y 83). (Fig. 7) (12)

- El **Gross Tumor Volume (GTV)** comprende enfermedad macroscópica primaria y ganglionar en base a los estudios de imagen y patológicos realizados.
- El **Clinical Target Volume (CTV)** incluye el GTV con un margen de diseminación subclínica de la enfermedad o zona en riesgo de enfermedad microscópica en pacientes intervenidos.
- El **Internal Tumor Volume (ITV)** incluye el CTV más el margen secundario al movimiento del tumor (internal margin o IM), que compensa los movimientos fisiológicos esperados así como las variaciones en tamaño forma y posición del CTV respecto a un punto de referencia interno y su sistema de coordenadas.
- El **Planning Target Volume (PTV)** engloba el ITV más un margen por variabilidad en el posicionamiento (setup margin o margen de configuración), que compensa las imprecisiones y fallos de reproducibilidad en el posicionamiento del paciente así como en la alineación de los haces terapéuticos durante la planificación a lo largo de las sesiones de tratamiento, referido a un sistema de coordenadas externo.

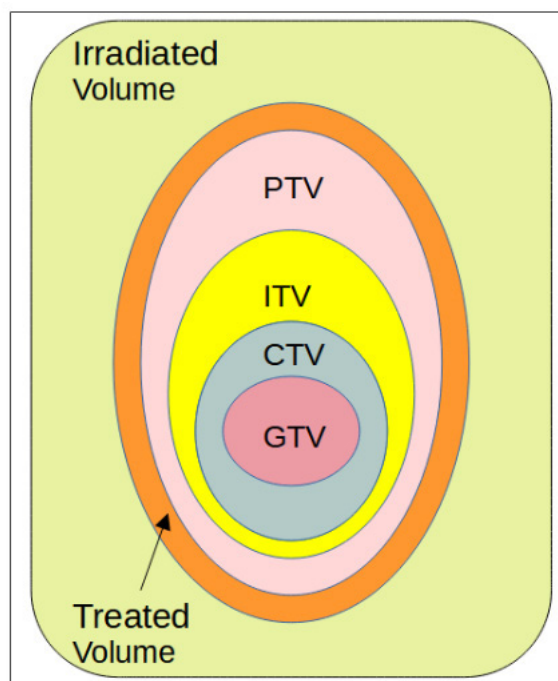


Figura 7. Definición de los volúmenes de tratamiento (ICRU 62 y 83). (12)

Tabla 6. Dosis y fraccionamiento según el tipo de tratamiento (6, 12). Fuente: Elaboración propia.

Tipo de tratamiento	Dosis total	Dosis/ fracción	Duración
RT radical +/- QT	60-70 Gy	2 Gy	6-7 semanas
RT preoperatoria	45-54 Gy	1.8-2 Gy	5 semanas
RT postoperatoria			
• Márgenes negativos	50-54 Gy	1.8-2 Gy	5-6 semanas
• EEC ganglionar o márgenes quirúrgicos microscópicos	54-60 Gy	1.8-2 Gy	6 semanas
• Tumor residual macroscópico	60-70 Gy	2 Gy	6-7 semanas

Los órganos de riesgo (OAR, del inglés, organ at risk) deben ser delimitados en base al atlas de consenso de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Su sensibilidad a la radiación influye significativamente en la planificación del tratamiento o en la dosis prescrita. El volumen de planificación del OAR (**PRV**) resulta de añadir a los OR un margen que compense los movimientos de éstos durante el tratamiento, así como las incertidumbres en el posicionamiento.

Las dosis de prescripción más comúnmente empleadas, así como las dosis limitantes de los órganos de riesgo se resumen en las siguientes tablas. (Tabla 6) (Tabla 7) (6, 12)

Tabla 7. Límite de dosis-volumen para órganos de riesgo en tratamiento con RT3D convencional OAR "organ at risk", órgano de riesgo, MLD "mild lung dose", dosis pulmonar media (6, 12) Fuente: Elaboración propia.

OAR	Límite de dosis en 30-35 fracciones
Médula espinal	Máx < 50 Gy
Pulmones	V20 < 35%-40%; MLD < 20 Gy
Corazón	V50 < 25%; dosis media < 20 Gy
Esófago	Dosis media < 34 Gy; Max < 105% de la dosis de prescripción; V60 < 17%
Plexo braquial	Dosis mediana < 69 Gy

No se recomienda la irradiación ganglionar electiva o profiláctica. (6)

Se deben evitar las interrupciones de tratamiento o disminución de dosis de radioterapia por toxicidad aguda (esofagitis grado III, toxicidad hematológica), por lo que se recomienda una cuidadosa monitorización de la toxicidad y adopción de medidas activas de prevención y tratamiento de dichas toxicidades.

La **Radioterapia estereotáctica extracraneal** (del inglés, *Stereotactic Body Radiation Therapy*, SBRT), recientemente también conocida como Radioterapia estereotáctica ablativa (en inglés, *Stereotactic Ablative Radiotherapy*, SABR), es una técnica de irradiación que consiste en administrar una dosis eficaz de radiación sobre un volumen bien definido,

con gran precisión y alto gradiente de dosis, empleando haces que permite que estructuras y tejidos normales adyacentes reciban la menor dosis de radiación posible.

Fue desarrollada de la experiencia clínica de la radiocirugía estereotáctica intracraneal y del desarrollo técnico de la propia radioterapia en general.

A diferencia de la radioterapia normofraccionada, el propósito biológico de la SBRT es el daño celular letal, en lugar del subletal, en el área de alta dosis sin reparación celular. La dosis por fracción es muy alta y el número de sesiones muy reducido. Debido al corto tiempo de tratamiento total evita la repoblación de las células tumorales.

Para alcanzar este propósito es necesario:

- El uso de un sistema de referencia bien definido para la localización del target y el posicionamiento en el acelerador.
- Una verificación geométrica directa de la posición del target en el sistema de referencia.
- Inmovilización segura y adecuada para que el paciente pueda soportar largos tiempos de tratamiento.
- Reposicionamiento exacto desde la simulación al tratamiento.
- Márgenes pequeños al PTV.
- Registro cuidadoso del movimiento de los órganos.
- Una distribución de dosis muy conformada con gran heterogeneidad a través del PTV y una rápida caída de dosis en los tejidos sanos adyacentes con el fin de preservarlos de la irradiación.
- Tratamiento de tumores sólidos visibles.
- Prescripción de dosis biológicas altas al target, con pocas fracciones administradas en 2-3 semanas con precisión subcentimétrica (en general < 5 mm).

De esta forma, la SBRT constituye una opción de tratamiento con intención curativa en el CPNPC en estadio precoz, de pequeño tamaño (inferior a los 5-6 cm de diámetro), localizado lejos de estructuras críticas, en aquellos pacientes no subsidiarios de resección quirúrgica (por pobre función pulmonar, comorbilidades..) o bien que re-

chacen dicho tratamiento. También representa una opción de tratamiento a dosis ablativa en enfermedad metastásica pulmonar limitada con baja carga u oligometastásica (con afectación de un número limitado de metástasis, habitualmente inferior a cinco) (26)

A pesar de que un tercio de los pacientes con diagnóstico de CPNCP presentan EPOC severa, la SBRT no parece deteriorar la función pulmonar no siendo esta comorbilidad un criterio de exclusión en las diferentes guías internacionales (*Sociedad Europea de Oncología Radioterápica - Sociedad Americana de Oncología Radioterápica, ESTRO-ASTRO*).

La SBRT fue empleada por primera vez en el tratamiento de tumores torácicos a principios de los 90, por los grupos pioneros de Suiza y Japón trabajando casi de forma simultánea. Los resultados iniciales eran en su mayoría retrospectivos y no controlados, pero la temprana y llamativa respuesta característica de la SBRT, mostró un comportamiento biológico único, diferente al de la radioterapia convencional.

Las tasas de respuesta completa fueron superiores al 50%, más allá de las tasas del 20% reportada con la radioterapia convencional empleada hasta el momento. Estas tasas indicaban no sólo la capacidad de la SBRT de interrumpir la proliferación tumoral, sino también aparentemente de preservar la competencia de la función inmune del paciente para promover la reducción tumoral a través del proceso de ataque/vigilancia. (12, 25, 26)

Timmerman et al. y McGarry et al., en la Universidad de Indiana llevaron a cabo un estudio de toxicidad fase I de escalada de dosis en 47 pacientes con cáncer de pulmón médicamente inoperable. La dosis de inicio fue 24 Gy en 3 fracciones y posteriormente se probaron un total de 7 niveles de dosis. En tumores T1 y T2 < 5 cm no se alcanzó la máxima dosis tolerada a pesar de alcanzar 60 o 66 Gy en 3 fracciones. Para tumores más grandes (5–7 cm) la dosis se escaló a 72 Gy en 3 fracciones, presentando una toxicidad muy elevada. La toxicidad limitante de dosis en este subgrupo incluía daño bronquial, neumonía y derrame pericárdico. (12)

Se inició entonces un estudio fase II en la misma población. Se empleó una dosis total de 60 Gy en 3 fracciones para tumores pequeños y 66 Gy en 3 fracciones para los tumores grandes (35 pacientes en cada grupo). El control local actuarial a 2 años fue del 95%, y las recaídas hiliares aisladas o mediastínicas fueron poco frecuentes. La SG a 2 años para esta población tan frágil fue baja, en torno al 56 %, con la mayoría de las muertes relacionadas con comorbilidades asociadas más que por progresión de la enfermedad o toxicidad.

Aunque menos del 20% de los pacientes presentaron toxicidad de alto grado, un análisis interno mostró que la toxicidad severa (grados 3–5) fue significativamente más frecuente en pacientes tratados con tumores localizados alrededor del árbol bronquial proximal o la región torácica central. (12)

Experiencias similares se han publicado en Europa y Japón. Grupos activos de Suecia, Dinamarca, Alemania, Países Bajos e Italia reportaron tasas de control local y toxicidad similares a las de Indiana con semejantes niveles de dosis. (Fig. 8) (30)

El primer ensayo multicéntrico norteamericano para pacientes médicamente inoperables en estadios precoces de CPNCP fue el 0236 del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG).

Fue un ensayo fase II para testar 60 Gy en 3 fracciones en tumores médicamente inoperables confirmados por biopsia como NSCLC y con estadios I/II (N0). Esta dosis se empleó para tumores T1, T2 y T3 periféricos < 5 cm de diámetro. Esto era equivalente a 18 Gy x 3 = 54 Gy si se consideraba de forma correcta la heterogeneidad de los tejidos. El ensayo se abrió en 2004, reclutó 57 pacientes y se completó en 2006. A 3 años la tasa de control tumoral era del 98% y la tasa de SG del 56%.

Con estos resultados analizados, la dosis de 18 Gy en 3 sesiones se ha convertido en el estándar para futuros ensayos de la RTOG con SBRT sobre tumores periféricos en

Study	Year of Publication	Treatment	Local Control Rate (%)
North America/Europe			
Timmerman et al ¹⁰	2006	20-22 Gy × 3	95 at 2+ years
Bauman et al ⁴⁷	2006	15 Gy × 3	80 at 3 years
Fritz et al ⁴⁸	2006	30 Gy × 1	80 at 3 years
Nyman et al ⁴⁹	2006	15 Gy × 3	80, crude
Zimmermann et al ⁵⁰	2005	12.5 Gy × 3	87 at 3 years
Timmerman et al, ⁴⁵ McGarry et al ⁴⁶	2003, 2005	18-24 Gy × 3	90 at 2 years
Asia			
Xia et al ⁵²	2006	5 Gy × 10	95 at 3 years
Hara et al ⁵³	2006	30-34 Gy × 1	80 at 3 years
Nagata et al ⁵⁴	2005	12 Gy × 4	94 at 3 years

Figura 8. Control local en el CPNCP estadio precoz (30).

pacientes inoperables. El ensayo 0236 de la RTOG excluyó a tumores de pulmón centrales debido a las complicaciones observadas en la experiencia de la Universidad de Indiana. Las estructuras tubulares como las vías respiratorias, los vasos hiliares y el esófago, son mucho más propensos a la toxicidad con tratamientos ablativos. (6, 12)

Fuera de EEUU, se emplean otros fraccionamientos con mayor frecuencia.

Así, en distintas instituciones de Japón, los fraccionamientos más empleados son 48 Gy en 4 fracciones (52%), 50 Gy en 5 fracciones (26%) y 60 Gy en 8 fracciones (10%).

En el caso del grupo de los Países Bajos se llevó a cabo un esquema de tratamiento riesgo-adaptado de 3 x 20 Gy, 5 x 12 Gy y 8 x 7,5 Gy determinados por el tamaño de la lesión, la localización y la toxicidad de los tejidos sanos.

Otros han explorado tratamientos en una sola fracción comprendida entre los 15 y los 34 Gy, con las mejores tasas de control local con dosis de 26 a 30 Gy.

Recientemente distintos estudios han publicado sus resultados respecto a otros aspectos de importancia en el papel de la SBRT. (40, 41)

El estudio 0618 de la RTOG, un estudio fase II que pretendía determinar el control local a 2 años en pacientes operables con NSCLC estadio I/II empleando la dosis estandarizada en el estudio 0236 de la RTOG. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CPNPC cT1-T2N0M0 periféricos operables, de tamaño inferior a los 5 cm de diámetro, con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y capacidad de difusión superior al 35%, tensión arterial de oxígeno superior a 60 mm Hg, tensión arterial de dióxido de carbono inferior a 50 mm Hg y con ausencia de comorbilidades graves. Se administró una dosis de 54 Gy en 3 fracciones de 18 Gy durante 1.5 a 2 semanas de tratamiento. (40)

De los 33 pacientes incluidos, 26 fueron evaluables (23 pacientes cT1, 3 pacientes cT2; 15 [58%] hombres; mediana de edad 72,5 años [rango, 54-88]). Se detectó recurrencia local en un paciente que se sometió a una lobectomía de rescate a los 14 meses después de la SBRT. No se observó afectación tumoral en el lóbulo afecto en ningún paciente. La tasa estimada de control del tumor primario y de control local a 4 años fue del 96 % (IC del 95 %, 83 %-100 %). Las estimaciones de supervivencia libre de enfermedad y global a 4 años fueron del 57% (IC del 95%, 36%-74%) y del 56% (IC del 95%, 35%-73%), respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 55,2 meses (IC del 95 %, 37,7 meses). No se registraron eventos adversos graves. (40)

El grupo japonés en su estudio fase II JCOG0403, evaluó la seguridad y la eficacia de la SBRT en pacientes con CPNPC estadio cT1N0M0. La dosis prescrita fue de 48 Gy en el isocentro en 4 fracciones, 12 Gy por fracción. El objetivo principal fue determinar la SG a 3 años, estableciendo un porcentaje umbral a rechazar en la SG a 3 años del 35% en el caso de pacientes inoperables, y del 80% en pacientes operables. (41)

Se incluyeron un total de 169 pacientes de 15 instituciones entre julio de 2004 y noviembre de 2008, siendo elegibles

100 pacientes inoperables y 64 operables (en total 164). Entre las características destacamos: 122 hombres/47 mujeres; mediana de edad 78 años (rango, 50-91 años); histología adenocarcinoma (90), carcinoma de células escamosas (61); otros, 18. De los 100 pacientes inoperables, la SG a 3 años fue del 59,9 % (IC del 95%, 49,6% - 68,8%). Se observaron toxicidades grado 3 y 4 en 10 y 2 pacientes, respectivamente, sin toxicidad severa reseñable. De los 64 pacientes operables, la SG a 3 años fue del 76,5 % (IC del 95%, 64,0% - 85,1%). Se observaron toxicidades grado 3 en 5 pacientes, sin registrarse toxicidad grave. Este grupo de investigadores concluyeron que la SBRT es un tratamiento eficaz en el manejo del CPNPC estadio I, con baja incidencia de toxicidad grave, pudiendo considerarse un tratamiento estándar en el CPNPC estadio I inoperable. Añaden el prometedor papel de este tratamiento como alternativa a la cirugía en el CPNPC operable estadio I. (41)

Los pacientes con CPNPC en etapa temprana de ubicación central, tienen un mayor riesgo de toxicidad tras un tratamiento de radioterapia ablativa a dosis altas.

Como se observó en el estudio de la Universidad de Indiana, aunque la toxicidad global fue baja, aquellos pacientes con tumores centrales (a una distancia inferior a 2 cm del árbol bronquial principal), presentaban una elevada e inusual tasa de complicaciones grado 3-5 (46% vs. 17%). Por el contrario, el estudio 0236 de la RTOG de forma específica excluía tumores centrales, de esta forma, efectos adversos grado 3 o grado 4 ocurrieron sólo en 13 (24%) y 2 (4%) pacientes respectivamente. Estos efectos eran comúnmente pulmonares, del tracto aéreo superior y a nivel musculoesquelético.

El estudio 0813 de la RTOG, un estudio fase I/II de escalada de dosis, diseñado para determinar la dosis máxima tolerada, la eficacia y la toxicidad de la SBRT en pacientes con CPNPC estadio I de localización central. Pacientes médicamente inoperables con CPNPC de localización central N0M0 en estadios T1 a 2 (≤ 5 cm), se incluyeron en un programa de SBRT de cinco fracciones de dosis creciente que varió de 10 a 12 Gy por fracción, administradas en 1,5 a 2 semanas. La toxicidad limitante de dosis (DLT) se definió como cualquier toxicidad predefinida grado 3 o superior relacionada con el tratamiento, desarrollada durante el primer año. Definieron también dosis máxima tolerada (MTD), como la dosis de SBRT en la que la probabilidad de desarrollar DLT era más cercana al 20% sin excederla. (42)

Se incluyeron 120 pacientes entre febrero de 2009 y septiembre de 2013. Los pacientes eran predominantemente ancianos, con buen estado funcional, ligeramente superior la cifra de mujeres, en su mayoría T1 (65%) y de células escamosas (45%). Los órganos de mayor riesgo situados más próximos al volumen objetivo de planificación fueron los bronquios principales y los grandes vasos. La mediana de seguimiento fue de 37,9 meses. Cinco pacientes experimentaron DLT; La MTD fue de 12,0 Gy por fracción, lo que se relacionaba con una probabilidad de DLT del 7,2 % (IC del 95 %, 2,8 % a 14,5 %). Los resultados a 2 años para los 71 pacientes evaluables en las cohortes de 11,5 y 12,0 Gy por fracción fueron: control local, 89,4 % (IC del 90 %: 81,6 % a 97,4 %) y 87,9 % (IC del 90 %: 78,8 % a 97,0 %);

Tabla 8. Perfil de toxicidad de la SBRT en CPNCP estadio precoz (31).

	≥Grade 2 toxicity
Baumann et al. [29]	Grade 3-4: 10.1%
Baumann et al. [30]	Grade 3-4: 28%; dyspnea, fibrosis, heart failure, and rib fracture
Fakiris et al. [31]	Grade 3-5: 17.1%; Peripheral lesions: 10.4%; central lesions: 27.3% Grade 5: 4 bacterial pneumonia, 1 pericardial effusion, 1 massive hemoptysis (last 2 with central tumors)
Kopeck et al. [32]	Grade 3-4: 14%
Koto et al. [33]NCI-CTC 3.0	Grade 3 pneumonitis: 1.1%
Nagata et al. [34]NCI-CTC 2.0	No ≥grade 3 toxicity after median follow-up of 30 months
Onishi et al. [36]NCI-CTC 2.0	>Grade 2 pneumonitis: 5.4% Grade 3 esophagitis: 0.8% Grade 3-4 dermatitis: 1.2% (tumor close to chest wall)
Salazar et al. [37]	Only 3% with grade 2 toxicity (no > grade 2 toxicity) 2 Symptomatic pneumonitis 1 Severe symptomatic fibrosis and sustained dyspnea in the treated lung
Takeda et al. [38]	Radiation pneumonitis: 3 patients 1 Grade 2, 2 grade 3 (1/2 later developed bacterial pneumonia)
Uematsu et al. [39]	1 Grade 5: broncho-left pulmonary vein fistula 2 grade 2 pneumonitis 3 Patients with minor bone fracture
Chang et al. [41]	20% Complained of chest pain, no treatment needed 4 Grade 2 pneumonitis all in recurrent tumors Grade 2-3 dermatitis and chest wall pain in 3 pts who received > 35 Gy to the skin and ribs Brachial plexus neuropathy in 1 patient who received 40 Gy to a large area
Collins et al. [42]	Acute grade 3 pneumonitis in 1 patient who received 60 Gy + Tarceva
Fritz et al. [43]	Grade 4 rib fracture 5%, ≤2 toxicity otherwise
Hoyer et al. [47]	Progression to ≥grade 2 toxicity in 48% of patients Only 37% and 38% of patients without moderate to severe deterioration in FPS or lung function after SBRT
Lagerwaard et al. [48]	Late ≥grade 3 pneumonitis: 3% rib fracture: 1.8% (4; all in high dose area near chest wall) Chronic thoracic pain syndrome in 3 pts
Le et al. [49]	Grade 3-5: 12.5% (3/4 with central lesions), all with dose > 20 Gy 3 Grade 5, all central lesion: tracheal-esophageal fistula, pneumonitis, pleural effusion, pulmonary embolism and recalled pneumonitis
McGarry et al. [50]	3/5 Patients who received 24 Gy/3 fractions developed ≥grade 3 toxicity in tumors >5 cm
Onimaru et al. [52]	1 Grade 1 esophagitis, later died of esophageal ulcer related bleeding from the same area of esophagitis
Song et al. [55]	No >grade 2 pulmonary toxicity in peripheral tumors; 3/9 Centrally located tumors with ≥grade 3 pulmonary toxicity 1 Death from bleeding, aspiration and pneumonia due to complete bronchial stricture after 48 Gy/4 fractions
Xia et al. [56]	Grade 2-3 pneumonitis: 4.6% (COPD prior to SBRT)
Zimmermann et al. [58]	6.4% Grade 3 pneumonitis after > 12 months; 5% Rib fracture; 3.4% soft tissue fibrosis; 3.4% benign pleural effusion
Van der Voort van Zyp et al. [60]	1 Grade 3 chest pain requiring morphine Grade 3: 10%; 3 grade 3 pneumonitis; 4 thoracic pain requiring morphine, all had tumor near chest wall; 1 of them developed rib fracture as well
Inoue et al. [61]	≤2 cm: none > 2 cm: 1 grade 5 pulmonary toxicity with existing interstitial pneumonia; grade 2: 8.8%; grade 3: 5.3%
Guckenberger et al. [62]	Only 1 grade 3 pneumonitis Grade 3: 0.6% (esophageal ulceration)
Onimaru et al. [63]	2 Grade 3 pneumonitis, both with poor pulmonary function prior to SBRT

SG, 67,9% (IC del 95%, 50,4% a 80,3%) y 72,7% (IC del 95%, 54,1% a 84,8%); y supervivencia libre de progresión, 52,2% (IC del 95%, 35,3% a 66,6%) y 54,5% (IC del 95%, 36,3% a 69,6%), respectivamente. (42)

Estos investigadores concluyeron que la MTD para este estudio fue 12,0 Gy por fracción; se asoció con un 7,2% de DLT y altas tasas de control tumoral. Los resultados en este grupo de pacientes médicamente inoperables, en su mayoría de edad avanzada con comorbilidades asociadas, fueron comparables a los de los pacientes con tumores periféricos en etapa temprana. (42)

Otras toxicidades reportadas en pacientes tratados con SBRT han incluido dermatitis o ulceración, fibrosis subcutánea, dolor en la pared costal, fracturas costales, hemoptisis o fístula. (Tabla 8 y 9) (31)

Dada la variabilidad de dosis y fraccionamientos empleados, se ha intentado aplicar el modelo lineal cuadrático para comparar los regímenes de SBRT en términos de dosis biológicamente efectiva (DBE) empleando α/β ratios de 10 Gy para el tejido tumoral (DBE10) a pesar de que la validez

de aplicar el mismo en estos regímenes ha sido fuente de gran debate (34, 35).

Así Onishi et al., reportaron tasas de fallo local a 3 años del 8,4% y del 42,9% para regímenes con una DBE10 > 100 Gy o DBE10 < 100 Gy respectivamente ($p < .001$). Al asociarse para todos los esquemas de tratamiento unas tasas de control local y supervivencia mejores con DBEiso \geq 100 Gy10, ha sido adaptado de forma general. (6,12, 26, 27)

A pesar de la heterogeneidad entre los estudios en la dosis total, dosis por fracción y punto de prescripción, las tasas libres de progresión local a 2 años son similares, y en su mayoría, > 90% (80-100%), con una supervivencia libre de progresión a 2 y 3 años entre 85-95% y con fracasos nodales \leq 10%.

En relación con la localización del tumor en el pulmón, según el Consorcio de SBRT de Reino Unido, publicado en enero de 2019, deben distinguirse tres grandes zonas según su proximidad a órganos de riesgo: una periférica de mayor área y dos centrales, dentro de las cuales una es denominada como "central" y otra "ultra-central". (27)

Tabla 9. Toxicidad de la SBRT en CPNCP de localización central (31).

	Dose/# fractions	Prescription	BED _{iso} /BED _{periphery}	Toxicity profile
Fakiris et al. [31]	60–66 Gy/3	PTV periphery	262.5–309.4 Gy ₁₀ /180–211.2 Gy ₁₀	2/5 Grade 5 complications associated with centrally located tumors >grade 2 toxicity: • Peripheral lesions: 10.4% • Central lesions: 27.3% No > grade 3 toxicity
Chang et al. [41]	40–50 Gy/4	PTV periphery	105.6–150 Gy ₁₀ /80–112.5 Gy ₁₀	No > grade 3 toxicity
Lagerwaard et al. [48]	60 Gy/8	PTV periphery	145.3 Gy ₁₀ /105 Gy ₁₀	No severe toxicity in central located tumors was reported
Onimaru et al. [52]	48 Gy/8	Isocenter	76.8 Gy ₁₀ /56.8 Gy ₁₀	1 Grade 5 late toxicity due to esophagitis; esophagus included in 80% isodose volume, and max point dose was 50.5 Gy
Song et al. [55]	40 Gy/4(2) 48 Gy/4(5) 60 Gy/3(2)	PTV periphery	102.9–236.7 Gy ₁₀ /80–180 Gy ₁₀	3/9 Patients with grade ≥3 pulmonary toxicity 8/9 patients with partial or complete bronchial strictures
Xia et al. [56]	50 Gy/10	PTV periphery	200 Gy ₁₀ /75 Gy ₁₀	No severe toxicity
Zimmermann et al. [58]	35 Gy/5	PTV periphery	128.3 Gy ₁₀ /59.5 Gy ₁₀	No severe toxicity
Milano et al. [65]	30–63 Gy/4–18	Isocenter	n/a	No >grade 2 acute toxicity 1 grade 3 pneumonitis 10 months after SBRT Median V ₂₀ : – Pneumonitis: 25% – Pneumonitis ≥ 3 months post SBRT: 14%, p = 0.04 – Pneumonitis ≥ 6 months post SBRT: 15%, p = 0.02
Joyner et al. [66]	36 Gy/3	PTV periphery	118.8 Gy ₁₀ /79.2 Gy ₁₀	1/9 Patients with right lower lobar bronchus narrowing and RLL atelectasis 36 months after treatment, no clinical symptoms
Guckenberger et al. [67]	48 Gy/8 (mostly)	PTV periphery	142 Gy ₁₀ /76.8 Gy ₁₀	No severe toxicity

La localización del tumor a nivel pulmonar es de especial importancia en la indicación y la elección del fraccionamiento de la SBRT. (27)

La *zona central* comprende todo tumor que se localiza a 2 cm o menos desde la carina y ambos bronquios principales, así como los bronquios lobares incluyéndose también

aquellas zonas a menos de 2 cm de las estructuras nobles del mediastino como el corazón y los grandes vasos. (Fig. 9) (32)

Se describe también una zona *ultra central* que se localiza a 1 cm o menos de la tráquea, la bifurcación de esta y los bronquios principales. En los tumores de localización ul-

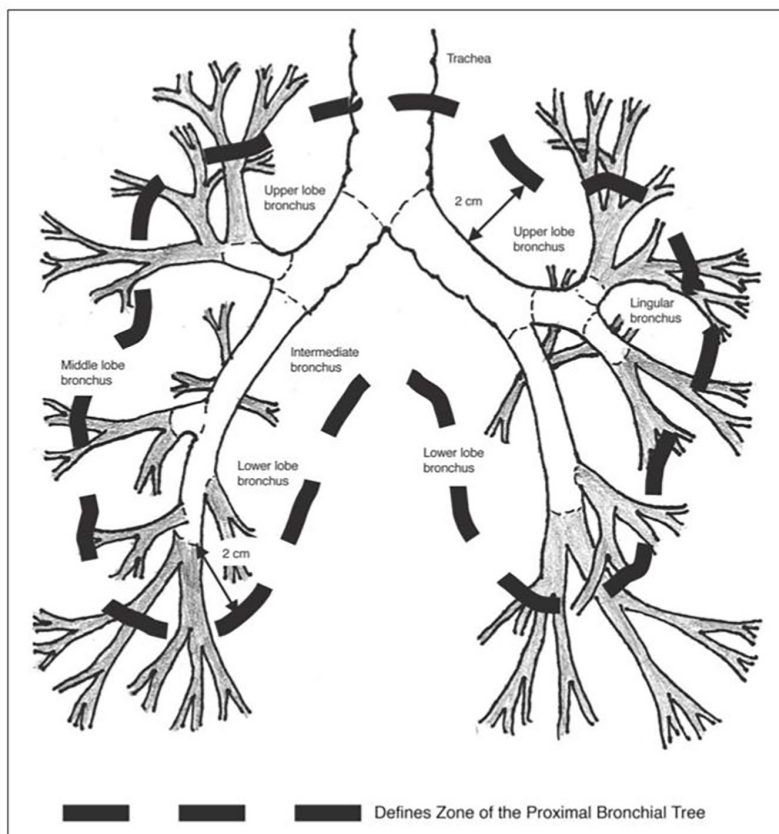


Figura 9. Diagrama del pulmón que muestra la definición de tumor en región central (32).

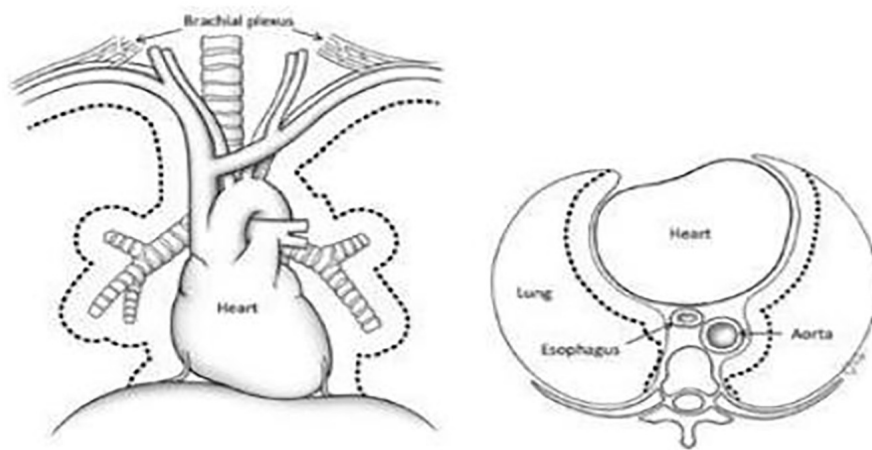


Figura 10. Región a menos de 1 cm de la tráquea y bronquios primarios (27).

tra central, está contraindicado el tratamiento de SBRT por el alto riesgo de complicaciones debido a su proximidad a órganos de riesgo. (Fig. 10) (27)

Como ya se ha mencionado, los tratamientos de SBRT requieren una gran precisión.

Los tumores que crecen en el interior del parénquima pulmonar se ven influenciados por el movimiento respiratorio, por lo que va a ser necesario, el empleo de TC4D o TC lento en la fase de simulación del paciente, así como recurrir a técnicas de control de movimiento en la fase de planificación del tratamiento, entre las que destacan las siguientes: (33)

- Control respiratorio mediante *gating*: La dosis de radiación se administra en una determinada fase del ciclo respiratorio y se interrumpe de manera automática cuando el paciente se encuentra en otra diferente a la programada. Con el paciente inmovilizado se verifica la localización del tumor a través de un sistema de imagen guiada (IGRT), y el ciclo respiratorio se monitoriza en tiempo real con el uso de infrarrojos. Al mismo tiempo se controla el movimiento interno de la lesión mediante imágenes de rayos X.
- Control respiratorio mediante el sistema ABC (del inglés *Active Breathing Coordinator*): Esta técnica permite el tratamiento en la fase de inspiración del ciclo respiratorio del paciente, por lo que es preciso un dispositivo que ayude al paciente a mantener durante un tiempo la respiración en esta fase.
- Control respiratorio mediante *dampening*: se basa en la compresión controlada del abdomen del paciente, con el fin de restringir el desplazamiento del diafragma durante el ciclo respiratorio. Se realiza con dispositivos de tipo cinturón o tipo arco, diseñados de forma que la compresión sea constante a lo largo del tratamiento.

En relación con la cirugía, y a la vista de los resultados obtenidos, la SBRT pulmonar supone un control local comparable sin mortalidad peri-irradiación en pacientes con NSCLC estadio I, con poca toxicidad inmediata y tardía sin comprometer la función pulmonar ni empeorar la calidad de vida del paciente, siendo por lo tanto el tratamiento acep-

tado en la actualidad, en pacientes inoperables o que rechazan la cirugía. (6)

Otra modalidad de tratamiento de radioterapia en cáncer de pulmón es la **braquiterapia endobronquial** (BTE). (43, 44, 45)

Constituye una técnica de tratamiento de radioterapia con un amplio recorrido que, en los últimos años, se ha redescubierto gracias a las mejoras de las técnicas broncoscópicas, anestésicas, de imagen y planificación dosimétrica. (44)

La palabra braquiterapia deriva del griego *brachyos* que significa corto, en contacto o en proximidad. La técnica consiste en la colocación de una o varias fuentes radioactivas en el seno del tumor o en contacto con el mismo para administrar una dosis alta de radiación en un corto espacio de tiempo, a un volumen concreto con una rápida reducción de la dosis en los tejidos circundantes. (12)

Dentro de las distintas modalidades de tratamiento de braquiterapia, según la técnica de colocación de las fuentes radioactivas, la BT intraluminal utiliza fuentes radioactivas que se colocan mediante tubos o vectores plásticos en la luz de localizaciones anatómicas como es el caso de la BT endobronquial (BTE) y esofágica.

Se han introducido sistema de carga remota automática de Alta Tasa de Dosis (HDR) con fuentes radioactivas milimétricas de Iridio 192 (^{192}Ir) con un perfil de seguridad alto y un coste de adquisición razonable. La BTE consiste en la colocación a través de un fibrobroncoscopio de un catéter guía en la luz del bronquio y la posterior aplicación de una fuente radiactiva mediante un sistema manual o automático de carga diferida. (44)

Se trata de un excelente método paliativo en obstrucción endobronquial y un procedimiento a tener en cuenta como terapéutica de intención curativa en casos seleccionados sólo o en combinación con otras técnicas terapéuticas (radioterapia externa y otras terapéuticas endoluminales). (46 - 49)

Su propósito consiste en el tratamiento radical o paliativo de las neoplásicas pulmonares con crecimiento in-

trabronquial. Se trata de un tratamiento bien tolerado y de bajo coste, siendo su complicación más grave y menos frecuente la hemoptisis masiva.

En la puesta en marcha de un programa de BTE, es necesaria la correcta implementación de un procedimiento multidisciplinar para la consecución de los objetivos marcados con la mayor eficacia y menor coste posible. (44)

La BTE es un procedimiento realizado bajo anestesia con sedación consciente para evitar el reflejo tusígeno al introducir el broncoscopio y el catéter endobronquial a través del cual se introduce la fuente radioactiva, en este caso, 192 Ir. (44, 46)

Tras la sedación, se realiza una broncoscopia diagnóstica completa para la visualización directa de todo el árbol bronquial, localización del área a tratar así como la extensión actual de la enfermedad, asegurándonos que no se identifican lesiones tumorales en otras localizaciones, por si existiera algún cambio respecto a la broncoscopia diagnóstica efectuada previamente. Tras ello se valora el tipo de catéter necesario a utilizar.

Posteriormente se procede a introducir el catéter bronquial plástico de diámetro 5 F con la guía en su interior hasta la zona de tratamiento a través del canal de trabajo del fibrobroncoscopio. Una vez colocado el catéter en la posición adecuada se procede a retirar el broncoscopio manteniendo en todo momento fijo el catéter y tras ello, se realiza una nueva exploración broncoscópica para verificar que la posición de dicho catéter es la correcta.

En determinados casos como cuando la lesión afectara a una división bronquial ó a dos bronquios, es necesario colocar 2 o 3 catéteres, por lo que será preciso repetir de nuevo todo el procedimiento descrito con anterioridad.

Retirado el broncoscopio se sustituye la guía del interior del catéter por la fuente de simulación y se traslada al paciente desde la sala de aplicaciones al simulador para realizar radiografías ortogonales de verificación necesarias para la dosimetría clínica del tratamiento y asegurar que la distribución de la dosis es la correcta.

Se realiza la dosimetría clínica por el radiofísico y se verifican los tiempos de parada de la fuente radioactiva en las distintas posiciones del catéter para asegurar que la dosis es la adecuada.

Una vez realizada la planificación se conecta el catéter al microselectrón HDR y se procede a realizar el tratamiento de BTE de Alta Tasa de Dosis. Finalmente se retira el catéter.

Finalizado el tratamiento de BTE se traslada al paciente al área de despertar quirúrgico donde se controlan sus constantes y permanece en observación hasta probar tolerancia y si no se observara ninguna complicación puede ser dado de alta.

La BTE se encuentra indicada en: (44, 46, 47)

- Manejo paliativo de lesiones endobronquiales o endotraqueales primarias de pulmón o metastásicas que comprometen la luz, con el propósito de mejorar la sintomatología local (disnea, atelectasia, tos, hemoptisis

Tabla 10. *Contraindicaciones de la BTE en cáncer de pulmón (Fuente: elaboración propia).*

Obstrucción o afectación endobronquial por compresión extrínseca
Obstrucción severa de la tráquea y bronquio principal mayor del 50-60%
Obstrucción severa de la luz traqueal (> 70%)
Tumores periféricos
Imposibilidad de colocar y anclar correctamente el catéter ó sobrepasar el extremo distal de la tumoración (obstrucción completa de la luz bronquial)
Contraindicaciones generales de la broncoscopia
Supervivencia menor de un mes
Performance Status > 2 (Índice de Karnofsky < 60)
Pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico

y neumonías obstructivas de repetición). La cirugía, quimioterapia o RTE previa no son excluyentes de este procedimiento.

- En recidivas endobronquiales de carcinoma asintomáticas que afecta al árbol bronquial.
- Tratamiento paliativo complementario a otras técnicas desobstructivas endoluminales.
- Tratamiento curativo de tumores bronquiales in situ en pacientes no candidatos a cirugía radical.
- Tumores endobronquiales o endotraqueales en estadios IA (T1N0M0) limitados a la pared bronquial en casos no subsidiarios de tratamiento quirúrgico por causas médicas o deseo del paciente.
- Tumores con crecimiento endobronquial como sobreimpresión a la RTE para aumentar la dosis a nivel local respetando órganos de riesgo próximos.
- Tratamiento adyuvante a cirugía con borde de resección afecto (estadificación ganglionar negativa).

Es fundamental tener en cuenta las contraindicaciones de esta técnica de tratamiento. (Tabla 10) (44, 46)

Respecto a las complicaciones de esta modalidad de tratamiento, la incidencia de efectos secundarios agudos es baja, en torno al 3 % y suelen ser debidas al procedimiento de broncoscopia o derivadas de la inserción del catéter. Las más frecuentes son: (50)

- Tos
- Infecciones leves o neumonías
- Neumotórax
- Broncoespasmo

- Hemoptisis leve
- Hipoxemia
- Trastornos cardíacos (arritmias)
- Fiebre
- Hipotensión
- Dolor en pared torácica.

En cuanto a las posibles complicaciones tardías, se han descrito:

- Hemoptisis masiva, es la complicación más grave en la literatura. Su incidencia varía de unas series a otras, del 0 al 32 %. Está descrita entre los nueve y doce meses tras el tratamiento y la etiología está sometida a controversia aunque la progresión de la enfermedad parece ser el factor más importante. Contribuyen otros factores como la regresión tumoral rápida secundaria al tratamiento, la longitud del tumor (> de 3 cm), asociación de otras terapéuticas endoluminales, localización adyacente a grandes vasos así como la administración previa de radioterapia externa.
- Fístula bronquial o traqueo- esofágica en lesiones próximas a la pared esofágica, en torno a un 5%. Es la toxicidad tardía más importante. Debe evitarse realizar este tratamiento cuando exista destrucción significativa de la pared bronquial o hay invasión mediastínica.
- Bronquitis rásica, en base a signos endoscópicos desde grado 1 (mucosa modestamente inflamatoria con fina membrana circunferencial), hasta grado 4 (estenosis circunferencial). Está en relación con el tiempo de supervivencia de los pacientes y depende de factores técnicos como son la dosis total, dosis por fracción, volumen, existencia de irradiación previa.
- Traqueomalacia.

En la práctica clínica habitual, la valoración de la respuesta y el seguimiento del paciente requieren la evaluación clínica periódica para el correcto diagnóstico, manejo y seguimiento de la toxicidad subaguda y tardía, exploración broncoscópica transcurridos 2 meses de finalizar el tratamiento, debiéndose repetir con posterioridad para evaluar la respuesta endoscópica. (44)

No se debe biopsiar la zona radiada por alta probabilidad de úlceras bronquiales y fístulas.

En el seguimiento es recomendable la realización de un TAC torácico con contraste a los 2 meses de finalizar el tratamiento realizado. Posteriormente deben repetirse con una periodicidad de 3-6 meses durante los dos primeros años y tras éste periodo, de forma anual. Se debe aconsejar tras el tratamiento específicamente la supresión del tabaco y la vacunación antigripal anual y antineumocócica con revacunación.

PRÁCTICAS EN SPSS. SBRT EN CPNCP ESTADIO PRECOZ Y OLIGOMETÁSTASIS PULMONARES

La radioterapia estereotáctica pulmonar (SBRT) representa una opción de tratamiento efectiva y bien tolerada en el abordaje inicial del CPNCP estadio temprano y en oligometástasis pulmonares. En aquel subgrupo de pacientes frágiles, de edad avanzada, con múltiples comorbilidades, medicamento no subsidiarios de tratamiento quirúrgico o que rechacen el mismo, la SBRT pulmonar constituye una estrategia terapéutica potencialmente curativa, menos invasiva y asociada a una menor morbilidad perioperatoria.

Sin embargo, dado el perfil de estos pacientes con comorbilidades severas y las altas dosis de irradiación empleadas, resulta necesario evaluar la tolerancia pulmonar al tratamiento y el perfil de toxicidad.

Para ello, se diseñó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron un total de 145 pacientes diagnosticados de carcinoma primario de pulmón u oligometástasis pulmonares tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Central de Asturias mediante SBRT pulmonar radical entre octubre de 2018 y octubre de 2021.

Material y método

Los criterios de inclusión, volúmenes y dosis de tratamiento se establecieron en base al consenso ESTRO ACROP (50). Se generó un ITV desde un TC4D (10 fases) en respiración libre, con una expansión isotrópica entre 3–5 mm sobre el GTV-ITV para crear el PTV. El tratamiento fue planificado mediante técnica de Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) RapidArc. Se administró en un acelerador lineal de electrones de última generación TrueBeam. Se empleó Radioterapia Guiada por Imagen (IGRT), para el análisis del tumor y corrección de la posición en tiempo real en el momento del tratamiento.

Se evaluó la toxicidad aguda en base a la escala de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0 (37) y la respuesta radiológica a los 3 meses post-tratamiento y último control radiológico realizado, según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) (38). Se valoró si existían diferencias en la media de las pruebas de función respiratoria (PFR) a los 3 meses post-tratamiento mediante la T-student. La supervivencia global (SG) se calculó en meses desde el diagnóstico de la enfermedad mediante la curva de Kaplan-Meier.

Previamente se obtuvo la firma del consentimiento informado de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, conforme a los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki (2000) de la Asociación Médica Mundial (39). El protocolo de investigación fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se utilizó el programa estadístico SPSS v25.

Respecto a la definición de variables del estudio, se establecieron:

- Variables clínicas: edad al diagnóstico (años), sexo, histología (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, otros tumores pulmonares, metástasis pulmonar de carcinoma colo rectal, metástasis pulmonar de carcinoma genito urinario, metástasis pulmonar de otros tumores primarios, ausencia de histología), estadio cT y estadiaje de la enfermedad (según la clasificación del TNM para el CP 8ª Ed (12)), índice de comorbilidad de Charlson (ICC), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), performance status (PS), dosis total y fraccionamiento, fecha de tratamiento, PFR (basal y a los 3 meses), respuesta radiológica (3 meses y último control, criterios RECIST).
- Variables intervención: tratamiento recibido: SBRT pulmonar
- Variables resultado:
 - Toxicidad aguda
 - Respuesta radiológica a los 3 meses
 - Respuesta radiológica último control
 - Pruebas de función respiratoria (media) a los 3 meses
 - Supervivencia

En cuanto al desarrollo del estudio, se incluyeron los pacientes tratados entre octubre de 2018 y octubre de 2021, alcanzando una muestra total de 145 pacientes diagnosticados de carcinoma primario de pulmón u oligometástasis pulmonares tratados mediante SBRT pulmonar. Se verificó que cumplieran los criterios de inclusión y se les planteó participar en el estudio de investigación, debiendo para ello firmar el consentimiento informado aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Central de Asturias.

La recogida de datos implicó una parte clínica-demográfica que facilitó el médico tratante el primer día de la consulta (recogidas como "variables clínicas"). Estos datos fueron introducidos en una base de datos creada con el programa SPSS.

Se evaluó la existencia de toxicidad aguda a los 3 meses post tratamiento de SBRT mediante entrevista médica en consulta, y se recogieron los resultados de las PFR a los 3 meses post tratamiento, así como los resultados del TC a los 3 meses post tratamiento y último control radiológico.

Toda la información relacionada con el estudio fue estrictamente confidencial y tratada de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal y la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

Respecto al *análisis estadístico*, se realizó un análisis descriptivo de cada "variable clínica" así como de cada "variable resultado" referente a toxicidad aguda, respuesta radiológica a los 3 meses y último control radiológico (Criterios RECIST), obteniéndose distribuciones de frecuencias para variables cualitativas y medidas como la media, desviación

típica, valor mínimo, máximo, primer, segundo (media) y tercer cuartil en el caso de variables cuantitativas. Se valoró si existían diferencias en la media de las PFR a los 3 meses post-tratamiento mediante la T-student. La SG se calculó en meses, a los 12, 24 y 36 meses desde el diagnóstico de la enfermedad, mediante la curva de Kaplan-Meier.

El análisis estadístico de todo lo analizado en el estudio, se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 22.

Resultados

Las características clínicas de la muestra a estudio se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Características clínicas de la población a estudio.

Edad-Dx (años)		71 (8.7)
Sexo	Varón	102 (70.3%)
	Mujer	43 (29.7%)
Histología	Ca. epidermoide	25 (17.2%)
	Adenoca.	47 (32.4%)
	Otros 1 ^{arios} pulmonares	8 (5.6%)
	M1 adenoca. Colo-rectal	16 (11%)
	M1 ca. Genito urinario	8 (5.5%)
	M1 otros	7 (4.9%)
Estadio	Sin histología	34 (23.4%)
	IA1	8 (5.5%)
	IA2	55 (37.9%)
	IA3	24 (16.6%)
	IB	2 (1.4%)
	IIA	1 (0.7%)
	IIB	4 (2.8%)
	IIIA (cT4)	1 (0.7%)
M1	50 (34.5%)	
ICCharlson	3-4	5 (3.4%)
	>4	140 (96.6%)
ECOG	0 (PS 100-90%)	91 (62.8%)
	1 (PS 80-70%)	52 (35.9%)
	2 (PS 60-50%)	2 (1.4%)
PFR	FVC basal	82.1 (20.4)
	FEV1 basal	70.9 (23.8)
	FEV1/FVC basal	69.2 (18.1)
Difusión	DLCO basal	58.6 (19.8)
	KCO basal	65.9 (20.4)
Dosis Fraccionamiento	60 Gy/3 fracciones	3 (2.1%)
	55 Gy/5 fracciones	66 (45.4%)
	60 Gy/5 fracciones	6 (4.2%)
	60 Gy/8 fracciones	62 (42.7%)
	Otros	8 (5.6%)

La media de seguimiento fue de 63 meses.

A los tres meses, la respuesta radiológica fue: respuesta completa (RC, n=45, 31%), respuesta parcial (RP, n=59,

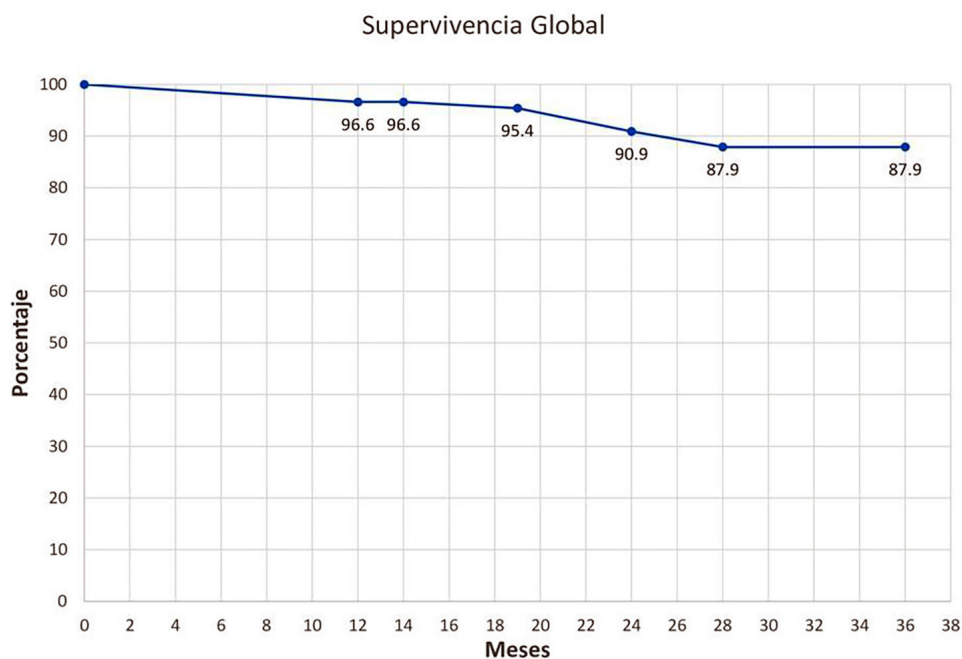


Figura 11. *Supervivencia global.*

40.7%), estabilidad de la enfermedad (EE, n=34, 23.5%) y progresión de la enfermedad (PE, n=4.8%).

En el último control radiológico, aumentó el número de RC (n=63, 43.4%) y disminuyeron las RP (n=37, 25.5%) y las EE (n=16, 11%); PE (n=8, 5.5%).

La SBRT pulmonar se asoció con neumonitis aguda grado 1 (n=28, 19.3%), grado 2 (n=6, 4.1%); dolor torácico agudo (n=2, 1.4%); astenia aguda grado 1 (n=16, 11%) y grado 2 (n=1, 0.9%).

En la comparación de las PFR 3 meses-basal, se obtuvieron los siguientes valores: FVC -3.7 ± 15.7 , $p=0.2$; FEV1 -3.4 ± 11.6 , $p=0.1$, FEV1/FVC -7.3 ± 14.8 , $p=0.02$; DLCO -3.7 ± 9.9 , $p=0.1$; KCO -3.3 ± 14.7 , $p=0.4$.

La supervivencia global a los 12, 24 y 36 meses fue del $96.6\% \pm 1.7\%$, $90.9\% \pm 3.2\%$ y $87.9\% \pm 4.3\%$. (Fig. 11)

CONCLUSIONES

La SBRT pulmonar es una técnica mínimamente invasiva, segura y efectiva en el manejo del CPNCP y enfermedad oligometastásica, con unos resultados de control local y supervivencia global consistentemente altos.

La tolerancia al tratamiento es buena, con un perfil de toxicidad bajo. El deterioro de la función respiratoria en sí mismo no constituye una contraindicación en este tipo de tratamiento.

La SBRT puede ser razonablemente ofrecida a pacientes ancianos, con comorbilidades y patología pulmonar severa, debiendo adaptarse el esquema de fraccionamiento en cada caso.

Es preciso continuar el seguimiento de estos pacientes y obtener resultados a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Las cifras del cáncer en España, SEOM, Feb 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
3. SEER Cancer Stats Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> [última consulta: Octubre 2023].
4. Sung H. Global cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49
5. Bade BC, De la Cruz CS. Cáncer de pulmón 2020: epidemiología, etiología y prevención. *Clin Chest Med* 2020;41(1):1-24.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2023 — April 13, 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [última consulta: Octubre 2023].
7. Revista Americana de Medicina Respiratoria Marzo 2019;19:supl. 1. Disponible en: https://www.ramr.org/articulos/suplemento_concenso_oncologia/suplemento_concenso_oncologia.php#7 [última consulta: Julio 2023].
8. Travis W. The 2015 WHO classification of lung tumors. *Pathologie*. 2014; 35 [Suppl 2]: 188-188.
9. Disponible en: <http://www.cancer.net/> [última consulta: Octubre 2023].

10. Wang M., Herbst R. S., et al. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nature Medicine* 2021;27:1345-56.
11. Isla D., de Lozano M., et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clinical and Translational Oncology* 2023;25:1252-67
12. Halperin E.C. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams and Wilkins. 7th Ed; 2017.
13. Hansen EK, Roach III M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Springer Cham. 3th Ed; 2018.
14. Disponible en: www.uptodate.com [última consulta: Octubre 2023].
15. Amin MB, Edge SB, et al. AJCC cancer staging manual. 8ª ed. Springer Cham; 2017.
16. Detterbeck FC. La octava edición TNM clasificación de estadios para el cáncer de pulmón: ¿Qué significa en la calle principal? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(1):356-9.
17. Brierly JB, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editores. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Publicado por John Wiley & Sons, 2017.
18. Goldstraw P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM
19. Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016 Jan;11(1):39-51.
20. Travis WD, Brambilla E, Geisinger KR. Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type? *Eur Respir J.* 2016; 47(3): 720-3.
21. Zhao Y, Wang R, Shen X, et al. Minor Components of Micropapillary and Solid Subtypes in Lung Adenocarcinoma are Predictors of Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(6): 2099-2105.
22. Warth A, Muley T, Kossakowski C, Stenzinger A, et al. Prognostic impact and clinicopathological correlations of the cribriform pattern in pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 638-644.
23. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goeppert B, et al. Prognostic Impact of Intraalveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(6): 793-801.
24. Tang H, Wang S, Xiao G, Schiller J, et al. Comprehensive evaluation of published gene expression prognostic signatures for biomarker-based lung cancer clinical studies. *Ann Oncol* 2017;1;28(4):733-40.
25. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology.* 2020;25 Suppl 2(S2):61-71.
26. Donovan EK, Swaminath A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the management of non-small-cell lung cancer: Clinical impact and patient perspectives. *Lung Cancer (Auckl).* 2018; 9:13-23.
27. SABR UK Consortium. [citado el 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.sabr.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/SABRconsortium-guidelines-2019-v6.1.0.pdf>
28. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR/SBRT) [Internet]. [Stanfordhealthcare.org](https://stanfordhealthcare.org). [citado el 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/s/stereotactic-body-radiation-therapy.html>
29. Aristu J.J., Ciérvide R., Guridi J., Moreno M., Arbea L., Azcona J.D. et al. Radioterapia estereotáctica. *Anales Sis San Navarra [Internet].* 2009 [citado 2022 Oct 22]; 32(Suppl 2): 61-71. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000400007&lng=es.
30. Robert D. Timmerman. Stereotactic Body Radiation Therapy in Multiple Organ Sites., *J Clin Oncol* 2007;25:947-52.
31. Chi A, et al. Systemic review of patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Clinical implications. *Radiotherapy and Oncology* 94 (2010) 1-11.
32. Timmerman, R., et al., Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006; 24(30): 4833-9.
33. SBRT y Gating — Radioterapia HM [Internet]. Radioterapia HM. [citado el 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.radioterapiahm.com/new-page-2>
34. De Ruysscher D., Corinne Faivre-Finn C., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer *Radiotherapy and Oncology* 2017;124:1-10.
35. Guckenberger M, Andratschke N, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124(1):11-7
36. Fernández Letón P, Baños Capilla C, Bea Gilabert J, Delgado Rodríguez JM, de Blas Piñol R, Martínez Ortega J, Pérez Moreno JM, Simón de Blas R. Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT). *Rev Fis Med [Internet].* 29 de diciembre de 2017 [citado 23 de octubre de 2022];18(2). Disponible en: <https://revista-defisicamedica.es/index.php/rfm/article/view/247>
37. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. May 28, 2009. U.S. Department

- of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute.
38. Pierson C, Grinchak T, et al. Response criteria in solid tumors (PERCIST/RECIST) and SUV max in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2018;13(1):34.
 39. Disponible en: <http://www.wma.net/> [última consulta: Julio 2023].
 40. 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;4(9):1263-1266
 41. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(5):989-96.
 42. Bezjak A., et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1316-25.
 43. Marsiglia H, Baldeyrou P et al. A high-dose rate brachytherapy as sole modality for early stage end bronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;20:665-672.
 44. Van Limbergen, E, Skowronek J., Pötter R. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Part II Clinical Practice Bronchus Cancer chapter 29. Editors Van Limbergen E., Pötter R, Hoskin P., Baltas D., pp 0-23, 2017.
 45. Macías-Lozano MJ, et al. High dose rate endoluminal brachytherapy in the treatment of endobronchial lesions - experience of a single institution and literature review. *Support Care Cancer*. 2023 Apr 13;31(5):260.
 46. Burton L, Speiser. Endobronchial brachytherapy in the treatment of lung cancer, chapter 16. *Principles and Practice of Brachytherapy Using Afterloading Systems*. Edited By CAF Joslin, A Fynn, EJ Hall. pp 225-239, 2001.
 47. Youroukou A, Gkiozos I, et al. The potential role of brachytherapy in the irradiation of patients with lung cancer: a systematic review. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(8):945-50.
 48. Kawamura H, Ebara T, Katoh H, Tamaki T, et al. Long-term results of curative intraluminal high dose rate brachytherapy for endobronchial carcinoma. *Radiat Oncol*. 2012 Jul 23;7:112.
 49. Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK. The role of high- dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non- small-cell lung cancer: a systematic review. *Brachytherapy* 2006;5:189-202.
 50. Hara R, Itami J, Aruga T, et al. Risk factors for massive hemoptysis after endobronchial brachytherapy in patients with tracheobronchial malignancies. *Cancer* 2001;92:2623.