

RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA EXTRACRANEAL EN CÁNCER DE PULMÓN CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y METÁSTASIS PULMONARES

MARÍA J SARMIENTO ¹, NELSON URDANETA L ^{1,2}, ROSARIO REYES R ^{1,2}, SARA OTT I ¹, LAURA AGUIRRE P ³, ANDRÉS VERA G ^{1,2}, JESÚS E DÁVILA P ¹, LAURA J RUAN S ¹, CARMEN A SÁNCHEZ B ¹, ALEJANDRO J TROMPIZA A ¹.

SERVICIO DE RADIOTERAPIA "DR. ENRIQUE GUTIÉRREZ ¹", CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD ¹, UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE, INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA ², FÍSICA MÉDICA C.A ³. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Reportar los resultados de nuestra experiencia con radioterapia estereotáxica extracraneal en pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas y metástasis pulmonares. **MÉTODO:** Estudio observacional de 58 pacientes tratados entre 2009 -2024. **RESULTADOS:** 28 pacientes tratados. Mediana de edad 73 años. Estadios precoces 82,14 % (23 pacientes), estadios IA3 y IB los más frecuentes. Promedio de seguimiento 35,5 meses, mediana de 25,4 meses. Técnica más utilizada arcos volumétricos modulados. 60,7 %, el fraccionamiento más utilizado 54 Gy en 3 fracciones. Respuesta al tratamiento 82,2 %, respuesta completa 67,9 %. Sobrevida global: 2 años 83,3 % 5 años 45,8 %. La sobrevida causa específica 2 años fue de 88,2 % a 5 años de 55,5 %. Toxicidad pulmonar grado I en 1 paciente. 30 pacientes con metástasis a pulmón de distintos primarios. Mediana de edad 66,5 años. Histología más frecuente adenocarcinoma de colon. Seguimiento promedio 29 meses, rango 0,2 a 137,8 meses. Técnica más utilizada arcos volumétricos modulados 76,6 %, fraccionamiento más utilizado 54 Gy en 3 fracciones. Respuesta o estabilización

en 50 % de los pacientes. La sobrevida causa específica para metástasis única a 2 años fue 92,3 % y 5 años 73,8 %, Metástasis múltiples a 2 años 45,8 % y 5 años 22,9 % (P= 0,01). **CONCLUSIÓN:** La radioterapia estereotáxica extracraneal es un tratamiento seguro y efectivo en cuanto a control local y toxicidad para los pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas y metástasis pulmonares.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, pulmón, radiocirugía, radioterapia estereotáxica, metástasis.

SUMMARY

OBJECTIVE: Present the results of our experience with stereotactic body radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer and lung metastases. **METHOD:** A review of 58 patients, treated 2009 -2024, in 3 to 10 fractions. **RESULTS:** 28 patients with non-small cell lung cancer and lung metastases. Median age 73 years. Early stages 82.14 % (23 patients), stages IA3 - IB were the most frequent stages. Average follow-up 35.5 months, median 25.4 months. The most used technique was volumetric modulated arc 60.7%, most used fractionation 54 Gy in 3 fractions. Response to treatment 82.2 %, complete response 67.9%. Overall Survival: 2 years 83.3 % 5 years 45.8 %. The cause-specific survival at 2 years was 88.2 % 5 years it was 55.5 %. One patient developed grade I lung toxicity. 30 patients with lung metastases from different primaries. Median age 66.5 years. The most common histology was colon adenocarcinoma. The average follow-up 29 months, range 0.2 - 137.8 months. Most used technique was volumetric modulated arc 76.6%,

ORCID

María Sarmiento 0000-0001-5960-902X	msarmiento@radioterapia.com.ve
Nelson Urdaneta L 0000-0002-5907-2346	nurdaneta@radioterapia.com.ve
Sara Ott 0000-0002-3005-710X	saraotti@gmail.com
Jesús Dávila 0000-0002-6622-4520	
Alejandro Trompiz 0009-0009-3762-8815	
Andrés Vera 0000-0001-5683-1493	veratico52@yahoo.com
Rosario Reyes 0000-0002-0267-387X	rosreyesr@gmail.com
Carmen Sánchez 0000-0002-2476-4836	
Laura Aguirre 0000-0002-2840-1805	
Laura Ruan 0000-0002-4254-0553	lauraruan19@yahoo.com

Recibido: 03/03/2025 Revisado: 02/04/2025

Aceptado para publicación: 02/05/2025

Autor de correspondencia: María Sarmiento. E-mail: msarmiento@radioterapia.com.ve

Esta obra está bajo una Licencia

[Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

and the most used fractionation 54 Gy in 3 fractions. Response or stabilization 50 % of patients. The survival specific cause for single lung metastases at 2 years 92.3 % 5 years 73.8 %, multiple metastases at 2 years 45.8 % 5 years 22.9 % (P=0.01). **CONCLUSION:** Stereotactic body radiotherapy is a safe and effective treatment in terms of local control and toxicity for patients with non-small cell lung cancer and lung metastases.

KEY WORDS: Cancer, lung, radiotherapy, radiosurgery, stereotactic radiotherapy, metastasis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) fue la tercera neoplasia más diagnosticada durante el 2022 según la Organización Mundial de la Salud (OMS), con 2,48 millones de nuevos casos, siendo superada por cáncer de mama y próstata en primer y segundo lugar de incidencia respectivamente, sin embargo, es la principal causa de muertes relacionadas con cáncer en el mundo. En Latinoamérica y el Caribe ocupó el cuarto lugar, con una tasa estandarizada según edad de 12,1 por cada 100 000 individuos, presentando una mortalidad elevada de 10,3 por cada 100 000 personas ⁽¹⁾.

En Venezuela la Sociedad Anticancerosa reportó en el 2023 una tasa de incidencia de 13,49 y una tasa de mortalidad de 12,98 por cada 100 000 pacientes de sexo femenino, siendo estas cifras mayores en el sexo masculino con 20,13 y de 16,61 por cada 100 000 individuos, respectivamente ⁽²⁾.

Existen varios factores que se han correlacionado con el desarrollo del CP, el hábito tabáquico está relacionado con un 85 %- 90 % de todos los casos ⁽³⁾, el tabaquismo pasivo, los antecedentes familiares, las sustancias químicas cancerígenas y los metales pesados, como el

gas radón, el asbesto, arsénico, cromo, berilio y níquel, también aumentan considerablemente el riesgo de CP ⁽⁴⁾. Otros factores de riesgo son la fibrosis pulmonar, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el consumo de alcohol ^(5,6).

El CP se clasifica en 2 grupos histológicos principales: cáncer de pulmón células no pequeñas (CPCNP), que representa el 85 % de los casos y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) presentándose en un 15 % de los pacientes. Los 3 tipos principales de CPCNP categorizados por la OMS son: adenocarcinoma (ADC) en un 40 %, carcinoma de células escamosas en un 25,30 % y carcinoma de células grandes entre un 5 %-10 % ⁽⁷⁾. El estándar de atención para pacientes con CPCNP en etapa temprana médicamente operable ha sido durante mucho tiempo la lobectomía; inicialmente para aquellos pacientes considerados inoperables debido al alto riesgo quirúrgico que presentaba, se planteó la posibilidad de administrar radioterapia (RT) externa, sin embargo, las dosis administradas con RT convencional son limitadas, con menor posibilidad de control local, siendo los campos de tratamiento utilizados con la RT tradicional grandes, incorporando mayor volumen de pulmón sano, por lo que surgió como opción de tratamiento la radioterapia estereotáxica extracraneal (RTEE), reconocida como estándar de atención en 2010 para este grupo de pacientes ⁽⁸⁾.

El pulmón es el segundo sitio más frecuente de metástasis (MT), se ha estimado que entre un 20 %- 50 % de los tumores malignos extrapulmonares se diseminarán hasta esta localización, reduciendo esto la supervivencia de los pacientes ⁽⁹⁾. Gerull y col., en el 2021 concluyeron que los tumores primarios que con mayor frecuencia se presentaron con enfermedad metastásica pulmonar fueron los de tiroides, colon, mama, tracto genitourinario, piel, hígado y glándulas suprarrenales ⁽¹⁰⁾.

La RTEE es una modalidad de tratamiento radiante novedosa, no invasiva y de alta precisión, que tiene como objetivo administrar dosis altas de radiación, en un número limitado de fracciones, de 1 a 5, dirigida a objetivos discretos, siendo impulsada por los avances en tecnología, modalidades de imágenes, sistemas de administración de tratamientos rigurosos, manejo del movimiento y una mejor comprensión de la radiobiología, para administrar dosis más altas de radiación por fracción y durante un intervalo de tiempo más corto, resultando en dosis biológicas efectivas. Esta forma de RT amerita de una inmovilización segura evitando el movimiento del paciente durante las sesiones, una distribución de dosis que cubra el tumor, con caídas rápidas de la misma en los tejidos sanos circundantes ^(11,12).

A partir de las investigaciones del grupo en Suecia, en el Instituto Karolinska quienes detallaron los componentes de una estructura corporal estereotáxica y un dispositivo de fijación para inmovilizar a los pacientes de forma rígida pero no invasiva, que permitió una localización precisa del objetivo y una caracterización del movimiento, se generaron diversos ensayos y estudios clínicos sobre la aplicación de la RTEE a tumores de pulmón (tanto primarios como metastásicos) en pacientes que no eran candidatos a cirugía, acumulándose una gran cantidad de evidencia que demostró consistentemente tasas altas de control local, con tasas muy bajas de efectos secundarios relacionados con el tratamiento ^(13,14).

La RTEE está indicada en pacientes con CPCNP en etapa temprana (T1-T2 N0), que sean médicamente inoperables o cuyas lesiones sean de difícil acceso, preferiblemente <5 cm-7 cm, y para aquellos que rechazan la cirugía. Además, ha sido propuesto para pacientes con CPCNP avanzado, recurrencias y pacientes con enfermedad oligometastásica ⁽¹⁵⁾.

En nuestra organización GURVE iniciamos

el uso de RTEE en el año 2009 reportándose los resultados preliminares en 2011. Se trataron 25 individuos con un total de 44 lesiones, 14 pacientes con metástasis hepáticas, 5 con metástasis pulmonares (3 de ellos también recibieron tratamiento por metástasis hepáticas), 4 con tumores primarios de pulmón, 2 con metástasis vertebrales y 3 con otras lesiones secundarias ⁽¹⁶⁾.

En el presente trabajo se presentarán los resultados actualizados de nuestra experiencia con RTEE en pacientes con CPCNP y MT pulmonares.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, analítico, de pacientes con diagnóstico de CPCNP y con MT pulmonares de distintos primarios, que fueron tratados con RTEE en el Servicio de Radioterapia La Trinidad “Dr. Enrique Gutiérrez” del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT) durante el período mayo 2009 - enero 2024.

Se presenta una estadística descriptiva de la población en estudio. Se describe la técnica realizando un análisis de los aspectos clínicos, presentando los resultados de respuesta, control local (CL), sobrevida causa específica (SCE), Sobrevida Global (SG) y complicaciones agudas y crónicas del tratamiento.

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central como promedio, mediana y rangos. La dispersión de datos se estimó con desviación estándar. Finalmente, para el análisis de SCE y SG se utilizó el método Kaplan-Meier y las comparaciones se realizaron con *Long Rank Test*. Se usó un programa de cálculo SPSS versión 22 y Microsoft Excel.

Se revisaron 121 historias clínicas de pacientes tratados con RTEE, fueron excluidos 63 pacientes que tenían otros carcinomas primarios de pulmón o que fueron tratados por MT en otras localizaciones distintas al pulmón. La

muestra está conformada por 58 pacientes, de los cuales 28 tenían CPCNP, y 30 presentaban MT pulmonares. Los pacientes con CPCNP se clasificaron por estadios según el sistema de estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ª edición ⁽¹⁷⁾. Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos de Microsoft Excel.

El proceso de la RTEE consta de varias etapas. En primer lugar, todos los pacientes se inmovilizan en decúbito supino, en un dispositivo especial tipo *body fix* (*Medical Intelligence*)[®], el cual consta de un colchón individual, que se adapta por medio del vacío a la forma del cuerpo del paciente y de una cubierta de plástico, la cual recubre e inmoviliza al mismo por medio del vacío que genera una bomba aspiradora, el cual se utiliza para la simulación y en el tratamiento con RTEE (Figura 1).



Figura 1. Inmovilización tipo *body fix* (*Medical Intelligence*)[®]

Posteriormente se realiza tomografía computarizada tetra-dimensional (TC4D) con o sin contraste, la cual toma en cuenta los movimientos respiratorios para evaluar la posición del volumen blanco, en la mayoría de los casos de CPCNP fusionando con tomografía por emisión de positrones (CT-PET) con flúor-

18-fluorodeoxiglucosa (¹⁸F-FDG). Se trasladan las imágenes al sistema de planificación, en el cual se delimitan la(s) lesión(es) pulmonar(es), y órganos a riesgo (OAR) corazón, pulmones, árbol traqueobronquial, plexo braquial, médula espinal, esófago e hígado en cada uno de los pacientes (Figura 2).

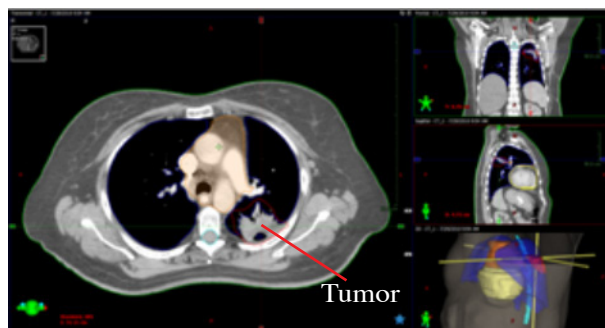


Figura 2. Paciente femenino de 64 años con diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado de pulmón derecho, T2aN0M0 ST IB. Contorneo del volumen objetivo y de los OAR

Para la planificación del tratamiento radiante se delimita el volumen tumoral macroscópico (GTV), otorgándole un margen a esta estructura que tomara en cuenta el volumen tumoral clínico (CTV) y luego se evaluándose el movimiento interno se crea un volumen tumoral interno (ITV).

El físico médico realiza el plan de tratamiento evaluándose la dosimetría por medio de histogramas dosis-volumen, y posteriormente se lleva a cabo la revisión y aprobación del mismo por el radioterapeuta tratante, verificándose el posicionamiento diariamente con tomografía de haz cónico (CB-CT).

Los pacientes fueron tratados en acelerador lineal (AL) de alta energía marca VARIAN (Trilogy y Halcyon)[®] empleando fotones de 6MV, con un sistema de planificación inversa (ECLIPSE) y colimador multiláminas, utilizando

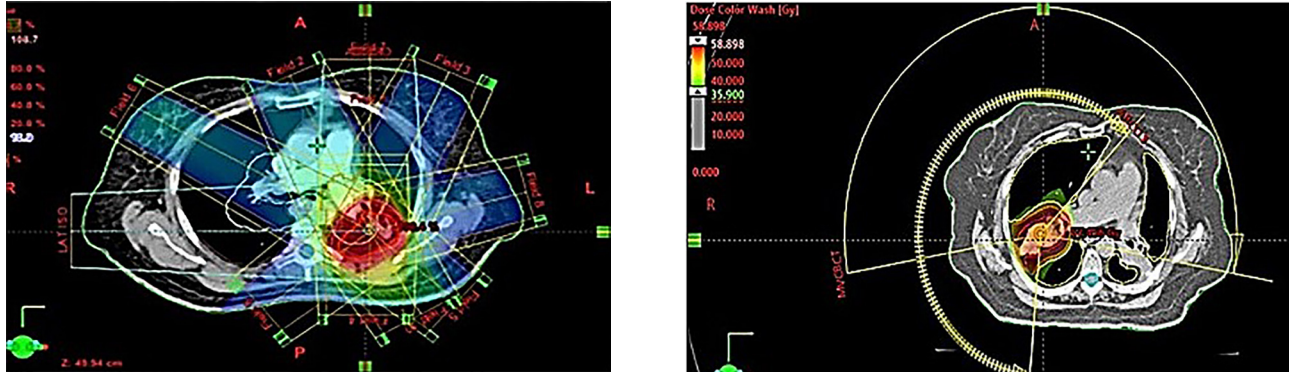


Figura 3. Tratamiento con RTEE (A) Técnica conformada con planificación tridimensional, 10 campos. Distribución de la dosis en el área a tratar (colores rojos), con una caída de la dosis (tonalidad verde y azul). (B) Técnica de arcos volumétricos modulados, 2 arcos.

técnicas avanzadas, RT conformada con planificación tridimensional (RTC3D), RT de intensidad modulada (IMRT) y técnica de arcos volumétricos modulados (VMAT) (Figura 3).

El seguimiento se realizó con los datos obtenidos de las historias médicas del servicio de RT, contacto vía telefónica / correo electrónico e información a través de los médicos referentes.

RESULTADOS

La presente serie incluye 58 pacientes, 28 pacientes con CPCNP y 30 con metástasis pulmonares.

En cuanto al CPCNP, del total de 28 pacientes, 9 eran del sexo femenino y 19 del sexo masculino. La mediana de edad fue de 73 años, con un rango entre 50-87 años.

La mayoría de los pacientes con CPCNP tenían estadios precoces en un 82,14 % de los casos (23 pacientes), siendo los estadios IA3 y IB los más frecuentes 25 % cada uno, seguidos del IA2. Los estadios avanzados representaron el 17,86 % (5 pacientes) (Cuadro 1).

En 6 (21,43 %) pacientes se presentó un segundo primario, sincrónico o metacrónico, ADC de próstata 2 pacientes, carcinoma de laringe 1 pacientes, carcinoma de pulmón contralateral

Cuadro 1. Clasificación por estadios de pacientes con CPCNP

ESTADIO	TNM	N	%
IA1	T1aN0M0	1	3,57
IA2	T1bN0M0	5	17,86
IA3	T1cN0M0	7	25
IB	T2aN0M0	7	25
IIA	T2bN0M0	2	7,14
IIB	T3N0M0	1	3,57
IIIB	NP	1	3,57
	T1cN0M1	1	3,57
IV	T2aN1M1	1	3,57
	T2bN0M1	1	3,57
	T3N2M1	1	3,57
TOTAL		28	100

2 pacientes, carcinoma neuroendocrino hepático 1 paciente, y hubo 1 paciente (3,57 %) que presentó el diagnóstico de 3 primarios (laringe, recto y pulmón).

En este grupo de tumores primarios de pulmón 6 pacientes fueron tratados posterior a cirugía (toracotomía, resección en cuña), y 7 (25 %) recibieron tratamiento sistémico previamente con

taxanos, carboplatino, anticuerpos monoclonales, pemetrexed, erlotinib, gemcitabina, bevacizumab, osimertinib. Solo 1 paciente recibió RT externa previa y presentó persistencia de la lesión antes del tratamiento con RTEE.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 35,5 meses, con una mediana de 25,4 meses y un rango de 0,2-161,1 meses. El 28,57 % de los pacientes se perdieron de control.

En cuanto a la técnica utilizada, la más frecuente fue VMAT en 17 pacientes, se emplearon diferentes esquemas de fraccionamiento siendo el más utilizado 18 Gy por 3 fracciones (Cuadro 2).

Cuadro 2. Esquemas de fraccionamiento utilizados

Fraccionamientos									
Técnica	18 x 3	12,5 x 4	10 x 5	9,5 x 5	9 x 5	5 x 10	4 x 10	n	%
RTC3D	4	1	3	0	0	0	1	9	32,14
IMRT	1	0	0	0	1	0	0	2	7,14
VMAT	6	0	3	1	1	6	0	17	60,72
							Total	28	100

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento

Tiempo seguimiento (meses)				
Resumen	n	%	Mediana	Rango
Respuesta completa	19	67,9	31,5	3,4 - 161,4
Respuesta parcial	4	14,3	7,1	0,5 - 27,4
Persistencia	1	3,6	46,1	-
No evaluable	4	14,3	10,4	0,2 - 39,9
Total	28	100,0		

Cuadro 4. Pacientes con recaídas

Recaída											
Local	n	%	Locorregional	n	%	A distancia	n	%	Persistencia	n	%
Si	1	3,6	Si	4	14,3	Si	8	28,6	Si	1	3,6
No	26	92,9	No	23	82,1	No	19	67,9	No	27	96,4
NE	1	3,6	NE	1	3,6	NE	1	3,6	NE	0	0,0
Total	28	100,0		28	100,0		28	100,0		28	100,0

NE: no evaluable

El 82,2 % de los pacientes presentaron respuesta al tratamiento, y en un 67,9 % la respuesta

Solo 1 paciente presentó recaída local (3,6 %), 4 pacientes presentaron recaída locorregional (14,3 %), se observó recaída a distancia en 8 pacientes (28,6 %) y persistencia de enfermedad en 1 paciente (3,6 %) (Cuadro 4).

En cuanto al estado de los pacientes en su último control el 64,3 % se encuentran vivos, 39,3 % con enfermedad y 25 % sin enfermedad (Cuadro 5).

Cuadro 5. Estado de los pacientes con CPCNP en su último control y evolución.

Estado al último control	n	%
MCE	7	25,0
MSE	3	10,7
VCE	11	39,3
VSE	7	25,0

MCE: muerto con enfermedad
 MSE: muerto sin enfermedad
 VCE: vivo con enfermedad
 VSE: vivo sin enfermedad

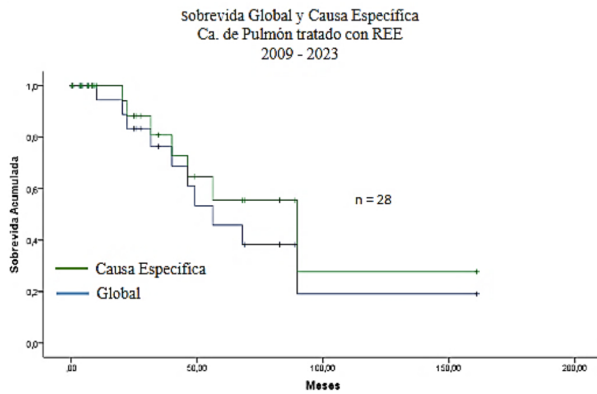


Figura 4. SG y SCE de los pacientes con CPCNP.

La SG a los 2 años fue de $83,3 \pm 8,8 \%$ y a los 5 años de $45,8 \pm 13,4 \%$. La SCE a los 2 años fue de $88,2 \pm 7,8 \%$ y a los 5 años de $55,5 \pm 14,1 \%$.

La toxicidad aguda y tardía fue clasificada

según los criterios del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) ⁽¹⁸⁾, registrándose como complicación crónica neumonitis grado I en 1 solo paciente (3,57 %) que recibió una dosis total de 54 Gy en 3 fracciones de 18 Gy con VMAT. Ninguno presentó esofagitis ni fracturas de arcos costales.

En cuanto a las metástasis pulmonares, de los 30 pacientes analizados, 17 eran del sexo femenino y 13 masculinos. La mediana de edad fue de 66,5 años, con un rango entre 22-87 años.

Los tumores primarios más frecuentes fueron: adenocarcinoma de colon 5 pacientes (16,67 %), carcinoma de células escamosas de laringe 4 pacientes (13,33 %), seguidos de carcinoma de células escamosas de cuello uterino, carcinoma ductal infiltrante de mama y melanoma con 2 pacientes cada uno (6,67 %).

En 2 de los pacientes se administró RTEE a más de una zona metastásica, en uno de ellos con ADC de colon, se realizó tratamiento dirigido a MT en cerebelo, además del tratamiento a pulmón, y a otro se le irradió lecho quirúrgico de tiroides, e hígado en simultáneamente con las MT en pulmón.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 29 meses, con un rango de 0,2 a 137,8 meses. El 36 % de los pacientes se perdieron de control.

La técnica de tratamiento más utilizada fue VMAT en 76,67 %, y el esquema de fraccionamiento más frecuente fue 18 Gy por 3 fracciones (Cuadro 6).

En cuanto a la respuesta al tratamiento 50 % de los pacientes presentaron respuesta o estabilización de la enfermedad, en 9 casos no

Cuadro 6. Fraccionamiento de tratamiento

Técnica	Fraccionamientos (Gy)							n	%
	18 x 3	12,5 x 4	10 x 5	9,5 x 5	9 x 5	5 x 10	4 x 10		
RTC3D	2	0	0	1	0	0	0	3	10
IMRT	1	0	1	0	1	1	0	4	13,33
VMAT	9	0	8	1	0	4	1	23	76,67
							Total	30	100

se pudo obtener información a pesar de intentar localizarlos por varias maneras (Cuadro 7):

En cuanto al estado de los pacientes en el último control, 20 (66,67 %) se encontraban vivos (Cuadro 8).

La SCE a los 2 años fue de $70,5 \pm 10,3$ % y a los 5 años de $60,5 \pm 12,9$ %, no se reportan fallecimientos por causas distintas a la enfermedad.

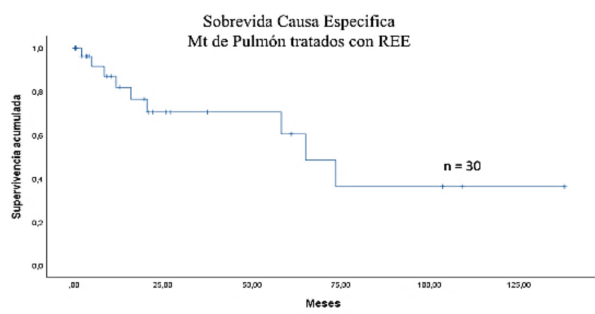


Figura 5. SCE en pacientes con metástasis pulmonares.

La SCE a los 2 años fue de $70,5 \pm 10,3$ % y a los 5 años de $60,5 \pm 12,9$, La SCE para los pacientes que presentaron una MT única a los 2 años fue de $92,3 \pm 7,4$ % y a los 5 años de $73,8 \pm 17,5$ %, mientras que para aquellos pacientes con MT múltiples a los 2 años fue de $45,8 \pm 16,7$ % y a los 5 años de $22,9 \pm 18,2$ %, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P= 0,01$).

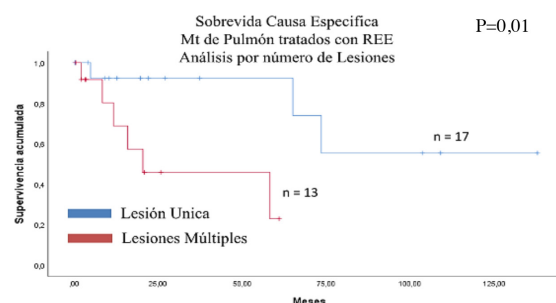


Figura 6. Sobrevida causa específica en pacientes metastásicos según el número de lesiones

Cuadro 7. Respuesta al tratamiento y seguimiento de los pacientes con MT pulmonares

	Tiempo de seguimiento (meses)			
Resumen	n	%	Mediana	Rango
Respuesta completa	7	23,3	16,2	3,2 - 137,8
Respuesta parcial	3	10,0	10,4	8,4 - 109,0
Respuesta estable	5	16,7	20,4	3,2 - 27,1
Progresión	6	20,0	63,0	2,1 - 103,0
No evaluable	9	30,0	2,0	0,2 - 37,4
Total	30	100,0		

Cuadro 8. Estado de los pacientes en el último control

Estado al último control	n	%
MCE	9	30
VCE	14	46,67
VSE	6	20
NE	1	3,33
TOTAL	30	100

En cuanto a las complicaciones agudas se observó toxicidad pulmonar grado I en 1 solo paciente (3,33 %), y dermatitis grado I en 1 paciente (3,33 %). Ninguno presentó esofagitis ni fracturas de arcos costales.

DISCUSIÓN

El tratamiento estándar de oro para el CPCNP en estadio precoz es la lobectomía o resección quirúrgica mayor y la linfadenectomía regional, con tasas de control local que superan el 80 % y tasas de supervivencia general a los 5 años que superan el 50 %. Usualmente la resección quirúrgica, aunque deriva en resultados favorables para el paciente, suele no poder realizarse, debido a enfermedades pulmonares relacionadas al hábito tabáquico, riesgo cardiovascular grave, u otras afecciones médicas que hacen al paciente inoperable, además del porcentaje de pacientes que no desean someterse a cirugía⁽¹⁹⁾.

La RTEE es un tratamiento seguro, curativo, costo-efectivo y bien tolerado indicado para el paciente con CPCNP inoperable en etapa temprana aquellos que rechazan la cirugía, siendo propuesto además para pacientes con CPCNP avanzado, recurrencias y enfermedad oligometastásica⁽²⁰⁾.

Múltiples series retrospectivas, con más de 4 000 pacientes tratados con RTEE, reportan cifras de CL de 85 % - 90 % a los 3- 5 años y de SG de 50 %- 95 % a los 3-5 años (15,20).

Se ha comparado los resultados de la RTEE y la RT convencional. El SPACE⁽²¹⁾ fue el primer ensayo aleatorizado fase 2 con 102 casos, en el que compararon la RT externa convencional (70 Gy en 35 fracciones) con RTEE (66 Gy en 3 fracciones), con una mediana de seguimiento de 37 meses. Al final del estudio 30 % de los pacientes con RTEE había progresado en comparación con 41 % del grupo convencional. Observaron neumonitis en el 19 % (RTEE) y el 34 % (RT convencional), y esofagitis en 8 % y 30 % respectivamente (P = 0,006).

Ball D y col.,⁽²²⁾ realizaron un ensayo controlado aleatorizado fase 3, en el que compararon la RT externa convencional con la RTEE como tratamiento del CPCNP estadio precoz, evidenciando un CL a los 2 años para

el grupo de RTEE de 89 % vs. 65 % en el grupo de RT convencional, concluyendo que la evidencia respalda a la RTEE como estándar de atención para el tratamiento de CPCNP estadio I, inoperable.

Al considerar cómo mejorar la eficacia de la RT en el tratamiento del CPCNP, los principios radiobiológicos sugirieron que administrar dosis más altas por fracción y durante un intervalo de tiempo corto, daría como resultado una dosis biológicamente efectiva (BED) más alta y, por tanto, un mayor efecto tumoricida, ya que se toma en cuenta la dosis por fracción, la dosis total y la relación alfa-beta, que es una cuantificación de la radiosensibilidad inherente al tumor o tejido determinado⁽²³⁾.

Siguiendo el concepto del BED, Onishi y col.,⁽¹⁹⁾ evaluaron 257 pacientes, con diagnóstico de CPCNP, clasificados como T1N0M0 o T2N0M0, evidenciando que el CL y las tasas de supervivencia fueron mejores cuando la BED era superior a 100, comparado con casos tratados con una BED <100. La SG a los 5 años en pacientes médicamente operables fue 70,8 % con BED \geq 100 vs. 30,2 % con BED <100, siendo las recidivas locales de 8,4 % y 42,9 % respectivamente. Se establece como criterio de prescripción administrar una dosis con un BED >100.

Se han intentado llevar a cabo ensayos prospectivos fase 3 que comparen RTEE con cirugía el ACOSOG Z4099/ RTOG 1021, ROSEL, y STARS, pero estos estudios fueron cerrados por presentar un número insuficiente de pacientes^(15,20).

Estudios retrospectivos han comparado la cirugía con la RTEE, encontrándose que no hubo diferencias significativas en cuanto a recaídas locorregionales, o en la SCE, pero si hubo una mejoría en la SG con cirugía⁽²⁴⁾. En otro estudio realizado con 538 pacientes, no se encontraron diferencias significativas a los 3 años en el CL y SG entre estas dos modalidades de tratamiento⁽²⁵⁾.

La toxicidad de la RTEE es baja, depende del tamaño y la localización de tumor, la dosis administrada, la técnica, la función pulmonar y otras comorbilidades. Los efectos secundarios frecuentes incluyen fatiga, neumonitis, dolor torácico, dermatitis, menos frecuentes fracturas costales, y plexopatía braquial en lesiones del vértice, entre otros. Es fundamental siempre tener en cuenta los límites de tolerancia de los OAR para disminuir al mínimo la toxicidad del tratamiento (Cuadro 9)⁽²⁶⁾.

Cuadro 9. Tolerancia de OAR en RTEE en lesiones pulmonares

Lesiones no reseca	54 Gy (3 fracciones) 48 Gy (4 fracciones) 50 Gy (5 fracciones)
Estructura crítica	Límite de dosis sugerido
Pared costal	V30 ≤ 70 mL
Pulmón ipsilateral	V20 ≤ 10 %, V12,5 < 15 %
Plexo braquial	BED3 <100 Gy, ≤ 24 Gy (3 fracciones)
Aorta; grandes vasos	Dmax 45 Gy (3 fracciones) o 52,5 Gy (5 fracciones)
Árbol bronquial central	< 30 Gy (3 fracciones); 15,6 Gy < 4 mL.
Médula espinal (Canal raquídeo)	Dmax 18 Gy (3 fracciones) Dmax 20 Gy (5 fracciones)
Estómago	Dmax 30 Gy (3 fracciones) Dmax 35 Gy (5 fracciones)
Piel	≤ 24 Gy en 3 fracciones

En el presente trabajo de 28 pacientes con CPCNP tratados con RTEE se evidenció que la respuesta global al tratamiento fue de 82,2 % con 67,9 % de respuesta completa. La SG los 2 años fue de 83,3 ± 8,8 % y a los 5 años de 45,8 ± 13,4 %, siendo la SCE a los 2 años fue de 88,2 ± 7,8 % y a los 5 años de 55,5 ± 14,1 %. La incidencia de complicaciones fue reducida presentándose neumonitis grado I en 1 paciente tratado, no se observaron otras toxicidades severas.

Históricamente, la enfermedad metastásica se

ha considerado incurable, siendo el papel de la RT principalmente paliativo. Se ha reconocido un estado metastásico mínimo, denominado oligometástasis < 5 metástasis, con una historia natural distinta y un pronóstico intermedio entre el de la enfermedad localizada y la enfermedad ampliamente metastásica, lo que sugiere un potencial beneficio de terapias locales radicales⁽²⁷⁾.

La RTEE tiene un papel importante en el manejo de estos pacientes con oligometástasis. Diversas series con más de 1 800 sometidos a esta terapéutica, reportan cifras de SG de 25 %-40 % y tasas de CL de alrededor de 80 % a los 2 años^(15,20).

Norihisa y col.,⁽²⁸⁾ evaluaron el uso de RTEE en 34 pacientes con oligometástasis pulmonares, siendo la SG a los 2 años de 84 %, con una tasa libre de progresión local y de progresión de enfermedad de 90 % y 34,8 % respectivamente. En el Cuadro 10 se presentan los resultados de otras series de pacientes con oligometástasis tratados con RTEE, observándose que pueden obtenerse excelentes cifras de CL superiores al 80 %, con una toxicidad reducida y con mejoría de la sobrevida en comparación con el tratamiento paliativo estándar.

En el presente trabajo 30 pacientes con MT pulmonar fueron tratados con RTEE, evidenciando en cuanto a la respuesta al tratamiento que 50 % presentaron respuesta o estabilización de la enfermedad. La SCE a los 2 años fue de 70,5 % y a los 5 años de 60 %.

En relación al número de MT, aquellos pacientes en los que se evidenció una MT única a los 2 años presentaron una SCE de 92,3 % y a los 5 años de 73,8 %, mientras que para aquellos pacientes con MT múltiples la SCE a los 2 años fue de 45,8 % y a los 5 años de 22,9 %, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (P=0,01).

La incidencia de complicaciones fue reducida presentándose de forma aguda neumonitis grado I

Cuadro 10. RTEE en oligometástasis en registro retrospectivo

Autor / año	Nº de casos	Dosis	Resultados
Milano M ⁽²⁹⁾ (2012)	121 ≤5 MT 1-3 órganos	5 Gy x 10 f	CL cáncer de mama 87 % Otros primarios 74 % y 65 % a los 2 y 4 años. TSM 51 meses SG: 5 años 42,3 % con RTEE vs. 17,7 % con TPE. SLP: 5 años 17,7 % con RTEE y no pudo ser alcanzada con TPE. Toxicidad grado ≥2 más frecuente con RTEE 29 % vs. 9 % con TPE. En 3 pacientes muerte relacionada con RTEE.
Palma ⁽³⁰⁾ (2020)	99 ≤5 MT Fase 2. RTEE vs. TPE	≥ 5Gy x 1f y ≤ 8 fracciones	TSM :16,9 meses. CL:1 año 94,7 % SG 1 año 85,4 % SLP: 1 año 51,4 % Toxicidad aguda 3-5 años 1,2 % Toxicidad crónica 3-5 años 1,7 %
Lehrer ⁽³¹⁾	943 ≤ 5 MT	24-60 Gy en 3- 8 fracciones	TSM 13 meses. SG 1 año: 92,3 % SG a los 2 años :79,2 % Toxicidad grado 3 más común fatiga: 2% Toxicidad crónica más seria incremento enzimas hepáticas: 0,6 %.

TSM: tiempo de sobrevida media

SLP: sobrevida libre de progresión

TPE: tratamiento paliativo estándar

en 1 paciente, y dermatitis grado I en 1 paciente, no evidenciándose otras toxicidades severas.

Concluimos que el uso de RTEE es seguro y eficaz en pacientes con CPCNP que no sean candidatos elegibles a tratamiento quirúrgico o que no deseen someterse a cirugía; estos tratamientos ameritan el uso de RT guiada por imágenes con alta tecnología, dispositivos de

inmovilización de excelente calidad, así como personal médico y físico médico capacitado para su planificación. Los resultados obtenidos en este grupo de pacientes promueven el uso de esta terapia.

La RTEE es un tratamiento seguro en cuanto al control local y toxicidad para los pacientes con CPCNP y para aquellos que presenten MT

pulmonares, por lo que recomendamos que esta alternativa terapéutica debe ser utilizada con más frecuencia en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. Iarc.fr. Consultado 08/02/2024. Disponible en: URL:<https://gco.iarc.fr/>
2. Villalta DE, Sajo-Castelli AM, Ovalles PJ. Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela año 2023. Sociedad Anticancerosa de Venezuela 2022. Disponible en: URL: <https://www.sociedadanticancerosa.org/actualidad/pronosticos-de-la-mortalidad-e-incidencia-de-cancer-en-venezuela-ano-2023/>
3. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, Nicolson MC, Talbot DC, Ashley SE, et al. Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1995;71:366-370.
4. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P. Lung cancer in never smokers-- a review. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1299-1311.
5. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):5-8.
6. Kirk GD, Merlo C, Driscoll P, Mehta SH, Galai N, David Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007;45:103-110.
7. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 world health organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1240-1242.
8. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (2024) (Version 7.2024). Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
9. Stella GM, Kolling S, Benvenuti S, Bortolotto C. Lung-seeking metastases. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1010.
10. Gerull WD, Puri V, Kozower BD. The epidemiology and biology of pulmonary metastases. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2585-2589.
11. Khaledi N, Khan R, Gräfe, JL. Historical progress of stereotactic radiation surgery. *J Med Phys*. 2023;48(4):312-327.
12. Timmerman RD, Forster KM, Chinsoo Cho L. Extracranial Stereotactic Radiation Delivery. *Semin Radiat Oncol*. 2005;15(3):202-207.
13. Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: A preliminary experience. *Cancer*. 1998;82,6:1062-1070.
14. Wolff HB, Alberts L, van der Linden N, Bongers ML, Verstegen NE, Lagerwaard FJ, et al. Cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus video assisted thoracic surgery in medically operable stage I non-small cell lung cancer: A modeling study. *Lung Cancer*. 2020;141:89-96.
15. de Rajni AS, Barani IJ, David A, Larson DA, Roach III M, editores. En: *Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy*. 2ª edición. San Francisco: Springer;2023.p.137-159.
16. Urdaneta N, Vera A, Ruan L, Dávila J, Ott S, Salcedo E, et al. Radioterapia estereotáctica extracraneal un nuevo paradigma en terapéutica oncológica experiencia preliminar. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(4):214-237.
17. Rami-Porta R, Asamura H, Travis W. Lung. En: Amin MB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
18. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-1346.
19. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Kotaro Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: Updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.
20. Braunstein S. Lung. En: Sethi RA, Barani IJ, Larson DA, Mack Roach III, editores. *Handbook of evidence-based stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy*. Suiza: Springer International Publishing; 2015.
21. Nyman J, Hallqvist A, Lund J-Å, Brustugun OT, Bergman B, Bergström P, et al. SPACE—A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol*. 2016;121(1):1-8.

22. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (Trog 09.02 chisel): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):494-503.
23. Hall EJ, Giaccia AJ. Time, dose, and fractionation in radiotherapy, en: Hall EJ, Giaccia AJ editores. *Radiobiology for the Radiologist*. 8ª edición. Filadelfia PA: Wolters Kluwer; 2019. p. 417-436.
24. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, Naqa I, Zoole J, Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):377-386.
25. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:928-935.
26. Dwight HM, Huq S, Herman JM, editores. *Lung SBRT*. En: *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)*. Nueva York, NY: Springer Publishing Company; 2018.
27. Shultz DB, Filippi AR, Thariat J, Mornex F, Loo Jr B, Ricardi U, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and oligometastatic lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(10):1426-1433.
28. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic lung tumors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:398-403.
29. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: Long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(3):878-886.
30. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830-2838.
31. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, et al. Safety and survival rates associated with ablative stereotactic radiotherapy for patients with oligometastatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2021;7(1):92.
32. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, Peacock J, Summers J, Eddy S, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: A prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):98-106.