

RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

Aurora Rodríguez Pérez, Jesús Ángel Escobar Sacristán, Eva María Arias Arias

RESUMEN

La radioterapia es una modalidad de tratamiento loco-regional basado en el uso de radiaciones ionizantes con finalidad antineoplásica. Su objetivo es administrar una dosis alta de radiación sobre el tumor con el menor daño posible sobre los tejidos sanos adyacentes (índice terapéutico).

La radiación induce alteraciones a nivel molecular, celular y tisular, que son responsables de los efectos biológicos sobre los distintos órganos.

Los avances tecnológicos han permitido dejar atrás los tratamientos convencionales con radioterapia 2D y adoptar una radioterapia de alta precisión, la radioterapia conformada 3D como tratamiento estándar en el cáncer de pulmón.

Un aspecto importante es la planificación de cada tratamiento que incluye una serie de fases perfectamente interrelacionadas y que conlleva un manejo exquisito de cada paciente desde que entra en el Servicio de Oncología Radioterápica hasta que recibe tratamiento.

Diferenciamos el tratamiento con radioterapia externa en el que la fuente radiactiva se sitúa a distancia del paciente, del tratamiento con braquiterapia que permite insertar la fuente radiactiva en el tumor o cavidad quirúrgica.

Existen guías de práctica clínica con nivel de evidencia que establecen las indicaciones de tratamiento en cada caso según la estirpe histológica, la estadificación y la situación clínica del paciente.

Hoy en día contamos con avances tecnológicos que están permitiendo optimizar la *ratio* terapéutica al administrar dosis muy altas a volúmenes pequeños, minimizando el daño radioinducido en los órganos de alrededor,

que han ampliado las opciones de tratamiento en aquellos casos en que la situación clínica-funcional del paciente nos limita el uso de las técnicas convencionales.

INTRODUCCIÓN

Con más de 110 años de vida, esta modalidad de tratamiento loco-regional ha recorrido un largo camino en su desarrollo tecnológico y radiobiológico. Aplicada a la mayoría de pacientes con cáncer de pulmón a lo largo de su enfermedad, desde sus inicios, la radioterapia (RT) ha tratado de conseguir el mejor índice de control tumoral, administrando una dosis alta sobre el tumor con la menor toxicidad sobre los tejidos sanos. Este equilibrio control/complicaciones define el índice terapéutico, concepto básico en RT. Los avances tecnológicos han permitido dejar atrás los tratamientos convencionales con radioterapia 2D y adoptar una radioterapia de alta precisión, la radioterapia conformada 3D (RTC-3D) como tratamiento estándar en el cáncer de pulmón, a la que dedicaremos este capítulo. En ella, se utilizan múltiples haces de radiación conformados o adaptados al volumen de irradiación mediante bloques de protección o colimadores multiláminas. La planificación del tratamiento se basa en una información tridimensional completa de la anatomía del paciente, obtenida mediante la adquisición de una tomografía computarizada (TC). En el momento actual, modernas técnicas de planificación, irradiación y verificación, que incluyen la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia guiada por la imagen (IGRT) permiten, junto a medidas de control del movimiento respiratorio, la realización de estereotaxia pulmonar

(SBRT). Todas ellas tratan de optimizar la *ratio* terapéutica escalando dosis o modificando el fraccionamiento. Sin embargo, ese avance tecnológico no será suficiente sin un sólido conocimiento radiobiológico que permita una perfecta integración con la genómica y proteómica, para establecer una radioquimioterapia individualizada en el cáncer de pulmón.

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES

La radioterapia emplea radiaciones ionizantes (fundamentalmente, rayos X, gamma o electrones acelerados) con finalidad terapéutica. La propiedad más importante de estas radiaciones y base de su uso clínico es la capacidad de ceder energía al interactuar con la materia viva⁽¹⁾. Tras la interacción, la energía transferida al medio irradiado por unidad de masa se denomina dosis absorbida y su unidad en el sistema internacional es el Gray (Gy).

La radiación induce alteraciones a nivel molecular, celular y tisular, que son responsables de los efectos biológicos sobre los distintos órganos.

Efectos a nivel molecular y celular

Se producen con mayor frecuencia si la interacción tiene lugar sobre el núcleo celular, especialmente sobre el ADN⁽¹⁾. El efecto biológico es la pérdida de la proliferación celular o la muerte celular diferida cuando la dosis administrada es baja o moderada, la exposición no es única sino fraccionada y el volumen de irradiación es de una parte del organismo (lo habitual en RT). La radiación puede inducir entonces dos tipos distintos de lesión, lesión letal directa por impacto único y lesión subletal o inicialmente reparable que puede llegar a ser letal si se acumula un número excesivo de las mismas sobre el genoma celular.

Efectos a nivel tisular

Los tejidos se comportan de distinto modo según sean tejidos proliferativos o de respuesta rápida o tejidos no proliferativos o de res-

puesta lenta. En los primeros (médula ósea, epitelio intestinal, piel, mucosa orofaríngea, epitelio germinal), la función se deteriora al actuar sobre las células madre pluripotenciales y son responsables de los efectos agudos que aparecen días o semanas después de la irradiación⁽²⁾. En los tejidos no proliferativos (sistema nervioso central y periférico, hígado, pulmón, riñón, tejido conjuntivo, cartílago, hueso, vasos), la pérdida de la función se asocia con la disminución del número de elementos celulares maduros, bien diferenciados, que componen su estructura y son responsables de los efectos tardíos que aparecen meses después de la irradiación.

En los tumores malignos y los tejidos normales proliferativos, el mecanismo principal de muerte celular a dosis bajas por fracción (≤ 2 Gy) es la inducción de lesiones letales por impacto único, mientras que, en los tejidos no proliferativos, el efecto biológico se produce por acúmulo de lesiones subletales. Sin embargo, parte del daño inducido por este mecanismo es susceptible de ser reparado y esta es la razón por la que, cuando se irradian conjuntamente un tumor (tejido proliferativo por excelencia) y un tejido sano no proliferativo (o de respuesta lenta), el efecto de la radiación a las dosis utilizadas en la clínica (1,5-2,5 Gy) es más acusado sobre el tejido tumoral. Este es el mecanismo básico que permite la destrucción de células tumorales sin excesivo daño sobre las normales.

Cuatro son los mecanismos generales subyacentes de respuesta a la radiación de los tumores y de los tejidos normales que explican el porqué del fraccionamiento de la dosis en radioterapia⁽²⁾.

1. Reparación del daño subletal: al dividir la dosis total en un determinado número de fracciones, se protege a los tejidos irradiados ya que, durante el tiempo interfacciones, se produce la reparación de las lesiones subletales y potencialmente letales radioinducidas.
2. Redistribución celular: las células son más radiosensibles en las fases G2 y M del ciclo

celular y más radiorresistentes en G1 y al final de la fase S. El periodo de tiempo entre fracciones favorece la redistribución de las células proliferativas en fases más radiosensibles y afecta, sobre todo, a las células tumorales (en las mismas fases del ciclo mitótico su radiosensibilidad es mayor que la de las células normales).

3. Reoxigenación: las células hipóxicas son resistentes a la radiación. Se han propuesto varios mecanismos que explican la reoxigenación. Entre otros, el incremento de la densidad vascular tumoral consecutiva a la depleción celular radioinducida; la reducción del volumen tumoral con disminución de la distancia existente inicialmente entre los vasos y las células hipóxicas distales a los mismos; menor demanda tumoral de oxígeno como consecuencia de la destrucción progresiva de las células mejor oxigenadas con el fraccionamiento de la dosis y, finalmente, las variaciones cíclicas en el flujo sanguíneo tumoral subsiguientes a la apertura de vasos tumorales previamente ocluidos.
4. Regeneración celular (tumoral y del tejido normal de respuesta aguda): en la radioterapia del cáncer, la prolongación del tiempo de irradiación tiene la ventaja de reducir la intensidad de las reacciones agudas y permitir la reoxigenación tumoral. Sin embargo, una prolongación excesiva de este tiempo permite la proliferación de células tumorales supervivientes e incide negativamente sobre el control tumoral.

En los tumores malignos, la regeneración coincide en el tiempo con la regresión tumoral clínica y es más acusado cuanto menor es el número de células supervivientes. Una manera sencilla de limitar la regeneración tumoral consiste en intensificar los tratamientos, que puede conseguirse mediante el acortamiento del tiempo de irradiación, adición de quimioterapia (QT) o mediante el hiperfraccionamiento (más de una fracción/día separadas al menos por 6 horas, sin prolongar el tiempo de irradiación)⁽²⁾.

Efectos de la radiación a nivel de órganos⁽¹⁾

Se describen los efectos producidos por la radiación en los órganos implicados en la irradiación torácica:

- Pulmón: es un tejido de respuesta tardía y los principales efectos de la radiación se traducen en neumonitis y fibrosis pulmonar. La primera es de presentación precoz, entre 2-6 meses después de la irradiación y se produce por las lesiones inducidas sobre el endotelio vascular y las células blanco del tejido (neumocitos tipo II). Clínicamente se caracteriza por la asociación de tos seca, reducción del espacio alveolar y disnea progresiva.
- Médula espinal⁽³⁾: la radiación induce sobre la médula efectos comparables a los producidos sobre el tejido cerebral. La mielitis por radiación se debe tanto a una desmielinización y necrosis de la sustancia blanca como a la lesión vascular.
- Corazón: su tolerancia a la radiación es mayor que la del pulmón. Las lesiones radioinducidas más frecuentes son la pericarditis y la miocardiopatía; esta última se caracteriza por fibrosis intersticial y perivascular difusa que aparecen entre 4-9 meses tras la irradiación.
- Esófago: la esofagitis aguda radioinducida es una complicación habitual y un factor limitante de la dosis en este órgano. Algunos autores han relacionado la longitud esofágica y la dosis total recibida con complicaciones tardías como la estenosis esofágica o la perforación⁽³⁾.
- Piel: no es un órgano de riesgo en el tratamiento del cáncer de pulmón con RTC-3D ya que las energías utilizadas permiten el tratamiento de tumores en profundidad, siendo la dosis recibida por la piel inferior a su dosis de tolerancia.

PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Consta de una serie de etapas clínicas⁽⁴⁾, desarrolladas de forma sucesiva e interrelacionadas, en las que participan un gran número

de profesionales con tareas especializadas y complejas; ese es el motivo por el que, desde la llegada de un paciente a un Servicio de Oncología Radioterápica hasta que finaliza el tratamiento, transcurre un periodo de tiempo variable.

Primera consulta

Tras el enfoque clínico multidisciplinar, en la *primera consulta o evaluación inicial*⁽⁴⁾, se determinará la indicación e intención de la radioterapia.

- Indicación: las condiciones basales para poder administrar RT con intención radical serán un VEMS ≥ 1 l (o 40 %) y un DL_{CO} ≥ 50 %. VEMS inferiores a 800 cc, pO₂ < 50 mm de Hg, pCO₂ > 45 mmHg y un bajo *performance status*, contraindican la RT.
- Intención: de forma general, la RT puede administrarse con finalidad curativa o paliativa y como modalidad de tratamiento exclusiva o combinada con otras terapias.

Con finalidad curativa, la RT se prescribe con intención radical (tratamiento exclusivo con o sin quimioterapia radiosensibilizante), con intención neoadyuvante (previa al tratamiento definitivo, generalmente antes de la cirugía) o con intención adyuvante (tras el tratamiento definitivo, generalmente tras la cirugía).

Se utilizará RT paliativa ante síntomas locales por progresión tumoral (síndrome de vena cava superior, dolor torácico, obstrucción de la vía aérea o hemoptisis, entre otros) o ante metástasis en diversas localizaciones que puedan causar dolor, síndrome de hipertensión intracraneal, compresión medular o con alto riesgo de fractura patológica.

De forma profiláctica, la RT holocraneal se administra en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y su uso es objeto de investigación en cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNPC).

Simulación

Tras la evaluación inicial, se realizará la localización de los volúmenes a irradiar y de los



FIGURA 1. Posicionamiento e inmovilización del paciente. Alineación con láseres. Los puntos grises representan marcas tatuadas sobre el paciente. Cinturón Anzai sobre tórax para TC4D (ver en color en págs. finales).

órganos de riesgo a proteger. Para ello, el paciente será remitido a *simulación* o fase del proceso radioterápico que consiste en reproducir las mismas condiciones en las que posteriormente y cada día se efectuará el tratamiento en la máquina. En esta etapa, es fundamental el correcto posicionamiento e inmovilización del paciente, no solo para la realización de la TC de simulación, sino también para el tratamiento diario⁽⁴⁾.

- Posicionamiento: decúbito supino (posición más confortable) con los brazos por encima de la cabeza, que permitirá dejar libre el tórax para la entrada de los haces de radiación. La inmovilización⁽⁵⁾, especialmente de los brazos, se realizará con sistemas T-bar, colchones de vacío o cunas de espumas rígidas, sobre una mesa plana (Fig. 1).
- Alineación: consiste en marcar sobre el paciente o sobre los dispositivos de inmovilización, puntos de triangulación para relacionar el eje de coordenadas del paciente con el de la TC y con el de la unidad de tratamiento. Los sistemas de alineación más utilizados son los láseres y los tatuajes (Fig. 1).

Adquisición de imágenes

Los sistemas de planificación tridimensionales, basados en densidades TC, permiten al oncólogo radioterápico localizar y definir el tumor y los órganos adyacentes. Es posible

fusionar las imágenes obtenidas en la TC de simulación o de planificación con las de la PET/TC de estadificación o con TC previos.

- TC de simulación con contraste iv: cortes cada 3-5 mm desde el cartílago cricoides hasta L2. Así se adquieren las imágenes para delimitar los volúmenes sobre las mismas. En algunos Centros es posible la realización de una TC4D que permite establecer el movimiento de tumores torácicos y de abdomen superior con la respiración (Fig. 1).
- PET/TC de simulación: si bien su uso no está contemplado en la ficha técnica de la ¹⁸F-FDG, con la bibliografía disponible, se **recomienda** para la planificación de RT, tanto en CPNPC como en CPCP. Es especialmente útil cuando hay atelectasias significativas, permite reducir la variabilidad interobservador y puede mejorar significativamente la exactitud en la determinación del volumen de tratamiento o volumen blanco⁽⁶⁾.

Definición de volúmenes de tratamiento

La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) ha elaborado varios informes que incluyen una serie de recomendaciones para utilizar un lenguaje común a la hora de prescribir, informar y registrar los volúmenes y las dosis empleadas en RT⁽⁷⁾.

Volúmenes tumorales

- GTV (*Gross Tumour Volume*): volumen tumoral macroscópico; estará presente en los tratamientos radicales y no existirá si el tumor ha sido extirpado. En el caso de pacientes con CPNPC que han recibido QT de inducción, aunque sigue siendo controvertido, la mayoría de autores recomiendan incluir el GTV prequimioterapia siempre que el estado funcional del paciente y la dosis de tolerancia de los órganos críticos lo permitan⁽⁶⁾; en estos casos, se recomienda la fusión de imágenes pre y postratamiento de inducción.
- En el CPCP, la delimitación del GTV es, también, discutida. En la mayoría de Centros, se planifica la RT tras el 1º o 2º ciclo de

QT y se delimita como GTV el volumen presente en la TC de simulación⁽⁶⁾.

- GTV ganglionar: para su correcta delimitación se recomienda el uso del mapa modificado de Naruke/ATS-LCSG⁽⁶⁾. Tradicionalmente, la valoración del mediastino se ha hecho con TC, considerando patológica la adenopatía con un diámetro > 10 mm y aceptando como normal un diámetro de 12 mm en ganglios subcarinales. Hoy día, la PET/TC y técnicas invasivas quirúrgicas y no quirúrgicas permiten una valoración mediastínica más precisa.
- CTV (*Clinical Target Volume*): margen que se añade al GTV para incluir la enfermedad subclínica. El estudio de las piezas quirúrgicas representa el *gold standard* para determinar el CTV y parece razonable añadir un margen entre 5 y 9 mm, algo mayor en adenocarcinomas que en carcinomas escamosos.
- CTV ganglionar: hasta fechas recientes, se realizaba una “irradiación ganglionar electiva”, es decir, el volumen de tratamiento incluía el mediastino sano y, en aquellos tumores del lóbulo superior, también la fosa supraclavicular para tratar la enfermedad subclínica. Sin embargo, varios trabajos prospectivos en los que se ha hecho una irradiación ganglionar solo de áreas afectas, no ha mostrado una recidiva significativa en áreas no incluidas. Así pues, no está justificada la irradiación ganglionar electiva. Aunque no existe consenso sobre el margen que debe añadirse, la mayoría añade 5 mm al GTV ganglionar para incluir la enfermedad microscópica.
- PTV (*Planning Target Volume*): constituye el volumen definitivo de tratamiento. Se le añade un margen al CTV para incluir tanto las incertidumbres en el reposicionamiento como las modificaciones en la forma y posición del CTV. En general se añaden 5 mm a las adenopatías mediastínicas metastásicas y entre 1 y 2 cm para obtener el PTV tumoral (menor margen si se dispone de protocolos de posicionamiento o de control del movimiento y mayor margen en

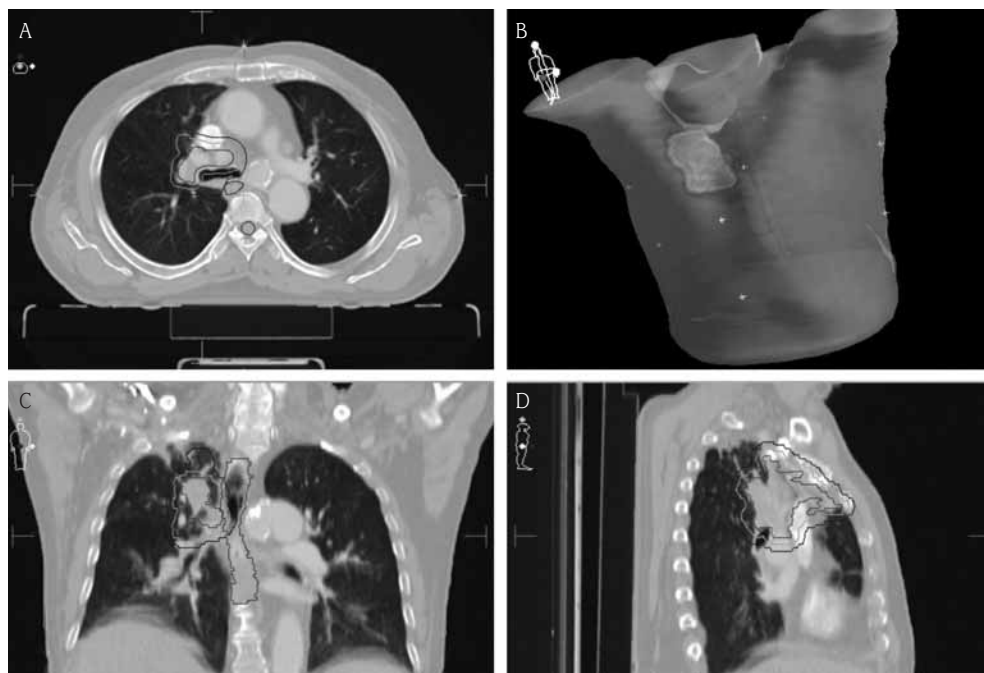


FIGURA 2. GTV, CTV y PTV. A) corte axial. B) imagen 3D. C) corte coronal. D) corte sagital (ver en color en págs. finales).

tumores de lóbulos inferiores por su mayor movilidad) (Fig. 2).

Órganos de riesgo

Además de los volúmenes tumorales, se deben delimitar los tejidos normales, cuya sensibilidad a la radiación puede influir significativamente en la planificación del tratamiento o en la dosis prescrita. El margen que compensa los movimientos de estos órganos y las incertidumbres en el posicionamiento, se denomina PRV. El PRV puede solaparse con el PTV y, en este caso, debe elegirse entre el riesgo de no incluir parte de la población tumoral (sacrificar PTV) y el riesgo de producir complicaciones graves en los tejidos sanos (sacrificar PRV). Los órganos de riesgo en el cáncer de pulmón son el esófago, el corazón, la médula espinal y el pulmón sano (incluye el volumen de ambos pulmones excluyendo el PTV). En SBRT se tendrán en cuenta, además, las dosis recibidas por la piel, tráquea y bronquios principales, plexo braquial, grandes vasos, costillas y estómago.

Prescripción de la dosis

Las dosis utilizadas varían en función de la intención del tratamiento (dosis mayores si es radical) y de la radiosensibilidad de cada tumor.

- Tratamientos radicales: el fraccionamiento convencional consiste en administrar 1 sola dosis diaria de 1,8-2 Gy durante 5 días a la semana (5×180 cGy o 5×200 cGy). La dosis total en estos tratamientos será de 60-70 Gy⁽⁸⁾. La QT concomitante incrementa la respuesta a expensas de mayor toxicidad. Con SBRT se administran en varias fracciones, dosis que equivalen biológicamente a ≥ 100 Gy (dosis muy altas en pocas sesiones a volúmenes pequeños).
- Tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes: dosis entre 45-50 Gy. Se administrarán 60 Gy en caso de extensión extracapsular patológica, factor predictivo de recidiva y de menor supervivencia para diversos autores⁽⁵⁾.
- Tratamientos paliativos: se barajan varios esquemas según la localización del tumor

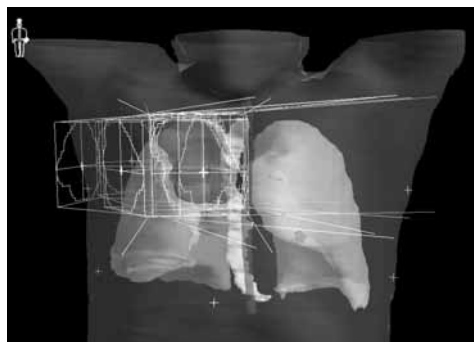


FIGURA 3. Simulación en el planificador de los haces de irradiación conformados (ver en color en págs. finales).

primario o de las metástasis. Por lo general, se utilizan esquemas hipofraccionados con dosis altas por fracción. 1 fracción de 8 Gy o de 10 Gy (frecuente en metástasis óseas), 5 fracciones de 4 Gy (dosis total 20 Gy) o 10 fracciones de 3 Gy (dosis total 30 Gy).

- Irradiación craneal profiláctica: 15 sesiones con una dosis por fracción de 2 Gy (dosis total 30 Gy) o 10 sesiones con una dosis por fracción de 2,5 Gy.

Sobre los órganos de riesgo: al prescribir la dosis sobre el volumen de tratamiento se establecerán los límites de dosis sobre los órganos críticos para reducir el riesgo de complicaciones⁽⁹⁾. Se define la dosis de tolerancia, como la dosis de radiación que, administrada con fines de control tumoral, genera un índice de complicaciones razonable sobre los tejidos normales de respuesta lenta.

- Pulmón: se recomienda que el volumen de pulmón (calculado como la suma de ambos menos el PTV) que recibe 20 Gy (V20) no supere el 30% (o el 25% con QT concomitante)⁽¹⁰⁾. El V5 no debe superar el 45%. También se relaciona con el riesgo de neumonitis la dosis pulmonar media, que no debe ser superior a 20-23 Gy.

Dosimetrías

Una vez que los Radiofísicos hospitalarios realizan distintos planes de tratamiento (Fig. 3), la evaluación y aceptación de las dosime-

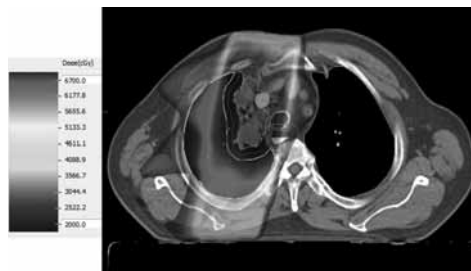


FIGURA 4. Distribución de dosis tras la planificación (ver en color en págs. finales).

trías es una de las principales responsabilidades del oncólogo radioterápico. Entre las herramientas más útiles para esta evaluación, los histogramas dosis volumen resumen en forma de gráfico la información dosimétrica y, permiten el análisis de la distribución de dosis en los volúmenes de tratamiento y en los órganos de riesgo, así como la comparación entre distintos planes (Figs. 4 y 5).

Puesta en tratamiento y verificación

Tras la aceptación del plan de tratamiento, el paciente inicia el mismo en la unidad. La verificación o control de calidad, comprobando que el tratamiento coincide con el planificado, se realizará con imágenes radiográficas reconstruidas digitalmente (DRR) y generadas directamente con los datos de la TC de simulación, con imagen radiográfica portal o con los sistemas de imagen electrónica portal (verificación 2D). Los aceleradores lineales de última generación disponen de un *cone-beam* o sistema de tomografía de haz cónico que, previamente a la sesión, realiza una TC de verificación que, fusionada con la TC de planificación, permite IGRT y terapia adaptada en caso de regresión tumoral durante la RT (Fig. 6).

Durante el tratamiento, las revisiones semanales permitirán la valoración de la toxicidad aguda. La toxicidad tardía o crónica será evaluada en las revisiones periódicas tras la finalización del tratamiento radioterápico⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO

Radioterapia externa

El paciente se sitúa a distancia de la fuente radiactiva.

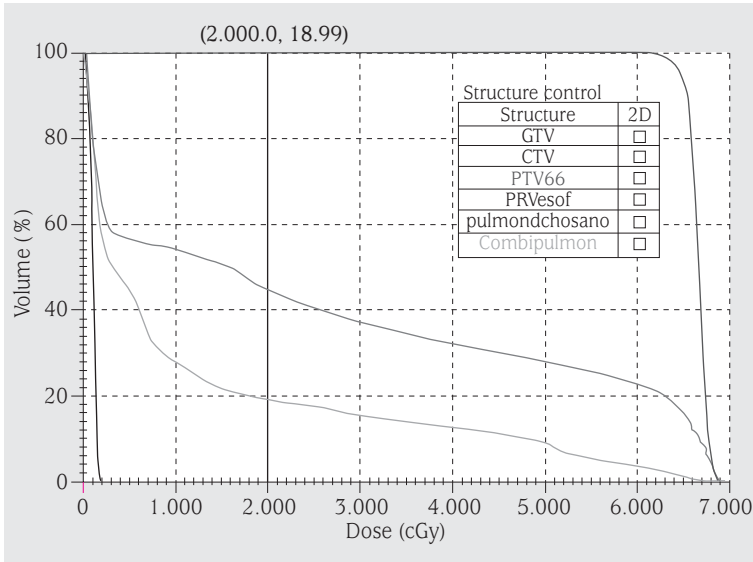


FIGURA 5. Histograma dosis-volumen (ver en color en págs. finales).

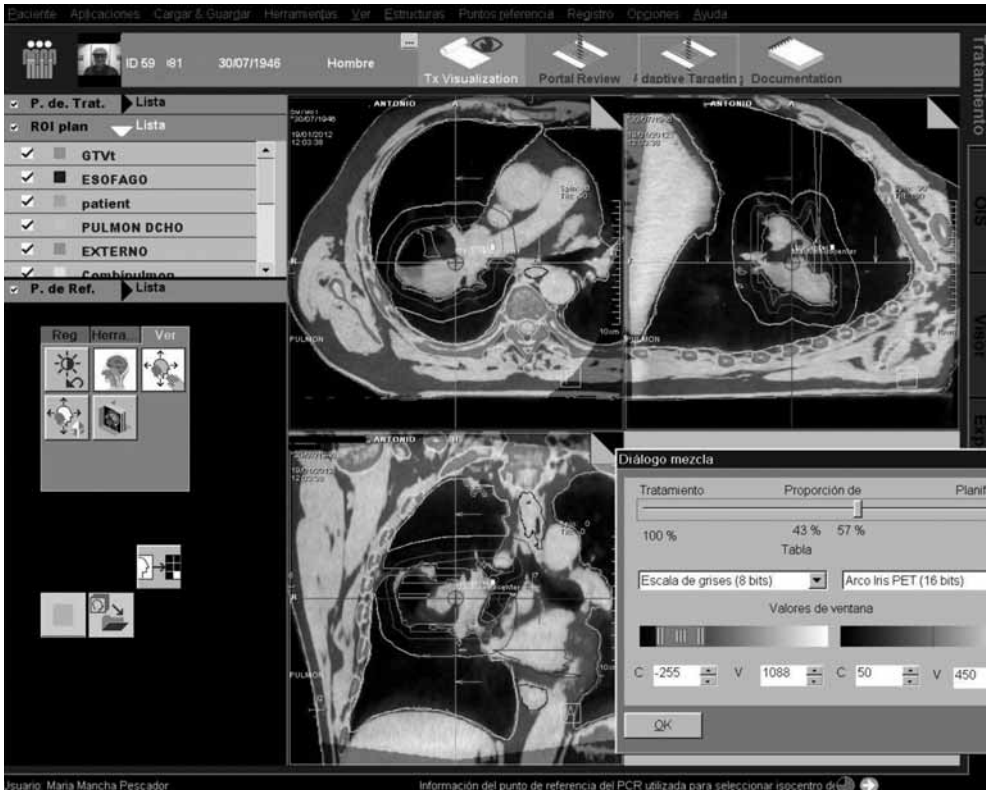


FIGURA 6. Fusión cone-beam CT y TC de planificación (ver en color en págs. finales).

Cáncer de pulmón no células pequeñas.

Tratamiento por estadios

Todas las indicaciones de tratamiento tienen un nivel de evidencia o categoría 2 y un grado de recomendación A, salvo que se especifique lo contrario⁽¹¹⁾.

Estadio IA

Tras la cirugía y solo en caso de márgenes positivos tanto microscópicos (R1) como macroscópicos (R2), cuando la reintervención quirúrgica no pueda efectuarse, estaría indicada la RT con o sin QT (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).

Estadio IB. Estadio IIA (T2b N0)

Tras la cirugía⁽¹²⁾ y solo en caso de márgenes positivos sin reintervención quirúrgica, se realizará RT ± QT (se administra QT en estadio IIA). La QT-RT concomitante es de elección en muchas Instituciones cuando los márgenes son positivos por el mayor riesgo de recidiva local.

Estadio IIA (T1ab-T2a N1) y estadio IIB (T2b N1-T3 N0)

Tras la cirugía, si existen márgenes positivos y sin reintervención quirúrgica, se recomienda QT-RT concomitante en tumores R2 y secuencial en R1.

En los estadios precoces, la RT radical ± QT es una alternativa a la cirugía en pacientes inoperables por comorbilidad asociada o rechazo a la misma. Es posible realizar SBRT en tumores T1, T2 ≤ 5 cm con PET/TC negativo para enfermedad regional y a distancia.

Estadio IIB (T3 invasión N0) y estadio IIIA (T3-4 N1; T4 extensión N0-1)

Las opciones de tratamiento dependerán de la localización del tumor (Pancoast, pared torácica, vía aérea proximal o mediastino).

- **Tumor de Pancoast (T3-4 N0-1):** especialmente en tumores T3 invasión N0-1: QT-RT neoadyuvante seguida de cirugía y QT adyuvante. La decisión de realizar QT-RT concomitante si se va a realizar neu-

monectomía, debe ser evaluada de forma individual por un equipo multidisciplinar. En algunos Centros la concomitancia se evita ante neumonectomía derecha.

En tumores T4 extensión N0-1: si es un tumor potencialmente resecable: QT-RT concomitante preoperatoria. Si, tras la evaluación quirúrgica, el tumor no es resecable, se completará la RT a dosis radicales + QT. Es importante en esta situación reducir el tiempo de parada de RT si finalmente la cirugía no fuera posible. Algunos cirujanos experimentados aceptan que el paciente reciba dosis radicales de RT concomitante a QT antes de la cirugía⁽¹³⁾.

En tumor irreseccable de inicio: QT-RT concomitante y radical seguida de QT.

- **Tumor en la pared torácica, vía aérea proximal o mediastino:** tras la cirugía, el tratamiento adyuvante dependerá del estado de los márgenes. Si es un tumor potencialmente resecable, se realizará neoadyuvancia con QT-RT concomitante o QT exclusiva, seguido de cirugía. Si los márgenes son positivos y no se efectúa reintervención quirúrgica, QT-RT seguido de QT (si no se administró previamente).

Estadio IIIA (T4 N0-1)

Incluye tumor T4 por presencia de nódulos tumorales separados en distintos lóbulos del pulmón ipsilateral. El tratamiento de elección es la cirugía y, si los márgenes son positivos, QT-RT concomitante (si se tolera).

Si es irreseccable, sin derrame ni pleural ni pericárdico, el tratamiento de elección QT-RT concomitante y radical (categoría 1) seguido de QT (categoría 3).

Estadio IIIA (T1-3 N2)

Si no existe afectación ganglionar N2 ni N3 en el estudio previo

Cirugía (incluye también a tumores T3 por presencia de nódulos en el mismo lóbulo). Tras la evaluación patológica:

- Si N0 o N1: se administrará tratamiento adyuvante en función del estado de los

márgenes y de la presencia o no de factores adversos.

- Si N2, como hallazgo incidental: 2 opciones:
 - Márgenes negativos: QT (categoría 1) + RT.
 - Márgenes positivos: QT-RT seguido de QT o QT seguida de RT.
- Si existe afectación ganglionar N2*
- Si es un tumor T1-T2 o T3 (solo por tamaño ≥ 7 cm), 2 opciones de tratamiento:
 - QT-RT concomitante y radical (categoría 1)⁽¹⁴⁾.
 - QT de inducción \pm RT. En este caso, se evaluará la respuesta al tratamiento neoadyuvante:
 - Si respuesta: cirugía \pm QT (categoría 2B) \pm RT (si no se ha administrado previamente).
 - Si hay progresión local: RT (si no se ha administrado antes) \pm QT.
 - Si es un tumor T3 (por invasión): QT-RT concomitante radical⁽¹⁵⁾.

Estadio IIIB (T1-3 N3)

QT-RT concomitante y radical (categoría 1) seguido de QT.

Estadio IIIB (T4 por extensión N2-3)

Requiere confirmación patológica.

- Sin afectación mediastínica contralateral. 2 posibilidades:
 - Sin afectación mediastínica ipsilateral. El tratamiento se realizará en función del estadio tumoral.
 - Con afectación mediastínica ipsilateral: el tratamiento de elección es la QT-RT concomitante radical (categoría 1) seguido de QT.
- Con afectación mediastínica contralateral: El tratamiento de elección es la QT-RT concomitante radical (categoría 1) seguido de QT.

Estadio IV

- **Nódulo solitario en pulmón contralateral:** Siempre que sea posible se tratarán como 2 tumores primarios.

- **Nódulos separados en pulmón contralateral:** 2 opciones de tratamiento:

Inducción con QT-RT o con QT exclusiva, seguida de cirugía:

- Con márgenes negativos: 2 opciones:
 - QT en pacientes seleccionados \pm RT (si no se ha dado previamente).
 - Observación.

- Con márgenes positivos: RT (si no se ha dado) seguida de QT.

Cirugía de entrada y si los márgenes son positivos:

- Microscópicos: QT-RT seguido de QT. La mayoría de instituciones administran la QT-RT concomitante.
- Macroscópicos: QT-RT concomitante seguido de QT.

- **Derrame pleural o pericárdico:** si es negativo para malignidad: tratamiento según estadio tumoral y si es positivo: tratamiento local y sistémico.

- **Lesión cerebral única:** opciones de tratamiento:

- Resección quirúrgica de la lesión cerebral + RT holocraneal (categoría 1) o radiocirugía⁽¹⁶⁾.

- Radiocirugía + RT holocraneal (categoría 1 para metástasis única).

- Radiocirugía exclusiva.

Cáncer de pulmón de células pequeñas

Cirugía

En pacientes con estadio clínico I en los que se haya realizado cirugía, recibirán QT-RT adyuvante si existe afectación ganglionar mediastínica. En este grupo de pacientes y tras la finalización del tratamiento adyuvante, se efectuará irradiación craneal profiláctica (PCI).

Enfermedad limitada

El tratamiento estándar es *RT temprana y concomitante a QT*.

1. Inicio de la RT con el ciclo 1 o 2 de QT (categoría 1) con un fraccionamiento de 1,5 Gy/ 2 veces al día hasta 45 Gy⁽¹⁷⁾ o de 1,8-2 Gy/ día hasta 60-70 Gy.

2. QT-RT concomitante es de elección frente al tratamiento secuencial en pacientes con un buen estado general o *performance status* (ECOG 0-2). Categoría 1.
3. Pacientes con mal estado general (ECOG 3-4) recibirán tratamiento individualizado que incluirá tratamiento de soporte, QT ± RT secuencial.
4. RT conformada 3D o RT de intensidad modulada serán las técnicas de elección (categoría 1).

Puede estar indicada la QT-RT en pacientes que presenten derrame pleural negativo (o no determinado) para malignidad pero no para aquellos con derrame pericárdico.

Enfermedad extendida

Tratamiento con QT exclusiva. Pacientes seleccionados con enfermedad diseminada no voluminosa con respuesta completa o casi completa a la QT, deberán considerarse candidatos a RT torácica secuencial. Para pacientes con enfermedad diseminada y sintomática, la RT ofrece una excelente paliación.

Irradiación craneal profiláctica (PCI)⁽¹⁸⁾

Se recomienda tanto a pacientes con enfermedad limitada como extendida que alcanzan una respuesta completa o parcial (categoría 1). No se recomienda en pacientes con un bajo PS (3-4) o con alteraciones mentales y no debe administrarse con QT concomitante al aumentar el riesgo de neurotoxicidad.

Braquiterapia

El término braquiterapia procede del griego (*braqui*: corto) y se refiere a la pequeña distancia entre la fuente radiactiva y el volumen tumoral a irradiar.

La braquiterapia endobronquial HDR o de alta tasa de dosis es una modalidad avalada en el tratamiento paliativo y, en casos muy seleccionados, curativo de la obstrucción de la vía aérea producida por tumores malignos, ya sean primitivos o metastásicos⁽¹⁹⁻²¹⁾. Una de sus mayores ventajas es la reducción del tiempo de tratamiento, lo que permite la realización del

procedimiento con mínima estancia hospitalaria, en régimen de hospital de día, reduciendo costes, disminuyendo el riesgo de movilización del catéter, y con mínima exposición radiactiva^(19,20).

Se aplica esta técnica con intención paliativa o curativa⁽²²⁾. Paliativa ante sintomatología debida a tumoración endobronquial maligna no susceptible de tratamiento curativo. En pacientes con lesión residual maligna en el borde de resección bronquial tras la cirugía o en caso de tumor maligno de localización endobronquial no susceptible de tratamiento quirúrgico, la intención será curativa.

Igualmente se siguen como criterios de exclusión^(23,24), la imposibilidad de colocar adecuadamente el catéter vía endoscópica, una supervivencia esperada inferior a dos meses, un índice de Karnofsky inferior al 60% o la falta de consentimiento informado por parte del paciente.

La técnica consiste en colocar mediante visión directa de un broncoscopio flexible en la zona de la lesión endobronquial, un catéter de polietileno de 2 mm de sección y 995 mm de longitud, asegurándose de que este pase, si es posible, la totalidad de la zona enferma⁽²⁵⁾. Una vez colocado el catéter que contiene una guía metálica y bajo visión radioscópica, se retira el catéter por el canal de trabajo del broncoscopio para garantizar que este no se desplace de su emplazamiento adecuado. Se retira la guía metálica y se coloca en el interior del catéter una sonda de simulación, que lleva marcas cada centímetro desde la punta de éste, que coinciden con el extremo distal del catéter y que servirán de referencia para la planificación del tratamiento. Se realizan radiografías en proyecciones antero-posterior y lateral derecha para planificación 2D (o una TC de simulación para planificación 3D). Sobre estas radiografías y con las referencias de las marcas de la sonda de simulación en relación al árbol bronquial, se determinan los segmentos a tratar.

No existe acuerdo en la dosis total a aplicar, ni en el fraccionamiento, aunque se acepta una dosis en torno a los 20 Gy en tres a cuatro fracciones con carácter semanal; de esta forma

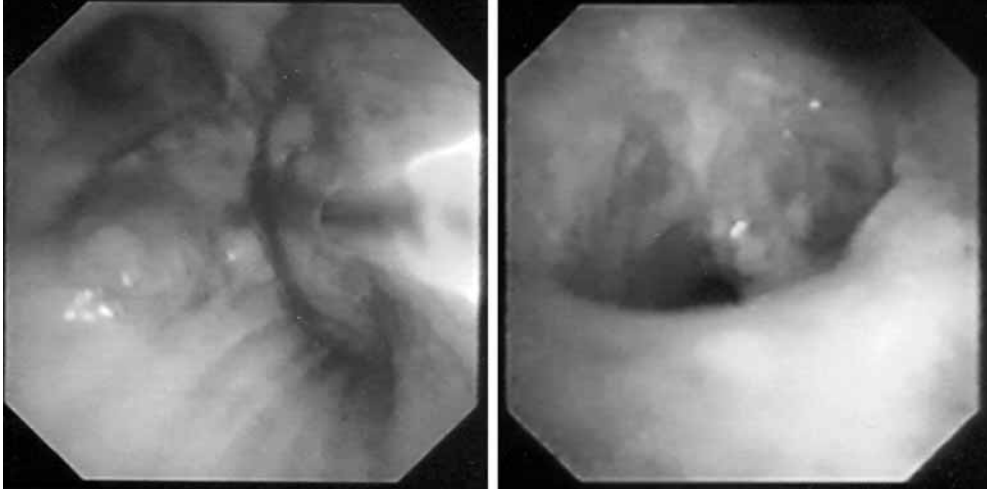


FIGURA 7. Carcinoma epidermoide en BPD tratado con braquiterapia HDR (ver en color en págs. finales).

se obtienen mejores respuestas y hay menos complicaciones.

La respuesta al tratamiento se valora al mes aproximadamente de realizar la última aplicación, mediante una broncoscopia, de esa forma se define:

Respuesta completa: no existe patología macroscópica sugerente de enfermedad tumoral en la zona bronquial tratada y en la biopsia no se ven células tumorales.

Respuesta parcial: persistencia de enfermedad macroscópica, aunque con mejoría de las lesiones o, si estas han desaparecido, hubiera lesión maligna en la biopsia.

No respuesta: escasa o nula progresión de las lesiones endoscópicas con biopsia positiva.

El tratamiento endobronquial con braquiterapia HDR consigue en torno al 60% de respuestas completas, siendo el porcentaje de respuestas parciales del 35% y solo un 5% de los pacientes tratados no responden.

En cuanto a la respuesta clínica⁽²²⁾, se valoran los síntomas debidos a la obstrucción de la vía aérea producidos por la enfermedad neoplásica, tos, disnea y estridor, mejorando de forma completa, es decir, desapareciendo o volviendo a ser como antes de la enfermedad neoplásica en más del 80% de los enfermos.

Por síntomas, consigue controlar la hemoptisis en más el 95% de los pacientes, si bien hay que tener en cuenta que nunca debe utilizarse como una técnica que pretenda conseguir un control rápido de este síntoma. Se consigue control de la tos en un 75% de los pacientes, en prácticamente el 70% se mejora la disnea y, según las series publicadas hasta en el 100% de los enfermos desaparece el estridor⁽²⁶⁾.

Las complicaciones de hemoptisis letal y de fístulas están por debajo del 2%⁽²²⁾ y este tratamiento puede ser aplicado a través de prótesis endobronquiales.

En resumen, la braquiterapia endobronquial HDR es un método terapéutico avalado y constatado, tanto en el tratamiento de la obstrucción de la vía aérea por procesos malignos avanzados, primitivos o metastáticos, como en el tratamiento de los procesos incipientes con intención curativa⁽²⁰⁾ (Fig. 7).

AVANCES TECNOLÓGICOS EN CÁNCER DE PULMÓN

La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) define la SBRT como “un tratamiento que aúna un alto grado de precisión y reproducibilidad con muy altas dosis de radiaciones ionizantes, extremadamente

precisas y generadas externamente, maximizando el efecto antitumoral, mientras se minimizan los daños radioinducidos en los tejidos sanos adyacentes". Alternativa a la cirugía, si no existe afectación ganglionar mediastínica, se utiliza tanto en tumores primarios como en metástasis pulmonares⁽²⁷⁾.

Esta técnica reduce errores interfracción debidos al posicionamiento y errores intrafracción ocasionados por los movimientos respiratorios. Utiliza un sistema de coordenadas tridimensional que permite localizar con exactitud el tumor, bien con fiduciales externas o un marco de estereotaxia que inmoviliza al paciente o bien con sistemas de IGRT. La exactitud al localizar el tumor disminuye el margen al CTV y, con ello, la irradiación de tejidos sanos. Para compensar el movimiento respiratorio, existen distintas posibilidades: compresión abdominal para limitar el movimiento diafragmático, sistemas de *gating* que activan la radiación en una parte del ciclo respiratorio o sistemas de *tracking* o de seguimiento del tumor con el haz de radiación.

Sin datos concluyentes respecto al número de fracciones, dosis por fracción y dosis total, habitualmente se prescriben tratamientos hipofraccionados, no diarios, lo que varía las características de la respuesta biológica, especialmente en el tejido más próximo al tumor. La dosis es variable, desde 36 Gy en 3 fracciones en lesiones metastásicas, hasta 60-66 Gy en 3 fracciones de 20 Gy o 5 de 12 Gy en estadio I.

Numerosos estudios han documentado la eficacia y seguridad de la estereotaxia en CPNCP precoz y en metástasis pulmonares⁽²⁸⁾. Aunque los seguimientos son cortos, la tasa de control local es elevada sin incrementar la tasa de complicaciones pulmonares. En general, la incidencia de toxicidad pulmonar $G \geq 3$ es menor del 5% en todas las series.

Mención especial requieren la tomoterapia helicoidal y la *cyberknife*. La primera integra la radioterapia de intensidad modulada con un sistema de radioterapia guiado por TC⁽²⁹⁾. Consta de un acelerador lineal y una TC ensamblados en el mismo caballete de rotación.

El haz rotatorio generado emite radiación de forma continua mientras la mesa de tratamiento desplaza longitudinalmente al paciente a través del haz de irradiación. Previo a cada sesión y tras el posicionamiento e inmovilización del paciente, se realiza la tomoimagen (imagen TC con megavoltaje), que se fusiona en tiempo real con la TC de planificación, lo que permite observar la regresión tumoral durante la radioterapia y realizar una terapia adaptada.

Cyberknife es un nuevo sistema de radiocirugía sin marco estereotáxico que incorpora los avances en tecnología robótica y en procesamiento de imágenes computarizada para realizar radiocirugía guiada por la imagen. Incorpora un acelerador lineal ligero montado en un brazo robótico para administrar el tratamiento, 2 tubos de radiodiagnóstico instalados en el techo de la sala y acoplados a detectores de imágenes digitales colocados ortogonalmente respecto al paciente que guían el tratamiento en tiempo real, y una mesa de tratamiento que se mueve en torno a 5 ejes para ajustar la posición. Para la localización de la lesión utiliza como sistemas de referencia estructuras óseas o marcadores radiopacos implantados cerca de la lesión⁽³⁰⁾. Dispone, además, de un sistema de seguimiento dinámico para aumentar la precisión del tratamiento durante la respiración. La tasa de control local con esta técnica varía entre el 85 y 95,5% y la supervivencia a los 11 meses es del 82%⁽³¹⁾.

Agradecimientos

Agradecemos a Juan Ramón Gómez Ferrienza, Técnico Superior en Radioterapia y a la Dra. Caballero, su ayuda para la obtención de las imágenes que ilustran este capítulo. Al resto de oncólogas radioterápicas del Hospital Universitario de Fuenlabrada y a la Dra. Carmen Vallejo, sus sabias y pertinentes aportaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pedraza Muriel V. Radiobiología General. En: Calvo FA. Oncología radioterápica, principios,

- métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p. 29-41
2. Pedraza V, Clavo B, Romero J, Lara PC. Respuesta tumoral a la radiación. En: Calvo FA. *Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p. 55-60.
 3. Pedraza V, Clavo B, Romero J, Lara PC. Efectos en tejidos normales. En: Calvo FA, ed. *Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p. 42-8.
 4. Real Decreto 1566/1998, de 17 de julio por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia. BOE nº 206, 1998. p. 29383-7.
 5. Casas F, Jorcano S, Fernández Ibiza J, Planas I, Marruecos J, Sánchez M, et al. Cáncer de pulmón. En: Samper Ots PM, ed. *Volúmenes Blanco en radioterapia Conformada 3D. AERO/SEOR 2006*. p. 179-204.
 6. Caballero B, Castaño H, Asensio C, Llorente E. Revisión de las indicaciones de la PET/TC en el cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas. En: *Guía PET/TC Protocolo de prescripción MUFACE 2011*. NIPO 853-11-025-7.
 7. ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999.
 8. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non small-cell-lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol and Phys*. 2005; 61: 318-28.
 9. Emami B, Lyman J, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21: 109-22.
 10. Graham MV, Purdy JA, Emami B. Clinical Dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol and Phys*. 1999; 45: 323-9.
 11. National Comprehensive Cancer Network. Non Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2012. (NCCN Guidelines™) Disponible en <http://nccn.org>
 12. Douillard JY, Rosell R, de Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II or IIIA non small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol and Phys*. 2008; 72: 695-701.
 13. Vallejo Ocaña C, Garrido López P, Muguuruza Trueba I. Multidisciplinary approach in stage III non-small-cell lung cancer: standard of care and open questions. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13: 629-35.
 14. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. Concomitant radio-chemotherapy base don platin compounds in patients with locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17:473-83.
 15. Gewanter RM, Rosenzweig KE, Chang JY et al. ACR Appropriateness Criteria: non surgical treatment for non small cell lung cancer: good performance status/ definitive intent. *Curr Prob Cancer*. 2010; 34: 228-49.
 16. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96: 33-43.
 17. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Long term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy or twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol and Phys*. 2004; 59: 943-51.
 18. Auperin A, Arriagada R, Pignon JL. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic cranial irradiation overview collaborative group. *N Engl Med*. 1999; 341: 476-84.
 19. Villanueva AG, Lo TCM, Beamis JF. Endobronchial Brachytherapy. *Cli Chest Med*. 1995; 16: 445-54.
 20. Nag S, Abitbol A, Anderson L, Blasko JC, Flores A, Harrison LB, e al. Consensus guidelines for high dose rate brachytherapy in cervical, endometrial and endobronchial tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1993; 27: 1241-4.
 21. Hilaris BS, Porrazzo MS, Moorthy CR. Endobronchial radiation therapy. En: Wang KP, Metha AC, eds. *Flexible bronchoscopy*. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1995. p. 275-87.
 22. Escobar-Sacristán JA, Granda-Orive JI, Gutiérrez Jiménez T, Delgado JM, Rodero Baños A, Sáez Valls. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumours. *Eur Respir J*. 2004; 24: 348-52.

23. Freitag L, Ernst A, Thomas M, Prenzel R, Wahlers B, Macha HN. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax*. 2004; 59 (9): 790-3.
24. Lorchel F, Spaeth D, Scheid P, Aletti P, Thariat J, Peiffert D. High dose rate brachytherapy: a potentially curative treatment for small invasive T1N0 endobronchial carcinoma and carcinoma in situ. *Rev Mal Respir*. 2003; 20 (4): 515-20.
25. Samper PM, Caeiro M, Escobar J. Braquiterapia endobronquial. En *Guía de braquiterapia*. Ed. Medical Practice Group/SEOR; 2008. p. 441-8.
26. Allison R, Sibata C, Sarma K, Childs CJ, Downie GH. High-dose-rate brachytherapy in combination with stenting offers a rapid and statistically significant improvement in quality of life for patients with endobronchial recurrence. *Cancer J*. 2004; 10 (6): 368-73.
27. Sánchez Iglesias AL, Bouché A, Ferrer C. Radioterapia estereotáctica en cáncer de pulmón. En: *Cáncer de Pulmón. Grupo Oncológico para el estudio del cáncer de pulmón GOECP/SEOR*. EdikaMed; 2008. p. 125-30.
28. Dahele M, Senan S. The role of stereotactic ablative radiotherapy for early stage and oligometastatic non-small-cell lung cancer: evidence for changing paradigms. *Cancer Res Treat*. 2011; 43: 75-82.
29. Morera López R. Tomoterapia en cáncer de pulmón. En: *Cáncer de pulmón. Grupo Oncológico para el estudio del cáncer de pulmón GOECP/SEOR*. EdikaMed; 2008. p. 131-8.
30. Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, Martin DP, Rice TW, et al. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75 (4): 1097-101.
31. Gibbs IC, Loo BW Jr. Cyberknife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. *Technol Cancer Res Treat*. 2010; 9 (6): 589-96.