

“Resultados de *SBRT* como tratamiento radical en Cáncer de Pulmón No Microcítico”



 **Universidad**
de La Laguna



Autor: Ernesto Martín Guillermo

Tutor: Dr. Luis Fernando Otón Sánchez

Co tutor: Dr. Jorge Jiménez Calero

ÍNDICE

	Página
Resumen	2
Abstract	2
1. Introducción	3
1.1. Epidemiología del Cáncer de Pulmón.....	3
1.2. Anatomía Patológica e Historia Natural.....	3
1.3. Diagnóstico.....	4
1.4. Estadaje	4
1.5. Tratamiento local para estadios localizados:.....	5
• Cirugía:.....	5
- Técnicas quirúrgicas.....	5
- Resultados.....	6
• Radioterapia:.....	6
- <i>Stereotactic Body Radiationtherapy</i>	7
- Resultados y Complicaciones.....	7
2. Objetivos	8
3. Material y métodos	8
3.1. Tipo de Estudio.....	8
3.2. Población:.....	9
a) Criterios de Inclusión	9
b) Criterios de Exclusión.....	9
3.3. Extracción y tratamiento de datos.....	9
3.4. Variables de estudio.....	10
3.5. Método Estadístico	11
3.6. Confidencialidad	12
4. Resultados	12
4.1. Descripción de la muestra.....	12
4.1.1. Variables Demográficas	12
4.1.2. Variables Oncológicas.....	15
4.1.3. Variables Dosimétricas.....	17
4.2. Resultados del tratamiento.....	17
4.2.1. Supervivencia Libre de Enfermedad Local.....	18
4.2.2. Supervivencia Libre de Enfermedad.....	18
4.2.3. Supervivencia Global	19
4.2.4. Complicaciones	21
5. Discusión	21
5.1. ¿Cómo se podría definir a la población?.....	21
5.2. ¿Son los resultados comparables con los de otros estudios?.....	22
5.3. ¿Por qué se trataron a pacientes con N>1 y M>1?.....	22
5.4. ¿Se encontraron diferencias significativas según hábito tabáquico?.....	23
5.5. ¿Se encontraron diferencias entre los fraccionamientos?.....	23
5.6. ¿Hubo diferencias significativas según la localización del tumor?.....	23
5.7. ¿Modifica la histología los resultados?.....	24
5.8. ¿Cuáles fueron los Resultados según sexo?.....	24
5.9. ¿Hubo diferencias en los Resultados según el tamaño?.....	25
5.10. ¿Cuáles fueron las limitaciones que se encontraron?.....	25
6. Conclusión	25
7. ¿Qué he aprendido realizando el TFG?	26
8. Bibliografía	27
Anexos	31

Resumen

Introducción: La *Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)* es una modalidad de radiocirugía usada para pacientes inoperables con cáncer de pulmón no microcítico (*NSCLC*) en estadios precoces, una alternativa comparable a la cirugía en cuanto a resultados de supervivencia y complicaciones.

Objetivos: Describir a los pacientes y los resultados de la *SBRT* como tratamiento curativo en *NSCLC* de estadios precoces. Estudiar la relación dosis-respuesta y evaluar la idoneidad de la delimitación tumoral según la localización de las recidivas.

Resultados: La población incluida en el estudio fueron 52 pacientes, con una media de edad de 73,6 años. Se han incluido 32 hombres (61,5%) y 20 mujeres (39,5%); según el hábito tabáquico, 18 (34,6%) pacientes eran fumadores, 25 (48%) eran exfumadores, 8 (15,3%), no fumadores y 1 caso desconocido. La Supervivencia Global (SG) a los 2 años fue 86,6% (siete exitus) y hubo seis recidivas locales. En cuanto a complicaciones, 34 pacientes presentaron cuadros leves, siendo diez (20%) neumonitis posradiación clínicamente observable. La SG a los dos años era significativamente mayor ($p < 0,05$) en pacientes exfumadores que en fumadores (92,6% vs 77,8%).

Conclusión: Los resultados conseguidos con esta técnica son comparables con los que aparecen en la bibliografía. No hay una clara relación entre la dosis y los resultados obtenidos. No parece que las recidivas locales que aparecieron sean por una delimitación incorrecta del volumen.

Abstract

Introduction: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) is a radiosurgery model used on inoperable patients with early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC), which has been proven to be a favourable alternative to surgery with a view to survival and complication rates.

Aim: To describe the population and results achieved by employing SBRT as a radical treatment in early-stage NSCLC. To study the dose-response relation and the adequacy of the volume definition process based on local control failure.

Results: The total population included 52 patients, of which 32 (61,5%) were male and 20 (39,5%) female, with a mean age of 73,6 years. Based on their cigarette consumption, 18 (34,6%) patients were classified as smokers, 25 (48%) as former smokers and 8 (15,3%) as non-smokers; there was 1 unclear case. 2-year Overall Survival (OS) was 86,6% (seven deaths) and six patients developed local failures. As it concerns complications, 34 patients showed mild symptoms, of which only ten were clinically relevant cases of pneumonitis. 2-year OS was significantly larger ($p < 0,05$) in the former smoker group than the smoker-patient group (92,6% vs 77,8%).

Conclusion: Results achieved with this treatment are similar to those of other studies. There is no clear correlation between prescribed dose and response. Local failure does not seem to be related to an incorrect volume definition process.

1. Introducción

1.1. Epidemiología del Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna con mayor incidencia, estimándose 54,9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes a nivel mundial en 2019, representando el 12,9% de la incidencia total de nuevos cánceres ese mismo año. Además, también representa el mayor porcentaje de mortalidad por cualquier tipo de cáncer, llegando a un 23,6%, y se estima que actualmente la supervivencia a los 5 años es aproximadamente de 19,4%. Esta supervivencia tan baja es debida a que el 57% de pacientes con cáncer de pulmón son diagnosticados en estadios avanzados, una vez se ha producido metástasis a distancia, lo cual complica mucho el tratamiento y empeora el pronóstico (1).

El principal factor de riesgo, estudiado y reconocido, que se relaciona con la incidencia del cáncer de pulmón es el consumo de tabaco, siendo un grupo de riesgo las personas que consuman una gran cantidad de tabaco a lo largo de su vida. Por tanto, la prevención de este tipo de cáncer se ha centrado en disminuir el consumo de tabaco y la exposición a este, ya que más de un 80% de casos se atribuyen a dicho factor de riesgo. Sin embargo, este no es el único factor de riesgo, pues la exposición como fumador involuntario, la exposición a asbestos, cromo y otros materiales en el ambiente laboral también han sido clasificados como posibles condicionantes de la aparición de esta neoplasia (2).

Además, la media de edad de su aparición ronda los 70 años, siendo la incidencia mucho menor en pacientes menores de 50 años (1). Estos pacientes, a su vez, suelen ser grandes fumadores, o lo fueron en el pasado, haciéndolos no sólo vulnerables a padecer cáncer de pulmón, sino otras patologías como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), cuyos síntomas enmascaran la clínica de un posible tumor, o enfermedades cardiovasculares. Todo ello explica por qué el diagnóstico se realiza en estadios tan avanzados, pues hasta no alcanzar cierta gravedad, la clínica, la cual es muy inespecífica y escasa en los estadios más tempranos, no llama la atención por encima de su patología de base (3).

1.2 Anatomía Patológica e Historia Natural

La Organización Mundial de la Salud (*OMS*) clasifica el cáncer de pulmón principalmente en dos grandes grupos histológicos: microcíticos (*SCLC*) y no microcíticos (*NSCLC*). Este último es el que más porcentaje de casos representa (aprox. 85%), aunque es el primer grupo el que aparece mayoritariamente en grandes fumadores, pues está más asociado al consumo prolongado de tabaco. No obstante, se reconoce el tabaco como un factor de riesgo para la aparición de ambos tipos. Los dos tipos de cáncer de pulmón se diferencian en varios aspectos, como origen celular y modalidad terapéutica. Se considera *NSCLC* toda neoplasia de origen epitelial que no sea microcítica, incluyendo el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes (1).

La aparición de un *NSCLC*, principalmente de carcinomas epidermoides y adenocarcinomas, sigue una serie de pasos a raíz de la lesión causada por el consumo de tabaco. Los siguientes estadios aparecen previamente a que esta lesión se vuelve invasiva y son típicos de la transformación premaligna del tejido epitelial: Hiperplasia, metaplasia, displasia y carcinoma *in situ*. Los dos últimos se consideran las principales lesiones premalignas, pues tienen más probabilidades de avanzar hacia la malignidad que retroceder espontáneamente (1). Además, como el daño por tabaco se recibe en todo el pulmón simultáneamente, pueden coexistir varias lesiones premalignas, estimándose en 1-2%/año la probabilidad de aparición de un segundo cáncer de pulmón tras la resección de un primero (4).

1.3 Diagnóstico

El cáncer de pulmón se diagnostica principalmente por los síntomas como los mencionados previamente, es decir, disnea, empeoramiento de la tos, pérdida de peso, hemoptisis, etc. sospechando cáncer de pulmón sobre todo en aquellos pacientes con una larga historia de tabaquismo, o como descubrimiento casual en una prueba de imagen de rutina. Se realizan en ambos casos protocolos para el diagnóstico y estudio de extensión del cáncer: anamnesis, exploración física, analítica, hemograma, radiografía (RX) de tórax y abdomen, tomografía computarizada (TC) con contraste, Tomografía de Emisión de Positrones (PET) y, finalmente, puede ser necesario una biopsia por broncoscopia o por punción transtorácica, según localización del tumor, para confirmar el diagnóstico histológico. Se recomienda no hacer una biopsia preoperatoria en aquellas lesiones muy poco avanzadas y que generen alta sospecha de cáncer de pulmón cuando se estudien con PET, pudiéndose realizar la biopsia intraoperatoria para disminuir molestias al paciente y reducir costes sanitarios, o, incluso, ser tratados con radioterapia (*Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT*) (1)(5).

1.4 Estadiaje

Para ambos existe una clasificación TNM descrita por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), con la que se decide el tratamiento a seguir. Esta evalúa parámetros como el tipo histológico, la invasión pleural o los márgenes de la lesión, pero principalmente clasifica el tumor según la extensión tumoral local (T), metástasis ganglionar regional (N) y a distancia (M). Estos parámetros agrupados equivalen a un estadio clínico (del I al IV) que resume la extensión y gravedad del tumor del paciente (1)(6).

Para el cáncer no microcítico también se pueden resumir los estadios en grupos según los hallazgos en el momento del diagnóstico. Primero está la enfermedad operable o estadio precoz, que se define como estadios I, II y, en ocasiones, III. Este grupo es el que mejor pronóstico presenta, aunque también depende del tipo tumoral y del paciente. Este estadio es el que va a ser incluido en este estudio.

Por otra parte, también está la enfermedad avanzada local o regionalmente, que incluye aquellos tumores T3-4 y/o con N2-3, y el grupo de las metástasis a distancia, cuyo pronóstico dependerá del estado del paciente, localización de la metástasis y el tratamiento de elección (1).

1.5 Tratamiento local

Para el tratamiento de un cáncer de pulmón no microcítico existen muchas modalidades terapéuticas que durante las últimas décadas y gracias a los avances tecnológicos han mejorado el pronóstico de supervivencia de estos pacientes, sobre todo de aquellos con enfermedad local operable. Se utilizan tratamientos más típicos y conocidos como la cirugía, la radioterapia externa y la quimioterapia. También se han estudiado nuevas formas de tratamiento modificando y combinando los anteriores, como la Radioterapia Corporal Estereotáctica (*Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT*), la terapia endobronquial (crioterapia, ablación por radiofrecuencia...) y modelos combinados basados en la concurrencia, adyuvancia y neoadyuvancia. Además, en las últimas décadas destaca la aparición de nuevos modelos de tratamientos sistémicos como la inmunoterapia y las terapias dirigidas por anticuerpos o moléculas pequeñas (1).

a) Cirugía

Para aquellos pacientes con enfermedad en estadios bajos, I o II, la cirugía es el tratamiento que mejores resultados consigue, aunque se puede realizar incluso en estadio III y IV, en combinación con otras modalidades terapéuticas (7). Por tanto, esta modalidad de tratamiento es la que se prefiere para los NSCLC. Es preciso confirmar por prueba de imagen (TC, PET...) la extensión de la lesión para la planificación quirúrgica como mínimo en los 60 días previos a la intervención (5). Sin embargo, los pacientes que puedan optar a la cirugía deben ser bien evaluados con respecto a su capacidad funcional pulmonar, pues la cirugía reduce esta. Además, se debe tener en cuenta la edad, pues está muy relacionada con las muertes post-operatorias, aunque en general se estima un 3-5% de mortalidad tras lobectomía (1).

Técnicas quirúrgicas

Las técnicas quirúrgicas usadas son la segmentectomía, la resección en cuña, la lobectomía en manga, la lobectomía y la neumonectomía (1). Dependiendo de las contraindicaciones que presente el paciente, se puede realizar por toracotomía o por VATS (*video assisted thoracoscopic surgery*), técnica mínimamente invasiva que en los últimos años se ha demostrado que produce menor morbilidad perioperatoria en relación con la toracotomía convencional (8). El procedimiento quirúrgico realizado depende de la extensión de la enfermedad y de la reserva cardiopulmonar del paciente, como ya hemos dicho. No obstante, a estas técnicas se le añaden técnicas quirúrgicas para reseca ganglios afectos

como la disección completa de nódulos linfáticos mediastínicos ipsilaterales (*complete ipsilateral mediastinal lymph node dissection, CMLND*) o el muestreo sistemático de nódulos linfáticos (1). Se prefiere realizar resecciones anatómicas conservadoras de pulmón (*Lung-sparing anatomic resections*) o lobectomías en manga a una neumonectomía. Actualmente, la técnica quirúrgica *gold standard* es la lobectomía con disección sistemática de ganglios linfáticos mediastínicos para *NSCLC* en estadio bajo (7). En general, se prefiere la resección, pero si un paciente inoperable puede optar a tratamiento con *SBRT*, un comité multidisciplinar debe considerarlo (5).

Resultados

Aproximadamente el 25-30% de pacientes con *NSCLC* son aptos para la cirugía con intención curativa (7). Si se calcula la supervivencia global (SG), es decir, qué proporción de pacientes siguen vivos tras recibir un tratamiento en un periodo de tiempo, la cirugía consigue una SG a los cinco años (S5) muy variable entre los diferentes estadios. Por ejemplo, para tumores en estadio I la S5 es de 75%, para estadio II, 40-50% y para estadio IIIa es únicamente 25% (7)(9). En los últimos 20 años se han conseguido avances en el estadiaje, manejo anestésico y perioperatorio, así como progresos notables en las técnicas quirúrgicas que han logrado llegar a conseguir estos resultados (7).

b) Radioterapia

La radioterapia (RT) es otra opción de tratamiento fundamental para el cáncer de pulmón. En líneas generales la RT puede ser aplicada en todos los estadios del *NSCLC*, tanto como terapia definitiva como paliativa, incluyendo en cualquier caso en la evaluación multidisciplinar del paciente la valoración de oncólogos radioterápicos que dediquen a la RT del cáncer de pulmón gran parte de su práctica clínica. Por tanto, existen muchas formas de aplicar la RT en el tratamiento del *NSCLC* en sus diferentes estadios, destacando por sus buenos resultados la aplicación de esta en estadios bajos. En estadios avanzados, la RT es el tratamiento principal, usándose QT concomitante o adyuvante en algunos casos (5).

A pesar de que la cirugía es el método estándar de tratamiento de estas neoplasias, una proporción bastante representativa de los pacientes no puede ser sometido a esta por sus comorbilidades, como EPOC o enfermedades cardiovasculares, o por no cumplir requisitos quirúrgicos, como ser de edad avanzada (3). Hace unas décadas, estos pacientes inoperables, y aquellos aptos pero que no quisieran ser operados, se trataban con RT convencional fraccionada con una dosis normalmente de 60Gy, siendo un tratamiento de larga duración, prolongándose hasta 4-6 semanas, debido a que para alcanzar dicha dosis se necesitan muchas fracciones de radioterapia (3)(9). Los resultados de este tratamiento eran bastante pobres en comparación con los resultados de la cirugía, pues la proporción de recidiva local era 40% de media y la supervivencia global a los tres años (S3) era 34%. Además, este tratamiento

traía consigo una toxicidad post-tratamiento muy relevante en muchos casos, como esofagitis y neumonitis (3).

Stereotactic Body Radiation Therapy

Actualmente, esto ha cambiado, pues la RT convencional ha sido reemplazada y estos pacientes con *NSCLC* en estadios bajos (T1/2 N0) y no operables son sometidos a *SBRT*. Este método se considera la modalidad terapéutica estándar para este tipo de pacientes, en especial aquellos de localización periférica. La técnica de *SBRT* es una modalidad de radiocirugía que usa múltiples haces con alta precisión guiados por imágenes de TC en 4 dimensiones (incluye los movimientos de la respiración del paciente) para conseguir dirigir una alta dosis de radiación a un área con márgenes muy pequeños (10). A esto se le puede sumar radioterapia fraccionada para tratar la invasión ganglionar en pacientes con enfermedad regionalmente avanzada (N1) (5).

La *SBRT* es capaz de depositar una dosis efectiva biológica (*Biological Effective Dose*, BED) altamente potente en pocas fracciones repartidas en menos tiempo (9). La guía de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (5) proporciona unas tablas para el fraccionamiento de la dosis en estos tumores, pues se ha observado que varía mucho la toxicidad post-RT dependiendo de la localización del tumor. Por ejemplo, a tumores localizados periféricamente, separados por más de un centímetro de la pared torácica, se les puede aplicar 45-60 Gy en tres fracciones. Mientras que, en tumores de localización central, es decir, aquellos a dos o menos centímetros de distancia en cualquier dirección de alguna estructura mediastínica (árbol bronquial, esófago, corazón, plexo braquial, vasos mayores, espina dorsal, nervio frénico y nervio laríngeo recurrente), se prefiere un esquema más limitado, con dosis de 60-70 Gy en 8-10 fracciones. Esto varía según el tamaño de la lesión, pues si un tumor periférico mide menos de dos centímetros, se puede tratar incluso con una única fracción de 25-34 Gy (5).

Resultados y complicaciones

Los resultados que la técnica de *SBRT* recoge son muy favorables en cuanto a control local, incluso comparables a los conseguidos con la cirugía. En una revisión que compara los resultados de múltiples estudios que han usado esta técnica se calculó una Supervivencia a los tres años (S3) media de 59,6% (en un rango de 32-95%) y una Supervivencia a los cinco años (S5) media de 39,6% (en un rango de 17-83%). El control local del tumor a los cinco años fue de media 89,6% (en un rango de 83-95%) (11). Todos estos resultados hay que contextualizarlos, pues suponen un gran avance teniendo en cuenta que la gran mayoría de los pacientes son personas de 70 años inoperables por su estado basal o sus comorbilidades. En otra revisión, también se ha encontrado que las tasas de recidiva por fallo ganglionar son del rango de 13-15% a los cinco años, así como las recidivas por metástasis, que se

calculan en torno al 20%, siendo ambos resultados comparables con los conseguidos mediante la cirugía (10).

Las estadísticas de las complicaciones por toxicidad radioterápica con *SBRT* parecen ser favorables, aunque dependen de la localización tumoral y, por tanto, del fraccionamiento de la RT. Sin embargo, en tumores localizados periféricamente, la astenia es el efecto adverso más común, así como otros efectos secundarios como dolor en el pecho, náuseas, disnea o tos, que ocurren en el 10-30% de los pacientes. Otras complicaciones más graves, las neumonitis o esofagitis, en general ocurren en sólo un 2% de los casos, sobre todo en aquellos con enfermedad localizada centralmente (9). Una revisión incluso llega a afirmar que las tasas de mortalidad asociadas al tratamiento y la toxicidad severa en pacientes con *NSCLC* en estadios bajos tratados con *SBRT* eran menores que las de la lobectomía por *VATS* (10).

2. Objetivos

- 2.1. Describir la población tratada y los resultados de la *SBRT* como tratamiento con intención curativa en *NSCLC* de estadios precoces en los pacientes del Hospital Universitario de Canarias (HUC), según sus características clínicas y oncológicas.
- 2.2. Establecer la relación dosis-respuesta en cuanto a control local y complicaciones.
- 2.3. Determinar la idoneidad de los criterios para la delimitación de volúmenes de tratamiento.

3. Material y métodos

3.1 Tipo de estudio

Para este trabajo se ha realizado un estudio observacional retrospectivo unicéntrico, en el que se recopilaban, durante los meses de febrero y marzo de 2021, datos de una población de pacientes, así como información sobre los resultados del tratamiento durante el seguimiento de estos pacientes.

Con los datos recogidos, la primera parte del estudio se centra en la descripción de la población y de los resultados obtenidos con la técnica *SBRT* en los pacientes de la muestra. Por tanto, realizamos un estudio descriptivo.

La segunda parte se trata de un análisis de estos datos para estudiar los resultados de la *SBRT*, con el fin de intentar relacionar los factores de riesgo, así como otras características de los pacientes, su tratamiento y las complicaciones que hayan acaecido, con los datos recogidos. Se ha llevado a cabo, por tanto, un estudio analítico de la muestra.

3.2 Población

La muestra de este estudio está constituida por pacientes que han sido diagnosticados de cáncer broncopulmonar primario (*NSCLC*) en estadio precoz y tratados con la técnica radioterápica *SBRT* en el servicio de Oncología radioterápica en el HUC, técnica que se implantó en el servicio en febrero de 2017. En la muestra de este estudio se incluyen a todos los pacientes tratados hasta diciembre de 2020, siendo en total 52 pacientes (32 hombres y 20 mujeres), de 73,6 años de media. Se han estudiado los resultados que se obtuvieron en esta población durante su seguimiento post-radioterapia, que de media duró 1,6 años (594 días) y con una mediana de 1,8 años (652 días).

a) Criterios de inclusión (12)

- Diagnóstico de *NSCLC* en estadio precoz con confirmación histológica/radiodiagnóstica (TC o PET/TC que confirmen crecimiento y malignidad)
- Pacientes con criterios de inoperabilidad y/o que hayan rechazado la cirugía.
- Pacientes que hayan recibido pauta de *SBRT* con intención curativa en tumor primario pulmonar.

b) Criterios de exclusión

- Pacientes con nódulos pulmonares cuya sospecha diagnóstica sea metástasis de otro tumor primario no pulmonar.

3.3 Extracción y tratamiento de datos

Las historias clínicas y la información epidemiológica usadas para este estudio provienen del sistema informático de Historias Clínicas digitales (System Analyse Programmentwicklung, *SAP*) del HUC. Las imágenes asociadas a estas historias clínicas se han revisado con el sistema informático *Centricity*®, evaluando las imágenes de los TC realizados antes de su tratamiento radioterápico. Estas se revisaron en “ventana de pulmón”, es decir, configurando el contraste de la imagen en una ventana con $w = 1600$ y $L = -600$ Unidades Hounsfield (UH) (13), para poder evaluar óptimamente el parénquima pulmonar y sus lesiones. Tras la revisión de las imágenes pre-radioterapia, se compararon con las imágenes post-radioterapia para documentar los resultados del tratamiento.

La información dosimétrica de los tratamientos de los pacientes para este estudio fue obtenida de los sistemas de planificación *Eclipse*® de Varian v13.5.2 y *Mónaco*® v5.1 y *Xio*® v5.1.3 de Elekta.

3.4 Variables de estudio

Todos los datos se han volcado en *Excel/Google Sheets*, agrupados por categorías demográficas, antecedentes médicos, oncológicos, variables del tratamiento prescrito y dosimetría de este. Todas estas variables están agrupadas en la **Tabla 1**.

VARIABLES DEL ESTUDIO		
DEMOGRÁFICAS	ONCOLÓGICAS	TRATAMIENTO
Edad	Número	Inicio/final del tratamiento
Sexo	Localización	Duración del tratamiento
Hábito Tabáquico	Tipo histológico	Dosis/fracción
Tiempo de Consumo de	Estadaje TNM	Nº de Fracciones
Índice Paquete-Año	Diámetro Antero-	Dosis total prescrita
Pruebas de Función	Diámetro Laterolateral	BED
FEV1	Diámetro Cefalocaudal	EQD2
FVC	Volumen elipsoide	Control Local:
Índice de Tiffeneau	SUVmax en PET/TC	Seguimiento con TC
SpO2		Revisión anual PET/TC
Antecedentes		Control a distancia
EPOC (Gold Score)		Supervivencia global
Angina estable		Toxicidad:
SCASEST		Neumonitis:
IAM		Fecha
HTA		Magnitud
DM2		Fibrosis:
Dislipidemia		Fecha
Enfermedad Renal		Magnitud
Criterios de		Otras:
Índice de Karnofsky		Fecha
Antecedentes		Magnitud
Antecedentes oncológicos		
Antecedentes laborales		
Antecedentes familiares		

Tabla 1. Variables recogidas y clasificadas según sean propias de cada paciente (demográficas), del tumor tratado (oncológicas) o del tratamiento radioterápico aplicado

Hay que destacar algunas de las variables y el porqué de su elección, como la función respiratoria en base a espirometría y EPOC. Estas son muy importantes, pues la *SBRT* es el tratamiento curativo para pacientes con *NSCLC* en estadios precoces que no se pueden operar. Por eso, también se han recogido los criterios de inoperabilidad que cumplían los pacientes para no ser candidatos a la cirugía oncológica.

También se ha usado el Índice de Karnofsky (IK) (**Anexo 1**). Este fue diseñado para valorar el estado funcional de pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, pero ahora se usa por su buena

correlación con otras medidas funcionales y del bienestar. Un paciente con IK igual o superior a 60 es capaz de satisfacer la gran mayoría de sus necesidades independientemente (14).

Entre las características del propio tumor se ha recogido el tipo histológico estudiado por Anatomía Patológica. Esta característica no estaba documentada en todas las historias clínicas de los pacientes, por lo que, además, se recogió la actividad metabólica registrada en *PET-TC*, prueba realizada en la mayoría de los pacientes para comprobar la malignidad de los nódulos pulmonares. En esta prueba se mide la actividad metabólica (*Standardized Uptake Value* máximo, *SUVmax*) de los tumores con respecto al esperado del parénquima no tumoral.

Otra característica fue el tamaño tumoral, cuyo volumen se ha estimado mediante las dimensiones anteroposterior, laterolateral y cefalocaudal y usando la fórmula del volumen de un elipsoide:

$$V \text{ elipsoide} = 4/3 \cdot \pi \cdot xyz$$

En siguiente lugar, se recogieron las especificaciones del tratamiento radioterápico. Con estos datos podemos calcular la Dosis Biológica Efectiva (*BED*) y la Dosis Equivalente en Fracciones de 2 Gy (*EQD2*) (15), parámetros que nos sirven para evaluar la efectividad que consigue cada pauta y comparar distintos regímenes de fraccionamiento con el régimen clásico de 2 Gy por fracción. Estos parámetros se han calculado para las diferentes dosis prescritas asumiendo un $\alpha/\beta = 12$ (índice que ayuda a valorar la susceptibilidad celular a la radiación). Además, con diferentes índices α/β también se puede predecir la aparición de complicaciones: las tempranas, como la neumonitis, se estiman con α/β alto, y las tardías, como la fibrosis, se estiman con un α/β bajo.

Con respecto al seguimiento de estos pacientes, este se realiza cada tres meses con un TC de control y anualmente con un PET-TC. Los eventos esperables durante el seguimiento se dividieron en base al control local (recidiva, con las características de esta), invasión ganglionar, control a distancia (metástasis) y exitus oncológico tras el tratamiento.

Junto a todas estas variables, en el seguimiento también se ha recogido el número y la localización de las recidivas aisladas que aparecieron y si entraban en el volumen tratado o aparecían en los bordes, para poder determinar si la dosis y los criterios de contorno de los volúmenes tumorales han sido idóneos.

Finalmente, también se ha recogido y analizado el tipo y número de complicaciones que han aparecido tras el tratamiento. Dentro de las complicaciones, se ha evaluado la magnitud de estas en base a la escala diseñada por el *Radiotherapy Oncology Group (RTOG)* (**Anexo 2**) que clasifica el grado de las complicaciones según clínica, principalmente, y hallazgos radiológicos. Realmente todos los pacientes van a desarrollar neumonitis y/o fibrosis necesariamente tras *SBRT*, pero no todos lo manifestarán con clínica.

3.5 Método estadístico

Para el estudio realizado hemos dispuesto de diversos programas informáticos tanto para la acumulación de información como para el análisis estadístico de los datos volcados. Para la recogida de datos hemos utilizado la aplicación de *Google Sheets* y *MS Office Excel*. Para el análisis estadístico hemos usado tanto esos dos como el programa *SPSS* de *IBM*.

Utilizando los datos del seguimiento, control local, control a distancia, supervivencia y complicaciones de cada paciente se ha realizado un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (KM), en el que se ha estimado la supervivencia promedio. Con los datos se ha estimado la Supervivencia Libre de Enfermedad Local (SLEL), la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Complicaciones (SLC). Para todos estos análisis se ha creado una curva de supervivencia y una curva de función de riesgo con este método analítico.

Además, se ha evaluado cada tipo de supervivencia en base a algunas de las variables recogidas previamente para estudiar si había alguna diferencia estadística que las modificara. En estos casos, se ha realizado un test Log Rank (o de Mantel Cox) por variable, el cual asume como hipótesis nula que todas las supervivencias son iguales. Este test realiza el cálculo y obtiene el valor de Chi-cuadrado con un Intervalo de Confianza (IC) al 95%, dando un valor de p que es significativo cuando $p < 0,05$.

3.6 Confidencialidad

Toda la información de los pacientes se ha tratado de forma anónima, usando únicamente el número de registro de la historia clínica correspondiente. El registro ha sido además custodiado por mí, Ernesto Martín Guillermo, bajo clave informática.

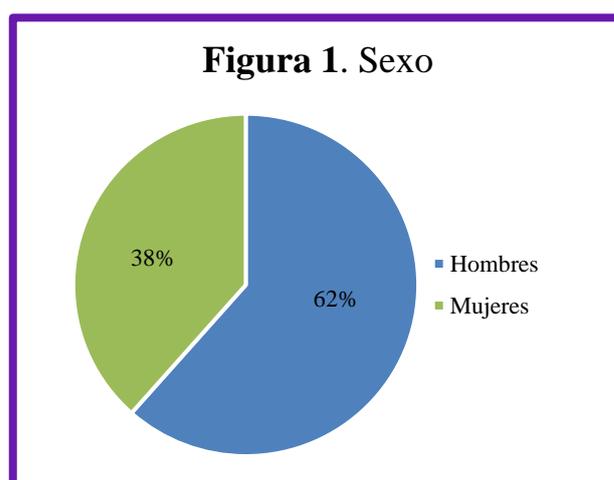
4. Resultados

4.1 Descripción de la muestra

4.1.1. Variables demográficas

La población total de este estudio era de 52 pacientes, compuesta por 32 varones (62%) y 20 mujeres (38%) (**Figura 1**) que han acudido al Hospital Universitario de Canarias para su tratamiento radioterápico. La media de edad es de 73,6 años, con una mediana de 75 años. El mínimo de edad registrado es 56 años y el máximo, 90.

Se trataron 7 pacientes en el año 2017; 11, en el 2018; 13, en el 2019; y 21 pacientes en el pasado año 2020.



1. Hábito tabáquico:

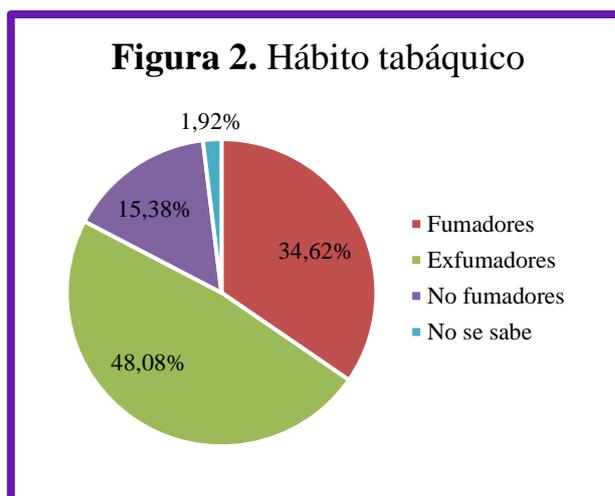
Esta población se clasificó según su hábito tabáquico, encontrando que había 18 fumadores activos (34,6%), 25 exfumadores (48%) y 8 no fumadores (15,4%) (**Figura 2**). Había un único paciente que en su HC no constaba si tenía hábito tabáquico o no.

Se ha recogido el Tiempo Medio de Consumo de Tabaco (TMCT) y el Índice Paquete-Año (IPA) de estos pacientes a través de sus Historias Clínicas. Es

importante resaltar que estos datos no estaban reflejados en las historias de muchos pacientes, en especial el TMCT. En conjunto, el TMCT es 49,21 años. El IPA medio de los fumadores y exfumadores es 55,82.

Si separamos según hábito, el TMCT promedio de los fumadores activos es 54 años y el IPA promedio es 66,06. Por otra parte, el TMCT promedio de los exfumadores es 44,42 años y el IPA medio es 52,85. A primera vista, parece que los pacientes exfumadores han consumido menos y durante menos tiempo que aquellos que siguen siendo fumadores.

En base a esta división, se han recogido el resto de los resultados de las variables demográficas y se han agrupado en la **Tabla 2**.



2. Pruebas de función respiratoria (PFR)

Se revisaron los resultados de las PFR realizadas a los pacientes para ver si eran candidatos a cirugía. Se revisó el Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (*FEV1*), que de media fue 68,36% del esperado (el valor normal se considera por encima del 80%), la Capacidad Vital Forzada (*FVC*), que de media fue 81,06% de la esperada (también se considera normal por encima del 80%), el Índice de Tiffeneau o IT (que es la relación entre *FEV1* y *FVC*, normal por encima de 70) y que de media fue 61,2. Finalmente, también se recogió la Saturación de Oxígeno periférica (*SpO2*), que de media se encontraba en 95,2%. Estos resultados se han separado en base al hábito tabáquico de los pacientes en la **Tabla 2**.

Hay que destacar las diferencias que en el grupo de no fumadores el IT promedio es 75,83, en el de los fumadores activos es 65,74 y en el de los exfumadores es 54,33. De nuevo parece que el grupo de exfumadores tiene una función respiratoria más deteriorada que la de los fumadores activos.

		DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA POBLACIONAL				
		Fumadores	Exfumadores	No Fumadores	No se sabe	Total
PFR	Edad media (años)	76,14	77,35	69	83	73,6
	Mujeres	7	5	7	1	20
	Hombres	11	20	1	0	32
	IPA promedio	66,06	52,85			55,82
	TMCT	54	44,42			49,21
	FEV1 promedio (%)	72,61	56,98	94		68,36
	FVC promedio (%)	85,72	76,12	8,71		81,06
	IT promedio (%)	65,74	54,33	75,83		61,2
	SpO2 promedio (%)	95,2	94,15	97,66		95,2
	EPOC	9	17	0	0	26
Comorbilidades	GOLD 1	3	2	0	0	5
	GOLD 2	3	3	0	0	6
	GOLD 3	2	3	0	0	5
	GOLD 4	0	7	0	0	7
	No GOLD	1	2	0	0	3
	Angina Estable	0	1	2	0	3
	SCASEST	1	2	0	0	3
	IAM	2	2	0	0	5
	HTA	20	13	7	1	41
	DM2	10	13	5	1	29
Ant. Oncológicos	DLP	7	9	2	0	18
	ERC	3	5	0	0	8
	1 Tumor previo	5	6	3	0	12
	2 Tumor	2	0	1	0	3
	≥3 Tumores	2	4	0	0	6
	Pulmonares	2	4	0	0	6
E. basal	Previos					
	IK 90-100	9	7	5	1	22
	IK 70-80	5	8	0	0	13
	IK 50-60	1	3	1	0	5

Tabla 2. Descripción estadística de la muestra poblacional en base a las variables demográficas. Se ha clasificado todo según el hábito tabáquico, quedando un paciente (*No se sabe*) fuera de esta división porque no habían datos en su historial médico.

3. Criterios de inoperabilidad

Junto a aquellos pacientes que expresaron su negativa (7), las razones por las que los pacientes tratados con *SBRT* se decidieron no intervenir quirúrgicamente quedan recogidas en la **Tabla 3**, con el número total de pacientes que cumplía cada criterio.

La presencia de estos criterios en la población de estudio se reconoció en una gran mayoría (94%), que tenían datos de que cumplían estos criterios en sus Historias Clínicas y, además, tenían más de un criterio a la vez, cumpliendo el 48% de los pacientes dos criterios. Se debe decir que todos los pacientes del estudio eran inoperables, por eso se trataron con *SBRT*, pero aquellos pacientes de los cuales no se recogió ningún criterio, bien tenían otros criterios aquí no recogidos o bien no constaba esta información en sus HC.

Tal y como se ha dicho en otros apartados, los pacientes consumidores de tabaco son en su mayoría inoperables por su pobre función respiratoria (8 fumadores y 18 exfumadores).

4. Índice de Karnofsky

En total, 8 pacientes presentaron un IK de 100; 14 pacientes, un IK de 90; siete pacientes, un IK de 80; seis pacientes, un IK de 70; cuatro pacientes, un IK de 60 y un paciente, un IK de 50. Sólo 12 pacientes no incluían información al respecto en sus historias clínicas, por lo que no se clasificaron con esta escala.

4.1.2 Variables oncológicas

De toda la muestra, 49 pacientes (94,2%) tenían una única neoplasia pulmonar en el momento de la SBRT,

habiendo dos pacientes con dos tumores sincrónicos y un paciente con tres. Sin embargo, por la proximidad de los nódulos pulmonares en las pruebas de imagen, se decidió tratar a uno de los pacientes con dos tumores y al paciente con tres como si tuvieran una única lesión, planificando únicamente un volumen de tratamiento. Al final, sólo un paciente recibió el tratamiento radioterápico dos veces por dos tumores sincrónicos. Por este motivo, y para facilitar la comprensión de los resultados, cuando haya una referencia al número total de tumores tratados, hay que tener en cuenta que es 53, mientras que la población estaba compuesta de 52 pacientes.

Todos los resultados respecto a la descripción de las características tumorales de la muestra quedan recogidos en la **Tabla 4**, quedando divididos según la localización.

1. Localización

Se puede observar que la gran mayoría de los tumores aparecen en los lóbulos superiores de ambos pulmones. Esta tendencia puede ser relevante a la hora de los resultados de la SBRT, por lo que se debe evaluar si hay diferencias significativas según la localización. En la **Figura 3** se ha representado esta proporción junto con la proporción de los estadios T del TNM para cada localización.

2. Tamaño

Para facilitar el estudio del tamaño, se han agrupado los tumores por intervalos según este. En primer lugar, está el grupo de tumores $<3 \text{ cm}^3$, compuesto por 29 tumores; luego, el grupo de 3 a 6 cm^3 , compuesto de 9 tumores; el grupo de 6 a 10 cm^3 se compone de 4 tumores y, para acabar, el grupo de $>10 \text{ cm}^3$, con 11 tumores en total.

CRITERIOS DE INOPERABILIDAD	Total
Edad ≥ 70 años	35
FEV1 $<70\%$	27
Enfermedad cardiovascular severa	12
Otras comorbilidades severas (IRC avanzada, hepatopatías...)	2
Múltiples antecedentes de cirugías	9
Patologías oncológicas sincrónicas	4
No quería cirugía	7
No recogido en HC	2

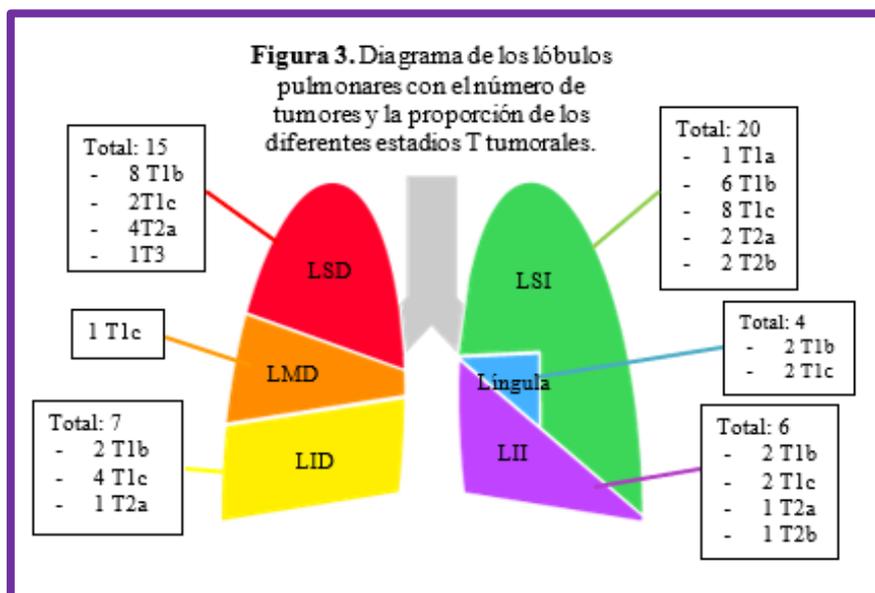
Tabla 3. Número de pacientes que presentaban los criterios de inoperabilidad recogidos en el estudio. El número total de razones de inoperabilidad de la población es mucho mayor que el número total de pacientes porque de media cada paciente cumplía 2 de estos criterios. Solo 2 pacientes no pudieron clasificarse en base a estos criterios, por falta de información en sus Historias Clínicas.

3. Actividad metabólica en PET/TC

El *SUVmax* promedio antes del tratamiento de la población era 7,31, con una mediana de 7,1, valor mínimo de 1,2 y máximo de 20,97. Es importante denotar que el valor mínimo registrado no supera el umbral de actividad metabólica de parénquima sin alteraciones.

		CARACTERÍSTICAS ONCOLÓGICAS						
		LSI	Língula	LII	LSD	LMD	LID	Total
Histología	Adenocarcinomas	4	0	3	12	0	3	22
	Epidermoides	1	0	0	1	1	1	4
	Células grandes	0	0	0	1	1	0	2
	No clasificados	10	1	4	6	2	2	25
TNM	T1a	0	0	0	1	0	0	1
	T1b	8	0	2	6	2	2	20
	T1c	2	1	4	8	2	2	19
	T2a	4	0	1	2	0	1	8
	T2b	0	0	0	2	0	1	3
	T3	1	0	0	1	0	0	2
	N≥1	0	0	0	2	0	0	2
	M≥1	0	0	0	3	0	0	3
	Tamaño	Volumen elipsoide promedio (cm3)	9,52	3,27	3,37	16,55	5,64	13,3
<3 cm3		9	1	3	10	2	4	29
3-6 cm3		1	0	3	3	2	0	9
6-10 cm3		1	0	1	2	0	0	4
>10 cm3		4	0	0	5	0	2	11
Total		15	1	7	20	4	6	53

Tabla 4. Descripción de las características tumorales en base a la localización de los tumores. Hay un paciente con 2 tumores que fueron tratados mediante SBRT, por lo que el número total de tumores 53.



4.1.3. Variables Dosimétricas

Como se comentó ya, la dosis prescrita que recibieron los pacientes se puede caracterizar por varios aspectos como la pauta de fraccionamiento, la dosis total, el año en que se trataron y la duración media de cada pauta de tratamiento. Todo esto se puede ver mejor especificado en la **Tabla 5**.

Destaca que anualmente aumentó el número de pacientes tratados, presumiblemente al aumentar el dominio sobre la técnica radioterápica.

		TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO			
		48 Gy	50 Gy	40 Gy	
Dosimetría	Dosis/fracción	8	10	8	
	Fracciones totales	6	5	5	
	BED (Gy)	80	91,67	66,67	
	EQD2 (Gy)	68,7	78,57	57,14	
	Duración media (días)	13,8	10,6	11	
	Total pacientes	7	44	1	
					Edad media
Año	2017	7	0	0	69,5
	2018	0	11	0	75,1
	2019	0	13	1	75,7
	2020	0	21	0	72,8

Tabla 5. Descripción de las diferentes pautas de fraccionamiento usadas para los pacientes que recibieron SBRT, con el cálculo de BED y EQD2 para un $\alpha/\beta=12$. Debajo, separación por año en que se dio cada pauta, con la edad promedio de los pacientes tratados anualmente.

4.2 Resultados del tratamiento

El análisis de supervivencia de todos los resultados se ha hecho con la muestra y se ha llevado a cabo comparando según diferentes variables (hábito tabáquico, sexo, dosis, histología, localización, etc.) de estudio para comprobar en cuáles había diferencias significativas entre diferentes grupos. Sólo se especificarán las variables entre las que aparecieron valores significativos ($p<0,05$). En la **Tabla 6** se han agrupado los resultados que, a continuación, se van a ir explicando.

RESULTADOS						
	Recidivas	Invasión ganglionar	Metástasis	Exitus	Complicaciones	
Nº Total	6	3	5	7	34	
Tiempo medio hasta causa específica (meses)	19	14	7,8	33,5	15,7	
Complicaciones						
	Neumonitis	Fibrosis	Disnea	Dolor Costal	Astenia	Total
Total	10	14	2	5	3	34
Magnitud RTOG						
1	7	13	1	1	2	24
2	3	1	0	0	0	4
3	0	0	1	0	1	2

Tabla 6. Resumen de los resultados del análisis de supervivencia. En primer lugar, están en el número total de eventos para cada evento estudiado y el tiempo promedio hasta su aparición. Debajo, el tipo, el número y la magnitud de las complicaciones de la toxicidad de la radioterapia en base a la *Radiotherapy Oncology Group (RTOG)*.

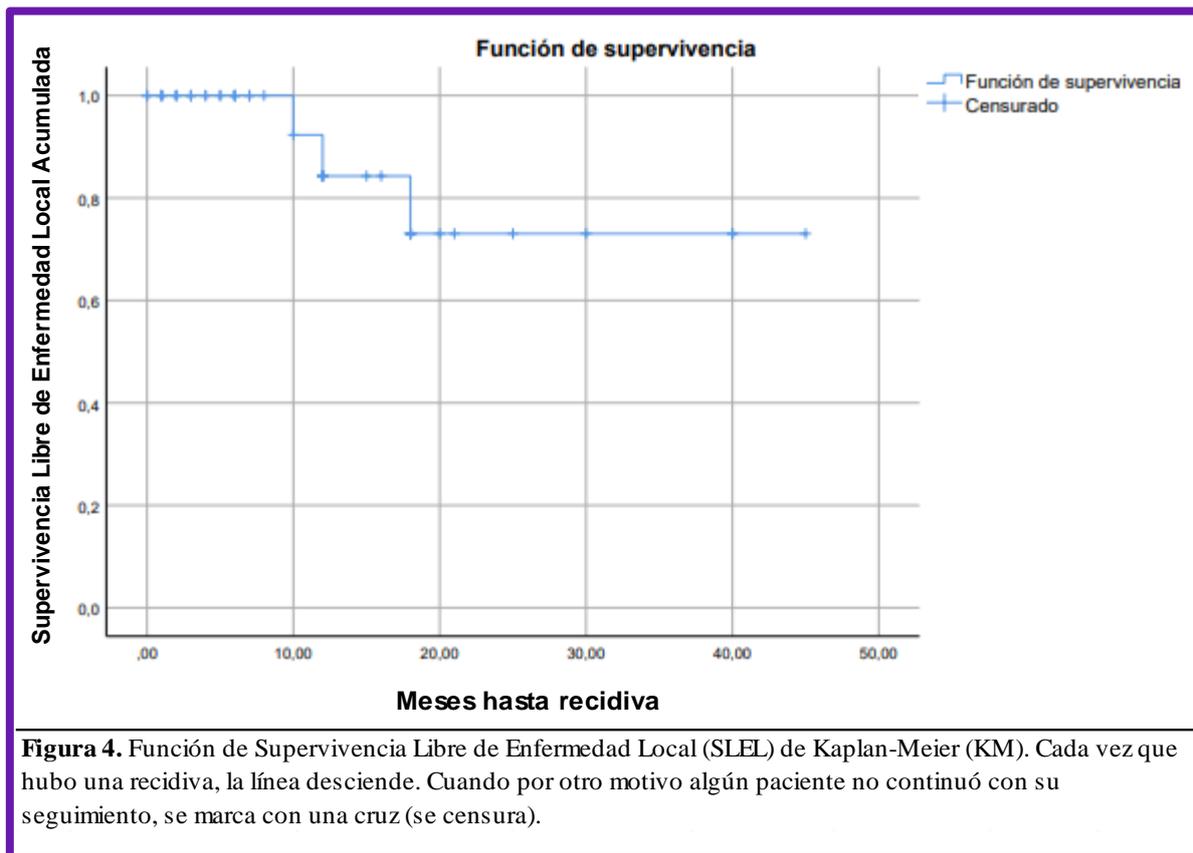
4.2.1. Supervivencia Libre de Enfermedad Local (SLEL)

Primero se revisa el resultado del control local, es decir, cuántos nódulos pulmonares no entraron en remisión tras el tratamiento y cuántos han recidivado localmente. El resto no realizaron seguimiento o murieron por causas no oncológicas.

Durante su seguimiento por Oncología Radioterápica, seis pacientes (11,3%) tuvieron recidivas aisladas, con un tiempo medio de seguimiento hasta su aparición de 19 meses. Sin embargo, objetivar su localización ha sido muy limitado por la aparición de complicaciones que camuflaban la aparición de posibles nódulos pulmonares en las imágenes radiológicas.

La SLEL promedio estimada mediante el análisis de supervivencia de KM de estos pacientes fue de 36,6 meses con un IC al 95%. Este análisis queda representado en la **Figura 4** con una función de supervivencia de KM.

Para esta supervivencia no se encontró ninguna variable en la que hubiera diferencias significativas.



4.2.2. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)

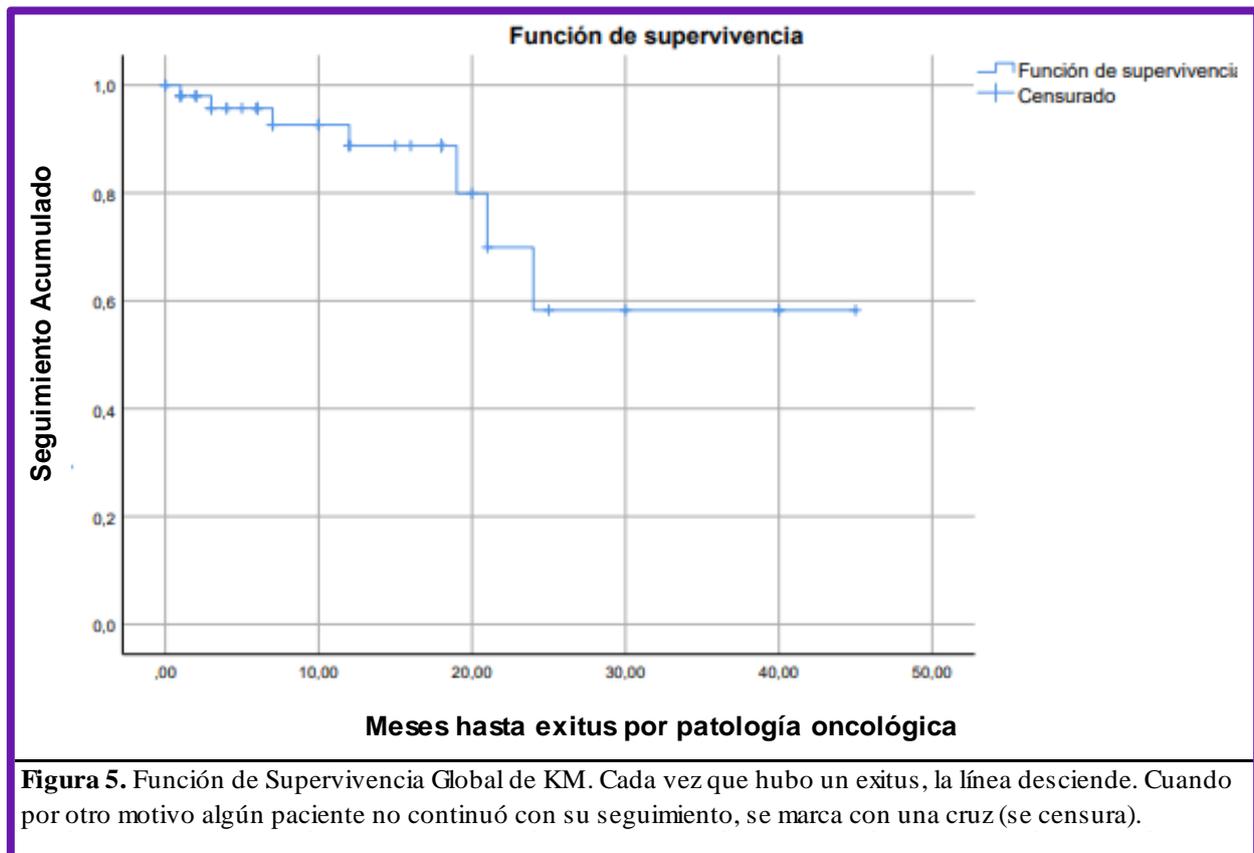
Otro de los resultados importantes en este estudio es la supervivencia libre de recidivas (control local) y/o metástasis (control a distancia), tanto linfógenas como hematógenas a distancia. En total, once pacientes (21,2%) presentaron durante su seguimiento algún evento local: 6 recidivas, 3 invasiones

ganglionares y 5 metástasis. El tiempo medio de seguimiento hasta la invasión ganglionar fueron 14 meses y hasta la metástasis, 7,8 meses. Es necesario comentar que varios de estos eventos se encontraron en un mismo paciente, por lo que el total de pacientes que tuvieron algún progreso oncológico fue once. El tiempo de SLE promedio estimado con KM es 30,8 meses con IC 95%.

Según la localización, 6 eventos ocurrieron en los lóbulos superiores, 1 en el izquierdo y 5 en el derecho. En el resto de los lóbulos, hubo dos eventos en el LII, uno, en el LMD y dos, en el LID. No se pudo estimar la SLE media con KM en esta variable. Al analizar las diferencias mediante un test Log Rank encontramos que entre LSI y LMD resulta una Chi-cuadrado de 12 con $p=0,001$ y entre el LMD y el LSD, de 4,225 con $p=0,04$. Estas dos comparaciones son estadísticamente significativas, es decir, existe diferencias al comparar estas parejas entre sí según sus SLE.

4.2.3. Supervivencia Global (SG)

En esta población hubo siete muertes (13,4%) por causa específica, en este caso, oncológica, durante el seguimiento tras finalizar su tratamiento radioterápico. El tiempo de SG estimado con KM es 33,5 meses con un IC al 95%. En resumen, al final del estudio, la SG fue de un 86,6%. Este análisis está representado en la **Figura 5** con una función de supervivencia de KM.



En base al hábito tabáquico, 2 exitus ocurrieron en el grupo de fumadores activos, 4 en el de exfumadores y 1 en no fumadores. Se estimó con un análisis de supervivencia de KM en cada grupo, obteniéndose 17,6 meses en el grupo de fumadores, 36,9 meses en los exfumadores y 16,5 meses en

el grupo de no fumadores, todas con un IC al 95%. Sobre esta supervivencia se ha realizado un Log Rank test comparando por parejas la SG. Aparece un único resultado de Chi-cuadrado significativo, entre los grupos de fumadores y exfumadores, que da 7,64, con $p=0,008$, es decir, que existe diferencias en la SG de estos dos grupos. En la **Figura 6** se puede ver claramente esta diferencia, pues se trata de una Función de Riesgo, una modificación de la Función de Supervivencia. En este tipo de figuras queda representado el riesgo de tener un evento, en este caso el exitus por patología oncológica, con el paso del tiempo.

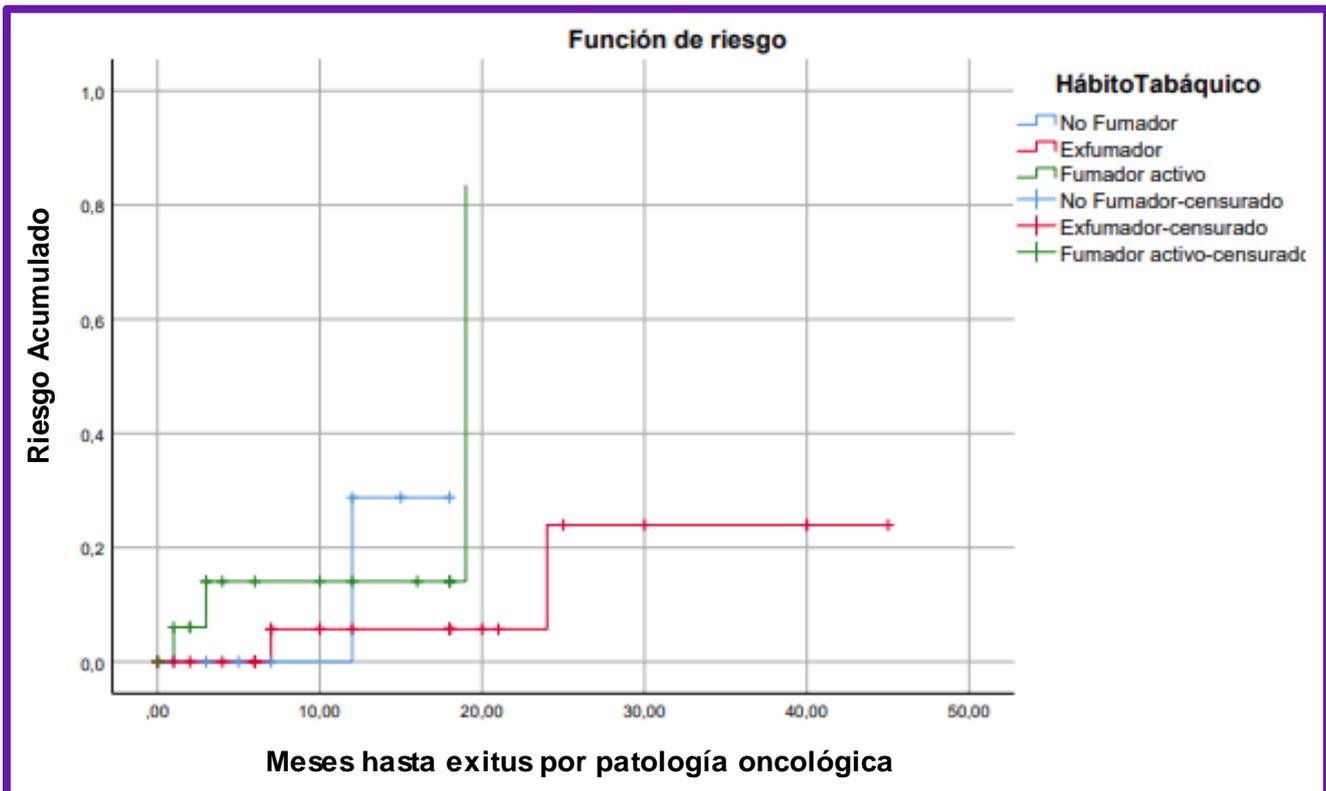


Figura 6. Función de Riesgo de Mortalidad en función del hábito tabáquico de los pacientes. Con el paso de los meses, las líneas ascienden, lo que representa los exitus que ocurren durante el seguimiento de cada grupo. A más altura alcance cada línea cuando acabe el seguimiento de cada grupo, mayor riesgo de exitus tendrá ese grupo.

Por localización, 5 de los exitus ocurrieron en pacientes con tumores en los lóbulos superiores, 1 en el lado izquierdo y 4 en el derecho. También hubo un exitus de un paciente con nódulo en LMD y otro con el nódulo en el LID. No se pudo estimar la SG en función de esta variable. Se realizó un test de Log Rank comparando por parejas cada localización y se encontró que había diferencia estadísticamente significativa entre la SG del LSI y el LMD (Chi-cuadrado de 5,5 con $p=0,019$).

4.2.4. Complicaciones

En total, 10 pacientes presentaron neumonitis, 14 presentaron fibrosis y 10 personas presentaron otras complicaciones como disnea, dolor costal, etc. La importancia de la evaluación de las complicaciones recae también en la magnitud de estas. Esta valoración se ha hecho siguiendo la escala del *RTOG* para graduar las complicaciones post-radiación. Sólo es relevante comentar que hubo dos complicaciones de grado 3, muy grave a nivel clínico. Pero hay que tener en cuenta que eran disnea de un paciente con fibrosis pulmonar previa y astenia en un paciente que había recibido radiación por otra neoplasia.

Además del recuento, también se puede evaluar la Supervivencia Libre de Complicaciones (SLC) con un análisis de supervivencia de KM. En este caso, la supervivencia promedio estimada con KM es 15,7 meses con un IC al 95%.

Al evaluar las complicaciones que aparecieron según el sexo, 8 ocurrieron en mujeres (3 neumonitis, 3 fibrosis y 2 del grupo de las variadas) y 26 en hombres (7 neumonitis, 11 fibrosis y 8 variadas). La SLC promedio estimada con KM con IC al 95% fue de 29,4 y 5,5 meses respectivamente. Se realizó un test Log Rank que resultó Chi-cuadrado de 6,509 con $p=0,011$, es decir, hay diferencias estadísticamente significativas entre los sexos de los pacientes con respecto a sus SLC.

5. Discusión

5.1. ¿Cómo se podría definir a la población del estudio?

Lo primero que debe llamar la atención en la población es la edad media. Esto, en los múltiples estudios realizados para comprobar la eficacia y seguridad de la *SBRT*, no es raro, pues la edad media de los pacientes con *NSCLC* es 70 años. Estos pacientes, además, tienden a no ser candidatos para ser intervenidos mediante cirugía, bien por su propia edad, bien por la morbilidad que esta conlleva. Con las predicciones del envejecimiento poblacional y la proyección de la incidencia de *NSCLC*, se vaticina un aumento de esta población no operable, como explican *Shinde et al.* (17) en su revisión. Por esta razón, la *SBRT* se presenta como una opción viable y que ha demostrado alcanzar resultados comparables con la lobectomía en múltiples estudios. El uso cada vez mayor de la *SBRT* como alternativa a la cirugía se puede observar en esta misma población, pues en 2017, se trataron 7 pacientes con una media de edad de 69,5 años, mientras que, en 2020, se trataron 21 pacientes con una edad promedio de 72,8 años. Es decir, la población se triplicó. Además, hasta 2020 no se disponía de sistemas de dinámica 4D, que calcula las respiraciones del paciente para aplicar el tratamiento en el momento exacto, por lo que ciertas localizaciones estaban muy restringidas en su indicación.

Las enfermedades que acompañan a la vejez (EPOC, HTA, DM2, ERC, IC...) también son una razón para elegir la *SBRT* en lugar de la cirugía. *Shinde et al.* (17) también habla de la calidad de vida (*Quality*

of Life, QOL) postratamiento de los pacientes con NSCLC. Aquellos que se intervienen quirúrgicamente tendrán una recuperación física más larga y trabajosa que aquellos a los que se les da SBRT. Y al evaluar la esfera mental de la QOL, esta incluso mejora en pacientes tratados con radioterapia, mientras que en los pacientes operados empeora y tarda en recuperarse.

5.2. ¿Son los resultados del tratamiento comparables con los de otros estudios?

Según la bibliografía disponible, el control local de los nódulos se estima en un 90% (17)(18), algo muy parecido a lo que se ha conseguido en el Servicio de Oncología Radioterápica, que ha conseguido una remisión a los dos años del tratamiento del 88,7% de la enfermedad oncológica.

En cuanto a la aparición de cualquier evento relacionado con la patología (recidiva, metástasis ganglionar o a distancia), el cual se estima alrededor de un 20-30% (17)(18)(19), comparando con el 21,2% de la muestra del HUC, la proporción se mantiene.

La SG que la SBRT logra se estima en torno al 90% (18) a los dos años. En este estudio, la SG fue de 86,6% a los 2 años.

Por último, hay que comparar la proporción de efectos posradiación. Estos aparecen en proporciones muy diversas, pues hay que tener en cuenta no sólo el fraccionamiento de la dosis prescrita, sino también las características del propio paciente. Por eso, se compara principalmente la aparición de neumonitis, que se estima en torno a un 5% (17) (20), apareciendo en el estudio de los pacientes del HUC en un 20% del grupo. Esto podría explicarse teniendo en cuenta lo que Kang *et al.* (21) recogía entre las posibles características predictoras de toxicidad posradiación del paciente, como el sexo femenino, el antecedente de EPOC y la historia de consumo tabáquico. Sin embargo, el estudio de Kang *et al.* (21) observa que la presencia de EPOC y el hábito tabáquico aparecen como factores protectores, más que predictores, de la aparición de neumonitis posradiación. Esto no concuerda con lo que se ha encontrado en esta muestra, pues el 90% de las neumonitis ocurrieron en personas con historia de hábito tabáquico, teniendo el 40% EPOC. Sólo el 30% de las neumonitis ocurrió en mujeres. Es posible entonces que las tasas de neumonitis encontradas estén más relacionadas con las características propias de la dosimetría y su aplicación (GTV, PTV, V50, V100...) que con las de la población y habría que estudiarlo más detalladamente con dichos datos. Lo más probable es que esta tasa de neumonitis se deba al criterio de los profesionales que la han documentado, ya que ningún paciente mostró ningún evento clínicamente relevante.

5.3. ¿Por qué se trataron a pacientes con N>1 y M>1?

En el estudio entraron cinco pacientes que ya tenían una extensión tumoral extrapulmonar en el momento de la SBRT y que, a pesar de ello, se decidió por el Comité de Tumores que debían tratarse.

Esto sucedió porque los pacientes presentaban un estadio oligometastásico, el cual se puede tratar con diferentes procedimientos. Por tanto, se les prescribió radioterapia con intención radical a nivel local con la idea de que además recibirían un tratamiento que eliminara las metástasis. Obviamente, estos pacientes presentan un riesgo mayor de metástasis y una esperanza de supervivencia menor que el resto.

5.4. ¿Se encontraron diferencias significativas según hábito tabáquico?

Si se analiza la SG a los dos años, esta fue mayor en el grupo de exfumadores que en el de fumadores activos (92,6% vs 77,8%). Este resultado concuerda con la bibliografía previa, en especial con el estudio llevado a cabo por *Roach et al.* (22), que concluyó que la supervivencia de los pacientes que dejan de fumar, aunque sea después de la radioterapia, era significativamente mayor que los que no dejan de fumar. Esto vuelve a señalar un hecho que muchos ya suponían y es que el consumo de tabaco es un factor que empeora el pronóstico de supervivencia de los pacientes con cáncer, incluso tratados con radioterapia.

5.5. ¿Se encontraron diferencias entre los fraccionamientos?

En el presente estudio no se han encontrado diferencias significativas entre los distintos fraccionamientos administrados. En la bibliografía disponible, *Stephans et al.* (20) comenta que la única diferencia significativa que se observa entre las diferentes prescripciones de dosis que se hacen actualmente aparece en el control local tumoral, sin haber grandes diferencias en el control a distancia.

5.6. ¿Hubo diferencias significativas por Localización del tumor?

Según *Harada et al.* (23), el desplazamiento de los tumores por los movimientos respiratorios es menor en lóbulos superiores y medios que en inferiores. Con este pensamiento, se intentó comparar la SLEL según localización, pero no se encontraron resultados significativos, por lo que quizá sea algo apreciable solo con muestras muy grandes.

Aparte de esto, también se intentó observar la localización de las recidivas en relación con el nódulo pulmonar tratado. Sin embargo, como se comentó en Resultados, la aparición de complicaciones posradiación como la neumonitis o la fibrosis, que aparecen en todos los pacientes tratados, fue un impedimento para este objetivo, por lo que al final solo se valoró el número de recidivas aisladas locales. Además, el número de recidivas (seis recidivas) que hubo no es suficiente para poder correlacionarlas con la dosis o el volumen del tratamiento. Esta baja tasa de recidivas, por otra parte, significa que la dosis y el volumen delimitado son adecuados.

Otras diferencias significativas en función de la localización aparecieron en la SLE, pues apareció que, comparando por parejas, la SLE de los pacientes con tumores en el LMD era significativamente menor que la de los pacientes con tumores en el LSI y LSD. Quizá una razón para esta situación no sea la

localización según lóbulos pulmonares, sino en función de la posición central o periférica de los tumores. Esto lo explicaron *Miller et al.* (19) en su estudio: los tumores situados centralmente presentan una mayor tasa de metástasis (fallo a distancia) que aquellos localizados en zonas periféricas. Los tumores localizados en los lóbulos medios podrían considerarse como consolidaciones más cercanas al mediastino y, por tanto, más centrales. Sin embargo, sería necesario una evaluación específica que compare entre los tumores centrales y periféricos. Estos resultados, aunque estadísticamente significativos, no pueden tomarse como referencia, pues de nuevo, son muestras muy escasas (sólo hubo 4 pacientes con tumores en LMD).

Finalmente, en cuanto a la SG, *Lee et al.* (24) concluye que la supervivencia global es mayor en los lóbulos superiores que en los medios o inferiores. Esto concuerda con los resultados del estudio, pues la SG es significativamente mayor en los pacientes con tumores en LSI que en aquellos con tumores en LMD. Incluso se mantiene esta diferencia con los que estadísticamente no fueron significativos: la mortalidad de los pacientes con tumores en lóbulos superiores es la más baja. Si la muestra fuera mayor, es probable que la significancia estadística demostrara esta diferencia.

5.7. ¿Modifica la Histología los resultados?

Según *Miller et al.* (19) y *Woody et al.* (25) la SLE es diferente entre los distintos tipos de *NSCLC*, específicamente es el tumor de células escamosas o epidermoide el que presenta mayor tasa de metástasis y recidiva. En otros estudios como el realizado por *Baine et al.* (26) demostraron que había correlación entre el tipo histológico y la SG de los pacientes que se trataban con *SBRT*, de nuevo, el tipo epidermoide presentó una SG significativamente menor que el resto de los tipos, incluyendo aquellos tumores que no fueron clasificados. En el presente estudio no se han encontrado dichas diferencias significativas, pues las muestras de algunos tipos eran muy escasas.

5.8. ¿Cuáles fueron los resultados según sexos?

La única diferencia significativa que se puede encontrar entre los sexos apareció en la SLC, la cual fue mayor en mujeres que en hombres (70% mujeres vs 33% hombres a los 3 años). Según *Zhao et al.* (27) en 2016 y *Takeda et al.* (28) en 2012, aunque no haya diferencias observables en la toxicidad inducida por la radiación según el sexo, sí que parece que se puede usar este factor como predictor de la aparición de neumonitis posradiación, pues esta complicación es más frecuente en mujeres que en hombres. Esto último no concuerda con nuestro estudio. Quizá podría deberse a que las mujeres consumían de media menos tabaco (contradiendo a *Kang et al.* (21)), porque presentaban menos comorbilidades, un mejor cumplimiento durante su tratamiento o, de nuevo, porque se necesitan muestras más grandes para poder hallar esta diferencia.

5.9. ¿Hubo diferencias en los Resultados según el Tamaño?

No parece que los diferentes tamaños modifiquen los resultados tras el tratamiento. Sin embargo, *Chang et al.* (29) han relacionado el *PTV* (*Planning Tumor Volume*) con un mayor riesgo de aparición de complicaciones, algo que se podría explicar, ya que, a mayor volumen tumoral, mayores deben ser los haces de radiación y más volumen de órganos sanos se irradia en su recorrido hasta el tumor a tratar. En el presente estudio, no se ha podido observar esta correlación. Aunque es verdad que el *PTV* es una medida volumétrica que se relaciona íntimamente con el tamaño de la lesión, en este estudio hemos usado un cálculo para estimar esta medida mediante una fórmula que no se ha usado en otros estudios, por lo que, para poder comparar correctamente con ellos, sería necesario evaluar este en estos pacientes.

5.10. ¿Cuáles fueron las limitaciones que se encontraron?

Hay varias circunstancias que limitan bastante la extrapolación de los resultados, pero la principal es la existencia de un sesgo de selección en los pacientes. Los pacientes que se han tratado son, en su práctica mayoría inoperables, por lo que estos resultados solo deberían aplicarse a aquellos pacientes también no aptos para la cirugía. Además, siendo muchos de los inoperables de edad avanzada y con muchas comorbilidades, la población tratada no entra en un estado basal igual que cuando sí son operables, más jóvenes y con menos patología, por lo que eso también se debe considerar en los resultados.

Se comentó anteriormente que, a medida que se empezó a usar esta técnica, no solo se ha conseguido una mayor destreza en su aplicación, sino que se han mejorado las instalaciones. Esto implica que aquellos pacientes tratados más recientemente recibieron un tratamiento con mayor exactitud que aquellos que se trataron cuando aún no se disponía de estas innovaciones tecnológicas.

Otra limitación que podría considerarse es que el seguimiento ideal de los pacientes para poder estudiar la supervivencia mejor debería ser hasta llegar a los cinco años del tratamiento, mientras que en este estudio se está realizando a los cuatro años de la implantación de la técnica.

Finalmente, en cuanto a la muestra del estudio, se puede considerar bastante escasa para poder establecer claras diferencias entre los grupos que la componen.

6. Conclusión

La población incluida en este estudio cumple principalmente tres características: edad avanzada, pluripatología e inoperabilidad. Este grupo demográfico se espera que crezca con el envejecimiento de la sociedad y, con ellos, la incidencia del cáncer de pulmón. En este estudio se ha podido observar

que, para estos pacientes más frágiles, la *SBRT* es una buena opción terapéutica, pues no solo consigue resultados comparables a los de la cirugía, sino un perfil de toxicidad muy leve y tolerable.

Los resultados conseguidos por el Servicio de Oncología Radioterápica del HUC son equivalentes a los conseguidos por otros equipos. Además, si se comparan los distintos fraccionamientos utilizados desde que se comenzó a utilizar la *SBRT*, no existen diferencias en cuanto a efectividad o complicaciones. Por tanto, se puede afirmar que la implantación de esta modalidad radioterápica ha conseguido resultados competentes desde su inicio.

Evaluando la baja tasa de recidivas aisladas, se puede afirmar que los criterios de delimitación de *PTV* son correctos, es decir, no hay recidivas por un tratamiento incompleto de los volúmenes tumorales.

Para concluir, es importante volver a señalar la importancia del abandono del tabaco en estos pacientes. Ha quedado demostrado aquí que nunca es tarde para abandonar este hábito. Incluso con una técnica tan segura y eficaz, el abandono del tabaco supone una gran diferencia para obtener los mejores resultados

7. ¿Qué he aprendido realizando el TFG?

No se puede condensar todo lo que he aprendido realizando este trabajo lo suficiente, así que destacaré aquellas habilidades que espero haber interiorizado.

En primer lugar, he adquirido habilidades para el uso de programas que apenas no había usado. Por ejemplo, he aprendido a usar el programa *SAP* para la búsqueda de las historias clínicas o el *SPSS* para el análisis de los resultados. Creo que, en cuanto a uso de tecnologías, aún tenía una falta de asimilación del funcionamiento y de comprensión de los resultados de ciertos programas estadísticos. Con este trabajo he conseguido los conocimientos necesarios como para no considerarme solo un principiante en este aspecto.

He podido aprender mucho sobre la actualidad del cáncer de pulmón y sobre su tratamiento radioterápico. Como ya nos venían diciendo durante cada año del grado, el conocimiento y las técnicas utilizadas van cambiando y actualizándose constantemente y poder ver que artículos con los avances que se han hecho se ponen en práctica día a día, ha sido una experiencia que me ha hecho sentir más cerca de la profesión médica.

Para acabar, me gustaría resaltar la buena tutorización que he tenido. He aprendido la importancia de una buena planificación, pues es el pilar principal para poder hacer un buen estudio y, además, hacerlo de manera eficiente. Durante la realización de este estudio he tenido muchos errores en cálculos y tablas que me han obligado a volver a empezar los cálculos, pero sé que estos errores habrían sido mucho más si no hubiera estado tan preparado para ellos como me han enseñado a estar.

8. Bibliografía

- 1) *Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts* [Internet]. SEER. 2021 [citado 6 marzo 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
- 2) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
- 3) Nyman J., Johansson K., Hultén U. *Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer - Mature results for medically inoperable patients. Lung Cancer*. 2006; 51: 97-103
- 4) Johnson B. *Second Lung Cancers in Patients After Treatment for an Initial Lung Cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(18):1335-1345.
- 5) NCCN Guidelines. *Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2018*. 2017.50-60
- 6) Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer.;2017. pp. 431. 56.
- 7) Lang-Lazdunski L. *Surgery for nonsmall cell lung cancer. European Respiratory Review*. 2013;22(129):382-404.
- 8) Oda, R., Okuda, K., Osaga, S. et al. *Long-term outcomes of video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy vs. thoracotomy lobectomy for stage IA non-small cell lung cancer. Surg Today*. 2019; 49, 369–377.
- 9) Palma D. A., Senan S. *Improving Outcomes for High-Risk Patients with Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Insights from Population-Based Data and the Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy*. *Clinical Lung Cancer*. 2013; 14: 1-5
- 10) Baker S., Dahele M., Lagerwaard F. J. and Senan S. *A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. Radiation Oncology*. 2016; 11: 115
- 11) Murray P, Franks K, Hanna G. *A systematic review of outcomes following stereotactic ablative radiotherapy in the treatment of early-stage primary lung cancer. Br J Radiol: The British Journal of Radiology*. 2017;90(1071):20160732.

- 12) Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I et al. *Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(20):3290-3296.
- 13) Samper Ots, P. *Volúmenes blanco en radioterapia conformada 3D.* Madrid: Visto Bueno Equipo Creativo; 2010: p.187.
- 14) Puiggròs, C. et al. *El Índice de Karnofsky como predictor de mortalidad en pacientes con nutrición enteral domiciliaria. Nutr. Hosp.* [online]. 2009 [citado 24 abril 2020], vol.24, n.2, pp.156-160. ISSN 1699-5198. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112009000200008
- 15) Klement R, Sonke J, Allgäuer M, Andratschke N, Appold S, Belderbos J et al. *Correlating Dose Variables with Local Tumor Control in Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Modeling Study on 1500 Individual Treatments. International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics.* 2020;107(3):579-586.
- 16) Hanania A, Mainwaring W, Ghebre Y, Hanania N, Ludwig M. *Radiation-Induced Lung Injury. Chest.* 2019;156(1):150-162.
- 17) Shinde A, Li R, Kim J, Salgia R, Hurria A, Amini A. *Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. Seminars in Oncology.* 45 (2018). 210-219.
- 18) Hobbs C, Ko S, Paryani N, Accurso J, Olivier K, Garces Y et al. *Stereotactic Body Radiotherapy for Medically Inoperable Stage I-II Non–Small Cell Lung Cancer: The Mayo Clinic Experience. Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes.* 2018;2(1):40-48.
- 19) Miller C, Stang K, Hutten R, Alite F, Small C, Emami B et al. *Predictors of Distant Failure After Stereotactic Body Radiation Therapy for Stages I-IIA Non–small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics.* 2017;99(2):E481-E482.
- 20) Stephans K, Woody N, Reddy C, Varley M, Magnelli A, Zhuang T et al. *Tumor Control and Toxicity for Common Stereotactic Body Radiation Therapy Dose-Fractionation Regimens in*

- Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2018;100(2):462-469.
- 21) Kang K, Okoye C, Patel R, Siva S, Biswas T, Ellis R et al. *Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. Cancers.* 2015;7(2):981-1004.
- 22) Roach M, Rehman S, DeWees T, Abraham C, Bradley J, Robinson C. *It's never too late: Smoking cessation after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung carcinoma improves overall survival. PRO: Practical Radiation Oncology.* 2016;6(1):12-8.
- 23) Harada K, Katoh N, Suzuki R, Ito Y, Shimizu S, Onimaru R et al. *Evaluation of the motion of lung tumors during stereotactic body radiation therapy (SBRT) with four-dimensional computed tomography (4DCT) using real-time tumor-tracking radiotherapy system (RTRT). Physica Medica.* 2016;32: 305-311.
- 24) Lee H, Lee C, Park Y. *Location of stage I-III non-small cell lung cancer and survival rate: Systematic review and meta-analysis. Thoracic Cancer.* 2018;9(12):1614-1622.
- 25) Woody N, Stephans K, Andrews M, Zhuang T, Gopal P, Xia P et al. *A Histologic Basis for the Efficacy of SBRT to the lung. Elsevier.* 2016;12(3):510-519.
- 26) Baine M, Verma V, Schonewolf C, Lin C, Simone C. *Histology significantly affects recurrence and survival following SBRT for early stage non-small cell lung cancer. Lung Cancer.* 2018;118:20-26.
- 27) Zhao J, Yorke E, Li L, Kavanagh B, Li X, Das S et al. *Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics.* 2016 Aug 1;95(5):1357-1366.
- 28) Takeda A, Ohashi T, Kunieda E, Sanuki N, Enomoto T, Takeda T et al. *Comparison of clinical, tumour-related and dosimetric factors in grade 0–1, grade 2 and grade 3 radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for lung tumours. The British Journal of Radiology.* 2012;85(1013):636-642.
- 29) Chang E, Decker R, Hu X, Yu J, Gross C, Lester-Coll N. *Predictors of Toxicity from Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Lung Tumors Ultra-Central or Central to Heart,*

Esophagus, or Proximal Bronchial Tree. International Journal of Radiation
Oncology*Biology*Physics. 2019;105(1):E499-E500.

Anexos

1. Índice de Karnofsky

<i>Escala de Karnofsky</i>	
<i>Puntuación</i>	<i>Situación clínico-funcional</i>
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

Anexo 1. Índice de Karnofsky, escala funcional usada para valorar el uso de quimioterapia en pacientes oncológicos que ahora se usa en muchas otras áreas. Es una escala descendente desde la funcionalidad plena (100) hasta la muerte (0) (15).

2. Escala *RTOG* para la morbilidad posradiación

RTOG Lung Radiation Morbidity	
Grade 1	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough). Slight radiographic appearances
Grade2	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough). Low-grade fever. Patchy radiographic appearances
Grade3	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis. Dense radiographic changes
Grade 4	Severe respiratory insufficiency/continuous oxygen/assisted ventilation
Grade 5	Death related to adverse events

Anexo 2. Escala de la *Radiation Therapy Group (RTOG)* para graduar la magnitud de la toxicidad posradiación (17).

3. Documento de Conformidad de los Tutores

Trabajo Fin de Grado Conformidad para la presentación de la memoria y defensa

Dr/Drs: L Fernando Otón Sánchez y Jorge Jiménez Calero, tutor/tutores del trabajo realizado por el alumno: Ernesto Martín Guillermo, con el título: Resultados de SBRT como tratamiento radical en Cáncer de Pulmón No Microcítico damos nuestra aprobación para la presentación de la memoria y a su defensa como Trabajo Fin de Grado.

La Laguna, 28 de mayo de 2021

Firmado

P.O:

Firmado