

# Avances de la Radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón

**Dr. Alejandro Santini Blasco**

*Oncólogo Radioterapeuta.*

*Jefe de Radioterapia, Centro Oncológico Antofagasta, Chile.*

*Ex Jefe de Radioterapia del Instituto Nacional de Oncología (Sede Sur) Santiago de Chile.*

*Ex Profesor Adjunto de Radioterapia Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.*



**Resumen:** la radioterapia ocupa un rol destacado en la terapéutica del cáncer de pulmón, el 80% de los pacientes con dicho diagnóstico recibirán radioterapia en algún momento de su evolución.

En el presente artículo se presentan los principales avances en la disciplina que se aplican al tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón, que se traducen en mejor definición del blanco terapéutico y mejor protección de los tejidos normales, junto con una más efectiva asociación con quimioterapia, drogas dirigidas e inmunoterapia.

Se explicitan las nuevas y sofisticadas técnicas, como la radioterapia estereotáxica corporal o SBRT en el cáncer precoz, la **Radioterapia de Intensidad Modulada** (IMRT) y la **Radioterapia Volumétrica con Arcos Modulados** (VMAT). Se describe también la simulación en 4 D, el gatillado respiratorio y las técnicas de irradiación de las metástasis encefálicas.

El conjunto de nuevas técnicas de la radioterapia moderna, le aseguran un importante lugar en la terapéutica actual y futura del cáncer de pulmón.

**Abstract:** radiotherapy plays a prominent role in the treatment of lung cancer, 80% of patients with this diagnosis will receive radiotherapy at some point in their evolution.

This article presents the main advances in the discipline that apply to the treatment of patients with lung cancer, which are implied in better definition of the therapeutic target and better protection of normal tissues, together with a more effective association with chemotherapy, directed drugs and immunotherapy.

The new and sophisticated techniques are explained, such as stereotactic body radiotherapy or SBRT in early cancer, Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). The 4D simulation, respiratory triggering and irradiation techniques of brain metastasis are also described.

The set of new techniques of modern radiotherapy, assure an important place in the current and future treatment of lung cancer.

**Palabras Clave:** cáncer de pulmón, radioterapia, radioterapia estereotáxica, radioterapia de intensidad modulada, radioterapia volumétrica con arcos modulados.  
**Keywords:** lung cancer, radiotherapy, stereotactic radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, volumetric radiotherapy with modulated arches.

## Introducción

El cáncer pulmonar (CP) es la principal causa de muerte oncológica a nivel mundial, representando un muy importante problema de salud pública. Se ha estimado que anualmente se diagnostican cerca de 2 millones de casos al año a nivel mundial, casi el 60% en países subdesarrollados. <sup>(1)</sup>

Las tasas ajustadas varían a lo largo del mundo viéndose en Europa del Este las mayores (53,5/100mil hab.) y las menores en África (2/100mil/hab.). En Uruguay, lamentablemente la incidencia en hombres es similar a la de los países de Europa del Este (50,11/100mil hab.) sin embargo

en mujeres es significativamente inferior (9,95/100mil hab.) aunque con una tendencia en franco aumento. <sup>(2)</sup>

En este sentido, si bien la incidencia y mortalidad en hombres es muy superior a las mujeres, en algunos países, la mortalidad por cáncer pulmonar en las mujeres supera ya al cáncer de mama. <sup>(3)</sup>

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples avances:

- en el diagnóstico,
- en la clasificación de los diferentes subgrupos,
- en los tratamientos quirúrgicos,
- en los tratamientos sistémicos (*Quimioterapia y terapias dirigidas*) y
- en la radioterapia (*ver Tabla 1*).

E-mail: alejandro.santini@gmail.com

Avances en diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón	
<b>Avances en diagnóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diagnóstico oportuno:</b> Screening con scanner de baja intensidad.</li> <li>• <b>Etapificación precisa:</b> PET-CT en cáncer de pulmón. Fibrobroncoscopia con EBUS</li> </ul>
<b>Avances en etapificación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nueva etapificación TNM</li> <li>• Clasificación Molecular (Estudios de mutación EGFR, ALK, PDL1, etc)</li> </ul>
<b>Avances en tratamientos quirúrgicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cirugía menos invasiva,</b> Cirugía por Videotoroscopia (VATS), Linfadenectomiamediatinoscópica video asistida (VAMLA), Linfadenectomiaextenda mediastinal transcervical (TEMNLA)</li> </ul>
<b>Avances en tratamientos sistémicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevas drogas de quimioterapia</li> <li>• Tratamiento dirigidos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores con mutación de EGFR – Drogas ITKS, (Gefitinib, Afatinib, Erlotinib)</li> <li>- Tumores con reordenamiento de gen ALK, (Crizotinib)</li> <li>- Drogas antiangiogénicas (bevacisumab)</li> </ul> </li> <li>• Inmunoterapia: Tumores PDL-1 (Nivololumab)</li> </ul>
<b>Avances en tratamientos de Radioterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia esterotáxica corporal en pacientes con tumores tempranos, etapas I-IIA</li> <li>• Radiocirugía de pacientes oligometastásicos</li> <li>• Radioterapia de Intensidad modulada para pacientes etapa II y III</li> <li>• Técnicas para el control del movimiento respiratorio. Simulación en 4D</li> </ul>

Tabla 1

Todos estos avances han puesto al cáncer de pulmón como tema principal de las reuniones científicas y los congresos oncológicos de la actualidad.

La **radioterapia** es el tratamiento más utilizado en los pacientes con cáncer de pulmón, dado que tiene un rol muy importante tanto en las etapas precoces, utilizada en forma exclusiva o combinada con QT y con objetivo curativo, así como en etapas avanzadas con criterio paliativo.

Se estima que el 80% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón recibirán un tratamiento con Radioterapia en algún momento de su evolución. (4,5)

En el presente trabajo nos enfocaremos en los nuevos avances de la radioterapia en el tratamiento del **cáncer de pulmón de células no pequeñas**.

### Radioterapia en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón

En la actualidad la radioterapia juega un papel integral a lo largo de todas las etapas de los pacientes con cáncer de pulmón y en cada una de estas etapas se han producido varios avances que han permitido mejorar los resultados. Estos avances se han dado a través de:

- una mejor protección de tejidos normales,
- una mejor definición del blanco terapéutico de estos tumores que se mueven normalmente con la respiración y
- una más efectiva asociación con diferentes drogas (quimioterapia, drogas dirigidas e inmunoterapia).

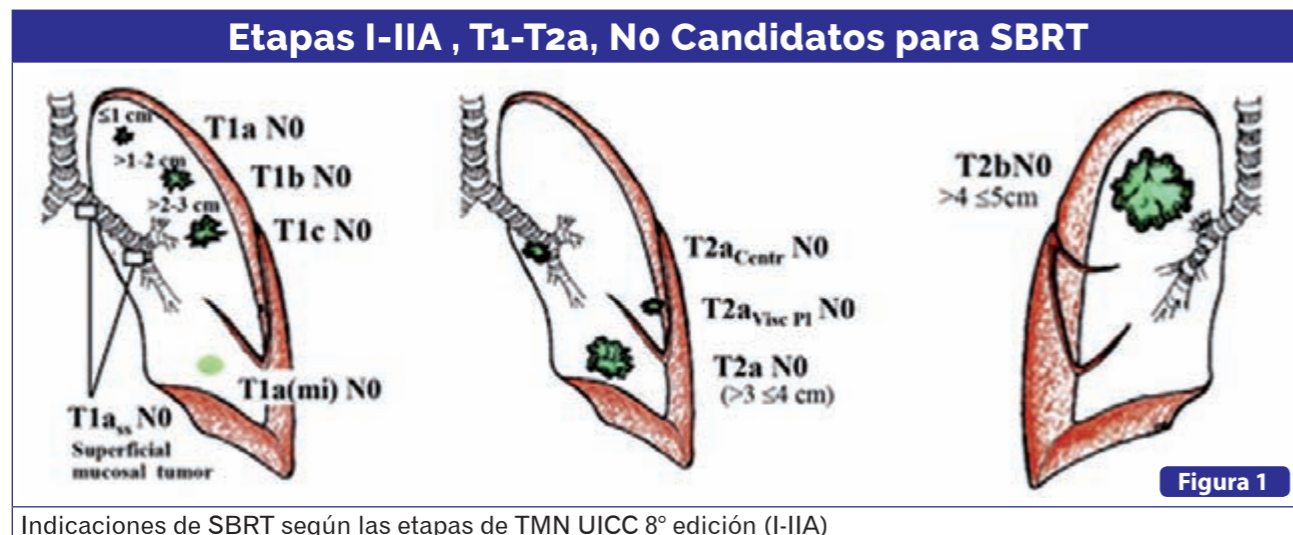


Figura 1

Tratamiento de radioterapia estándar para cada etapa de cáncer de pulmón y los avances actuales		
Etapa	Tratamiento estándar	Avances y sus ventajas
<b>Etapa I-IIA (tumores &lt;5 cm)</b>	1. Resección quirúrgica 2. Radioterapia Convencional 60-66Gy/30-33fr	SBRT 1 a 5 fracciones, menor morbilidad, mayor control local
<b>Etapa IIB-III (tumores de gran volumen o con ganglios +)</b>	1. Resección quirúrgica 2. 3D CRT + QT	IMRT VMAT 4DCRT Mejor tolerancia, mejor adaptación entre volumen blanco y volumen de planificación Nuevas drogas de Quimioterapia y Drogas blanco dirigidas
<b>Etapa IV (metástasis cerebrales)</b>	1. Resección quirúrgica 2. Radioterapia holoencefálica	Radioterapia esterotáxica, Radiocirugía Radioterapia con protección del hipocampo Tratamiento no invasivo, aumento del control local, reducción de efectos indeseables
<b>Etapa IV (Enfermedad oligometastásica)</b>	1. Quimioterapia 2. Terapias blanco dirigidas 3. Radioterapia paliativa	SBRT sobre oligometástasis SBRT + Inmunoterapia mejoría del control de la enfermedad, aumento de sobrevida

Tabla 2

En la Tabla 2 se desarrolla los tratamientos estándar y los nuevos avances de la radioterapia de acuerdo a las diferentes etapas de la AJCC. (6-7)

### Avances en Cáncer de Pulmón Precoz Radioterapia Esterotáxica Corporal (SBRT)

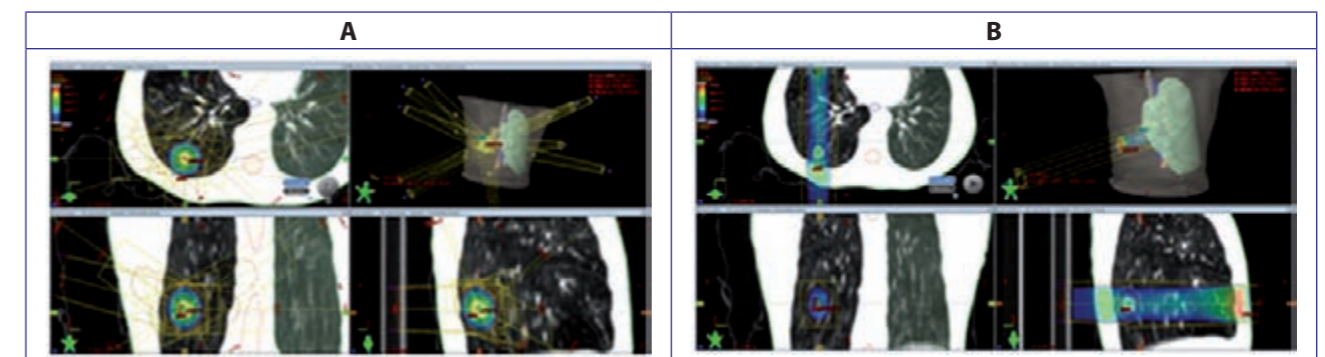
En la mayoría de los países, el tratamiento estándar para los pacientes con CP en etapa precoz (I-IIA, es decir tumores menores de 5 cm y sin compromiso linfoganglionar) continua siendo la cirugía de Lobectomía con disección hiliomediastinal. (6-12) (Figura 1). Con este tratamiento la sobrevida a 5 años es de 60-80% para los pacientes en etapa I y de 30 a 50% en los pacientes en etapa II respectivamente.

Para los pacientes no candidatos a cirugía, el tratamiento habitual, hasta hace algunos años consistía en Radioterapia fraccionada durante 6 a 7 semanas, con tasas de control de 30-70%. (13)

En la última década se ha desarrollado una nueva técnica de tratamiento; **Radioterapia Esterotáxica Corporal, o Radioterapia Ablativa Corporal (SBRT, de la sigla en inglés)**, que luego de ser empleada en lesiones malignas y benignas intracraneanas, se extendió a otras lesiones corporales.

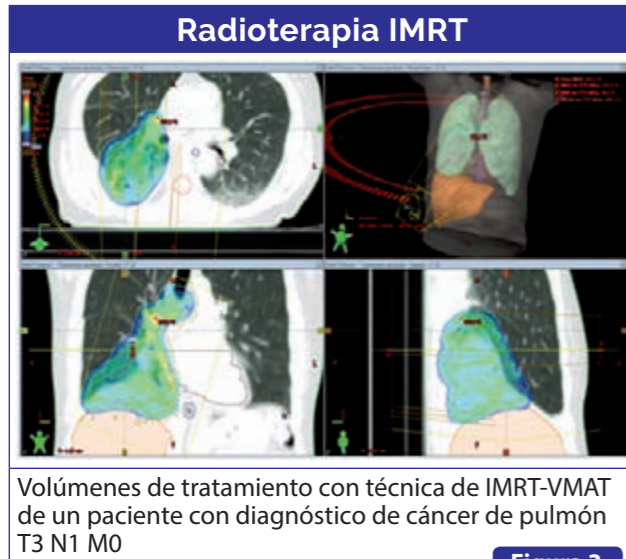
La técnica consiste en la entrega de dosis de radiación extremadamente altas, en muy pocas fracciones, pero con una muy precisa delimitación de los blancos de tratamiento. La SBRT tiene el potencial de lograr resultados similares a la cirugía, pero muy baja morbi-mortalidad, se hace en forma ambulatoria y en 1 a 5 fracciones de 1 hora por vez, durante aproximadamente una semana. En la Figura 2 de ilustra la clara diferencia en la distribución de dosis cuando comparamos RT conformada en 3D versus SBRT.

Esta técnica comenzó a emplearse en pacientes con cáncer de pulmón en 1995 y los resultados han sido cada vez más alentadores. (14) En los últimos años se han



A. Distribución de dosis y haces de tratamiento en un caso de cáncer de pulmón T1bc (2,1 mm) N0 M0 tratado con Técnica de SBRT.  
B: El mismo caso con un planificación en RT Conformada 3 D, Nótese la diferencia y el volumen de pulmón incluido dentro del tratamiento.

Figura 2



las tasas de efectos indeseables, fundamentalmente neumonitis, es extremadamente baja (3-6%) aun en aquellos pacientes que tienen una función pulmonar comprometida, comparada con la Radioterapia conformada en tres dimensiones.<sup>(21-24)</sup>

Recientemente Stenan y colaboradores analizan las ventajas y desventajas de la cirugía y la SBRT, que se resumen en la Tabla 3.<sup>(20)</sup>

Hasta la fecha no se han publicado trabajos randomizados que comparen cirugía con SBRT en pacientes operables, por lo que las recomendaciones se basan en trabajos retrospectivos o de series de casos que en la mayoría de los casos incluyen pacientes no candidatos a la cirugía por sus comorbilidades. Mahmood y colaboradores revisa 19 trabajos donde pacientes con riesgo elevado para la cirugía son sometidos a una resección sub óptima (*resección sublobar o en cuña*) o SBRT.<sup>(44)</sup> En esta revisión se comprueba un control local del 90% con SBRT, resultados similares a los obtenidos con lobectomía en pacientes con bajo riesgo, pero muy superiores que con la cirugía sub óptima. La tasa de recurrencia local fue del 4% para SBRT y del 20% para la cirugía ( $p=0.07$ ).

La mayoría de los resultados de SBRT en pacientes con bajo riesgo quirúrgico proviene de datos de pacientes que rechazaron la cirugía y hasta la fecha se han publicado al menos 3 trabajos que suman algo más de 260 casos. En ellos la tasa de control local fue del 93% para los T1 y del 73% para los T2. La supervivencia a 5 años fue del 72% y 62% respectivamente y la recurrencia local y a distancia fue del 20%.<sup>(45-47)</sup>

Rusthoven y colaboradores plantean que estos resultados nos muestran que en cáncer de pulmón no células pequeñas se avicinan cambios similares a los que sucedieron al inicio de los tratamientos conservadores en el cáncer de mama en la década de 1980, o lo que sucede en el caso del cáncer de próstata localizado y

publicado cada vez más trabajos con resultados iguales a los de la cirugía, y que han hecho acuñar el término de "Tratamiento conservador del cáncer de pulmón", algo similar a los que sucedió en la década de 1980 con el cáncer de mama.<sup>(15)</sup>

Actualmente no solo es la técnica de radioterapia más adecuada para pacientes con CP localizado que no sean candidatos a cirugía sino que para algunos autores es ya un segundo "Gold Standard".<sup>(16)</sup> Recientemente en una revisión de los centros que participan en la elaboración de las Guías NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), se comprueba que existe una gran variación en el tratamiento local de este grupo de pacientes, lo que confirma claramente una falta de evidencia nivel I para decidir cuál es la opción más adecuada, cirugía o SBRT.<sup>(17)</sup>

La SBRT ha permitido un incremento en el número de pacientes que son tratados con objetivo curativo, y

Ventajas y desventajas de SBRT y cirugía en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón en etapas precoces I y IIA	
Cirugía (lobectomía + Linfadenectomía hilio-mediastinal)	SBRT
<b>Ventajas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico patológico definitivo</li> <li>• Permite el diagnóstico de compromiso linfoganglionar lo que redundará en selección de pacientes para tratamiento adyuvante.</li> </ul>	<b>Ventajas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia a 5 años mayor al 90%</li> <li>• Tratamiento ambulatorio</li> <li>• Preservación de la función pulmonar y calidad de vida.</li> <li>• Mínima morbilidad, casi cero mortalidad</li> </ul>
<b>Desventajas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimiento con morbi-mortalidad elevada.</li> <li>• Procedimiento invasivo, en pacientes que frecuentemente tienen comorbilidades asociadas.</li> </ul>	<b>Desventajas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay una verificación patológica definitiva. La fibrosis local por RT puede enmascarar una recurrencia local.</li> </ul>

Tabla 3

Estudios retrospectivos iniciales. Fraccionamientos y resultados SBRT en pacientes con CP en etapa I y IIA				
Estudio	Nº pacientes	Tratamiento	Resultado	Complicaciones
Brown y cols <sup>25</sup>	59	15-67Gy en 1-5 Fr	Supervivencia libre de enfermedad a 5 años 90%	Neumonitis G3 7%
Negata y cols <sup>26</sup>	104	12Gy x 4 Fr	Supervivencia libre de progresión a 3 años 70%	Disnea G3 9% Neumonitis 7% Dolor 2%
Onishi y cols <sup>27</sup>	257	30-84Gy en 1-14 Fr	SV a 5 años 84%	Complicaciones pulmonares G3 5,4% Complicaciones esofágicas G3 1%
Senthi y cols <sup>28</sup>	676	3-8 Fr (54-60Gy)	Supervivencia a 5 años 89%	Sin complicaciones significativas
Ven der Voort y cols <sup>29</sup>	70	12-15Gy x 3 Fr	SV a 2 años 92%	Toxicidad tardía G3 10%

Tabla 4

de bajo riesgo, donde **la Radioterapia y la cirugía son alternativas válidas sin diferencias significativas entre ambas a pesar de que no hay trabajos randomizados que las comparen directamente.**<sup>(54-55)</sup>

En resumen podemos decir que **en los pacientes con cáncer de pulmón localizado, T1 y T2, sin compromiso linfoganglionar, un grupo de pacientes que sin duda va ir en aumento dado el implemento de los estudios de screening que se están implementando, la Radioterapia con la Técnica de SBRT es uno de los tratamientos de elección, con resultados alentadores y con muy baja morbi-mortalidad.**

### Cáncer de Pulmón Localmente Avanzado No Metastásico, E II y III

El tratamiento estándar de los pacientes con CP de células no pequeñas, localmente avanzado, en etapas II y III es la cirugía, en los pacientes no candidatos a ella

el tratamiento de elección es la **radioquimioterapia concomitante.**<sup>(9,62)</sup>

La Radioterapia se entrega típicamente en 30-33 fracciones diarias, 5 a la semana hasta una dosis total de 60-66Gy.<sup>(63-65)</sup>

La metástasis a distancia es la principal causa de falla de tratamiento, pero el 45% de los pacientes presentan además una persistencia o fallo local.<sup>(65)</sup> La técnica de SBRT no es factible en este grupo de pacientes debido al volumen de tratamiento, que además de ser extenso, requiere incluir estructuras nobles del mediastino.

En estos pacientes la **Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)** y más recientemente la **Radioterapia Volumétrica con Arcos Modulados (VMAT)** se han establecido como técnicas de elección en este grupo de pacientes, dado la posibilidad de mejorar la tolerancia, fundamentalmente limitando la dosis que se entrega al esófago (*toxicidad aguda*) y en el parénquima pulmonar (*toxicidad tardía*).<sup>(66)</sup>

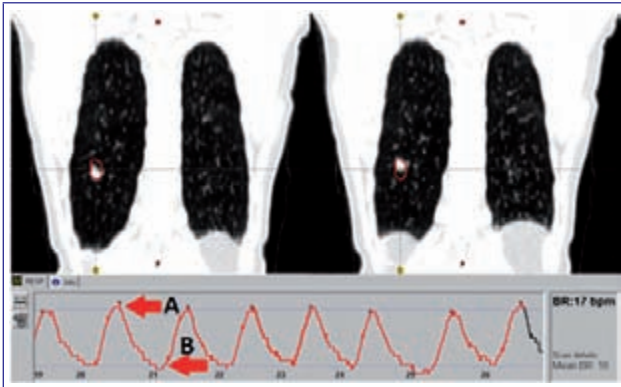
Resultados de SBRT en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) con lesiones centrales					
Autor	Nº pacientes	Características Del tumor	Dosis fracción	Control local	Supervivencia
Chang y cols <sup>37</sup>	27	T1-T2 48% Recurrencias 52%	40-50Gy/ 5 Fr	3 pacientes (40Gy)	----
Milano y cols <sup>38</sup>	53	T1-T2 66% CPNCP metastásico 36%	20-55 /1-18 Fr	73% a 3 años	72% a 2 años (T1-T2)
Haasbeek y cols <sup>39</sup>	63	T1-T3 N0	60Gy/8Fr	92,6% a 5 años	SLE 71% SVT 49,7%
Rowe y cols <sup>40</sup>	47	T1-T2 59% CPNCP 41%	50Gy/4Fr	2 fallos local	SLP 24% a 2 años
Oshiro y cols <sup>41</sup>	21	Recurrencias de CPNCP 95%	25-39Gy/1-10Fr	60% 2 años	SVT 62,2% a 2 años
Unger y cols <sup>42</sup>	20	CPNCP metastásico 85%	30-40Gy/5Fr	63% a 1 año	SVT 54% a 2 años

Tabla 5

**Fraccionamientos en SBRT**Modificado de NCCN<sup>7</sup>

Dosis	Nº Fracciones	Indicación
25-34Gy	1	Tumores periféricos, pequeños (<2 cm), y a más de 2 cm de la pared torácica
45-60Gy	3	Tumores periféricos, pequeños a menos de 2 cm de la pared torácica.
48-50Gy	4	Tumores centrales o periféricos, menores de 4-5 cm y a menos de 1 cm de la pared torácica.
50-55Gy	5	Tumores centrales o periféricos a menos de 1 cm de la pared torácica.
60-70Gy	8-10	Tumores centrales

Tabla 6



Simulación 4DCT, se aprecia reconstrucciones sincronizadas con la señal respiratoria (curva roja en el borde inferior de la imagen). Imagen superior izquierda, movimiento del tumor en inspiración (reconstrucción de imágenes en puntos A de la señal respiratoria). Imagen superior derecha, movimiento del tumor en espiración (reconstrucción de imágenes en puntos B de la señal respiratoria).

Figura 4

La combinación de estas técnicas de planificación de tratamiento con mejoras en la delimitación de volúmenes como la simulación con escáner de 4D, o la llamada RT guiada por imágenes con "conebeam CT" (escáner en la misma máquina de tratamiento) permiten disminuir la toxicidad y asegurar una mejor distribución de dosis en los volúmenes de tratamiento.<sup>(67)</sup>

Varios estudios que comparan las diferentes técnicas de tratamiento, más precisamente 3DCRT (radioterapia conformada en 3 dimensiones) vs IMRT o VMAT\* demuestran claramente las ventajas de las técnicas modernas en cuanto a la dosis media en Pulmón sano,

\* VMAT, técnica sofisticada de RT IMRT que se caracteriza por el empleo de 1 o más arcos dinámicos que permiten la entrega de dosis en volúmenes muy irregulares en forma rápida.

el V20 pulmonar, la dosis en medula espinal y la dosis en esófago y corazón.<sup>(68-69)</sup> Estas técnicas modernas de tratamiento se ha extendido con rapidez en la mayoría de los centros de referencia.

## Estrategias para el manejo de los Movimientos Respiratorios

### Simulación en 4D

Un desafío importante en el tratamiento con Radioterapia con cáncer de pulmón es el manejo de los movimientos fisiológicos vinculados a la respiración.

Los tumores pulmonares se mueven durante la excursión respiratoria, fundamentalmente aquellos más cercanos a las cúpulas diafragmáticas.

Habitualmente para asegurar la entrega de dosis adecuada al tumor se deja un margen alrededor del mismo, que en el caso de los tumores que se mueven tiene algunas características especiales. Por ejemplo, los movimientos cráneo-caudales son mayores que los latero-laterales o antero-posteriores.

La simulación con escáner de 4 dimensiones (4D CT) es una técnica que permite caracterizar y cuantificar el movimiento de la lesión durante la respiración. (ver figuras 4 y 5).

Esta técnica es esencial cuando empleamos técnicas más sofisticadas de radioterapia como SBRT, IMRT o VMAT,



Figura 5

Dispositivo utilizado para cuantificar los movimientos respiratorios en Scanner 4D

donde se requiere de gran precisión ya que permiten reducir las pérdidas geográficas (*parte de la lesión queda fuera del campo de tratamiento*) así como una reducción en el volumen de tejido sano alrededor de tumor. (72)

Con las imágenes de 4D CT y el conocimiento preciso del movimiento tumoral es posible avanzar en varios sentidos: (73)

- Determinar un margen alrededor del tumor de acuerdo al movimiento, habitualmente lo denominamos ITV (*Internal Tumor Volume*).
- Utilizar instrumentos que intentan reducir el movimiento respiratorio (*Compresores abdominales*).
- Utilizar técnicas que permiten aplicar el tratamiento durante una etapa de la respiración, lo que llamamos *gating o gatillado respiratorio*.
- Utilización de equipos robotizados de radioterapia que se mueven al ritmo de la respiración en tiempo real "*real time tumor tracking*" (*CiberKnife*)

**Gatillado respiratorio**

En esta técnica la radioterapia es empleada en una etapa específica del ciclo respiratorio, habitualmente en la

espiración, y deja de irradiar cuando estamos en otra etapa y el tumor sale de la zona de irradiación.

Esta técnica requiere además de la tecnología adecuada, una colaboración del paciente, un entrenamiento que permita un ciclo armónico y estable. (74-75)

La elección de uno u otro método depende de las preferencias y del acceso a cada uno de ellos.

**Radioterapia Esterotóxica en Metástasis Cerebrales**

Aproximadamente el 20% de los pacientes con CP no células pequeñas desarrollan metástasis cerebrales y al igual que en el cáncer de pulmón de células pequeñas hay situaciones en que se recomienda la *irradiación profiláctica del cerebro*. (76) Este porcentaje aumenta en la medida que se realizan examen de etapificación en pacientes asintomáticos y cuando aumentamos el control de la enfermedad sistémica con nuevas herramientas terapéuticas, sea quimioterapia o drogas dirigidas.

El pronóstico de la metástasis cerebral varía, en función de la edad del paciente, del estado general, del

**Esquemas y Drogas empleadas en Radioquimioterapia concomitante en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas**

Esquemas de quimioterapia empleados en forma concomitante a RT recomendados por NCCN <sup>9</sup>	
Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> día 1, 8, 29 y 36 + Etopósido 50 mg/m <sup>2</sup> día 1-5, 29-33	
Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 y 29 + Vinblastina 5 mg/m <sup>2</sup> / semanal x 5	
Carboplatino AUC 5 día 1 + Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21 días x 4 ciclos (cáncer no escamoso)	
Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 + Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21 día x 3 ciclos (cáncer no escamoso) +/- 4 ciclos de Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup>	
Paclitaxel 45-50 mg/m <sup>2</sup> semanal + Carboplatino AUC 2 +/- 2 ciclos adicionales de Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> y Carboplatino AUC6	

Tabla 7

tamaño y número de las mismas y del control o no de la enfermedad sistémica. (77-78) El tratamiento estándar para pacientes con múltiples metástasis era hasta hace algunos años el tratamiento holocéfálico (*Whole Brain Radiotherapy*), con lo que se logra promedialmente una supervivencia de 4 a 8 meses. (77)

En un grupo de pacientes con buen pronóstico, con número limitado de lesiones, jóvenes, con buen estado general y con una enfermedad sistémica relativamente controlada el tratamiento más agresivo de las metástasis, sea con cirugía o Radiocirugía obtiene un beneficio en supervivencia y mejora la calidad de la misma. (79-80)

La indicación de *radiocirugía en pacientes con metástasis cerebrales debe ser considerada en pacientes con lesiones no mayores de 3 cm* y consiste en entregar una sola fracción de radiación con dosis elevadas con máxima precisión (1 mm). Hasta la fecha no hay trabajos randomizados que comparen radiocirugía con cirugía aunque *la cirugía se debería reservar para las lesiones*

*de mayor tamaño, mientras que la Radiocirugía cuando las metástasis son múltiples.*

No está claro si el agregado de radioterapia holocéfálica mejora el control local de los pacientes tratados con radiocirugía aunque sí se ha demostrado un aumento de alteraciones neurocognitivas. (81-82)

A pesar de lo antes comentado, un grupo importante de pacientes presentan un número mayor de metástasis, por lo que el tratamiento holocéfálico no puede evitarse.

Algunos trabajos preclínicos plantearon que los efectos deletéreos desde el punto de vista neurocognitivo se deben, al menos en parte a la irradiación de las stem-cell neuronales, localizadas en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en la zona del hipocampo y el giro dentado, ambos relacionados con la memoria. Con el empleo de IMRT estas estructuras pueden protegerse, y con ello se ha demostrado una disminución del deterioro de la memoria de solo el 7%, comparado con los 30% de los registros históricos. (83-84)

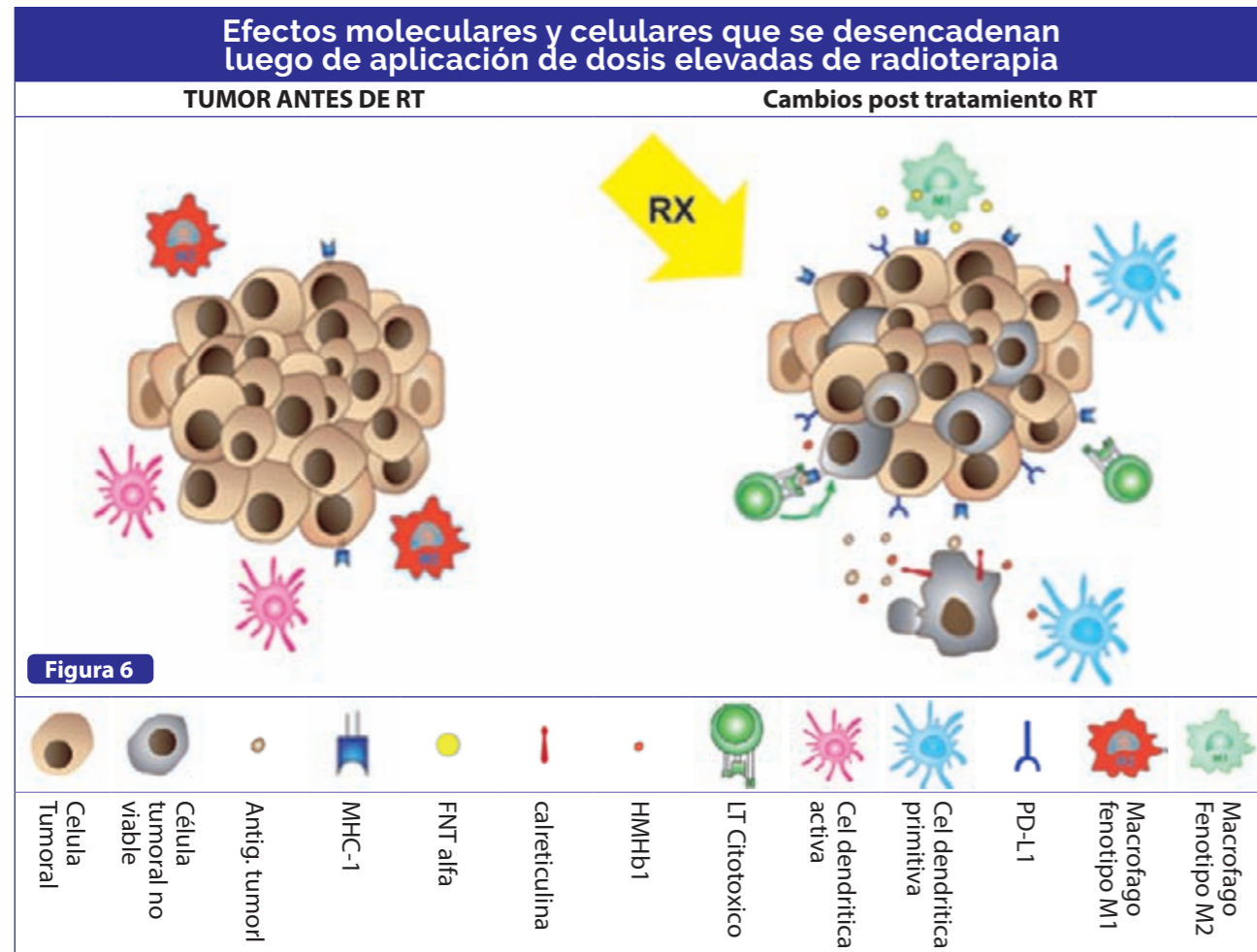


Figura 6

**Bibliografía**

1. Canceratlas.cancer.org Copyright © 2014 The American Cancer Society, Inc
2. Barrios, E, Musetti c y ColsV Atlas de Mortalidad por cáncer en el Uruguay, 2009-2013 Comsio Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Registro nacional del cáncer
3. Siegel R, Miller K and Jemal A. Cancer etstistics 2017. Cancer J Clin 2017;67:7-30
4. Sause W. The role of Radiotherapy in Non-Smal cell Lung Cncr. Chest 1999;116:6-504s-508s
5. Diwanji T, Mohindra P, Vyfhuis M y cols. Advances in Radiotherapy techniques an delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and sterotactic body radiation therapy. Transl Lung cancer res 2017;6(2):131-147
6. Rami-PortaR, Asamura H, Travis W, and Rusch. Lung Cancer-Major Changes in the American Joint Committe on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA CANCER J Clin 2017;67:138-155.
7. Dettterbeck F, Boffa D, Kim A, y cols. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. CHEST 2017;151(1).193-203
8. Fernandez IP, Quero A, Cueto Ladrón de Guevara A: Tratamiento quirúrgico del CNCP etapas I y II. Rev Esp Patol Torax 2017;21(2); Suppl I, 79-84
9. National Comprehensive Cancer network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology - Non-small-cell lung cancer. Forrt Washington, org/professionals/physician\_gls/pdf/nscl.pdf (Accessed 21 septiembre 2017).
10. Macbeth F, Abratt R, Cho K y cols. Lung cancer management in limited resource settings: guideline for appropriate good care. IAEA clinical Guideline. Radiotherapy and Oncology 2007;82:123-131
11. Janes S, Takrar R, Singer J y cols. London Cancer. Radiotherapy Guideline for treatment of lung cancer. London cancer, North and east. June 2014.
12. Bezjak A, Temin S, Franlin Gy cols. definitive and Adjuvant radiotherapy in Locally Advaced Non-Small cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guideline Endorsment of the American Society for Radiation Oncology Evidence-based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2015;33(18):2100-105.
13. Diwanji T, Mohindra P, Vyfhuis y cols. Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy and sterotactic body radiation therapy. Ttransl Lung Cancer Res 2017;6(2):13
14. Blomgreen H, iax I, Näslund Svansröm R. Sterotectic high dose fraction radiation therapy for extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. Acta Oncol 1995;34(6):861-70
15. Santini A, Vandez C, Sepulveda V y cols. Radioterapia esterotóxica en cáncer de pulmón. Hacia un tratamiento conservador. Revista de Oncología Médica 2016; 34-44
16. Chen H, and Loule A. Sterotactic ablative radiotherapy and surgery: Two gold standard for early-stage non-small cell lung cancer? Ann Transl Med 2015; 3(9):113-116.
17. Valle LE, Jagsi R, Robiak SN, Zornosa C y cols. Variation in definitive therapy for localized Non-small cell lung cancer Among National Comprehensive Cancer Network Institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94(2):360-67.
18. Aberle DR, Adams AM, Berg CD Y cols. National Lung Screening Trial Research Team, Reducel lung cancer mortality with Low dose Computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365(5):395-409.



## Radioterapia en Enfermedad Oligometastásica

Como mencionamos anteriormente un gran porcentaje de pacientes presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico o a lo largo de su evolución.<sup>(85)</sup>

Estos pacientes tienen un pronóstico pobre, sin embargo aquellos con un número limitado de lesiones (*para algunos autores hasta 6*), parecen tener un comportamiento menos agresivo y un poco mejor pronóstico.<sup>(86)</sup>

Este grupo de pacientes con **enfermedad oligometastásica** podrían beneficiarse de un tratamiento local más agresivo.<sup>(9)</sup> Existe un grupo de pacientes con CP que se benefician del control local de la enfermedad metastásica, al igual que como se ha establecido en pacientes con metástasis hepáticas del cáncer colorectal. En este sentido la SBRT, que como se mencionó anteriormente es un tratamiento no invasivo y con muy pocos efectos indeseables se ha empleado con éxito, con porcentajes de control de la enfermedad metastásica de hasta del 80%.<sup>(87)</sup>

Recientemente Iyengar y col. publican los resultados de un trabajo randomizado que compara tratamiento de RT en el tumor primario y en las lesiones metastásicas (*menos de 6*) con QT concomitante versus Quimioterapia sola. Los autores comprueban una diferencia en sobrevida libre de progresión de 9,7 vs 3,5 meses respectivamente ( $p < 0.01$ ), una diferencia por cierto extremadamente mayor que las que se encuentran con diferentes esquemas de quimioterapia.<sup>(88)</sup>

Otros autores han demostrado también que el empleo de drogas dirigidas (*Erlotinib*) junto con SBRT en pacientes con oligometástasis aumenta la sobrevida libre de progresión y la sobrevida total respecto a los controles.<sup>(89)</sup>

## Conclusiones

Sin duda, la radioterapia continua teniendo un papel de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón. En los últimos años, se han desarrollado nuevas técnicas sofisticadas que se han ganado un lugar en diferentes etapas de la enfermedad.

La SBRT es ya una herramienta válida para el tratamiento de los pacientes con tumores localizados, con resultados sorprendentes y mínimos efectos secundarios. Esta misma técnica se está empleando en algunos grupos de pacientes con enfermedad oligometastásica, con importantes aumentos de la sobrevida.

Por último, se han comenzado a conocer mejor los mecanismos moleculares que se desencadenan luego de un tratamiento de RT con dosis elevadas. Conocemos cada vez más las moléculas involucradas y estos conocimientos son el comienzo de una nueva forma de tratamiento, la combinación de SBRT e inmunoterapia, que desarrollaremos en futuras contribuciones.

**Recibido:** 18/09/17  
**Aceptado:** 14/11/17

## Bibliografía

- Wender R, Fontman E, Barrera E y cols. American Cancer Society lung cancer screening guideline. *CA Cancer J Clin* 2013;63(2):1-10.
- Senan S, Paul M, and Lagerwaard F. Treatment of early-stage lung cancer detected by screening: surgery or stereotactic ablative radiotherapy? *Lancet Oncol* 2013;14:e270-74.
- Kang KH, Okoye CC, Patel RB y cols. Complication from stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Cancers (Basel)* 2015;7(2):981-1004
- Ricardi U, Badelino S, Filippi AR y cols. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *RadiatOncol J* 2015;33(2):57-65
- Simone CB, and Dorsey JF. Additional data in the debate on stage I none-small cell lung cancer: surgery versus stereotactic ablative radiotherapy. *Ann Transl Med* 2015; 3(13):172-8
- Palma D, Visser O, Lagerwaard y Cols. **Impacts of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I none-small cell lung cancer: A population-based time-trend analysis.** *J ClinOncol* 2010;28(35):5153-59
- Brown WT, Wu X, Fayad F, Amendola BE y cols. CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months. *Clin Lung Cancer* 2007;8(8):488-92
- Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T y cols. Stereotactic body radiation therapy for T1 N0 M0 Non-small cell lung cancer. First reports for inoperable populations of a phase II trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). *Int J RadiatOncol Biol Phys* 2012;84(suppl):s46
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y and cols. Hypofractionated stereotactic radiotherapy 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
- Senthi S, Lagerward FJ, Haasbeek CJ y cols. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 12: 802-9
- Van der Voort VZ, Prevost JB, Hogerman MS y cols. Stereotactic Radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: Clinical outcome. *RadiatOncol* 2009;91:296-300
- Yu J, Soulos P, Crammer L, y cols. comparative effectiveness of surgery and radiosurgery for Stage I none-small Cell Lung Cancer. *cancer* 2015;121:2341-9
- Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C y cols. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J ClinOncol* 2006;24(30):4833-9
- Fakiris AJ, McGarry R, Yiannoutsos C y cols. Stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell carcinoma: Four year results of a prospective phase II study. *Int J RadiatOncol Biol Phys* 2009;75(3):677-82
- Bral S, Gevaert T, Linthout N y cols. Prospective risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. Results of phase II trial. *Int J RadiatOncol Biol Phys* 2011;80(5):1343-9
- Chang J, Shirvani S, Ioo B y cols. Primary Lung Cancer. In Lo S, The B, Lu J. Stereotactic Body radiation Therapy. Springer\_ Verlag, berlin, 2012
- Mc Garry RC, Papiez L, Williams's M y col. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small cell lung cancer: Phase I study. *Int J RadiatOncol Biol Phys* 2005;64(4):1010-5
- Timmerman R, Papiez L, and McGarry y cols. Extracranial stereotactic radioablation: results of phase I study in medically inoperable stage I no-small cell lung cancer. *Chest* 2003;124(5):1946-55
- Chang Jy, Balter PA, Dong L y cols. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-cell lung cancer. *Int J radiatOncol Biol Phys* 2008;72(8):967-71

Por razones de espacio la Bibliografía completa se publicará en [www.tendenciasenmedicina.com](http://www.tendenciasenmedicina.com)