

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2019;116(1):33-38



Radioterapia estereotáctica (SBRT) en el carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) localizado

Germán Valtueña^a, Pedro Ensunza^a, Alicia Olarte^a, Clara Eíto^a, Brais Rodríguez^b, Pedro Mateos^b, Patricia Gago^b

(a) Servicio de Oncología Radioterápica. Instituto Oncológico IMQ Bilbao. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao. Bizkaia. Euskadi. España

(b) Unidad de Radiofísica, Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao. Bizkaia. Euskadi. España

Recibido el 1 de julio de 2018; aceptado el 1 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Radioterapia estereotáctica corporal.
Carcinomas no microcíticos de pulmón.

Resumen:

La Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) se ha postulado como un tratamiento para los carcinomas no microcíticos de pulmón (CNMP) en estadio precoz, particularmente para pacientes que no toleran una resección quirúrgica, y posiblemente como una alternativa a la cirugía para algunos pacientes apropiadamente seleccionados. Resultados de numerosos estudios retrospectivos y ensayos clínicos han demostrado que la SBRT es un tratamiento efectivo y seguro, con resultados que rivalizarían con los de la resección quirúrgica, en estadios precoces de CNMP

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Stereotactic body radiation therapy.
Non-small cell lung cancer.

Stereotactic radiotherapy (SBRT) in localized non-small cell lung carcinoma (CNMP)

Abstract:

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) has emerged as a treatment for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC), particularly for patients who are unable to tolerate surgical resection, and possibly as an alternative to surgery for some appropriately selected patients. Data from numerous retrospective studies and clinical trials have demonstrated that SBRT is a safe and effective treatment, with results rivaling those of surgical resection, for early NSCLC.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Erradioterapia estereotaxikoa (SBRT) biriketako kartzinoma ez-mikrozitikoa (CNMP) lokalizatuan

Laburpena:

Gorputzeko erradioterapia estereotaxikoa (SBRT), estadio goiztiarrea dauden biriketako kartzinoma ez-mikrozitikoetarako (CNMP) tratamendu bezala aldarrikatu da, bereziki erauzketa kirurgikorik onartzen ez duten pazienteentzat eta, agian, kirurgiaren hautabide bezala, egoki hautatzen diren paziente batzuentzat. Atzera begirako ikerlanen eta saiakuntza klinikoen emaitza ugarik frogatu dute SBRT tratamendu eraginkorra eta segurua dela, eta horren emaitzek erauzketa kirurgikoaren emaitzekin lehiatuko lukete CNMPren estadio goiztiarretan.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Stereotactic body radiation therapy.
Non-small cell lung cancer.

Introducción

Los cambios en la epidemiología del cáncer de pulmón son particularmente relevantes en el campo de la Oncología Radioterápica. Globalmente, el cáncer de pulmón representa la principal causa de muerte por cáncer en el hombre y la segunda en la mujer¹. Un reto clave es la población mayor, el grupo de edad que más rápido está aumentando, ya que cerca del 25% de los pacientes tiene 75 años o más².

Aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) están clasificados como estadio I, y la cirugía es actualmente el tratamiento guía específico para pacientes con buen estado general y dispuestos a aceptar los riesgos derivados del procedimiento³.

Sin embargo, un estudio poblacional holandés mostró que, entre los pacientes con enfermedad en estadio I, se realizó resección en el 49% de los pacientes de 75 años o más, comparados con el 91% de pacientes de 60 años o menos⁴. De manera similar, en un análisis de la base de datos de supervivencia, epidemiología y resultados finales (SEER) para el periodo de 1998 a 2007, el porcentaje de pacientes que se sometieron a un procedimiento quirúrgico disminuyó con el tiempo (75,2% en 1998 vs. 67,3% en 2007) y el porcentaje de pacientes que no recibieron ningún tratamiento local aumentó (14,6% en 1998 vs. 18,3% en 2007)⁵. Estos hallazgos se explican por el incremento en la proporción de pacientes con 85 años o más (de 4,5% a 9%), así como el incremento de pacientes con tres o más comorbilidades (de 15% a 30%) durante el periodo del estudio.

La negativa a operar pacientes mayores se debe principalmente a su fragilidad, ya que las comorbilidades son más frecuentes en la población de mayor edad⁶. Aunque la comorbilidad severa tiene el mayor impacto en los resultados durante el primer mes de seguimiento tras la cirugía, el aumento en la tasa de mortalidad asociado con un mal estado persiste con un seguimiento más prolongado⁷.

La aparente reticencia de los médicos para remitir a los pacientes mayores para la realización de tratamientos de radioterapia convencional se debió en parte a la prolongada duración del tratamiento, 30 o más sesiones,

una vez al día, que normalmente se requiere, lo que es engorroso para pacientes mayores frágiles.

En la era anterior a la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), los resultados de la radioterapia en el CNMP en estadio precoz eran pobres a pesar del tratamiento con dosis que oscilan entre 60 Gy y 66 Gy. Las recurrencias locales se produjeron aproximadamente en el 40% de los pacientes, con una supervivencia global a los tres años aproximadamente del 30%⁸. Además, se informó un discreto aumento de 6 meses en la supervivencia media en un análisis de los datos SEER de 2010 cuando se aplicaron las técnicas de radioterapia más antiguas⁹.

Resultados clínicos con SBRT

La evidencia más sólida en apoyo de la SBRT para tratar CNMP en etapa temprana proviene de datos de estudios basados en la población¹⁰.

En un estudio, los pacientes de 75 años o más mejoraron después del acceso generalizado a la SBRT¹¹. Este hallazgo se atribuyó, tanto a una reducción de pacientes no tratados desde la introducción de la SBRT, así como a las tasas de control local, de hasta un 90%, obtenidos con esta modalidad de tratamiento. Del casi 30% de pacientes mayores holandeses que permanecieron sin tratamiento, a pesar de la disponibilidad de SBRT, las tasas de mortalidad a 30 y 90 días medidas a partir de la fecha de diagnóstico para pacientes no tratados, fueron de 17,9% y 33,3% respectivamente¹². En el periodo de 90 días, la tasa de mortalidad puede ser el resultado de una comorbilidad extensa, con causas de muerte que compiten en esta población de pacientes. Por lo tanto, el sobretratamiento en pacientes muy frágiles, incluso con SBRT, se puede evitar mediante una evaluación minuciosa de los pacientes menos aptos, algunas semanas después del diagnóstico. Otro análisis basado en la población de la Base de datos de Cáncer (BDNC) demostró una mejor supervivencia en pacientes ancianos (edad ≥ 70 años) con CPNM clínicamente inoperable en estadio temprano que recibieron SBRT, en comparación con la observación sola^{3,13}.

En un análisis de los datos SEER, las tasas de supervivencia tras tratamiento de SBRT fueron similares a las

Tabla I
Revisión de los resultado de SBRT tras administrar una dosis de radiación mayor a 106 Gy de Dosis Biológica Equivalente (BED)

Autor (año)	N.º de Pacientes	Pacientes con confirmación Histopatológica de CNMP (%)	Supervivencia global a 2-3 años (3%)	Periodo libre de progresión local a 2-3 años (%)
Estudios F II Prospectivos				
Nagata et al. (2005)	45	100	75	98
Baumann et al. (2009)	57	67	60	92
Fakiris et al. (2009)	70	100	43	88
Ricardi et al. (2010)	62	65	51	88
Bral et al. (2010)	40	100	52	84
Timmerman et al. (2010)	54	100	38	98
Todos los estudios prospectivos	328	87.6	52.1	91.2
Serie Retrospectivas				
Grills et al. (2010)	434	64	60	94
Senthi et al. (2012)	676	35	55	95
Guckenberger et al. (2013)	514	85	46	80
			62	93
Todos los estudios retrospectivos	1.624	58.8	53.5	90

Tabla tomada de Thoracic Oncology 2nd edición, capítulo 37, página 345.

observadas tras lobectomía, obteniéndose peores resultados con la radioterapia convencional o la observación.

Los resultados de SBRT han sido muy consistentes, y tanto las altas tasas de control local como la baja toxicidad encontradas en los ensayos clínicos prospectivos, también se informaron en series grandes de un único centro como en análisis multicéntricos (tabla I)¹⁵⁻²³. Datos de estas fuentes demuestran una tasa promedio de 90% de control local desde dos hasta tres años. Con una mediana de seguimiento de 33 meses, la mediana de supervivencia global fue de 40,7 meses; las tasas a dos años de recurrencia local, regional y distal fueron 4,9%, 7,8% y 14,7%; y las tasas a cinco años fueron 10,5%, 12,7% y 19,9%, respectivamente.

Se iniciaron tres ensayos aleatorizados para evaluar cirugía vs SBRT para el CNMP en estadio inicial. Los tres estudios se cerraron temprano por un reclutamiento deficiente. Se informó de un análisis agrupado de dos de los ensayos. La tasa de supervivencia general a tres años fue del 79% en el grupo de cirugía y del 95% en el grupo de SBRT ($p=0,037$). La tasa de supervivencia libre de recurrencia a los tres años fue similar en los grupos de SBRT y cirugía (86% frente a 80%, respectivamente, $p=0,54$)²⁴. Dado que hubo solo 58 pacientes en el análisis agrupado, es difícil obtener conclusiones sobre la superioridad de cualquiera de los tratamientos. Sin embargo confirma la eficacia de SBRT en ausencia de sesgo de selección del paciente, que es inherente a los ensayos fase I y II y en el uso de SBRT como alternativa de la cirugía.

Los patrones de recurrencia temprana tras SBRT con intención curativa son similares a los de la cirugía primaria, donde el patrón predominante de recidiva de la enfermedad también es de recidiva a distancia (metástasis), a pesar de la estratificación con PET-FDG²⁵. Este patrón de recidiva sugiere que la presencia de metástasis a distancia, ocultas en el momento del diagnóstico inicial, sigue siendo un desafío importante. En un análisis de casi 1.300 pacientes a los que se realizó resección, el riesgo de recidiva subsiguiente de la enfermedad varió de 6% a 10% por persona-año durante los primeros cuatro años después de la cirugía, pero disminuyó posteriormente al 2%²⁵. Por el contrario, el riesgo de un segundo cáncer de pulmón primario varió de 3% a 6% por persona-año después de la cirugía y no disminuyó con el tiempo, un hallazgo similar a la incidencia del 6% de segundos tumores primarios después de SBRT²⁶.

Toxicidad

Con una mediana de seguimiento de 1,6 años tras SBRT, la toxicidad más frecuente informada para 505 pacientes fue neumonitis. La tasa de neumonitis grado 2 o superior fue del 7%, la tasa de neumonitis grado 3 o superior fue del 2% y la tasa de neumonitis grado 5 fue del 0,2%²¹. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis fue 0,4 años. Las otras toxicidades más comunes incluyen fractura costal (3%), dermatitis (2%) y miositis (1%). Las mediciones de los parámetros de la función pulmonar mostraron una disminución promedio de 3,6% en el volumen espiratorio forzado en un segundo

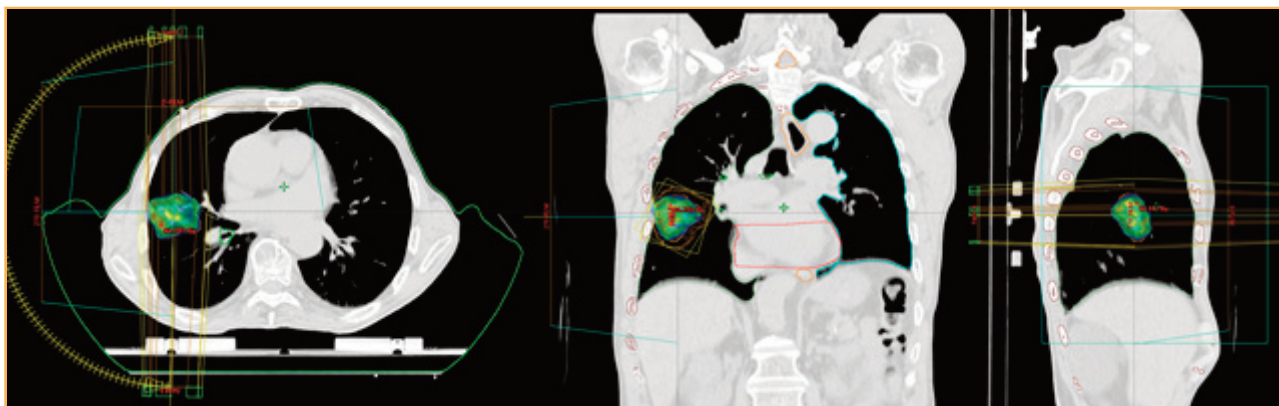


Figura 1. Tratamiento de un Tumor en Pulmón derecho mediante SBRT. Se observa que el pulmón contra lateral se encuentra preservado para evitar el riesgo de neumonitis.

y de 6.8% en la capacidad de difusión del monóxido de carbono dentro de los 6 meses y 7 a 24 meses tras tratamiento de SBRT²⁷. Los cambios en la función pulmonar se relacionan fuertemente con la función pulmonar previa al tratamiento, con las mayores disminuciones en la función en los pacientes con los mejores valores pretratamiento, mientras que la función pulmonar fue estable o incluso mejor en los pacientes con los peores valores pretratamiento. Además, la neumonitis sintomática por radiación es poco frecuente después del tratamiento en tumores periféricos de pulmón que miden 5 cm o menos^{16,20,28}. Las dosis en el pulmón contralateral se utilizan para predecir el riesgo de neumonitis cuando los tumores más grandes se tratan utilizando técnicas de radiación con arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) (Figura 1). Limitar los volúmenes del pulmón contralateral que reciben dosis bajas reduce el riesgo de neumonitis aguda, y un análisis en una muestra mayor de pacientes indicó que tanto la dosis media al pulmón contralateral como el tamaño del tumor fueron fuertes predictores de neumonitis grado 3 o superior por radiación, tras el tratamiento²⁹. Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática tienen un mayor riesgo de neumonitis de grado 3 o superior tras la radioterapia fraccionada convencional³⁰ y la quimiorradiación³¹, así como después de la resección quirúrgica³². La pared torácica y las costillas corren el riesgo de toxicidad cuando los tumores se encuentran próximos a ellos, destacando el riesgo de fracturas costales. Las toxicidades menos frecuentes tras SBRT incluyen miositis, toxicidad cutánea y neuropatía³³. La lesión del plexo braquial puede ocurrir después de SBRT en tumores de pulmón de localización apical, originando dolor neuropático en el hombro o brazo, debilidad motora o alteración sensorial³⁴. Tanto las fístulas traqueoesofágicas como las perforaciones esofágicas se han notificado después de SBRT de una lesión vertebral o pulmonar en la proximidad del esófago³⁵. Se necesita una planificación del tratamiento cuidadosa cuando se realiza SBRT en estas localizaciones.

Conclusiones

Los pacientes con CNMP en estadio inicial pueden suponer un reto para el tratamiento por su edad, estado

general y comorbilidades. Una técnica de tratamiento precisa, que incluya una inmovilización fiable, localización de gran exactitud del tumor y una verificación precisa de la dosis administrada, constituyen elementos críticos para la seguridad del paciente y la efectividad del tratamiento.

En pacientes que son médicamente inoperables, la SBRT se ha convertido en un tratamiento estándar, alcanzando altas tasas de control local y supervivencia global. La toxicidad es mínima en tumores pulmonares periféricos. Los tumores centrales o de localización en áreas pulmonares superiores pueden ser tratados con esquemas de dosis y fraccionamiento modificados. Los resultados de los estudios avalan que en pacientes seleccionados el tratamiento con SBRT es tan efectivo como la cirugía.

Bibliografía

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
- 2 Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2758-2765.
- 3 Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl 6):vi89-vi98.
- 4 Van der Drift MA, Karim-Kos HE, Siesling S, et al. Progress in standard of care therapy and modest survival benefits in the treatment of non-small cell lung cancer patients in the Netherlands in the last 20 years. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):291-298.
- 5 Vest MT, Herrin J, Soulos PR, et al. Use of new treatment modalities for non-small cell lung cancer care in the Medicare population. *Chest.* 2013;143(2):429-435.
- 6 Wang S, Wong ML, Hamilton N, Davoren JB, Jahan TM, Walter LC. Impact of age and comorbidity on non-small-cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1447-1455.

- 7 Lüchtenborg M, Jakobsen E, Krasnik M, Linklater KM, Mellemgaard A, Møller H. The effect of comorbidity on stage-specific survival in resected non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3386–3395.
- 8 Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002935.
- 9 Wisnivesky JP, Halm E, Bonomi M, Powell C, Bagiella E. Effectiveness of radiation therapy for elderly patients with unresected stage I and II non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(3):264–269.
- 10 Palma DA, Senan S. Early-stage non-small cell lung cancer in elderly patients: should stereotactic radiation therapy be the standard of care? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1058–1059.
- 11 Bissonnette JP, Franks KN, Purdie TG, et al. Quantifying inter-fraction and intrafraction tumor motion in lung stereotactic body radiotherapy using respiration-correlated cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(3):688–695.
- 12 Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2743–2747.
- 13 Nanda RH, Liu Y, Gillespie TW, et al. Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*. 2015;121:4222–4230.
- 14 Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1060–1070.
- 15 Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1427–1431.
- 16 Baumann P, Nyman J, Hoyer M, 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3290–3296.
- 17 Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(3):677–682.
- 18 Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010;68(1):72–77.
- 19 Bral S, Gevaert T, Linthout N, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(5):1343–1349.
- 20 Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070–1076.
- 21 Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7(9):1382–1393.
- 22 Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):802–809.
- 23 Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol*. 2013;8(8):1050–1058.
- 24 Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:630–637.
- 25 Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung
- 26 Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2013;106(3):276–282.
- 27 Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ, et al. Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol*. 2012;7(3):542–551.
- 28 Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):685–692.
- 29 Bongers EM, Botticella A, Palma DA, et al. Predictive parameters of symptomatic radiation pneumonitis following stereotactic or hypofractionated radiotherapy delivered using volumetric modulated arcs. *Radiother Oncol*. 2013;109(1):95–99.
- 30 Sanuki N, Ono A, Komatsu E, et al. Association of computed tomography-detected pulmonary interstitial changes with severe radiation pneumonitis for patients treated with thoracic radiotherapy. *J Radiat Res*. 2012;53(1):110–116.
- 31 Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, et al. Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(1):54–63.
- 32 Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic

- Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2012;142(6):1620–1635.
- 33 Lo SS, Sahgal A, Chang EL, et al. Serious complications associated with stereotactic ablative radiotherapy and strategies to mitigate the risk. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(6):378–387.
- 34 Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):408–413.
- 35 Abelson JA, Murphy JD, Loo Jr BW, et al. Esophageal tolerance to high-dose stereotactic ablative radiotherapy. *Dis Esophagus*. 2012;25(7):623–629.