



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
GRADO EN MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO CURSO 2017-2018

“SBRT EN EL CÁNCER DE PULMÓN”

AUTORES:

ANA CORRAL BOTE Y REBECA TERESA MARTÍÑO CÓRDOBA

TUTORES:

FRANCISCO LÓPEZ LARA MARTIN Y PATRICIA DIEZHANDINO GARCÍA

ÍNDICE

1.	Resumen.....	Pág. 2
2.	Introducción.....	Págs. 3-9
3.	Objetivos.....	Pág. 10
4.	Material y método.....	Pág.10
5.	Resultados y discusión.....	Págs.10-16
6.	Conclusiones.....	Págs. 16-17
7.	Bibliografía.....	Págs. 18-21
8.	Anexos.....	Págs. 21-25

1. RESUMEN

Introducción: el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa el 85% de los cánceres de pulmón (CP) y alrededor de un 20% se diagnostica en estadios iniciales. Entre las terapias de tratamiento, la Radioterapia corporal estereotáctica (SBRT), modalidad de radioterapia, supone una opción terapéutica.

Objetivos: revisión de los resultados en términos de efectividad, supervivencia y toxicidad de la SBRT en CPCNP en estadios iniciales (T1-T2 N0 M0) y médicamente inoperables.

Material y método: revisión bibliográfica de metaanálisis, revisiones sistemáticas y bibliográficas disponibles en diferentes bases de datos científicas.

Conclusiones: aunque el *gold* estándar para el tratamiento del CPCNP en estadios iniciales (T1-T2 N0 M0) es la resección quirúrgica, en aquellos pacientes médicamente inoperables o que rechazan la cirugía, la SBRT supone una alternativa curativa, segura y efectiva siempre y cuando esta se planifique adecuadamente, se empleen programas de fraccionamiento óptimos y se respeten las estructuras críticas adyacentes.

Palabras clave: cáncer de pulmón, CPCNP, estadios iniciales, médicamente inoperables, SBRT

Introduction: non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) accounts for 85% of all lung cancers (LC) and around 20% of the cases are diagnosed in early stages. Stereotactic body radiotherapy (SBRT), a type of radiation therapy, is considered as a treatment option.

Objectives: To assess the effectiveness, survival and toxicity after treatment with SBRT in the initial stages (T1-T2 N0 M0) of inoperable NSCLC cases.

Methodology: meta-analysis, systematic and literature reviews that are available in different scientific databases.

Conclusions: Despite being surgical resection the gold standard treatment for NSCLS cases in the early stages (T1-T2 N0 M0), SBRT serves as a curative, safe and effective alternative for inoperable patients or patients that refuse the surgery, provided that the therapy is adequately planned, optimal radiation fractionation schedules are used, and critical adjacent structures are respected.

Key Words: lung cancer, NSCLC, early stages, inoperable, SBRT.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial (1). El hábito tabáquico se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón aunque existe una gran cantidad de agentes ambientales y ocupacionales que también contribuyen a su aparición (2,3).

Además, existe una predisposición hereditaria que se explica por la existencia de polimorfismos en los genes de las enzimas del citocromo P450 y transferasas del glutatión. Otros factores como los dietéticos o la presencia de daño pulmonar adquirido también podrían aumentar la susceptibilidad (3).

La clasificación vigente más aceptada es la de la OMS de 2015 (Anexo 1) (4). De todos los tipos histológicos que recoge, el más frecuente es el epitelial que, a su vez, se divide en subtipos. No obstante, a efectos prácticos los tumores epiteliales malignos se clasifican en (3):

- Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPCP), que constituye en torno al 10-15% de todos los tumores malignos del pulmón. Es considerado el de peor pronóstico por su diagnóstico tardío y su capacidad de desarrollar metástasis.
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que supone el 85-90% restante. Los subtipos más frecuentes son: adenocarcinoma (\approx 40%), carcinoma de células escamosas o epidermoide (20%) y carcinoma de células grandes (5%).

La clínica del cáncer de pulmón se hace manifiesta en fases avanzadas de la enfermedad y puede ser consecuencia directa del propio tumor, de su extensión intratorácica, de su diseminación metastásica o debido a las manifestaciones sistémicas derivadas de los síndromes paraneoplásicos (3,5). Ante la sospecha de cáncer de pulmón debe realizarse un estudio multidisciplinar con el fin de establecer un diagnóstico de certeza. Este estudio debe incluir pruebas de imagen como radiografía de tórax y TAC de tórax y abdomen superior y, en el caso de objetivarse la existencia de una lesión tumoral, se requiere confirmación histológica con punción que puede llevarse a cabo mediante

fibrobroncoscopia o punción pulmonar transparietal, en función de la localización tumoral. Así mismo, hay que hacer un estudio de extensión intra y extratorácica (3). En base a los resultados obtenidos en el estudio se establece la clasificación TNM (Anexo 2), a partir de la cual, se realiza una agrupación por estadios (Anexo 3) que orientará el pronóstico y la actitud terapéutica a seguir (6).

El tratamiento de elección del cáncer de pulmón en estadio inicial es la exéresis quirúrgica asociada a quimioterapia. Sin embargo, la mayoría de pacientes se diagnostica en estadios más avanzados, tratándose en estos casos con quimioterapia y/o radioterapia. No obstante, es necesario individualizar el tratamiento prestando especial atención al estado general del paciente según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Anexo 4)(7). El tratamiento se divide en dos grupos (Tabla 1) según el tipo histológico del tumor corresponda a CPCP o a CPCNP.

Tabla 1

TIPO HISTOLÓGICO	ESTADIO Y GRADOS ECOG		ACTITUD TERAPÉUTICA
CPCNP	IA IB	GRADOS 0, 1 Y 2	Resección pulmonar completa ¹ y disección ganglionar sistemática ²
		GRADOS ≥ 3	Radiofrecuencia o radioterapia
	IIA IIB	GRADOS 0, 1 Y 2	Resección pulmonar completa ¹ y disección ganglionar sistemática ² con quimioterapia adyuvante
		GRADOS ≥ 3	Quimioterapia y/o radioterapia
	IIIA		Resección pulmonar completa ¹ y disección ganglionar sistemática ² con quimioterapia
	IIIB		Quimioterapia y radioterapia
	IV		Quimioterapia
CPCP	GRADOS 0, 1 Y 2		Quimioterapia, radioterapia torácica radioterapia holocraneal profiláctica y resección quirúrgica (fases iniciales)
	GRADOS ≥ 3		Tratamiento paliativo

¹Resección pulmonar completa implica la extirpación anatómica del lóbulo o lóbulos afectados por la tumoración

²Disección ganglionar sistemática supone la linfadenectomía de todas las regiones mediastínicas, hiliares e intrapulmonares.

La resecabilidad del tumor depende de la extensión tumoral intratorácica y/o extratorácica. Para evaluar la extensión intratorácica se emplea TAC torácica o PET-TAC y, en caso de que el paciente sea candidato a cirugía, es imprescindible la confirmación histológica de las adenopatías. Para estudiar la extensión extratorácica se realiza TAC y PET. El diagnóstico de extensión es fundamental para definir el TNM. En aquellos pacientes en los que el tumor sea resecable, es necesario evaluar la operabilidad, la cual depende de la función pulmonar y las comorbilidades del paciente. En caso de que el valor de FEV1 y DLCO >60% el paciente será candidato a neumectomía o resecciones menores. No obstante, cuando no se alcanza dicho valor debe cuantificarse el FEV1 residual postquirúrgico mediante gammagrafía de perfusión pulmonar que, en caso de ser $\geq 40\%$ permite la realización de neumectomía o resecciones menores, aunque entraña mayores riesgos. En los pacientes que no cumplan estos requisitos el riesgo quirúrgico es inasumible(3). En concreto, en pacientes con CPCNP en estadios iniciales no candidatos a cirugía pueden valorarse otras alternativas terapéuticas, las cuales abordaremos a lo largo de esta revisión.

En oncología, la radioterapia (RT) constituye una técnica de tratamiento local que emplea partículas o radiaciones ionizantes de alta energía. Puede emplearse como tratamiento único o combinado con otras modalidades terapéuticas. Según su finalidad puede clasificarse en: RT paliativa, que persigue el alivio de los síntomas derivados de la evolución y desarrollo tumoral; RT radical, cuyo objetivo es la destrucción completa del tumor, conservando la integridad del órgano irradiado; RT adyuvante, la cual se administra junto a otro tipo de terapia, generalmente la cirugía y, en función del momento en que se administra, puede ser preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria; RT profiláctica, que busca evitar la diseminación de la enfermedad al irradiar los órganos donde el tumor primario metastatiza con más frecuencia, pese a no haberse evidenciado metástasis con las técnicas diagnósticas. Existen varias modalidades de administración de la RT(8,9):

- Radioterapia sistémica o metabólica: en esta modalidad se administra un radiofármaco que actúa en la vía metabólica de un determinado órgano por el que presenta afinidad (8,10).

- Braquiterapia: consiste en la implantación de isótopos radiactivos (Yodo 125, Iridio 192 o Cesio 137) directamente en el tumor o muy próximos a él, que emitirán radiaciones ionizantes en un radio de tejido pequeño cuya energía irá disminuyendo. Según el lugar de colocación de la fuente, se habla de braquiterapia: intersticial, si la fuente se sitúa directamente en el volumen tumoral a tratar; intracavitaria, aquella en la que el isótopo se coloca en el interior de una cavidad natural del cuerpo; intraluminal, si este se ubica dentro de la luz de un órgano; de contacto, modalidad en la que el isótopo se coloca en contacto con la lesión de forma superficial. Además, en función de la duración, los implantes pueden ser permanentes o temporales (8,11) .
- RT con haces externos (terapia de radiación externa o RT externa). Es la modalidad más empleada y consiste en la administración de radiaciones ionizantes hacia el tumor desde una fuente externa. Las fuentes de radiación pueden ser: rayos X generados por un acelerador lineal, rayos gamma producidos por la descomposición de isótopos radiactivos (Cobalto o Iridio) o radiación corpuscular mediante haces de partículas (8,12). Los tipos de RT externa incluyen:
 - RT 2D: en desuso actualmente por la existencia de otras técnicas más sofisticadas.
 - RT conformada tridimensional (RTC-3D): requiere la obtención de los datos volumétricos del blanco tumoral y de los tejidos sanos cercanos mediante TAC que se pueden complementar con RM, PET y SPECT.
 - RT de intensidad modulada (IMRT): modalidad más avanzada de la RTC-3D que modula y controla la intensidad de la dosis de los distintos haces de radiación en función de la forma tridimensional del tumor. Se lleva a cabo gracias a la colocación de un colimador multiláminas que da forma al haz. En función de las láminas del colimador, se distinguen: IMRT segmentada, IMRT dinámica e IMRT rotacional.
 - Radiocirugía estereotáctica (SRS): en esta técnica la RT se administra en pocas sesiones de mayor dosis cada una y de forma

muy precisa. Se utiliza para el tratamiento de lesiones intracraneales, principalmente.

- RT corporal estereotáctica (SBRT) o RT ablativa estereotáctica (SABR): es una forma de radioterapia de alta precisión que permite la administración de altas dosis de radiación por fracción y en pocas sesiones (1-5) (13). La SBRT se utiliza en el tratamiento de algunos cánceres primarios como los de pulmón, hígado, páncreas y próstata, pero también se emplea como modalidad terapéutica en algunas oligometástasis, entre las que destacan las de hígado, pulmón, vértebras y ganglios (14).

Tradicionalmente, el fraccionamiento estándar empleado en los tumores pulmonares consistía en la administración de 1,8-2Gy por sesión, alcanzando dosis totales de 66-70Gy. Actualmente, con la SBRT se utiliza un hipofraccionamiento o un aumento de la dosis por sesión, que permite un aumento de la dosis biológica equivalente (BED) que es necesario calcular para cada uno de los tratamientos. Para dicho cálculo se utiliza el modelo lineal cuadrático clásico (LQ), que se define como la dosis necesaria para obtener un efecto determinado, cuya fórmula es la siguiente:

$$BED = D \{1 + d(\alpha/\beta)\} - \gamma Tt/\alpha$$

Donde:

- D : dosis total del tratamiento
- d : dosis por fracción
- α y β : son parámetros del modelo cuadrático lineal (LQ). Donde α representa el componente lineal y es proporcional a la dosis y β el componente cuadrático y es proporcional al cuadrado de la dosis.
- Tt : tiempo total de tratamiento
- γ : tiempo potencial de doblaje

La relación α/β representa la relación entre los componentes implicados en la muerte celular y depende de la radiosensibilidad del tejido a tratar. El componente α corresponde a la muerte celular directa e irreversible debida a daño letal, mientras que el componente β se refiere a la muerte celular indirecta,

debida a la acumulación de daños repetidos subletales, que escapan a los mecanismos de reparación celular. El cálculo de la BED mediante el LQ permite comparar los efectos de diferentes planes de tratamiento radioterápico (15).

Así, en los hipofraccionamientos utilizados en SBRT, se administran dosis $>7,5\text{Gy}$ por sesión y entre 1-5 sesiones, con un α/β tumor de 10 que equivalen a $\text{BED} > 100\text{Gy}$, lo que permite un mayor control local del tumor.

El efecto ablativo de la SBRT se debe a lo siguiente: daño citotóxico directo sobre la doble cadena de ADN y sobre las células madre, daño indirecto debido al daño vascular y estromal y reducción de los mecanismos de reparación celular. Por otro lado, la SBRT podría tener un efecto a distancia debido a la puesta en marcha de una respuesta inmune antitumoral, lo que se conoce como *efecto abscopal* (16–18) .

Durante la planificación es imprescindible definir la localización exacta del tumor y los órganos adyacentes, por lo que se adquieren imágenes de TAC, PET-TAC, RMN, etc y se requiere una perfecta inmovilización del paciente, que se lleva a cabo con inmovilizadores específicamente diseñados para estos tratamientos (19).

Una vez planificado el tratamiento (adaptada la dosimetría) (Imagen 1), el paciente inicia las sesiones en el acelerador lineal, donde se llevará a cabo el control diario de la imagen mediante TAC (IGRT, radioterapia guiada por imagen). Este control es crucial, no sólo al comienzo de cada sesión (control interfacción), sino también intrafracción ya que, en algunas localizaciones, como es el caso de los tumores de pulmón, los movimientos respiratorios hacen que el volumen tumoral cambie (20). Para ello existen dispositivos en los aceleradores y técnicas que controlan este movimiento respiratorio: TAC-4D, Compresión diafragmática, Técnica con tiempo de adquisición largo, marcadores fiduciales, etc. (14,21).

Todos los equipos utilizados para administrar la SBRT deben incluir sistemas de IGRT que posibiliten la adquisición de imágenes volumétricas y bidimensionales. De dichos equipos cabe destacar:

- Aceleradores convencionales (aceleradores en C): son los más empleados. La característica principal de este equipo es el diseño del colimador multiláminas, que ayuda a limitar la radiación a los tejidos sanos que rodean al tejido tumoral.

- Sistemas robotizados: existe el sistema Cyberknife (Imagen 2), que se compone de un brazo robótico sobre el que se acopla un acelerador ligero monoenergético y un sistema de guiado de imagen en tiempo real, de forma independiente al dicho brazo robótico. Recientemente, se ha incluido la versión M6, que puede programarse para realizar movimientos en un espacio tridimensional determinado. De tal manera que, considerando la posición de todos los elementos de la sala, permite llevar a cabo tratamientos no necesariamente isocéntrico y situar el acelerador alrededor del paciente.
- Sistemas en anillo, que incluye:
 - Tomotherapy, consiste en una tomoterapia helicoidal en la que la mesa se mueve simultáneamente a la administración del tratamiento. Se emplea para administrar tratamientos de intensidad modulada (Imagen 3).
 - MRIdian de VIEWRAY, se trata de un equipo de tomoterapia que emplea una fuente de cobalto 60. Incluye un equipo de resonancia abierta de bajo campo que permite que el centro del campo visualizado con la RM coincida con el isocentro del tratamiento.
 - Unity de ELEKTA consta de un acelerador híbrido que combina la RM y el acelerador tomográfico, gracias a lo cual, se puede realizar RT adaptada en tiempo real guiada por imagen (14).

En estos pacientes, el tratamiento de elección sería una resección pulmonar completa con disección ganglionar sistemática, sin embargo, los pacientes médicamente inoperables o que rechazan la cirugía, la radioterapia y, en concreto la técnica SBRT, es una alternativa terapéutica eficaz (19).

El uso de esta técnica en el cáncer de pulmón, aunque continúa siendo una terapia emergente, ha aumentado en las últimas décadas y sus resultados son cada vez mejores, constituyendo actualmente una importante herramienta para el manejo del CPCNP de localización periférica, no existiendo hasta la fecha ninguna otra modalidad terapéutica que haya tenido el mismo éxito (15,22).

3. OBJETIVOS

Analizar los resultados en términos de eficacia, supervivencia y toxicidad de la SBRT en CPCNP en estadios iniciales (T1 y T2, N0, M0) inoperables, ya sea por contraindicación médica o por rechazo de la cirugía por parte del paciente.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica actualizada sobre el cáncer de pulmón y las modalidades de RT empleadas para el tratamiento del mismo. Para ello, se ha llevado a cabo realizado una revisión bibliográfica sobre la modalidad SBRT en pacientes con CPCNP en estadios iniciales de la enfermedad médicamente inoperables en diferentes bases de datos científicas (PubMed, Cochrane y Elsevier), incluyendo metaanálisis, revisiones sistemáticas y revisiones bibliográficas escritas en inglés y publicadas desde el 2011 hasta la actualidad.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hemos realizado una revisión de diferentes artículos sobre la SBRT, el primero de ellos es la guía de Falkson et al. (22), la cual está elaborada a partir de la revisión sistemática de varios estudios en los que se emplean distintos esquemas de fraccionamiento de dosis. Las recomendaciones que se establecen son aplicables a pacientes con CPCNP en estadio I o II (<5cm, sin metástasis ganglionar ni a distancia), médicamente inoperables o que rechazan la cirugía. Según esta guía, se recomienda que la BED administrada debe ser $\geq 100\text{Gy}$, pero teniendo en cuenta que dosis $>146\text{ Gy}$ deberían evitarse, ya que se relacionaron con altas tasas de toxicidad.

Continuando con la revisión, en el artículo de Timmerman et al. (23) se analizan los resultados de efectividad y toxicidad a largo plazo de la SBRT obtenidos de la fase II del ensayo realizado por The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0236). Dicho ensayo se llevó a cabo en un total de 55 pacientes con CPCNP de localización periférica inoperable por comorbilidades médicas en estadio I (T1-T2 N0 M0); en concreto, 44 pacientes presentaban tumores T1 y 11 tumores T2. El esquema de dosis empleado consistió en la administración de 54 Gy en 3 fracciones. Se obtuvieron los siguientes resultados a los 3 años: una

tasa de control local del 91% y una supervivencia global del 48% (T1) y del 56% (T2), así como toxicidad atribuible al tratamiento en un 28% de los pacientes. Además, los datos de recurrencia local, regional y a distancia a los 5 años fueron del 20%, 38% y 31%, respectivamente. La supervivencia global a los 5 años fue del 40%. En cuanto a la toxicidad, se documentaron 15 casos de toxicidad de grado 3 y 2 de grado 4; no obstante, no se registraron casos de muerte atribuible al tratamiento ni casos de toxicidad de grado 5.

Otro de los artículos analizado es el metaanálisis de Zhang et al. (24), en el que se estudió la asociación entre la BED y los datos de efectividad del tratamiento con SBRT en CPCNP estadio I a partir del análisis de 34 estudios observacionales, con una población total de 2587 pacientes. La población total se dividió en 4 cohortes, en función de la BED administrada: BED baja (<83 Gy), BED media (83-106 Gy), media-alta (106-146 Gy) y alta (>146 Gy). La supervivencia global a 2 y 3 años con la administración de una BED media fue del 76% y del 64%, respectivamente y, al administrar una BED media-alta del 68% y del 63%; sin embargo, los datos de supervivencia global observados a los 3 años en los pacientes tratados con BED alta y baja fueron menos favorables, en torno al 50%.

El análisis retrospectivo llevado a cabo por Yu et al. (25), en el que se compararon los resultados de la SBRT y la cirugía en pacientes con CPCNP en estadio I, se revisaron los datos de 367 pacientes que recibieron SBRT y de 711 que fueron tratados con exéresis quirúrgica entre los años 2007 y 2009. La toxicidad aguda (documentada en el primer mes tras el tratamiento) fue del 7,9% en el grupo tratado con SBRT y del 54,9% en el grupo tratado quirúrgicamente. No obstante, transcurridos 24 meses del tratamiento no se apreció diferencia significativa en cuanto a toxicidad en ambos grupos (69,7% vs. 73,9%). La mortalidad global a los 3 meses asociada a la SBRT fue de 2,2%, mientras que la de la cirugía fue del 6,1%.

El metaanálisis realizado por Wang et al. (26) engloba 14 estudios en los que se realizó cirugía videotoracoscópica mínimamente invasiva y 19 en los que se empleó SBRT, publicados entre el 2010 y el 2016. La mediana de edad fue de 64 años para el grupo quirúrgico y de 74 años para el grupo tratado con SBRT. Las tasas promedio de supervivencia global no ajustada a 1, 3 y 5 años con cirugía fueron 93.5%, 77.0% y 76.3% en comparación con 89.0% 59.0% y 36.7%

con SBRT. Después de ajustar según la proporción de pacientes operables y la mediana de edad de cada grupo, no se evidenciaron diferencias significativas entre las dos terapias, siendo las tasas de supervivencia general estimadas a 1, 3 y 5 años con cirugía del 94%, 84% y 71% en comparación con el 98%, 87% y 83% con SBRT.

Stam et al. (27) analizaron los datos de 769 pacientes con CPCNP recogidos en el período comprendido entre 2006 y 2013. La edad media de los pacientes estudiados fue de 75 años y todos ellos presentaban un único tumor, que fue tratado con una dosis media de 54Gy en 3 fracciones de SBRT. La población total de pacientes incluidos en este estudio se organizó en 3 grupos según la distancia del tumor al árbol bronquial, administrándose a cada uno de ellos una BED distinta, con el fin de analizar la supervivencia de cada grupo. En primer lugar, en los 665 pacientes en los que la lesión se localizaba a > 2 cm del árbol bronquial, la BED media utilizada fue de 227Gy en 3 fracciones; la supervivencia de este grupo fue del 91% a 1 año, del 77% a los 2 y del 48% a los 5 años. En segundo lugar, en los 71 pacientes que presentaban la lesión a una distancia de 1-2 cm del árbol bronquial la BED media administrada fue de 180Gy y, en este grupo, la supervivencia que se notificó fue del 91% a 1 año, 76% a los 2 años y 58% a los 5. Por último, los 33 pacientes restantes, en los que el tumor se encontraba a <1 cm del árbol bronquial, fueron tratados con una BED media de 126 Gy, observándose una supervivencia del 77% a 1 año, del 38% a los 2 años y del 14% a los 5. En este estudio se observó que este último grupo presentaba un riesgo mayor de muerte debido al tratamiento que los otros grupos, en los que el tumor se localizaba más periféricamente.

En el metaanálisis de Zheng et al. (28) se recogieron los datos de varios estudios realizados entre 2000 y 2012, con el objetivo de analizar los resultados del tratamiento del CPCNP en estadio I. Por un lado, se revisaron 40 trabajos que sumaban 4850 pacientes tratados con SBRT con una edad media de 74 años, donde la supervivencia a 1, 2 y 5 años fue de 83,4%, 56,6% y 41,2%, respectivamente. Por otro lado, se analizaron 23 estudios que incluían 7071 pacientes sometidos a cirugía con una edad media de 66 años; en esta segunda cohorte la supervivencia observada a 1, 2 y 5 años fue de 92,5%, 77% y 66,1%. En la revisión que realizaron Chang et al. (29) se incluyeron 58 pacientes con CPCNP en estadio T1-T2a (tumor <4 cm), de los cuales 31 recibieron SBRT con

BED >100 Gy y 27 se sometieron a cirugía. La supervivencia global a los 3 años del tratamiento fue del 95% en el grupo tratado con SBRT y del 79% en el grupo tratado con cirugía. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, fue del 86% con la SBRT y del 80% con la cirugía a los 3 años del tratamiento.

Haassbeek et al. (30), en su estudio de cohortes retrospectivo, analiza la supervivencia media observada a los 3 años en una población de 63 pacientes con tumores centrales y 445 pacientes con tumores periféricos. Los datos que se obtuvieron fueron del 64% y del 51%, respectivamente. Las tasas de control regional que se registraron a los 2 años fueron del 91% para los CPCNP centrales y del 83% para los periféricos. En cuanto al control a distancia, se documentaron tasas del 73% en los tumores centrales y del 75% en los periféricos.

Según la revisión de Chang et al. (16) en pacientes con CPCNP en estadios iniciales tratados con SBRT, las tasas de control local administrando BED >100 Gy fueron del 90%. En cuanto a las tasas de recurrencia, a nivel regional fueron del 5-10%, mientras que a distancia se documentaron cifras del 10-20%. Atendiendo a los tumores centrales, se reportó que tanto el riesgo de toxicidad como el de recurrencia regional mayor que en los tumores periféricos. En esta revisión también se incluye la información acerca de dos estudios realizados por investigadores de MD Anderson y del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. En el primero se analizaron los resultados de la administración dosis de SBRT de 50 Gy en 4 fracciones en 100 pacientes con CPCNP de localización central, documentándose una mediana de supervivencia de 54 meses y una tasa de control local a los 2 años del 96%. En el segundo se administraron 45 Gy en 5 fracciones de SBRT guiada por IMRT en 108 pacientes, de lo que resultó una tasa control local del 79% a los 2 años.

También hemos analizado en nuestra revisión el artículo de Chehade y Palma (31), en que se revisan varios estudios. El más representativo consiste en un estudio retrospectivo realizado con datos de 676 pacientes con CPCNP T1-T2 N0 M0 tratados con SBRT, con dosis de 54-60 Gy en 3, 5 y 8 fracciones, dependiendo de la localización y el tamaño del tumor. El 56% de los pacientes tenía tumores T1, mientras que el 44% tenía tumores T2. Los datos de recurrencia local a los 2 y a los 5 años fueron del 4,9% y 10,5%, respectivamente. Los datos de recurrencia regional a 2 y 5 años fueron del 7,8% y del 12,7%. La

recurrencia a distancia fue del 14,7% y del 19,9%. Además, se concluye que la administración de BED>146 Gy se relaciona con menor supervivencia. En cuanto a los tumores en estadio T2a y T2b, según los datos analizados en esta revisión, se advirtió que la SBRT en este colectivo entraña mayor riesgo de toxicidad de grado ≥ 2 . Atendiendo a los resultados en pacientes mayores de 75 años se observó una mejora global de la supervivencia de 5 meses en este grupo de pacientes. Además, los datos de mortalidad durante el primer mes fueron de tan solo el 1,7% y no se observó toxicidad de grado ≥ 3 . En cuanto al empleo de la SBRT en paciente con CPCNP en estadio I con EPOC severa el control locorregional y la supervivencia global a largo plazo fue similar al resto y, a pesar de no emplear esquemas de fraccionamiento especiales, la tasa de toxicidad de grado 3-4 no excedió el 10% y no se objetivó mortalidad atribuible a la radioterapia durante el primer mes.

El estudio prospectivo de Bradley et al. (32) incluye 91 pacientes, de los cuales, 83 recibieron SBRT debido a la presencia de comorbilidades y 8 por rechazar la opción quirúrgica. De los tumores que se trataron, 83 fueron periféricos y 8 centrales. Mientras que a las lesiones centrales se le administró una dosis de 45Gy en 5 fracciones, las periféricas fueron tratadas con 54Gy en 3 sesiones. La mediana del tamaño de los tumores fue de 2 cm y ninguno era mayor de 5 cm. De los pacientes incluidos en el estudio, dos presentaban tumores T3 N0 M0 y 6 de ellos, lesiones T1 N0 M1, el control local a los 2 años fue del 86% y los principales patrones de reciba fueron a distancia y a nivel local.

En cuanto a la toxicidad, en el artículo realizado por Chua et al. (17) se analizó un estudio retrospectivo de 803 pacientes del que se dedujo que la radiación a las aurículas y a los grandes vasos se relaciona con la muerte por toxicidad derivada de la SBRT. Además, se concluyó que la administración de una BED mínima de 100Gy al isocentro del tumor mejora significativamente los datos de control local y supervivencia.

En cuanto a tumores centrales, hemos revisado el artículo de Bezjak et al. (33), donde se analizan los resultados del ensayo RTOG 0813, en cuanto a efectividad y toxicidad del empleo de la SBRT en CPCNP T1-T2 N0 M0 de localización central. En la fase I de este ensayo, mediante un sistema de escalada de dosis desde 50Gy a 60Gy en 5 fracciones, se calculó que la dosis máxima tolerada para el tratamiento de dichos tumores consistía en la administración de 12 Gy

en 5 fracciones. En la fase II se estudiaron los datos obtenidos a partir de la administración de la dosis máxima tolerada previamente establecida en la fase I. Se incluyeron 33 pacientes tratados con 60Gy en 5 fracciones (12 Gy por fracción) y 38 pacientes a los que se les administraron 57,5Gy en 5 fracciones (11,5 Gy por fracción). Las tasas de control local a los 2 años del tratamiento fueron del 89,4% en los pacientes tratados con 11,5 Gy por fracción y del 87,7% en los pacientes que recibieron 12 Gy por fracción. En cuanto a la supervivencia global a los 2 años, se reportó una tasa del 70,2% en el grupo tratado con 11,5 Gy por fracción y del 72,7% en el grupo que recibió 12 Gy por fracción. Atendiendo a la toxicidad, las estructuras que presentaron más riesgo de efectos adversos fueron el árbol bronquial y los grandes vasos, aunque en líneas generales las tasas fueron aceptables. Durante el primer año se documentaron 5 casos de toxicidad de grado ≥ 3 en el grupo tratado con 11,5 Gy por fracción y 4 en el tratado con 12 Gy y, pasado el primer año, se objetivaron 2 casos de toxicidad de grado ≥ 3 en los pacientes tratados con 11,5 Gy y 5 en los tratados con 12 Gy.

Por último, hemos revisado el artículo de Senthil et al. (34), que se trata de una revisión sistemática en la que se analizaron los datos de supervivencia, control local, toxicidad y mortalidad asociada al tratamiento recogidos en 20 publicaciones, analizando un total de 563 tumores centrales tratados con SBRT. En esta revisión se observó que el control local administrando una BED >100 Gy fue del 85%, en contraposición al 60% que se reportó con la administración de BED <100 Gy. La tasa de mortalidad atribuible al tratamiento reportada fue del 2,8% y, en cuanto a toxicidad, la más prevalente fue la respiratoria, aunque también se describieron otras como esofagitis, pericarditis o fracturas costales. A continuación se recogen los resultados de los principales estudios analizados en la revisión:

Tabla 2. Resultados de los principales estudios revisados

Estudio	Pacientes (n)	Localización del tumor	Esquema de tratamiento	Control local	Control regional	Control a distancia	Supervivencia	Complicaciones
Timmerman et al.	55	periférica	54 Gy/3 fracciones	91% a los 3 años 80% a los 5 años	62% a los 5 años	69% a los 5 años	40% a los 5 años (global)	15 casos de toxicidad grado ≥ 3
Stam et al.	769	665 > 2cm árbol bronquial	BED 227 Gy/3fracciones	-	-	-	91% al año 77% a los 2 años 48% a los 5 años	-
		71 1-2cm árbol bronquial	BED media 180 Gy/3 fracciones	-	-	-	91% al año 76% a los 2 años 58% a los 5 años	-
		33 <1cm árbol bronquial	BED media 126 Gy/3 fracciones	-	-	-	77% al año 38% a los 2 años 14% a los 5 años	Mayor riesgo de muerte atribuible al tratamiento
Chang et al.	31	periférica	BED >100 Gy	-	-	-	95% a los 3 años (global) 86% a los 3 años (libre de enfermedad)	-
Bradley et al.	91	83 periféricos	54 Gy/3 fracciones (periféricos)	86% a los 2 años	-	-	-	-
		8 centrales	45 Gy/5 fracciones (centrales)		-	-	-	-
Bezjak et al.	71	centrales	60 Gy/5 fracciones (33 pacientes)	87,7 % a los 2 años	-	-	72,7% a los 2 años (global)	4 casos de toxicidad grado ≥ 3 (primer año) 5 casos de toxicidad grado ≥ 3 (pasado el primer año)
			57,5 Gy/5 fracciones (38 pacientes)	89,4% a los 2 años	-	-	70,2% a los 2 años (global)	5 casos de toxicidad ≥ 3 (primer año) 2 casos de toxicidad ≥ 3 (pasado el primer año)

6. CONCLUSIONES

La dosis administrada es un factor importante en el tratamiento con SBRT y resulta imprescindible individualizar cada caso, en función del tamaño y la localización tumoral. Según los resultados analizados, la dosis más favorable consiste en una BED de al menos 100 Gy, y se deben evitar BED que superen los 146 Gy.

La efectividad en cuanto a los datos de control local, regional y a distancia, la SBRT ofrece resultados excelentes en pacientes con CPCNP en estadio T1-T2 N0 M0. El patrón de recidiva más frecuentemente observado en esta población

es la metástasis a distancia, lo cual se podría explicar por la existencia de enfermedad subclínica no detectada en el momento del tratamiento. En particular, en los tumores centrales se observa mayor riesgo de recidiva local y a distancia.

La supervivencia que se consigue con la SBRT es claramente superior a la obtenida con otras técnicas de radioterapia empleadas en el cáncer de pulmón. Aunque aparentemente los pacientes que reciben SBRT presentan peores resultados de supervivencia en comparación con aquellos que son sometidos a cirugía, si se ajustan estas tasas en función de la edad y las comorbilidades presentes en cada grupo, los resultados que ofrece la SBRT son equivalentes a los que se obtienen con la cirugía.

Atendiendo a la toxicidad, aunque se observan complicaciones derivadas de la incidencia de la SBRT en las estructuras sanas adyacentes al tumor, estas son previsibles y evitables en gran medida con el empleo de esquemas de fraccionamiento adecuados, de modo que, en líneas generales, la SBRT se considera una técnica segura. Dado que la SBRT es una técnica relativamente moderna, hay que tener en cuenta que podrían documentarse en el futuro datos de toxicidad mayores que los que se conocen en la actualidad. Además, en los tumores centrales, el riesgo de desarrollar toxicidad es considerablemente mayor que en los tumores periféricos.

El *gold estándar* para pacientes con CPCNP en estadios iniciales (T1-T2 N0 M0) es la resección quirúrgica. No obstante, en aquellos pacientes médicamente inoperables o que rechazan la cirugía, la SBRT supone una alternativa curativa, segura y efectiva siempre que se planifique adecuadamente, se empleen programas de fraccionamiento óptimos y se respeten las estructuras críticas adyacentes. Además, la SBRT debe ofrecerse como alternativa terapéutica en pacientes que son candidatos a cirugía pero que presentan mayor riesgo.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Cancer Today [Internet]. [citado 10 de abril de 2018]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=11&type=0&sex=0>
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer*. CHEST. 1 de enero de 2003;123(1):21S-49S.
3. C. ROZMAN FC. Farreras Rozman. Medicina Interna. XVIII. Vol. I. ELSEVIER; 2016.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. septiembre de 2015;10(9):1243-60.
5. Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. mayo de 2013;143(5 Suppl):e121S-e141S.
6. Cáncer de pulmón: ¿qué hay de nuevo? | Revista de Patología respiratoria, Fundación Neumomadrid, Madrid [Internet]. [citado 12 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/revistadepatologiaspiratoria_de_talle_articulo.php?aid=888
7. Rojas G A, Opazo V M, Hernández P M, Ávila V P, Villalobos S D. Evaluación preoperatoria y predictores de morbimortalidad en resección de cáncer de pulmón. Rev Médica Chile. junio de 2015;143(6):759-66.
8. Francisco López-Lara Martín álvaro SR. Manual de oncología clínica. III. Valladolid; 1999V. 562 p. (MEDICINA nº 18).
9. Radiation Therapy Basics [Internet]. [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html>
10. Systemic Radiation Therapy [Internet]. [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/systemic-radiation-therapy.html>

11. Internal Radiation Therapy (Brachytherapy) [Internet]. [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/internal-radiation-therapy-brachytherapy.html>
12. External Beam Radiation Therapy [Internet]. [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/external-beam-radiation-therapy.html>
13. Martín Granados García JHG. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. I. Manual Moderno; 2016.
14. Letón PF, Capilla CB, Gilabert JB, Rodríguez JMD, Piñol R de B, Ortega JM, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT). Rev Física Médica [Internet]. 29 de diciembre de 2017 [citado 6 de mayo de 2018];18(2). Disponible en: <https://revistadefisicamedica.sefm.es/index.php/rfm/article/view/247>
15. Vista de RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA HIPOFRACCIONADA PARA CÁNCER DE MAMA USANDO LA TÉCNICA DE REFUERZO INTEGRADO SIMULTANEO [Internet]. [citado 13 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://revistaalfim.org/index.php/revistaalfim/article/view/32/28>
16. Chang JY, Bezjak A, Mornex F, IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. abril de 2015;10(4):577-85.
17. Chua KLM, Sin I, Fong KW, Chua MLK, Onishi H. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer—historical developments and future strategies. Chin Clin Oncol [Internet]. 11 de septiembre de 2017 [citado 2 de mayo de 2018];6(2). Disponible en: <http://cco.amegroups.com/article/view/16424>
18. Kim M-S, Kim W, Park IH, Kim HJ, Lee E, Jung J-H, et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. Radiat Oncol J. diciembre de 2015;33(4):265-75.
19. Radiocirugía y Radioterapia estereotáxica corporal. Eficacia, seguridad y eficiencia en cáncer de pulmón primario y oligometástasis pulmonares. [Internet]. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

(AETSA). [citado 22 de abril de 2018]. Disponible en:

<http://www.aetsa.org/publicacion/radiocirugia-y-radioterapia-estereotaxica-corporal-eficacia-seguridad-y-eficiencia-en-cancer-de-pulmon-primario-y-oligometastasis-pulmonares/>

20. Roesch J, Andratschke N, Guckenberger M. SBRT in operable early stage lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res.* agosto de 2014;3(4):212-24.
21. Menten MJ, Wetscherek A, Fast MF. MRI-guided lung SBRT: Present and future developments. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB.* diciembre de 2017;44:139-49.
22. Falkson CB, Vella ET, Yu E, El-Mallah M, Mackenzie R, Ellis PM, et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol Tor Ont.* febrero de 2017;24(1):e44-9.
23. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J, Johnstone D, et al. Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 de septiembre de 2014;90(1):S30.
24. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which Is the Optimal Biologically Effective Dose of Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer? A Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 15 de noviembre de 2011;81(4):e305-16.
25. Yu JB, Soulos PR, Cramer LD, Decker RH, Kim AW, Gross CP. The Comparative Effectiveness of Surgery and Radiosurgery for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer.* 15 de julio de 2015;121(14):2341-9.
26. Wang J, Zuo Z, Zhang H, Li W, Wang K. [Comparison of Clinical Outcomes of VATS and SBRT in the Treatment of NSCLC]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi Chin J Lung Cancer.* marzo de 2016;19(3):136-46.
27. Stam B, Grills IS, Kwint M, Guckenberger M, Mantel F, Hope AJ, et al. SBRT for Central Tumors in Early Stage NSCLC Patients. *Int J Radiat Oncol.* 1 de octubre de 2017;99(2, Supplement):S17.
28. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, Lin J, Reddy R, Ren Y, et al. Survival Outcome After Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery for Stage I

Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 de noviembre de 2014;90(3):603-11.

29. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* junio de 2015;16(6):630-7.

30. Haasbeek CJA, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Centrally Located Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 de diciembre de 2011;6(12):2036-43.

31. Chehade S, Palma DA. Stereotactic radiotherapy for early lung cancer: Evidence-based approach and future directions. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol.* diciembre de 2015;20(6):403-10.

32. Bradley JD, Naqa IE, Drzymala RE, Trovo M, Jones G, Denning MD. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: The Pattern of Failure Is Distant. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 15 de julio de 2010;77(4):1146-50.

33. Bezzak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Efficacy and Toxicity Analysis of NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 de octubre de 2016;96(2):S8.

34. Senthil S, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* marzo de 2013;106(3):276-82.

8. ANEXOS

Anexo 1: clasificación de los tumores pulmonares según la OMS (2015)

TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors^{a,b,c}

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma ^d	8250/3 ^d
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma ^d	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma ^d	8253/3 ^d
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma ^d	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma ^d	
Nonmucinous	8256/3 ^d
Mucinous	8257/3 ^d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d
Adenocarcinoma in situ ^d	
Nonmucinous	8250/2 ^d
Mucinous	8253/2 ^d
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinoma ^d	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^d	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma ^d	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Neuroendocrine tumors	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma ^d	8023/3 ^d
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Papillomas	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Adenomas	
Sclerosing pneumocytoma ^d	8832/0
Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
Mesenchymal tumors	
Pulmonary hamartoma	8992/0 ^d
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors^e	
Lymphangioliomyomatosis	9174/1
PEComa, benign ^f	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignant ^f	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation ^f	8842/3 ^d
Myoepithelial tumors^g	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
Lymphohistiocytic tumors	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphoma ^d	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim-Chester disease	9750/1
Tumors of ectopic origin	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
Metastatic tumors	

^aThe morphology codes are from the ICDO.² Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

^bThe classification is modified from the previous WHO classification¹ taking into account changes in our understanding of these lesions.

^cThis table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.¹

^dThese new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

^eNew terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.³

^fLCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

Anexo 2: clasificación TNM

Tabla 3. 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

T: tumor primario

Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado o se demuestra el tumor por la presencia de células malignas en la citología de esputo o en el lavado broncoalveolar pero no se visualiza en las imágenes, ni en la broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por tejido pulmonar o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (no en el bronquio principal)
----T1a (mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
----T1a	Tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor
----T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su diámetro mayor
----T1c	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características: - Invasión del bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin invasión de la misma - Invasión de la pleura visceral - Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, afectando a parte o a la totalidad del pulmón
----T2a	Tumor > 3 cm pero ≤ 4 cm en su diámetro mayor
----T2b	Tumor > 4 cm pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulo(s) tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal
T4	Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulo(s) tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario o que invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma , mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina

N: ganglios linfáticos regionales

Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluida la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, en los escalenos ipsilaterales o contralaterales o ganglios linfáticos supraclaviculares

M: metástasis a distancia

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
----M1a	Nódulo(s) tumorales separados en un lóbulo contralateral, tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame maligno pleural o pericárdico
----M1b	Metástasis extratorácica única
----M1c	Múltiples metástasis extratorácicas en uno o más órganos

Los cambios respecto a la 7ª edición TNM aparecen en negrita.

Anexo 3: clasificación por estadios

Tabla 4. Agrupación por estadios en la 8ª EDICIÓN de la TNM.

Estadio	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	<u>T1a(mi)/</u>	N0	<u>M0</u>
IA2	<u>T1a</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
IA3	<u>T1b</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T1c</u>		
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	<u>T1a-c</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2b</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T3</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
IIIA	<u>T1a-c</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a-b</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T3</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
IIIB	<u>T1a-c</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a-b</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T3</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
IIIC	<u>T3</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>		
IVA	<u>Cualquier T</u>	<u>Cualquier N</u>	<u>M1a/M1b</u>
IVB			<u>M1c</u>

TNM: Tumor primario, node (ganglios linfáticos regionales), metástasis.
 Tis: carcinoma in situ; T1a(mi): adenocarcinoma mínimamente invasivo.
 Los cambios de la 8ª edición con respecto a la 7ª aparecen subrayados.

Anexo 4: escala ECOG

Grado	Descripción
ECOG 0	Asintomático. Realiza trabajo y actividades diarias normalmente
ECOG 1	Síntomas impiden realizar trabajos arduos, sólo puede desempeñar actividades diarias cotidianas y trabajo ligero
ECOG 2	Síntomas impiden realizar cualquier trabajo. Permanece en cama < 50% del día pudiendo satisfacer sus necesidades por sí solo
ECOG 3	Síntomas impiden realizar cualquier trabajo. Permanece en cama > 50% del día no pudiendo satisfacer sus necesidades por sí solo
ECOG 4	Postrado en cama 100% del día. Dependencia total para realización de actividades de la vida diaria
ECOG 5	Paciente fallecido

Imagen 1: planificación de la SBRT en una lesión pulmonar

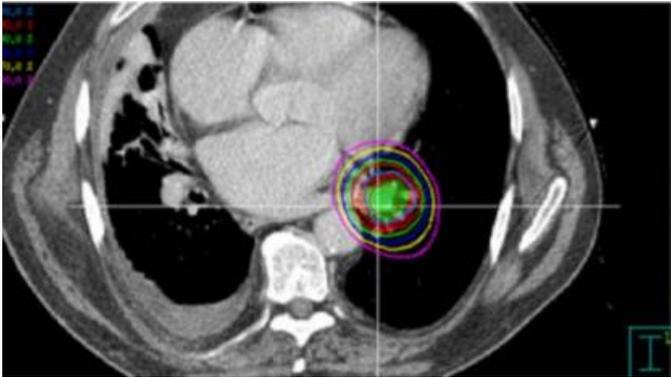


Imagen 2: equipo de cyberknife



Imagen 3: equipo de tomotherapy



