



TESIS DOCTORAL

**VALOR PRONÓSTICO DE PARÁMETROS CUANTITATIVOS
DE LA PET/TC CON [¹⁸F]FDG EN PACIENTES CON CARCINOMA NO
MICROCÍTICO DE PULMÓN TRATADOS CON RADIOTERAPIA
ESTEREOTÁCTICA CORPORAL**

AUTOR: JOAQUÍN JOSÉ CABRERA RODRÍGUEZ

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA. R009

Conformidad de la directora y el codirector.

Fdo.: Dra. D^a. M.^a Francisca Ropero Carmona Fdo.: Dr. D. José Rafael Infante de la Torre.

Esta tesis cuenta con la autorización de la directora y el codirector de la misma y de la Comisión Académica del Programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

AÑO DE LECTURA: 2023

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral no habría sido posible sin el estímulo, el interés y la colaboración del Dr. Juan Ignacio Rayo Madrid y del Dr. José Rafael Infante de la Torre (codirector de tesis) del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Badajoz. Suya fue la idea inicial de estudiar la relación pronóstica entre el metabolismo tumoral, medido mediante la PET/CT con [¹⁸F]FDG, y el tratamiento con radioterapia estereotáctica en cáncer de pulmón. El desarrollo en profundidad de esta hipótesis de trabajo culminó con la investigación clínica base del presente trabajo.

El Dr. Andrés Martínez Esteve, médico nuclear del hospital, ha prestado igualmente una inestimable ayuda en el desarrollo de esta tesis. Sus estudios en el campo del cáncer de esófago y la tesis posterior, orientaron en gran medida la metodología a seguir.

La Dra. María Francisca Ropero Carmona, compañera del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Badajoz, aceptó ser directora de la presente tesis en una etapa especialmente sobrecargada a nivel profesional, por lo que tengo que expresar un especial agradecimiento por su labor.

Igualmente agradezco su apoyo a los tutores de la Universidad de Extremadura Dr. Juan Diego Pedrera Zamorano y Dr. José María Morán García, que permitieron completar con éxito la tesis y los estudios de doctorado.

Sin duda, la presencia de residentes en nuestro servicio contribuyó de manera significativa a mantener viva la necesidad de actualizar en el conocimiento, participar en la investigación y en la transmisión de la experiencia adquirida. Formar nuevos médicos es un antídoto contra la apatía y la desidia. Esta tesis debe su existencia en cierto modo a este acicate diario.

En mi caso particular hay una persona cuya influencia fue decisiva para que finalmente me lanzara a completar una tarea que conlleva una dedicación tan exigente: mi esposa Cristina. Más allá del evidente apoyo personal, el hecho de que ella misma se animara a escribir su propia tesis en su campo profesional (la química orgánica) me alentó a imitarla. Además, me dirigió con paciencia y eficacia en los entresijos burocráticos del doctorado (tarea nunca bien ponderada).

Los enfermos son los receptores finales de nuestra labor, espero que los resultados del presente trabajo contribuyan a continuar el avance en la mejora del tratamiento oncológico.

A Cristina.

ÍNDICE

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS..... XVII

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS..... XXIII

1.INTRODUCCIÓN.....3

1.1.Epidemiología y definición del problema. 3

1.2.Historia natural y factores de riesgo. 6

 1.2.1.Tipos histológicos. 6

 1.2.2.Vías de diseminación..... 6

 1.2.3.Factores de riesgo. 8

1.3.Diagnóstico y estadificación tumoral. 9

 1.3.1.Clínica..... 9

 1.3.2.Estadificación TNM..... 9

 1.3.3.Factores pronósticos. 14

 1.3.4.Estudio de extensión. 17

 1.3.5.Tomografía por emisión de positrones (PET/TC). 18

1.4.Tratamiento del CPNM. Visión general. 39

 1.4.1.SBRT en el tratamiento del CPNM. Definición, bases, indicaciones y resultados..... 42

2.HIPÓTESIS..... 59

3.OBJETIVOS..... 63

3.1.Objetivo general..... 63

3.2.Objetivos específicos 63

4.MATERIAL Y MÉTODOS. 67

4.1.Diseño del estudio..... 67

 4.1.1.Tipo de estudio..... 67

4.2.Ámbito.....	67
4.2.1.Temporal.....	67
4.2.2.Poblacional y geográfico.....	67
4.3.Población a estudio.....	67
4.3.1.Criterios de inclusión.....	67
4.3.2.Criterios de exclusión.....	68
4.4.Técnicas realizadas.....	68
4.4.1.Fibrobroncoscopia y EBUS.....	68
4.4.2.PAAF guiada por TC.....	68
4.4.3.PET/TC con [¹⁸ F]FDG.....	69
4.4.4.TC con contraste intravenoso.....	70
4.5.Tratamiento.....	70
4.6.Valoración de la respuesta al tratamiento.....	73
4.7.VARIABLES A ESTUDIO.....	73
4.7.1.Datos demográficos.....	75
4.7.2.Parámetros tumorales.....	75
4.7.3.Parámetros de tratamiento.....	76
4.7.4.VARIABLES DEL RESULTADO.....	76
4.7.5.Datos temporales.....	76
4.7.6.Datos de supervivencia.....	77
4.7.7.Parámetros cuantitativos de la PET.....	77
4.8.Análisis estadístico.....	78
4.9.Revisión sistemática.....	79
4.10.Aspectos éticos y confidencialidad de datos.....	81
5.RESULTADOS.....	85

5.1.Población a estudio.	85
5.2.Estadística descriptiva.	86
5.2.1.Variables demográficas.	87
5.2.2.Variables Clínicas.	88
5.2.3.Parámetros tumorales.....	90
5.2.4.Parámetros de tratamiento.	92
5.3.Parámetros cuantitativos de la PET/TC.	94
5.4.Resultados del tratamiento.	95
5.4.1.Resultado general.....	95
5.4.2.Estudio de la recurrencias.....	96
5.5.Estudio de la supervivencia.	98
5.5.1.Supervivencia global.	98
5.5.2.Supervivencia cáncer específica.	99
5.5.3.Supervivencia libre de progresión.	99
5.5.4.Supervivencia libre de progresión local.	100
5.5.5.Supervivencia libre de progresión regional.....	101
5.5.6.Supervivencia libre de progresión a distancia.....	101
5.5.7.Análisis Univariante.	102
5.5.8.AUV de la supervivencia.....	104
5.5.9.AUV según diagnóstico clínico o patológico.....	109
5.6.AUV de supervivencia por parámetros PET/TC.....	113
5.6.1.Supervivencia Cáncer Específica.....	113
5.6.2.Supervivencia Libre de Progresión.....	114
5.6.3.Supervivencia Libre de Progresión Local.	114
5.6.4.Supervivencia Libre de Progresión Regional.....	115

5.6.5.Supervivencia Libre de Progresión a Distancia.	115
5.7.Resumen del AUV.	116
5.8.AMV con regresión de Cox.	119
5.8.1.Supervivencia Cáncer Específica.....	119
5.8.2.Supervivencia Libre de Progresión.....	119
5.8.3.Supervivencia Libre de Progresión Local.	120
5.8.4.Supervivencia Libre de Progresión Regional.....	120
5.8.5.Supervivencia Libre de Progresión a Distancia.	121
5.9.Cálculo de curvas ROC.	121
5.9.1.Supervivencia Cáncer Específica.....	121
5.9.2.Supervivencia Libre de Progresión.....	123
5.9.3.Supervivencia Libre de Progresión Regional.....	124
5.9.4.Supervivencia Libre de Progresión a Distancia.	125
5.10.Conclusión del análisis multivariante.....	128
6.DISCUSIÓN.....	133
6.1.Población estudiada.	135
6.1.1. Variables demográficas y clínicas.	135
6.1.2. Variables tumorales.	138
6.1.3. Parámetros de tratamiento.	139
6.2.Resultados del tratamiento.	140
6.3.Discusión de los resultados del tratamiento.	141
6.4.Valor pronóstico de los parámetros metabólicos. Curvas ROC.	155
6.4.1. Parámetros asociados a SCE.	155
6.4.2. Parámetros asociados a SLP.....	156
6.4.3. Parámetros asociados a SLPL.....	156

6.4.4. Parámetros asociados a SLPR.	157
6.4.5. Parámetros asociados a SLPD.	157
6.5. Discusión de nuestros resultados con la literatura.	157
6.6. Limitaciones del estudio.	167
7. CONCLUSIONES.	173
8. BIBLIOGRAFÍA.	177

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

[¹⁸F]FDG	18 Fluorodeoxiglucosa
3D	Tridimensional
4D	Cuatro dimensiones
ADCA	Adenocarcinoma
AAPM	American Association on Physicists in Medicine
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMV	Análisis multivariante
ASCO	American Society for Clinical Oncology
ATB	Árbol tráqueo-bronquial
AUC	Área bajo la curva
AUV	Análisis univariante
B	Biopsiado
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BED	Biological Effective Dose
C	Central
CAG	Coronario-angiografía
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
C-ion	Ion carbono
cm	Centímetro
CP	Cáncer de pulmón
CPNM	Cáncer de pulmón no microcítico
CTV	Clinical Target Volume
D	Dosis
DICOM	Digital Imaging and Communication on Medicine
DLCO	Difusión de Monóxido de Carbono
DMT	Dosis máxima tolerable
EA	Efectos adversos
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EBUS	Endoscopia bronquial con ultrasonidos
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EE.UU.	Estados Unidos de América
EF	Estado funcional
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESCM	Escamoso
FEV	Volumen espiratorio forzado
FOV	Field of View
g	Gramo
GARD	Genome-based model for Adjusting Radiotherapy Dose
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GTV	Gross Target Volume
GLUT	Transportador de glucosa
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio

HUB	Hospital Universitario de Badajoz
IASLC	International Association for Study of Lung Cancer
IC	Intervalo de confianza
ICC	Índice de comorbilidad de Charlson
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Imaged Guided Radiation Therapy
IK	Índice de Karnofsky
Ip	Inoperable
ITV	Internal Target Volume
keV	Kiloelectrón voltio
kg	Kilogramo
l	Litro
LQ	Lineal Quadratic
LR	Likelihood-Ratio
mA	Miliamperio
MBq	Megabequerelio
ml	Mililitro
mm	Milimetro
mMol	Milimolar
MTV	Metabolic Tumor Volume
nB	No biopsiado
NOS	Not Otherwise Specified
OAR	Organ At Risk
OMS	Organización Mundial de la Salud
Op	Operable
OVE	Opacidad en vidrio esmerilado
P	Periférico
PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina
PACS	Picture Archiving Communication System
PD-L1	Programed Death Ligand-1
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET/TC	Tomografía por emisión de positrones / tomografía computerizada
PSP	Posible Segundo Primario
PTV	Planning Target Volume
PVP	PET/CT based Volumetric Prognostic Index
QT	Quimioterapia
RBE	Relative Biological Efficacy
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROC	Receiver Operator Characteristic Curve
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RT	Radioterapia
RTA	Radioterapia adaptada
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTQT	Radioquimioterapia

SBRT	Radioterapia corporal estereotáctica
SCE	Supervivencia cáncer específica
SEFM	Sociedad Española de Física Médica
SES	Servicio Extremeño de Salud
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLPD	Supervivencia libre de progresión a distancia
SLPL	Supervivencia libre de progresión local
SLPR	Supervivencia libre de progresión regional
SNC	Sistema nervioso central
SUL	Valor de captación estándar normalizado por la masa magra corporal
SUV^{máx}	Valor máximo del SUV
SUV^{med}	Valor medio del SUV
SUR	Tasa de captación entre una lesión diana y el pool vascular
SUV	Valor de captación estándar
T	Tiempo
TC	Tomografía computarizada
Tk	Kick-off Time
TKI	Tirosine Kinase Inhibitor
TLG	Total Lesion Glycolysis
TLR	Tasa de captación entre una lesión diana y el hígado
TNM	Tumor Nodes Metastases
Tp	Proliferation Time
TTR	Thoracic Tumors Registry
UICC	Union for International Cancer Control
VA	Veterans Administration
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
VOI	Volume of Interest
VPN	Valor predictivo negativo

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Categorías, subcategorías y descriptores de la Octava Edición de la Clasificación TNM del CP.	10
Tabla 2. Límites de las estaciones ganglionares del mapa de los ganglios linfáticos según IASLC.	11
Tabla 3. Agrupación por estadios en la 8ª edición de la clasificación TNM para el CP.	13
Tabla 4. EF según escala ECOG.	15
Tabla 5. Estudio de diagnóstico y extensión en el CP.	18
Tabla 6. Patrones radiológicos post-SBRT.....	34
Tabla 7. Resumen de los criterios PERCIST, RECIST 1.1 y de la OMS.....	35
Tabla 8. Esquemas de tratamiento con SBRT recomendados para el CPNM T1 y T2.	48
Tabla 9. Variables consideradas en el estudio.....	74
Tabla 10. Comparación de la edad media entre hombres y mujeres.....	88
Tabla 11. Distribución por estadio GOLD de la gravedad de la EPOC (n= 57).	90
Tabla 12. Distribución por estadio T (8ª ed.) de los tumores tratados (n=71).	91
Tabla 13. Distribución del estadio global TNM (8ª ed.) (n = 71).	91
Tabla 14. Localización tumoral respecto al ATB según la RTOG (n=71).	91
Tabla 15. Tumores con diagnóstico histológico (n = 71).	92
Tabla 16. Distribución del diagnóstico histológico en la serie (n = 40).	92
Tabla 17. Distribución de los esquemas de fraccionamiento empleados (n = 71).	93
Tabla 18. Parámetros metabólicos PET/TC pretratamiento (n = 71).	94
Tabla 19. Valoración de la normalidad para los parámetros metabólicos.	94
Tabla 20. Valoración de normalidad para los parámetros metabólicos.	95
Tabla 21. SG actuarial para cualquier tipo de muerte.....	98
Tabla 22. Estimación de la función de SCE actuarial.....	99

Tabla 23. Estimación de la función SLP actuarial.	99
Tabla 24. Estimación de la función SLPL actuarial.....	100
Tabla 25. Supervivencia actuarial SLPR.	101
Tabla 26. Supervivencia actuarial SLPD.....	101
Tabla 27. AUV de la relación entre la edad y la supervivencia.	102
Tabla 28. AUV de la comorbilidad.....	103
Tabla 29. AUV de la asociación del tamaño tumoral con los eventos de estudio.	103
Tabla 30. AUV de la influencia de la dosis administrada sobre los eventos en estudio.	104
Tabla 31. AUV entre sexo y los eventos de interés.	104
Tabla 32. Análisis de la supervivencia en función de la presencia o ausencia de biopsia diagnóstica.....	105
Tabla 33. Supervivencias estratificadas por tipo histológico.	107
Tabla 34. Supervivencias estratificadas por la localización tumoral (central vs periférica).....	109
Tabla 35. Análisis de la media de las variables cuantitativas estratificadas por biopsia.	109
Tabla 36. Prueba de chi-cuadrado de la distribución de la localización tumoral respecto a la presencia de biopsia.	110
Tabla 37. Prueba de chi-cuadrado de la distribución del estadio tumoral respecto al diagnóstico con biopsia.....	111
Tabla 38. Prueba de chi-cuadrado de la variable sexo respecto a la presencia de biopsia.	111
Tabla 39. Prueba de chi-cuadrado de la variable EF respecto a la presencia de biopsia.	111
Tabla 40. Prueba de chi-cuadrado para la comparación de la variable estadio GOLD y presencia de biopsia.	111
Tabla 41. Prueba U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros metabólicos según biopsia.....	112
Tabla 42. Regresión lineal para la comparación de la SCE con los parámetros metabólicos.....	113

Tabla 43. Regresión lineal para la comparación de la SLP con los parámetros metabólicos.....	114
Tabla 44. Regresión lineal para la comparación de la SLPL con los parámetros metabólicos.....	114
Tabla 45. Regresión lineal para la comparación de la SLPR con los parámetros metabólicos.....	115
Tabla 46. Regresión lineal para la comparación de la SLPD con los parámetros metabólicos.....	115
Tabla 47. Variables continuas asociadas a SCE.....	117
Tabla 48. Variables continuas asociadas a SLP.....	117
Tabla 49. Variables continuas asociadas a SLPL.....	117
Tabla 50. Variables continuas asociadas a SLPR.....	117
Tabla 51. Variables continuas asociadas a SLPD.....	118
Tabla 52. Variables categóricas significativas en el AUV.....	118
Tabla 53. AMV mediante regresión de Cox para la SCE.....	119
Tabla 54. AMV mediante regresión de Cox para la SLP.....	119
Tabla 55. AMV mediante regresión de Cox para la SLPL.....	120
Tabla 56. AMV mediante regresión de Cox para la SLPR.....	121
Tabla 57. AMV mediante regresión de Cox para la SLPD.....	121
Tabla 58. Parámetros de AUC, punto de corte estimado y supervivencia actuarial para las variables tamaño tumoral, MTV 30, SUVmáx., MTV 2 y MTV 2,5.....	121
Tabla 59. Parámetros de AUC para la variable MTV 2,5 respecto al SLP.....	123
Tabla 60. Valores del AUC y de supervivencia para un punto de corte de 22 mm en el tamaño tumoral.....	124
Tabla 61. Parámetros de la curva ROC para el tamaño tumoral, MTV 3 y 50 respecto a la SLPD.....	125
Tabla 62. Resumen de la relación entre variables pronósticas y objetivos de estudio.....	128
Tabla 63. Correlación de Spearman para TLG.....	129
Tabla 64. Datos demográficos y clínicos de series retrospectivas.....	135

Tabla 65. Características tumorales de las series poblacionales.	138
Tabla 66. Resultados del tratamiento. Análisis de la supervivencia en estudios retrospectivos y ensayos clínicos.	142
Tabla 67. Factores pronósticos clínicos y tumorales asociados a la supervivencia tras SBRT por CPNM estadio I.	151
Tabla 68. Resumen de la literatura sobre el valor pronóstico los parámetros metabólicos de la PET/TC con [¹⁸ F]FDG pretratamiento con SBRT.	158

FIGURAS

Figura 1. Incidencia y mortalidad mundial de los cánceres más frecuentes. 3

Figura 2. Tasa de mortalidad por CP en España estandarizada por edad..... 4

Figura 3. Probabilidad de supervivencia estimada a 5 años para el CPNM en función de la extensión tumoral al diagnóstico. 5

Figura 4. Mapa de los ganglios linfáticos mediastínicos de la IASLC, incluyendo el agrupamiento por regiones. 13

Figura 5. SG por estadio clínico para el CPNM TNM 8ª ed.. 14

Figura 6. Representación de la reacción de aniquilación. 19

Figura 7. Estructura química de la molécula 2-desoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucosa. 19

Figura 8. Atrapamiento metabólico de la [¹⁸F]FDG.. 20

Figura 9. PET/CT con [¹⁸F]FDG diagnóstico de un CPNM.. 21

Figura 10. Estudio PET/CT con [¹⁸F]FDG mostrando la hipercaptación fisiológica del tejido cardiaco y en la vejiga..... 25

Figura 11. Imagen de control tomada durante la RT de un CPNM avanzado. 31

Figura 12. RTA en el paciente de la figura anterior. 31

Figura 13. Estudio PET/CT con [¹⁸F]FDG postSBRT. 33

Figura 14. Algoritmo de tratamiento del CPNM. 39

Figura 15. Representación tridimensional de una dosimetría para SBRT sobre un CPNM T2 N0 M0..... 43

Figura 16. Curva dosis respuesta para el CPNM. 46

Figura 17. Curva dosis respuesta para control local con SBRT..... 49

Figura 18. Representación de la zona central respecto al ATB. 51

Figura 19. PET/CT del Hospital Universitario de Badajoz..... 69

Figura 20. Paciente posicionado en el acelerador lineal para recibir SBRT pulmonar. 71

Figura 21. CBCT (en verde) de un tratamiento con SBRT pulmonar. Se muestra la fusión con el TC de referencia (rojo)..... 73

Figura 22. Esquema resumen de la población total cribada (n=85) tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.....	86
Figura 23. Histograma de la distribución por edades del conjunto de la población.	87
Figura 24. Distribución por sexo de la población a estudio (n=65).....	88
Figura 25. Distribución del EF en porcentajes.....	88
Figura 26. Histograma del índice de comorbilidad de Charlson.	89
Figura 27. Histograma del FEV 1 (ml), n = 54.	89
Figura 28. Histograma FEV 1 (%), n = 57.	90
Figura 29. Histograma de la distribución del tamaño tumoral (n = 71).	91
Figura 30. Distribución de la dosis administrada (n = 71).....	92
Figura 31. Distribución de dosis BED10 (n = 71).	93
Figura 32. Diagrama de sectores mostrando la proporción de pacientes vivos y fallecidos.....	95
Figura 33. Distribución de pacientes supervivientes y pacientes fallecidos según las diferentes causas de muerte.	96
Figura 34. Proporción de aparición de recidivas en cualquier localización.....	96
Figura 35. Proporción de recidivas locales entre 71 tumores tratados.	97
Figura 36. Distribución de todos los tipos de eventos registrados entre los 71 tumores tratados.....	97
Figura 37. Función de SG.....	98
Figura 38. Función SCE actuarial para la supervivencia por CP.....	99
Figura 39. Función de SLP actuarial.	100
Figura 40. Función de supervivencia actuarial para SLPL.	100
Figura 41. Función de SLPR actuarial.....	101
Figura 42. Función actuarial para la SLPD.	102
Figura 43. Diagrama de cajas para la SCE según el tamaño tumoral.....	103
Figura 44. Función de SCE estratificada por biopsia.	105

Figura 45. Función de SLP estratificada por biopsia.....	106
Figura 46. Función de SLPL estratificada por biopsia.	106
Figura 47. Función de SLPR estratificada por biopsia.	107
Figura 48. Función de supervivencia actuarial para SLP según histología tumoral. ...	108
Figura 49. Función de supervivencia actuarial para SLPR por tipo histológico.....	108
Figura 50. Diagrama de cajas de la media de los diámetros tumorales estratificados por la presencia o ausencia de biopsia.....	110
Figura 51. Función de supervivencia por regresión de Cox para SLPL según la presencia o no de biopsia diagnóstica.	120
Figura 52. Curva ROC de la SCE para MTV 30.	122
Figura 53. Función de supervivencia actuarial para la SCE respecto de la variable MTV 30.....	122
Figura 54. Curva ROC SLP para MTV 2,5.	123
Figura 55. Función de supervivencia para SLP para el punto de corte (10 cm^3) para la variable MTV 2,5.	123
Figura 56. Curva ROC para la variable tamaño tumoral.	124
Figura 57. Gráfica de la función de LSPR actuarial para el punto de corte de la variable tamaño tumoral (22 mm).....	125
Figura 58. Curvas ROC para las variables tamaño tumoral, MTV 3 y 50.	126
Figura 59. Función de SLPD según punto de corte por tamaño tumoral.	126
Figura 60. Función de SLPD según el punto de corte para MTV 3.....	127
Figura 61. Función de SLPD según punto de corte de la variable MTV 50.	127

INTRODUCCIÓN

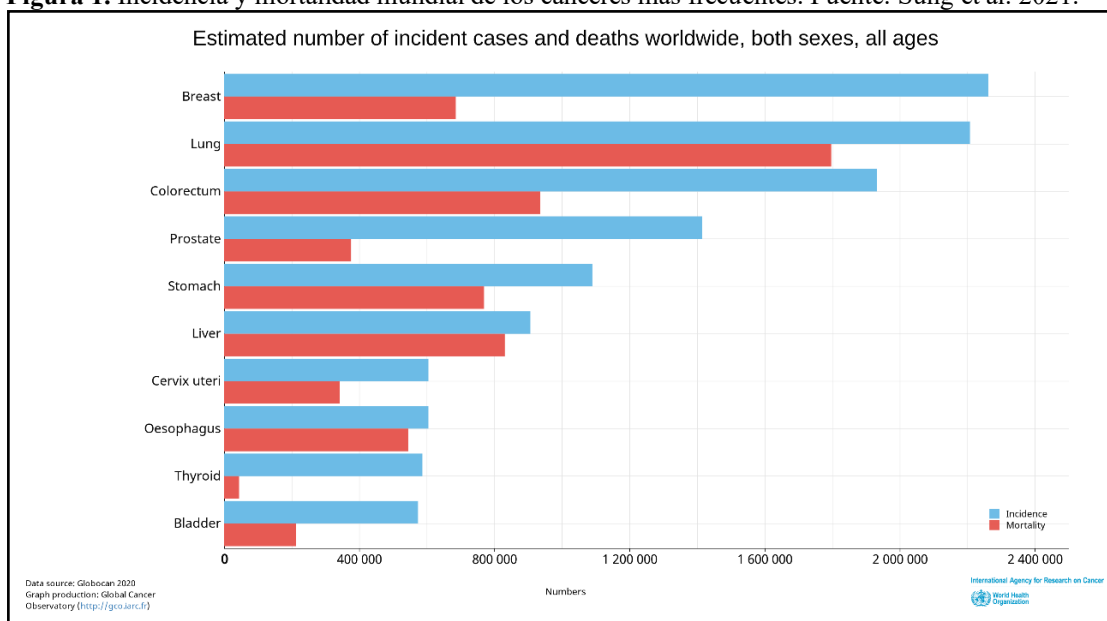
1. INTRODUCCIÓN.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

El cáncer es la primera causa de muerte en la mayoría de los países del globo. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) las neoplasias malignas suponen el primero o el segundo motivo de mortalidad para las personas menores de 70 años en 112 de 183 naciones.¹

El cáncer de pulmón (CP) representa el segundo cáncer más frecuente en el mundo (11,4% de casos, figura 1), ligeramente por detrás del cáncer de mama (11,7%). Sin embargo, es la primera causa de muerte por cáncer (18%), doblando en mortalidad al cáncer colorrectal (9,4%), cáncer hepático (8,3%), cáncer gástrico (7,7%) o cáncer de mama (6,9%).

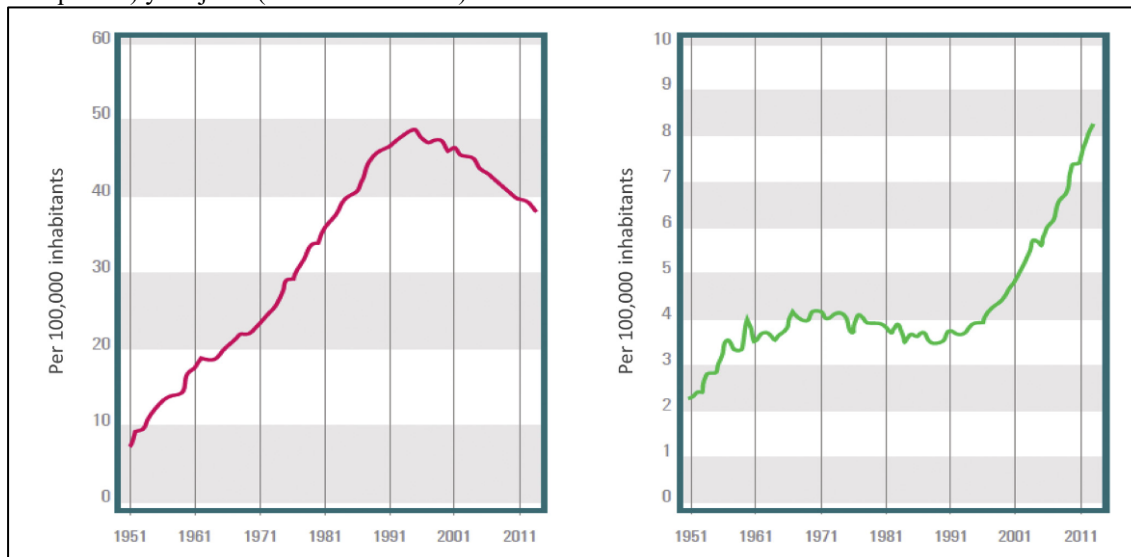
Figura 1. Incidencia y mortalidad mundial de los cánceres más frecuentes. Fuente: Sung et al. 2021.



En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado, tanto en hombres como en mujeres. Al contrario de lo que está ocurriendo en otros países desarrollados, en nuestro país se constata un incremento en la incidencia debido sobre todo al aumento del diagnóstico en mujeres (un 5% estimado en 2020). De hecho, en la franja de edad que va de 45 a 64 años es más frecuente en el sexo femenino (45%) que en el masculino (32%). La mortalidad por CP es también mayor en mujeres que en hombres (figura 2); entre estos últimos se observa una tendencia a la baja (-0,4% anual),

mientras que el patrón es el opuesto en mujeres (+2,2% anual). El motivo de este comportamiento es el incremento del hábito de fumar en el sexo femenino a partir de la década de los 60 del siglo XX.²

Figura 2. Tasa de mortalidad por CP en España estandarizada por edad (1951-2011) para hombres (rojo a la izquierda) y mujeres (verde a la derecha). Fuente: Remon et al. 2021.

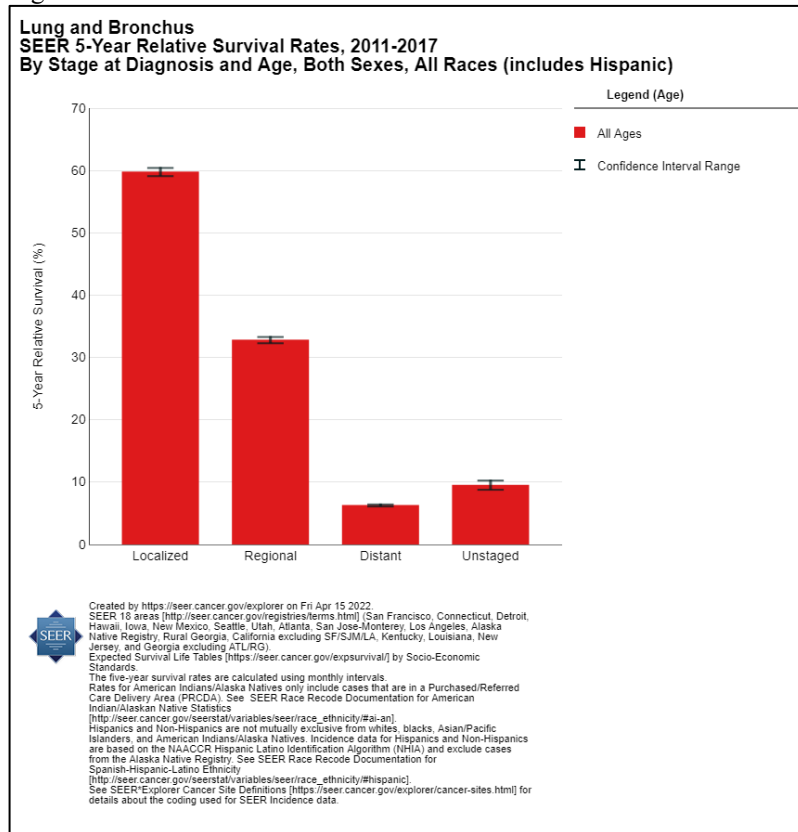


La edad media en el momento del diagnóstico para el CP no microcítico (CPNM) es de 64 años según datos del Registro de Tumores Torácicos (TTR) de España.³ El 43,3% de los pacientes tenían una edad ≥ 65 años y el 72,1% sufrían comorbilidades. Solo el 13,1% de los pacientes no tenía antecedentes de tabaquismo. El 80% de los casos se diagnosticó en estadio avanzado. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (63,8%) observándose, sobre todo en los pacientes con estadio avanzado, un incremento continuo de su incidencia a lo largo de los años, pasando del 11% en los enfermos diagnosticados hasta el año 2012, al 32% de los casos en aquellos diagnosticados entre 2017 y 2018. Un hallazgo significativo del estudio fue que la ausencia de comorbilidades era menos frecuente en los enfermos diagnosticados en etapas tempranas que en las avanzadas (36,6% vs 63,4%) y que los primeros tenían antecedente de cáncer también en mayor proporción (47,6% vs 34,9%).

El principal factor pronóstico para la supervivencia del CPNM es el estadio tumoral TNM (por las siglas en inglés del sistema de clasificación Tumor Node Metastases) al diagnóstico.⁴ Aquellos pacientes con tumores localizados en pulmón tienen una probabilidad de supervivencia a 5 años del 60%. Sin embargo, cuando existe afectación

ganglionar mediastínica la supervivencia a 5 años cae al 33%. En los casos con enfermedad a distancia la supervivencia se estima en un 6% (figura 3).⁵

Figura 3. Probabilidad de supervivencia estimada a 5 años para el CPNM en función de la extensión tumoral al diagnóstico: localizado en pulmón, con afectación ganglionar regional o a distancia. Fuente: www.seer.cancer.gov



Existen además otros factores clínicos, moleculares y socioeconómicos que influyen de forma importante en el pronóstico de los pacientes y que serán analizados con más detalle en la sección 1.3.3.

En resumen, el CPNM representa un problema de salud de primera magnitud debido a su alta incidencia y bajo índice de curación porque la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados. Además, la población típicamente afectada por esta neoplasia es añosa y sufre comorbilidades importantes, lo que dificulta el tratamiento oncológico incluso en estadios iniciales.

1.2. HISTORIA NATURAL Y FACTORES DE RIESGO.

1.2.1. TIPOS HISTOLÓGICOS.

El CPNM supone aproximadamente el 85% de los CP. Aunque existen numerosos subtipos histológicos, el 80% de los CPNM se pueden clasificar básicamente en alguno de los tres grupos principales: carcinoma escamoso (30%), adenocarcinoma (40%) y carcinoma de células grandes (10%).⁶ La distinción inicial entre las variantes básicas se puede realizar con las tinciones de hematoxilina-eosina, sin embargo es imperativo el estudio con técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular para caracterizar adecuadamente el tipo histológico y detectar mutaciones susceptibles de ser tratadas mediante dianas terapéuticas. Estas mutaciones de especial incidencia entre pacientes no fumadores son el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el oncogén KRAS, la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), el gen ROS1, la cinasa BRAF o la expresión de la proteína de superficie tumoral Ligando 1 de Muerte Programada (PD-L1).⁷

1.2.2. VÍAS DE DISEMINACIÓN.

El CPNM puede desarrollarse a partir de cualquiera de las células epiteliales que revisten el tracto respiratorio desde la tráquea a los alveolos. Las células escamosas forman la mucosa de la tráquea hasta los bronquios lobares; en las bifurcaciones del árbol bronquial se localizan las células neuroendocrinas, las cuales también se encuentran distribuidas entre las células escamosas a lo largo del tracto respiratorio. A partir del nivel de los bronquios lobulillares y bronquiolos en la mucosa se da una mezcla de células escamosas y glandulares. Hasta cierto punto, existe una correlación entre la localización del tumor, central o periférica, y el tipo histológico diagnosticado. Los tumores centrales son con más frecuencia del tipo escamoso o microcítico mientras que en los tumores periféricos predomina el adenocarcinoma.

La diseminación tumoral presenta dos tipos de patrones: invasión intratorácica local y hacia los ganglios linfáticos regionales intratorácicos o la diseminación por vía hematógena a otros órganos del cuerpo. Esta segunda vía puede ser relevante incluso en etapas tempranas de la enfermedad, especialmente en el adenocarcinoma.

El tumor primario crece invadiendo localmente el parénquima pulmonar y posteriormente las estructuras anatómicas adyacentes: vías respiratorias, mediastino,

pared torácica, pericardio o pleura (dando lugar a derrames). Solo la pared de la aorta supone una verdadera barrera anatómica a la invasión tumoral.⁸

Las metástasis por vía linfática hacia los ganglios regionales siguen un patrón predecible en cierta medida, afectando en primer lugar a los intrapulmonares, luego hiliares y finalmente mediastínicos, habitualmente ipsilaterales.⁹ En general, el lóbulo pulmonar donde asienta el tumor puede orientar sobre qué territorio ganglionar resultará afectado. El lóbulo superior derecho drena hacia los ganglios paratraqueales bajos, mientras que el lóbulo superior izquierdo lo hace hacia aquellos situados en la ventana aortopulmonar. Los lóbulos medio e inferior (derecho e izquierdo) drenan a los ganglios paratraqueales ipsilaterales y subcarinales. Sin embargo, es frecuente la aparición de metástasis linfáticas en territorios que no forman parte de la vía de drenaje habitual de una determinada localización pulmonar.¹⁰

El fenómeno de invasión linfática sucede precozmente en el desarrollo del cáncer. En series quirúrgicas de pacientes con estadio I se encontró afectación ganglionar mediastínica casi en el 20% de los casos.¹¹ El tamaño tumoral se correlaciona estrechamente con el riesgo de metástasis ganglionares. En un estudio en pacientes con tumores en estadio I mediante tomografía computarizada (TC) se encontró que la incidencia global de invasión ganglionar fue del 15% y que el incremento del riesgo de metástasis linfáticas se triplicaba por cada centímetro de aumento del tamaño tumoral.¹²

La diseminación por vía hematogena hacia órganos a distancia es habitual. De hecho, en el citado estudio TTR, más de la mitad de los pacientes (52,2%) presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.³ Aunque el riesgo de diseminación hematogena aumenta con la presencia de afectación ganglionar, no es infrecuente el diagnóstico de metástasis en pacientes con estadio T3 y T4 N0. Los órganos con mayor frecuencia de metástasis por CPNM son el cerebro, hueso, hígado, glándulas suprarrenales y pulmón. Los adenocarcinomas se asocian con mayor riesgo de metástasis a distancia que los carcinomas escamosos.¹³ La presencia de ciertas mutaciones se relaciona con un patrón de progresión a distancia característico. Así, las metástasis cerebrales y pulmonares son frecuentes en el CPNM con mutación del gen ALK o EGFR,¹⁴ mientras que la mutación del gen BRAF está ligada a invasión pericárdica o pleural.¹⁵ Es notable el hecho de que los enfermos diagnosticados de

metástasis aisladas sincrónicas a nivel cerebral o suprarrenal presentan un mejor pronóstico que si el desarrollo de éstas es metacrónico.¹⁶

1.2.3. FACTORES DE RIESGO.

A continuación, describiremos los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo del CP.

- *Tabaco.* Es la principal causa de CP.¹⁷ Los carcinógenos presentes en el humo del tabaco que entran en contacto con la mucosa del tracto respiratorio son los responsables de todos los tipos de CP. La asociación con el consumo de tabaco quedó demostrada con los estudios epidemiológicos de los años 50 del siglo pasado. El CP era una enfermedad rara hasta principios del siglo XX, cuando la expansión mundial del hábito de fumar disparó la incidencia hasta los niveles actuales. En los países donde el tabaquismo va disminuyendo se observa una caída en la frecuencia de diagnóstico del CP. Más del 80% de los casos de CP se dan en fumadores, siendo el riesgo de padecer CP 10 a 20 veces más alto entre éstos que entre no fumadores. La duración media del hábito de fumar, la cantidad consumida, la edad de inicio y de abandono del hábito, el tipo de tabaco y el modo de fumar son factores que influyen de manera determinante en el riesgo final. Además, el efecto carcinógeno de tabaco presenta sinergismo con otros cancerígenos conocidos a los que un paciente puede estar expuesto por razones medioambientales o laborales.¹⁷
- *Radiaciones ionizantes.* Existen pruebas concluyentes de que la exposición a radiaciones ionizantes aumenta el riesgo de CP tanto por exposición accidental como terapéutica.¹⁸ No hay evidencia de aumento del riesgo en trabajadores de la industria nuclear expuestos a dosis bajas de radiación. Se ha encontrado aumento del riesgo por exposición al gas radón, tanto en trabajadores de la minería como por exposición ambiental doméstica.
- *Compuestos químicos.* Desde los años 50 del siglo XX se tiene evidencia de que la exposición ocupacional o ambiental a ciertos productos químicos está asociada al CP o a otras neoplasias, como el mesotelioma en el caso del asbesto.¹⁷ Entre los agentes más importantes destacan el arsénico, compuestos de cromo, sílice, níquel, cadmio o los hidrocarburos aromáticos policíclicos. El

consumo simultáneo de tabaco y la exposición a estas sustancias multiplica el riesgo de CP.

- *Condiciones médicas.* Los enfermos con tuberculosis, fibrosis pulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) muestran un riesgo aumentado de CP (especialmente del subtipo escamoso) tras el ajuste del consumo de tabaco.¹⁷
- *Polución atmosférica.* Aunque el riesgo de padecer CP debido a la polución es pequeño, ha quedado establecido que es un factor etiológico demostrado.¹⁷

1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN TUMORAL.

1.3.1. CLÍNICA.

El CPNM no suele tener manifestaciones clínicas en las etapas precoces, motivo por el que la presencia de síntomas es indicativa de un estadio avanzado en la mayoría de los pacientes.¹⁹ El cuadro clínico habitual es causado por la invasión tumoral de órganos intratorácicos (tos, expectoración, hemoptisis, disnea), el crecimiento de las adenopatías regionales o la aparición de metástasis a distancia (dolor en la afectación ósea, crisis comiciales por metástasis cerebrales). A causa de la presencia de comorbilidades respiratorias derivadas del tabaquismo en una población típicamente añosa y a la inespecificidad de los síntomas, la demora en el diagnóstico de sospecha es frecuente. El diagnóstico del CP en etapas iniciales es habitualmente accidental, motivado por la realización de una prueba de imagen en un paciente asintomático en estudio por otro motivo. El diagnóstico precoz en enfermos de alto riesgo mediante cribado con TC de baja dosis ha demostrado mejorar la supervivencia, pero no está implementado en nuestro país.²⁰

1.3.2. ESTADIFICACIÓN TNM.

La clasificación TNM de las neoplasias malignas es promulgada por la Union for International Cancer Control (UICC) y la American Joint Committee on Cancer Comité (AJCC).²¹ La clasificación TNM se somete a revisiones periódicas, siendo la edición vigente la octava, activa desde enero de 2017. En relación con el CP, las revisiones se basaron en bases de datos de casi 100.000 pacientes de 16 países en 5 continentes recopiladas entre 1999 y 2010 por la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).⁴

Dependiendo de si la estadificación del tumor se realiza antes o después de un tratamiento oncológico, se consideran tres opciones que se distinguen por un prefijo indicativo:

- *cTNM*: estadificación clínica en pacientes con diagnóstico reciente que aún no han recibido tratamiento.
- *pTNM*: estadificación patológica para pacientes que directamente han sido sometidos a cirugía.
- *ypTNM*: estadificación para pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante.

La clasificación TNM es independiente del subtipo anatomopatológico diagnosticado, el grado histológico o a la presencia de mutaciones.

En la tabla 1 se muestran los descriptores para la estadificación tumoral. En aras de documentar adecuadamente la localización de las metástasis ganglionares regionales y de integrar en un solo esquema las diferentes versiones existentes de los niveles ganglionares mediastínicos, la IASLC propuso un mapa numerado con la distribución de las estaciones linfáticas y los límites anatómicos de las mismas (tabla 2 y figura 4) que es el más ampliamente utilizado.²²

Tabla 1. Categorías, subcategorías y descriptores en la 8ª edición de la clasificación TNM del CP.

T: Tumor primario		
Categoría	Subcategoría	Descriptor
TX		El tumor primario no se puede evaluar, o el tumor se demuestra por la presencia de células malignas en el esputo o los lavados bronquiales, pero no se visualiza mediante imágenes o broncoscopia.
T0		No hay evidencia de tumor primario.
Tis		Carcinoma Tis in situ: <ul style="list-style-type: none"> - Tis (AIS): adenocarcinoma. - Tis (SCIS): carcinoma de células escamosas.
T1		Tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (es decir, no en el bronquio principal).
	T1mi	Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
	T1a	Tumor de 1 cm o menos en su mayor dimensión.
	T1b	Tumor de más de 1 cm, pero no más de 2 cm en su mayor dimensión.
	T1c	Tumor de más de 2 cm, pero no más de 3 cm en su mayor dimensión.
T2		Tumor de más de 3 cm, pero no más de 5 cm; o tumor con cualquiera de las siguientes características. <ul style="list-style-type: none"> - Involucra bronquios principales independientemente de la distancia a la carina, pero sin invadir a la carina. - Invade la pleura visceral. - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, ya sea que afecte a parte del pulmón o todo el pulmón.
	T2a	Tumor de más de 3 cm, pero no más de 4 cm en la mayor dimensión.

T2b	Tumor de más de 4 cm, pero no más de 5 cm en la mayor dimensión.
T3	Tumor de más de 5 cm, pero no más de 7 cm en mayor dimensión o uno que invada directamente cualquiera de los siguientes: pleura parietal, pared torácica (incluidos los tumores del estrecho superior), nervio frénico, pericardio parietal; o asociado nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario.
T4	Tumor de más de 7 cm o que invade cualquiera de los siguientes: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina; o presenta nódulos tumorales en un lóbulo ipsilateral diferente a la del tumor primario.
N: Ganglios linfáticos regionales	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos hiliares peribronquiales y/o ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluida la afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos y/o subcarinales ipsilaterales.
N3	Metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hilar contralateral, escaleno ipsilateral o contralateral, o supraclavicular.
M: Metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Metástasis extratorácica única en un solo órgano y afectación de un solo ganglio distante (no regional).
M1c	Metástasis extratorácicas múltiples en uno o varios órganos.

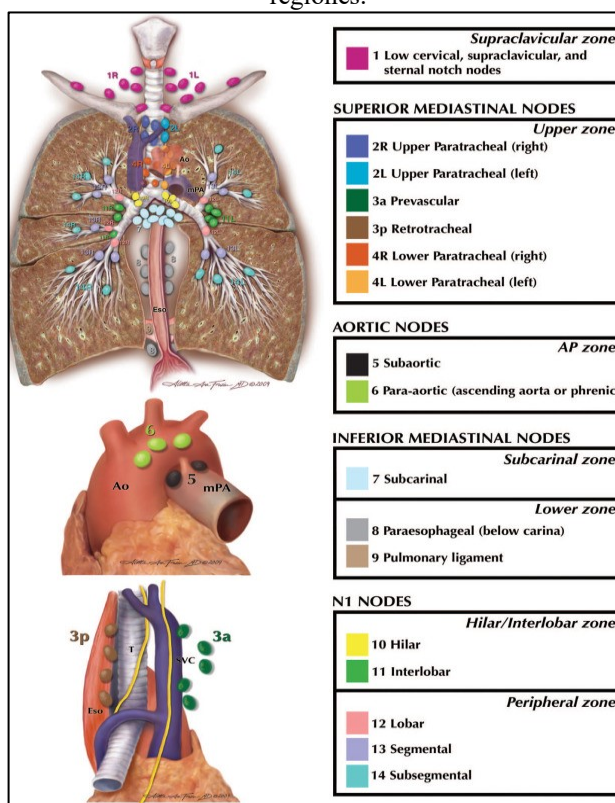
Tabla 2. Límites de las estaciones ganglionares del mapa de los ganglios linfáticos según IASLC.

N.º Estación ganglionar.	Límites Anatómicos
Región supraclavicular	
N.º 1. Cervicales bajos, supraclaviculares y hueco supraesternal	<ul style="list-style-type: none"> - Borde superior: margen inferior del cartílago cricoides. - Borde inferior: clavículas bilateralmente y, en la línea media, el borde superior del manubrio. - 1R designa ganglios del lado derecho, y 1L ganglios del lado izquierdo en esta región. - Para la estación 1 de los ganglios linfáticos, la línea media de la tráquea sirve como el límite entre 1R y 1L.
Zona superior	
N.º 2. Ganglios paratraqueales superiores	<ul style="list-style-type: none"> - 2R: Borde superior: ápex del pulmón derecho y el espacio pleural, y, en la línea media, el borde superior del manubrio esternal. - Borde inferior: intersección del margen caudal de la vena innominada con la tráquea. - Similar a la estación de ganglios linfáticos 4R, 2R incluye ganglios que se extienden hasta el borde lateral izquierdo de la tráquea. - 2L: Borde superior: ápice del pulmón y del espacio pleural, y, en la línea media, el borde superior del manubrio. - Borde inferior: borde superior del arco aórtico.
N.º 3. Ganglios prevasculares y retrotraqueales	<p>3a: Prevascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la derecha: borde superior: ápice del tórax. Borde inferior: nivel de carina. Borde anterior: aspecto posterior de esternón. Borde posterior: borde anterior de la vena cava superior. - A la izquierda: borde superior: ápice del pecho. Borde inferior: nivel de carina. Borde anterior: aspecto posterior de esternón. Borde posterior: arteria carótida izquierda. <p>3p: Retrotraqueal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Borde superior: ápice del pecho. Borde inferior: carina.
N.º 4:Ganglios paratraqueales inferiores	<ul style="list-style-type: none"> - 4R: incluye los ganglios paratraqueales derechos y los ganglios pretraqueales que se extienden hasta el borde lateral izquierdo de la tráquea. - Borde superior: intersección del margen caudal de la vena innominada con la tráquea. - Borde inferior: borde inferior de la vena ácigos. - 4L: incluye ganglios a la izquierda del borde lateral izquierdo de la tráquea, medial al ligamento arterioso.

INTRODUCCIÓN

	<ul style="list-style-type: none">- Borde superior: margen superior del arco aórtico.- Borde inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda.
Región aorto-pulmonar	
N.º 5. Subaórtico (ventana aortopulmonar)	<ul style="list-style-type: none">- Ganglios linfáticos subaórticos laterales al ligamento arterioso.- Borde superior: el borde inferior del arco aórtico.- Borde inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda.
N.º 6. Nodos para-aórticos (aorta ascendente o frénica)	<ul style="list-style-type: none">- Ganglios linfáticos anteriores y laterales a la aorta ascendente y arco aórtico.- Borde superior: una línea tangencial al borde superior del arco aórtico.- Borde inferior: el borde inferior del arco aórtico.
Región subcarinal	
N.º 7. Ganglios subcarinales.	<ul style="list-style-type: none">- Borde superior: la carina de la tráquea.- Borde inferior: el borde superior del bronquio del lóbulo inferior a la izquierda; el borde inferior del bronquio. intermediario a la derecha.
Región inferior	
N.º 8. Ganglios paraesofágicos (debajo de la carina)	<ul style="list-style-type: none">- Ganglios adyacentes a la pared del esófago y a la derecha o a la izquierda de la línea media, excluyendo ganglios subcarinales.- Borde superior: el borde superior del bronquio del lóbulo inferior a la izquierda; el borde inferior del bronquio intermediario a la derecha.- Borde inferior: el diafragma.
N.º 9. Ganglios del ligamento pulmonar	<ul style="list-style-type: none">- Ganglios que se encuentran dentro del ligamento pulmonar.- Borde superior: la vena pulmonar inferior.- Borde inferior: el diafragma.
Región hiliar interlobar	
N.º 10. Ganglios hiliares	<ul style="list-style-type: none">- Incluye ganglios inmediatamente adyacentes al bronquio del tallo principal y vasos hiliares, incluido el proximal.- Porciones de las venas pulmonares y la arteria pulmonar principal.- Borde superior: el borde inferior de la vena ácigos en la derecha; borde superior de la arteria pulmonar a la izquierda.- Límite inferior: región interlobar bilateralmente.
N.º 11. Ganglios interlobares	<ul style="list-style-type: none">- Entre el origen de los bronquios lobares.- Notaciones opcionales para subcategorías de estación:- 11s: entre el bronquio del lóbulo superior y el bronquio intermediario de la derecha.- 11i: entre los bronquios medios e inferiores a la derecha.
Región periférica	
N.º 12. Ganglios lobares	Adyacentes a los bronquios lobares.
N.º 13. Ganglios segmentarios	Adyacentes a los bronquios segmentarios.
N.º 14. Ganglios subsegmentarios	Adyacentes a los bronquios subsegmentarios.

Figura 4. Mapa de los ganglios linfáticos mediastínicos de la IASLC, incluyendo el agrupamiento por regiones.

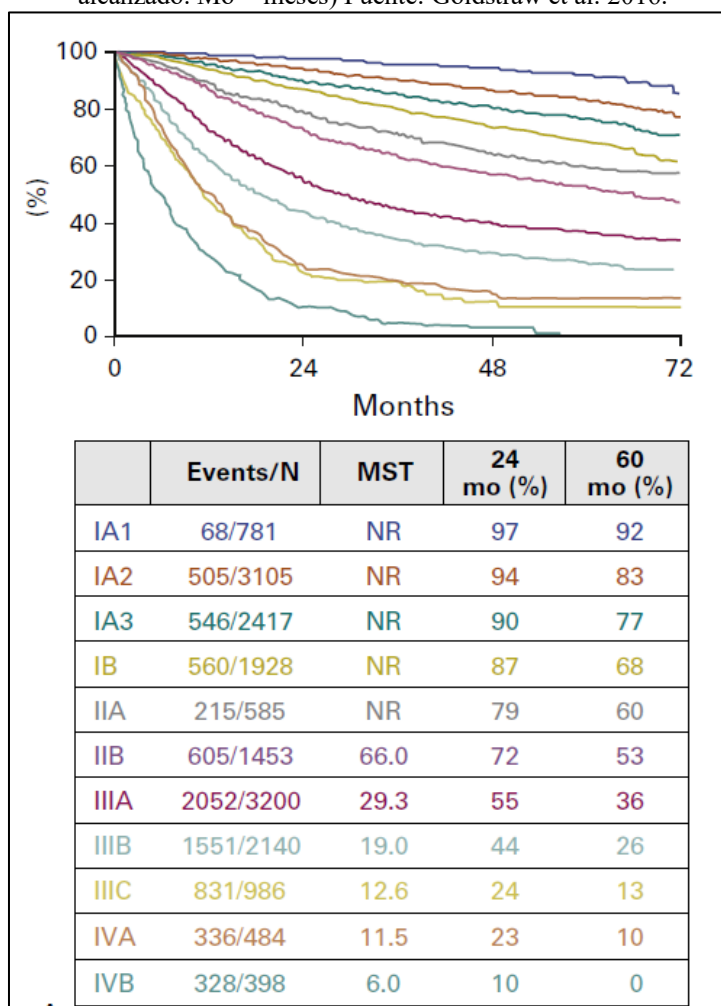


En la tabla 3 se describe la agrupación por estadios según la distribución de la afectación TNM. La figura 5 muestra la supervivencia global (SG) estimada para los diferentes estadios tumorales.⁴

Tabla 3. Agrupación por estadios de la octava edición de la clasificación TNM para el CP.

Estadio	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1-2	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T1-2	N2	M0
	T3	N1	
	T4	N0-1	
IIIB	T1-2	N3	M0
	T3-4	N2	
IIIC	T3-4	N3	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a-b
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Figura 5. SG por estadio clínico para el CPNM TNM 8ª ed. (MST = tiempo a la mediana. NR= No alcanzado. Mo = meses) Fuente: Goldstraw et al. 2016.



1.3.3. FACTORES PRONÓSTICOS.

El grado de extensión tumoral clasificado en estadios o etapas según el sistema TNM es el más importante factor pronóstico para la supervivencia de los pacientes, como se detallará más adelante.^{4,21} Sin embargo, para el mismo estadio encontramos pacientes que sobreviven al cáncer mientras otros fallecen por su causa, lo que implica que hay otras variables que influyen en la supervivencia final. Los estudios epidemiológicos han revelado una serie de características clínicas que desempeñan un papel determinante en la evolución de los casos.²³

- *Edad.* El efecto de la edad sobre el pronóstico es controvertido. La edad avanzada suele estar en relación con la presencia de comorbilidades, fragilidad y menor capacidad funcional. Los tratamientos oncológicos son igual de efectivos

en ancianos que en jóvenes, sin embargo, la toxicidad es mayor en los primeros. Hasta cierto punto, la edad cronológica no se considera una variable que influya decisivamente en la elección del tratamiento.

- *Estado funcional* (EF). La medida de la capacidad funcional del paciente oncológico ha demostrado pronosticar la supervivencia de manera consistente y se emplea como criterio para seleccionar el tratamiento.²³ Hay disponibles varios sistemas para clasificar numéricamente el estado funcional de los enfermos, uno de los más utilizados es el de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que clasifica a los enfermos en seis grupos según una escala de 0 a 5 (tabla 4).²⁴ El EF es factor pronóstico para todos los estadios del CPNM.²⁵

Tabla 4. EF según escala ECOG.

Escala	Definición
0	Completamente activo; funcionalidad como previamente a la enfermedad.
1	Actividades físicamente extenuantes restringidas, pero capaz de actividades ambulatorias y trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajos domésticos ligeros, trabajos de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de todo autocuidado, pero incapaz de llevar a cabo ninguna actividad laboral; permanece en la cama no más del 50% de las horas de vigilia.
3	Capaz de solo autocuidados limitados, necesita ayuda para la mayoría de las actividades; confinado a la cama o el sillón más del 50% de las horas de vigilia.
4	Incapacitado completamente; no puede llevar a cabo ningún autocuidado; totalmente confinado a la cama o el sillón.
5	Fallecido.

- *Comorbilidades.* Se denomina comorbilidad a la coexistencia de una enfermedad crónica junto a otra principal o de interés.²⁶ La presencia de comorbilidades se incrementan con la edad, pero no tienen que estar presentes obligatoriamente. Se detectan en uno de cada tres pacientes oncológicos, destacando una incidencia superior al 60% en pacientes con CP. Las comorbilidades con mayor prevalencia son la EPOC, la diabetes, la hipertensión, la enfermedad cerebro vascular, la insuficiencia cardiaca congestiva y la enfermedad vascular periférica.²⁷

La existencia de comorbilidades impacta tanto en el tratamiento como en la supervivencia de los pacientes. Los enfermos con comorbilidades reciben tratamiento oncológico con menos frecuencia, la tolerancia es menor y aumenta el riesgo de complicaciones. El efecto en la supervivencia como factor independiente también está contrastado, siendo mayor en pacientes diagnosticados en estadios precoces que en avanzados, donde la mortalidad por cáncer es más alta.²⁸

El sistema más empleado para medir la comorbilidad es el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) que predice la mortalidad a un año y se basa en el cribado de la presencia de diecinueve patologías, a las que según su gravedad se asigna una puntuación de 1 a 6, considerándose pacientes de alto riesgo aquellos cuya puntuación es igual o superior a 3.²⁹ El ICC ha sido validado en múltiples patologías, desde el cáncer a los ictus, las enfermedades renales, el tromboembolismo pulmonar o los trasplantes.²⁸

- *Tabaquismo*. Además de ser el principal factor de riesgo en el desarrollo del CP, se sabe que el tabaquismo activo durante la terapia oncológica afecta al resultado clínico de pacientes con la enfermedad. En un análisis retrospectivo de pacientes con CPNM, la mediana de SG fue de 30 meses para no fumadores y 10 meses para fumadores ($p < 0,001$).²³ Aunque el tabaquismo se asocia con la histología y el EF, se ha demostrado que no ser fumador es un factor pronóstico favorable independiente.³⁰
- *Sexo*. La influencia del sexo en la supervivencia de los pacientes con CP es compleja, especulándose con la interacción de factores ambientales, genéticos, hormonales y una especial susceptibilidad en mujeres a los carcinógenos contenidos en el tabaco.³¹ Aunque parece que el CP en mujeres tiene un comportamiento y una historia natural diferente al de los hombres, con mejor pronóstico a igual estadio, hay que considerar que debido a que es más frecuente que las mujeres no presenten tabaquismo (y por tanto también estén ausentes la comorbilidades y otros hábitos tóxicos asociados) es más habitual diagnosticar en ellas el tipo histológico de adenocarcinomas con dianas moleculares susceptibles de ser tratadas con terapia dirigida.²³ Los investigadores consideran que el CP en mujeres, especialmente las no fumadoras, es una entidad específica con un manejo particular.³¹
- *Histología*. El peso en el pronóstico del tipo histológico del CPNM es controvertido. En un estudio, el análisis multivariante (AMV) de factores pronósticos adicionales al estadio TNM se encontró que el tipo histológico (escamoso vs otro tipo) era un factor pronóstico solo para el estadio III. Sin embargo, su importancia en el análisis de particionamiento recursivo (RPA) desaparece por el peso de otras variables como el EF o la edad.²⁵ La reciente aparición de fármacos dirigidos contra mutaciones del EGFR o ALK

habitualmente encontradas en el adenocarcinoma de pulmón, han modificado sustancialmente el manejo del CPNM, aunque su impacto a largo plazo en la supervivencia está por determinar.²³

- *Biología molecular.* La generalización de los estudios genéticos en el CPNM y en muchas otras neoplasias, ha permitido por primera vez personalizar los tratamientos oncológicos acorde a la clasificación del tipo molecular específica del cáncer de cada paciente.⁷ Ya disponemos de una serie de dianas terapéuticas que se han convertido en estándar para el tratamiento del CPNM como son las dirigidas contra EGFR, ALK, PD-L1 o el oncogén K-Ras. Otros factores genéticos habituales en el CPNM tienen importancia pronóstica: la mutación del gen supresor p53, la sobreexpresión de la proteína Ki-67 (marcador de proliferación celular), o la sobreexpresión de la proteína Excision Repair Cross-Complementation Group 1 (ERCC1) involucrada en la reparación del daño a la cadena de ADN que ocasiona el cisplatino.²³

Recientemente, se ha desarrollado un modelo molecular denominado GARD (Genome-based model for Adjusting Radiotherapy Dose) basado en la expresión de 10 genes que permitiría predecir la radiosensibilidad de diferentes tipos de cáncer. Este modelo establece, mediante el estudio del perfil genético, qué neoplasias se beneficiarían de una escalada de dosis para contrarrestar una radorresistencia genética, o bien aquellas otras especialmente radiosensibles que, por el contrario, podrían controlarse con una dosis menor a la habitual.³²

Según una investigación reciente, aplicando retrospectivamente el modelo GARD a pacientes con CPNM irresecable tratados con radioquimioterapia (RTQT) dentro de un ensayo clínico, se encontró que solo el 40% de los tumores mostraban un patrón de radiosensibilidad suficiente para obtener el control con la dosis estándar de 60 Gy, precisando la mayoría recibir una dosis >74 Gy para alcanzar un nivel de control óptimo.³³

1.3.4. ESTUDIO DE EXTENSIÓN.

La evaluación del paciente con sospecha de CP es multidisciplinar. El objetivo del estudio de extensión es adquirir suficiente información para establecer un diagnóstico definitivo, el grado de diseminación tumoral y el plan de tratamiento, equilibrando las

consideraciones de eficiencia, seguridad y eficacia con los valores y preferencias del paciente.¹⁹ La gran cantidad de factores que necesitan ser considerados, el número de disciplinas involucradas y la necesidad de diagnosticar, estadificar y tratar a los pacientes de manera correcta suponen un verdadero desafío. Existen una serie de factores que deben ser considerados en todos los casos como las comorbilidades, el estado funcional, las preferencias del paciente, probabilidad de enfermedad metastásica, control de síntomas y la presencia de síndromes paraneoplásicos. El conjunto de exámenes y pruebas complementarias necesarias para una correcta estadificación del CP según los estándares actuales se presentan en la tabla 5.^{19,34,35}

Tabla 5. Estudio de diagnóstico y extensión en el CP. Fuente: Remon et al. 2021.

	Obligatorias	Opcionales
General	Historia clínica Examen físico Identificación de comorbilidades Estado funcional	
Pruebas de imagen	TC de tórax y abdomen superior PET-TC RMN cerebral	Radiografía de tórax Gammagrafía ósea TC cerebral con contraste
Laboratorio	Hemograma Coagulación Función renal y hepática	Parámetros óseos
Función cardio-pulmonar	Espirometría DLCO ECG Test de esfuerzo	Fracción de eyección CAG
Obtención de biopsia	Fibrobroncoscopia EBUS de adenopatías mediastínicas. PAAF/BAG guiada por TC	
Perfil genómico y biomarcadores	EGFR, ALK, ROS1 PD-L1	

RMN: Resonancia magnética nuclear. DLCO: Difusión de CO. CAG: Coronario-Angiografía. EBUS: Endoscopia bronquial con ultrasonidos. PAAF: Punción aspiración con aguja fina. BAG: Biopsia con aguja gruesa.

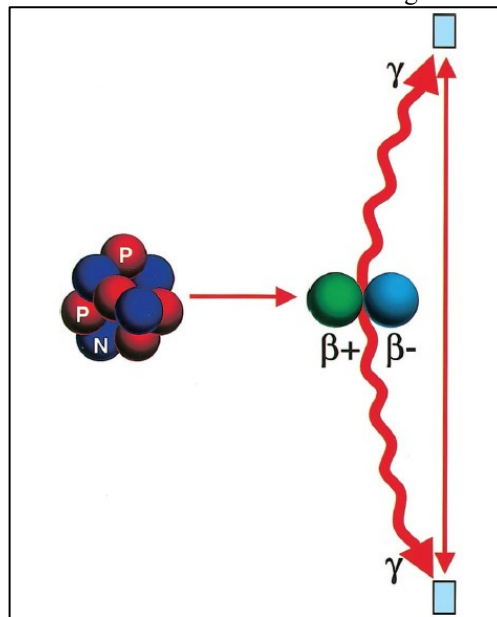
1.3.5. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET/TC).

- DEFINICIÓN.

La PET/TC es una técnica de imagen molecular que permite la visualización y cuantificación de patologías tanto benignas o malignas. Esta herramienta de la Medicina Nuclear ha experimentado un crecimiento significativo, principalmente por su aplicación generalizada en el área de la oncología, tanto en la estadificación inicial de múltiples neoplasias, como en la valoración de la respuesta al tratamiento y adaptación

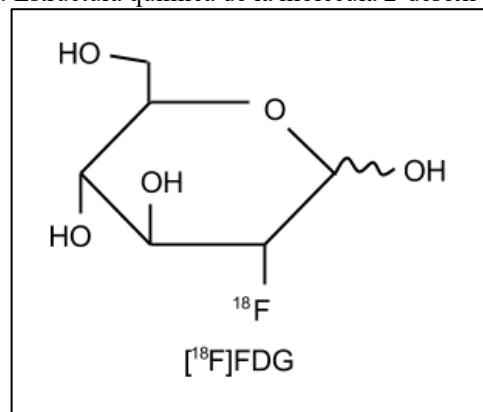
de la intensidad de la terapia, el seguimiento o la sospecha de recaída, valoración del nódulo pulmonar solitario, guía de biopsia o planificación de radioterapia (RT).³⁶ Se basa en el uso de radionúclidos (isótopos radiactivos) emisores de positrones (β^+) que tras su aniquilación con un electrón del medio (β^-) dan como resultado dos fotones gamma (γ) de igual dirección y sentidos opuestos, cada uno de ellos con una energía de 511 keV, los cuales son detectados por coincidencia por parte del tomógrafo con forma de anillo (figura 6).^{37,38}

Figura 6. Representación de la reacción de aniquilación. P = Protones. N = Neutrones. Rectángulos azules = detectores en el anillo del tomógrafo. Fuente: Kapoor et al. 2004.



El radiofármaco de uso más extendido es la [^{18}F]FDG o fluordesoxiglucosa (FDG) marcada con el radionúclido 18-Flúor (^{18}F) (figura 7).

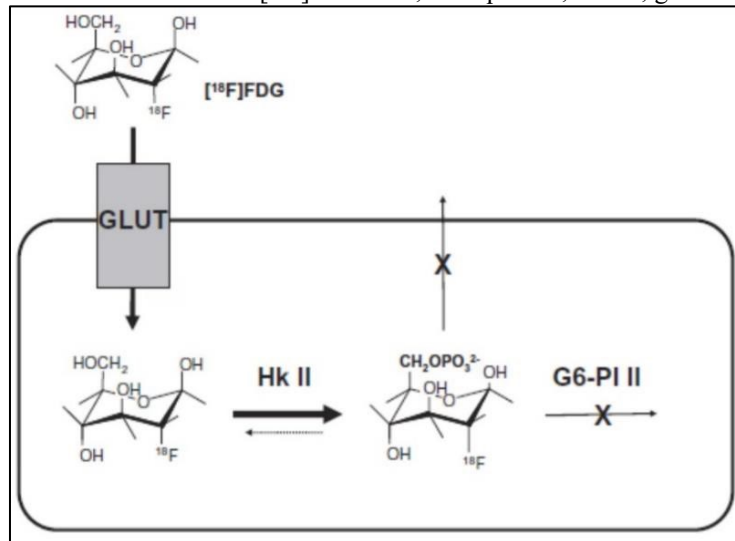
Figura 7. Estructura química de la molécula 2-desoxi-2- ^{18}F fluoro-D-glucosa.



La [^{18}F]FDG es un análogo de la glucosa, por lo que penetra en la célula al citosol, mediante difusión facilitada a través de las proteínas transportadoras de membrana

GLUT, donde es metabolizada por la vía glucolítica con la fosforilación en el carbono 6 por parte de la hexoquinasa que rinde 2-flúor-2-desoxiglucosa-6-fosfato. El siguiente paso que es la isomerización para la formación de la fructosa-6-fosfato mediada por la enzima fosfoglucosa isomerasa, no tiene lugar en el caso de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ por carecer del grupo hidroxilo en el carbono-2, esencial para que se pueda completar el proceso. Como resultado la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ se metaboliza y sufre atrapamiento metabólico (figura 8).³⁹

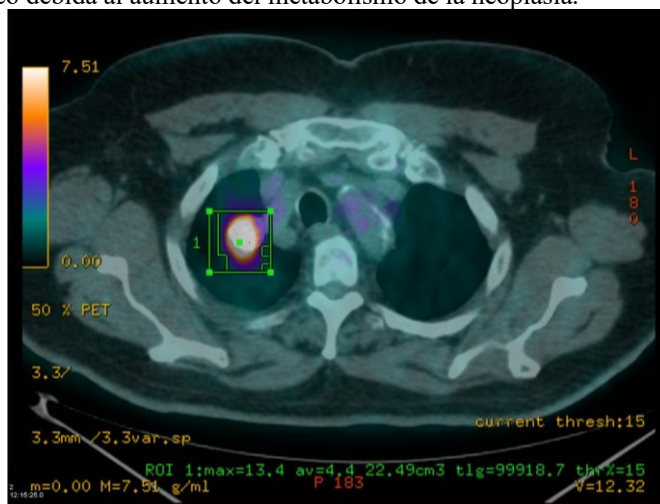
Figura 8. Atrapamiento metabólico de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. HK, hexoquinasa; G6-PI, glucosa-6-fosfatasa.



Los estudios PET/TC con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ se utilizan para la patología tumoral, procesos infecciosos, procesos cardiológicos o neurológicos degenerativos, entre otros.⁴⁰

Debido a que las células neoplásicas presentan un metabolismo de la glucosa aumentado por varios motivos (el predominio de la vía anaerobia sobre la oxidativa, la utilización de glucosa debida a un incremento en el número de transportadores de membrana GLUT y un aumento de la actividad de la hexocinasa), la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ es mayor en la masa tumoral que en los tejidos sanos. Aunque el rendimiento energético de la vía anaerobia es menor que el de la vía oxidativa, en la primera la velocidad en la que se obtiene la energía es mucho mayor, lo que se traduce en un elevado consumo de glucosa por parte del tumor convirtiendo a la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en un indicador indirecto de proliferación celular pues el radiofármaco queda retenido dando lugar a una imagen de hipercaptación comparada con el tejido sano circundante (figura 9).³⁸

Figura 9. PET/CT con [^{18}F]FDG diagnóstico de un CPNM. Se muestra la captación del radiofármaco debida al aumento del metabolismo de la neoplasia.



- PREPARACIÓN DEL PACIENTE Y ACTIVIDAD DE [^{18}F]FDG A ADMINISTRAR.

Pasamos a describir el procedimiento estándar para la realización de la prueba.

Son necesarias, al menos, 4 horas de ayuno y buena hidratación recomendándose beber 1,5 litros de agua; se debe evitar el ejercicio intenso los dos días previos al estudio.⁴¹

Es importante controlar la glucemia, puesto que la glucosa compete con la [^{18}F]FDG para entrar en las células; el nivel máximo se sitúa en 10 mMol/l. En los diabéticos insulino-dependientes no se administrará la insulina lenta ni de acción intermedia el mismo día de la prueba, mientras que las insulinas de acción rápida y acción corta deben inyectarse 4 y 6 horas antes de la administración del radiofármaco, respectivamente. La hiperglucemia no debería representar una contraindicación absoluta para el estudio, puesto que no invalida el valor clínico de la prueba.⁴¹

Antes de la administración del radiofármaco, se revisa la historia clínica del paciente en la que se recoge el motivo de consulta, los tratamientos previos administrados y antecedentes de interés relevantes que puedan influir en la interpretación de los resultados de la exploración como la existencia de procesos infecciosos-inflamatorios, granulomatosos o traumatismos recientes. Deben anotarse la altura y peso del paciente, la glucemia y en mujeres en edad fértil, la fecha de la última menstruación y el resultado de la prueba de embarazo.

El embarazo es una contraindicación relativa, como en cualquier estudio diagnóstico realizado con radiaciones ionizantes, debiendo sopesar el facultativo los beneficios y los riesgos de realizar la exploración.⁴¹ La lactancia puede continuarse debido a que la cantidad de [¹⁸F]FDG excretada en la leche materna después de un estudio PET/TC se encuentra dentro de los niveles autorizados para el lactante.^{42,43} Sin embargo, como se produce una acumulación característica de [¹⁸F]FDG en la glándula mamaria, se recomienda limitar el contacto entre el lactante y el pecho de la madre en las 12 horas siguientes a la inyección del radiofármaco para evitar la exposición externa a la radiación emitida por la mujer.⁴³

La actividad de [¹⁸F]FDG recomendada en adultos es de 3,5-4,5 MBq por kilogramo de peso, administrada vía intravenosa, en función del tipo de cámara utilizada y modo de adquisición de las imágenes. En la población pediátrica y en los adolescentes se puede calcular la actividad a administrar conforme a las recomendaciones de la European Association of Nuclear Medicine (EANM).^{44,45}

Una vez inyectado el radiofármaco, el paciente debe permanecer durante 60 minutos en una habitación con temperatura adecuada para evitar la activación de la grasa parda.

- ADQUISICIÓN DEL ESTUDIO Y PROCESADO DE IMÁGENES.

La exploración debe realizarse con la vejiga vacía, ya que la [¹⁸F]FDG se elimina por vía urinaria y su acumulación en la vejiga puede interferir en la valoración metabólica de la pelvis.

A continuación, se adquieren imágenes desde la base del cráneo hasta el tercio superior de los fémures con los brazos por encima de la cabeza, a excepción de los pacientes con tumor primario localizado en cabeza y cuello o el esófago cervical, en los que los brazos se sitúan a la largo del cuerpo.

Finalmente, las imágenes son procesadas en una estación de trabajo con un software específico por el Médico Nuclear, que evaluará su calidad y, si es necesario, realizará algún estudio complementario.

- EVALUACIÓN VISUAL DE LA IMAGEN PET.

Para interpretar correctamente el estudio de las imágenes PET/TC en condiciones óptimas, es importante conocer la distribución fisiológica de la [¹⁸F]FDG en los diferentes órganos y tejidos sanos del organismo.³⁸ Además, es sabido que hay variabilidad en la intensidad de captación dentro del mismo órgano para diferentes pacientes:

- *Sistema nervioso central:* la corteza cerebral y ganglios basales presentan una elevada tasa metabólica neuronal y preferencia por la glucosa como fuente de energía. Por el contrario, la captación en la sustancia blanca es muy baja y la captación en cerebelo es ligeramente menor a la del córtex, si bien es normal un aumento focal en el vermis. Es frecuente observar captación medular de leve a moderada intensidad.
- *Tejido linfoide:* en las amígdalas palatinas y adenoides se puede apreciar una captación elevada debido a un proceso inflamatorio o de forma fisiológica sin patología intercurrente. Es típica la captación bilateral y simétrica, más rara vez es unilateral, hallazgo que complica el diagnóstico diferencial cuando el estudio se realiza en pacientes con linfoma o tumor de cabeza y cuello. Frecuentemente puede observarse leve captación en ganglios linfáticos cervicales, axilares, mediastínicos e inguinales de carácter reactivo. El tamaño de las adenopatías, el nivel de captación y la histología del primario en estudio pueden orientar sobre la naturaleza metastásica o no de los hallazgos. En estos casos indeterminados suele ser necesaria la comprobación histológica para establecer el diagnóstico puesto que no puede excluirse la presencia de micrometástasis.
- *Glándulas salivales:* es habitual la presencia de una captación leve a moderada en parótidas y submandibulares de forma bilateral y simétrica. La captación asimétrica es patológica y esta puede ser secundaria a sialoadenitis, atrofia, obstrucción ductal, cambios postradioterapia, metástasis ganglionares intraglandulares (típico en la parótida por tumores cutáneos del cuero cabelludo o faciales) o una neoplasia primaria.
- *Lengua y cuerdas vocales:* la captación en estas estructuras de forma fisiológica muestra un patrón igualmente simétrico que puede minimizarse tratando de que el paciente no hable, beba o coma durante el periodo de captación tras la

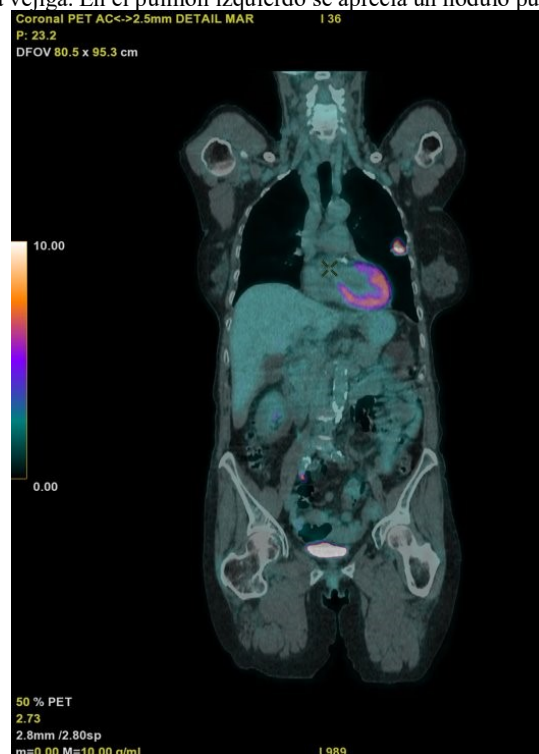
inyección del radiofármaco. Las asimetrías, sobre todo si se acompañan de cambios morfológicos, son sospechosas de patología.

- *Tiroides*: la captación difusa y homogénea puede ser fisiológica o ser secundaria a una tiroiditis inespecífica (tiroiditis subaguda, enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto). Por el contrario, la captación focal podría estar en relación con cáncer de tiroides, por lo que debe estudiarse mediante ecografía.
- *Timo*: en adultos la captación en el timo involucionado normalmente es indistinguible del tejido conectivo adyacente. Sin embargo, puede observarse captación moderada en pacientes jóvenes y en adultos con rebote tímico secundario a quimioterapia (QT). Si la captación es significativamente más alta fuera de las condiciones mencionadas, debe considerarse patológica teniendo en cuenta el diagnóstico diferencial con timomas, un carcinoma tímico o un linfoma.
- *Mamas*: la captación leve subareolar es normal. El ciclo menstrual influye en la captación glandular de la [¹⁸F]FDG, así en la fase postovulatoria puede observarse captación moderada más difusa. Durante la lactancia, como hemos señalado anteriormente, es normal una captación de grado moderado o elevado. En la ginecomastia también puede apreciarse leve a moderada captación del radiofármaco. La necrosis grasa tras tumorectomía puede presentar captación leve o moderada de forma persistente focal, que puede obligar a realizar un diagnóstico diferencial con una recidiva.
- *Pulmones*: cuando se encuentran correctamente aireados, presentan mínima captación en relación con los tejidos blandos y el pool vascular, mientras que en caso de neumonitis obstructiva o de atelectasia se ocasiona un consumo elevado de [¹⁸F]FDG. El tejido bronco-vascular lobular proximal muestra mayor captación que el parénquima.
- *Corazón*: el ventrículo izquierdo presenta un aumento de la captación, aunque la intensidad de esta depende de varios factores como los niveles de glucosa, insulina y ácidos grasos libres en sangre (figura 10). Áreas de infarto antiguas puede aparecer típicamente con bajo nivel de captación. El pericardio es habitualmente hipocaptante, el hipermetabolismo denota patología.
- *Pool vascular*: la actividad relativa en el torrente sanguíneo disminuye con el tiempo mientras la [¹⁸F]FDG es captada por los tejidos diana y eliminada por vía

urinaria por lo que en pacientes con insuficiencia renal el aclaramiento puede verse retrasado.

- *Hígado:* es característico que muestre un patrón de captación mixto y heterogéneo de leve a moderada intensidad, haciendo difícil la evaluación de lesiones de pequeño tamaño por lo que, en caso de sospecha de patología neoplásica, por ejemplo, deberá complementarse su estudio con otros métodos de imagen ya que estos focos de pequeño tamaño, si no hay correlación estructural, pueden deberse tanto a metástasis como a simplemente captación fisiológica. La intensidad de captación del hígado sano es ligeramente más alta que la del bazo. La esteatosis o la cirrosis son típicamente hipocaptantes del radiofármaco.
- *Bazo:* la captación es habitualmente homogénea y de menor intensidad respecto al hígado, sin embargo, la hipertensión portal secundaria a cirrosis ocasiona elevación del consumo. Otras causas de aumento difuso de la captación de moderada intensidad son la hematopoyesis secundaria a anemia o tras QT y/o tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos. Cuando el bazo presenta infiltración por neoplasias hematológicas o en la sepsis, el patrón de captación es elevado y a menudo heterogéneo.

Figura 10. Estudio PET/TC con [^{18}F]FDG mostrando la hipercaptación fisiológica del tejido cardíaco y en la vejiga. En el pulmón izquierdo se aprecia un nódulo pulmonar patológico.



- *Tracto gastrointestinal:* debido a su extensión y cambiante situación durante el estudio, el depósito del radiofármaco en las diferentes partes del tubo digestivo es muy variable. A menudo se observa captación elevada a nivel gástrico (común en la unión gastroesofágica ya sea fisiológica o secundaria a esofagitis crónica por reflujo gastroesofágico) y colon, especialmente en ciego (por las placas de Peyer con rico tejido linfoide), colon ascendente y recto-sigma. En otras localizaciones, puede ser debido a la peristalsis. La captación elevada que afecta a largos segmentos de intestino (más frecuentemente en el colon) se ve habitualmente en diabéticos tratados con metformina. La captación segmentaria puede ser indicativa de patología, por ejemplo, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn activa. Aunque la actividad focal de elevada intensidad comúnmente es fisiológica o por artefacto, debe tenerse en mente la presencia de pólipos, adenoma o adenocarcinomas, sobre todo si se acompañan de engrosamientos parietales.
- *Glándulas suprarrenales:* las captaciones focales plantean habitualmente el diagnóstico diferencial entre las metástasis, por ser una localización frecuente de depósitos secundarios, especialmente en el CP, y los nódulos benignos o adenomas.
- *Tracto urinario:* debido a que la excreción de [^{18}F]FDG es por vía urinaria se observa captación muy elevada de forma invariable, salvo en casos de insuficiencia renal. En lesiones parenquimatosas, incluso con leve actividad, debería levantar sospechas sobre la existencia de carcinoma primario renal. La captación focal en uréteres es habitualmente secundaria a la peristalsis. Por el acúmulo fisiológico del radiofármaco a nivel vesical, los estudios pélvicos pueden verse artefactados si la preparación del enfermo no es adecuada (figura 10).
- *Sistema musculoesquelético:* en reposo la captación es leve, y se incrementa con la actividad (ejercicio, trabajo físico, escalofríos febriles). La captación muscular difusa habitualmente refleja unos niveles aumentados de insulina tanto en diabéticos tipo 2 como en pacientes que no han guardado el ayuno debido antes de la prueba. La captación focal puede aparecer en puntos de traumatismos recientes.

- *Hueso*: la mayor parte de la captación ósea es de leve intensidad y manifiesta la actividad de la médula ósea que puede aumentar de forma difusa en la anemia regenerativa o en la inflamación crónica, y de forma muy marcada tras QT. La patología articular inflamatoria de cualquier tipo puede mostrar captación periarticular y también es evidente en la inserción tendinosa en casos de entesopatía.
- *Ovarios y útero*: en mujeres premenopáusicas la cavidad uterina puede mostrar captación moderada a mitad del ciclo menstrual (aproximadamente en el momento de la ovulación) y durante la menorrea, así como en el útero postparto. En una mujer postmenopáusica, la captación en el endometrio siempre es anormal y debe descartarse hiperplasia endometrial o neoplasia. En la fase ovulatoria, puede observarse captación focal ovárica. Dado que un proceso maligno en ovario puede tener características similares, puede ser aconsejable repetir la PET/TC a las dos o más semanas para ver si disminuye la intensidad de captación o se resuelve en caso de tratarse de un proceso benigno o bien complementar el estudio con otras pruebas de imagen.
- *Testículos y escroto*: habitualmente muestran captación moderada de forma simétrica. La captación asimétrica es siempre patológica y puede reflejar un tumor en el lado hipercaptante, o bien torsión o infarto en el lado hipocaptante. El hidrocele se presenta como un área de ausencia de captación del radiofármaco y densidad agua en la TC.
- *Próstata*: la captación habitualmente es leve, incluso en casos de hipertrofia benigna de próstata. La captación focal e intensa de localización central normalmente está en relación con excreción urinaria uretral mientras que la captación en los lóbulos periféricos plantea diagnóstico diferencial entre prostatitis o neoplasia de próstata. No obstante, debe tenerse en cuenta que muchos cánceres de próstata no presentan avidéz por la [¹⁸F]FDG, por lo que si la sospecha de malignidad es alta debe repetirse el estudio con otro radiofármaco.⁴⁶

- CUANTIFICACIÓN DE LA IMAGEN PET/TC.

Los equipos PET/TC proporcionan una serie de parámetros cuantitativos esenciales para la correcta interpretación de los resultados de la prueba:

- *SUV* (valor de captación estándar): refleja la cantidad de [¹⁸F]FDG en una región, normalizada por la actividad inyectada y la distribución corporal, cuantificándose en g/ml. A partir del SUV, se puede obtener el SUV máximo (SUV_{máx}), que corresponde a la actividad radiactiva del vóxel con mayor captación, y el SUV medio (SUV_{med}) tumoral, ambos normalizados por el peso del paciente.
- *SUL* (valor de captación estándar normalizado por la masa magra corporal): es el producto del SUV tumoral multiplicado por la masa magra corporal y dividido por el peso total del paciente.
- *MTV* (volumen metabólico tumoral): tras determinar un SUV concreto, el MTV se define como el volumen tumoral medido en cm³ que presenta un SUV igual o mayor al umbral propuesto, permitiendo valorar la carga tumoral local o total. Este parámetro fue introducido por Larson et al. en 1999.⁴⁷
- *TLG* (glicólisis lesional total): es el producto del SUV_{med} multiplicado por el MTV, combinando con ello la información volumétrica con la metabólica. También fue propuesto por Larson et al.⁴⁷
- *TLR*: tasa de captación obtenida al dividir el SUV_{máx} tumoral entre el SUV_{med} del hígado.
- *SUR*: tasa de captación al dividir el SUV_{máx} tumoral entre el SUV_{med} del pool vascular.^{48,49}

- INDICACIONES DE LA [¹⁸F]FDG PET/TC EN EL CPNM.

La [¹⁸F]FDG PET/TC es una prueba imprescindible para la correcta estadificación del CPNM.⁵⁰ Se ha demostrado que modifica el estadio TNM en el 28,7% de los casos y la actitud terapéutica de grado medio/alto en el 37,2%.⁵¹ Además, está indicada para mejorar la planificación de la RT, especialmente en los estadios avanzados, para evaluar la respuesta a la terapia oncológica y probablemente para establecer el pronóstico de los pacientes.⁵² En un futuro cercano la disponibilidad de nuevos radiotrazadores permitirá mejorar las limitaciones actuales de la técnica.

- Estudio de extensión inicial.

La [¹⁸F]FDG PET/TC presenta limitaciones para la correcta estadificación del descriptor T por la relativamente pobre resolución espacial debida a los movimientos respiratorios y la baja dosis de la imagen TC.⁵⁰

La [¹⁸F]FD GPET/TC es más exacta que la TC con contraste para determinar la infiltración tumoral de los ganglios mediastínicos en el CPNM (descriptor N). En un metaanálisis de 17 estudios que compararon la PET con [¹⁸F]FDG vs TC con contraste se encontró que la sensibilidad y especificidad fue del 83% y 93% vs 59% y 78% respectivamente a favor de la PET.⁵³ La [¹⁸F]FDG PET/TC presenta un alto valor predictivo negativo (VPN) para descartar la afectación ganglionar. Según los resultados de otro metaanálisis de 10 estudios en los que los enfermos eran sometidos a mediastinoscopia o toracotomía después de un estudio de extensión que incluyó obligatoriamente una PET, el VPN para descartar afectación ganglionar en estadios T1 y T2 se estimó en 94% y 87%, respectivamente.⁵⁴ La histología de adenocarcinoma y una alta captación del radiotrazador en tumor primario, estuvieron asociados con una mayor probabilidad de metástasis ganglionares ocultas.

Otra serie de factores clínicos y tumorales están relacionados con la sensibilidad y especificidad de la [¹⁸F]FDG PET/TC a la hora de diagnosticar correctamente el descriptor N, como son la presencia de condiciones inflamatorias pulmonares (fibrosis, sarcoidosis), el tamaño del tumor primario, el tamaño de los ganglios mediastínicos en la TC, la proximidad del tumor al mediastino o el tiempo transcurrido entre la realización de la prueba y la biopsia. En general, la sensibilidad de la [¹⁸F]FDG PET/TC oscila entre el 58-94%.⁵⁵ La consecuencia práctica es que para los casos dudosos o cuando el resultado de la prueba pueda alterar la actitud terapéutica, se hace necesaria la confirmación histológica del estado ganglionar.^{19,56}

Las metástasis a distancia (descriptor M) se diagnostican inicialmente en el 11-36% de los pacientes con CPNM. La PET/TC es la prueba estándar para descartar enfermedad extratorácica, especialmente en tumores avanzados.⁵⁷ La precisión diagnóstica es superior a otros métodos de imagen para las metástasis óseas, ganglionares y suprarrenales, mientras que la sensibilidad es más baja para las

metástasis hepáticas y cerebrales; en este último caso la prueba de imagen óptima es la RMN, dado que el alto consumo basal de glucosa del SNC dificulta la detección de depósitos tumorales.⁵⁰

- Planificación de RT con PET/TC.

El empleo de [¹⁸F]FDG PET/TC para la planificación de la RT mejora la definición tumoral, disminuye la variabilidad interobservador para la determinación del volumen blanco, tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares. La información metabólica identifica la infiltración tumoral, mientras que la TC posibilita delinear los márgenes de la neoplasia.⁵⁸

Resulta especialmente útil para distinguir el tumor primario en un pulmón con atelectasia parcial o completa donde no hay contraste entre los tejidos. En un estudio multicéntrico donde se comparó la planificación convencional con la planificación mediante PET/TC, se encontró una mejora en la dosis total administrada y un menor riesgo de progresión locoregional en el brazo experimental. El volumen tumoral definido por PET/TC es menor que cuando se emplea TC con contraste, además se modifica el volumen de tratamiento en más del 40% de los casos.⁵⁸

Una serie de factores influyen decisivamente en la calidad de la planificación de volúmenes blanco de RT con PET/TC, como son el tiempo transcurrido entre la realización de la prueba y la planificación del tratamiento, el movimiento del tumor durante el ciclo respiratorio y los métodos de manejo de este, el método elegido para la interpretación y determinación del volumen tumoral (manual, captación umbral o segmentación automática), así como otros asociados a la compatibilidad entre equipos de imagen, planificación y tratamiento. Todo ello requiere una estrecha colaboración entre los servicios de Medicina Nuclear, Radiofísica y Oncología Radioterápica mediante la elaboración de protocolos consensuados según guías clínicas.⁵⁸

Durante el tratamiento del CP, la masa neoplásica involuciona modificándose su volumen y su forma respecto a la situación inicial pretratamiento (figura 11). Estos cambios son detectables y monitorizables con los sistemas actuales de verificación de imagen *in situ* montados en los aceleradores lineales modernos, por lo que una

estrategia de manejo muy atractiva es modificar el plan de la RT según la respuesta tumoral, beneficiando la protección de los órganos sanos intratorácicos al tiempo que se mantiene o se optimiza la dosis de radiación sobre el tumor (figura 12). Esta técnica se denomina Radioterapia Adaptada (RTA).⁵⁹

Figura 11. Imagen de control tomada durante la RT de un CPNM avanzado. En rojo se observa el volumen tumoral y la atelectasia lobar asociada al diagnóstico (izquierda) cuya resolución pone de manifiesto el tumor primario (derecha).

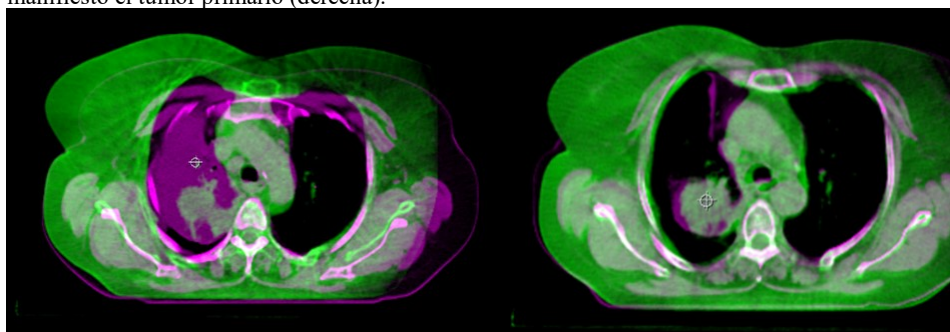
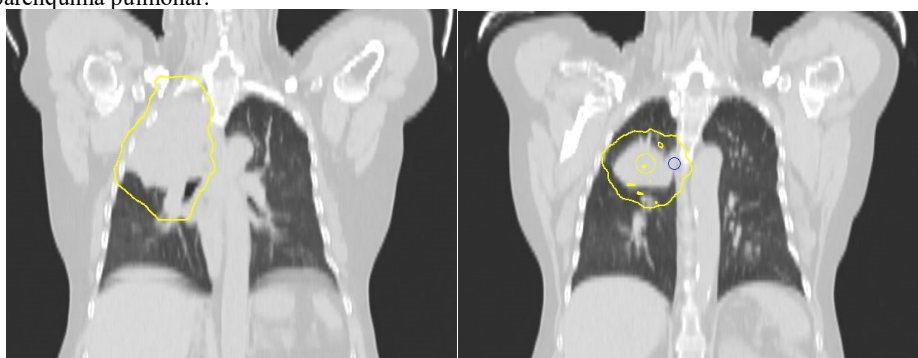


Figura 12. RTA en el paciente de la figura anterior. La desaparición de la atelectasia pulmonar permitió replanificar y ajustar la RT sobre el tumor primario (isodosis amarilla) mejorando protección de parénquima pulmonar.



La RTA es un procedimiento complejo, demandante de recursos y tiempo que, en el caso de la RT del CPNM, es especialmente exigente debido a que tanto el movimiento del tumor y los órganos sanos intratorácicos como los cambios de posición y tamaño debidos a la retracción de los tejidos, dificultan la estimación exacta de la acumulación de dosis de los planes adaptados.

La PET/TC con [¹⁸F]FDG ofrece la ventaja de poder realizar una RTA basada no solo en los cambios anatómicos, sino en los metabólicos, ya que la disminución del consumo de [¹⁸F]FDG es mayor que la del volumen tumoral estimado por TC.⁶⁰ Por otra parte, permite identificar regiones de actividad persistentemente elevadas que se han relacionado con mayor probabilidad de enfermedad residual, sobre las que se podría intensificar el tratamiento.⁶¹ Es interesante resaltar que la heterogeneidad de

la captación de [¹⁸F]FDG por el tumor a lo largo de la RT ha mostrado ser estable, es decir, que los subvolúmenes con alto consumo de glucosa mantienen esta característica durante todo el tratamiento, rasgo que facilita la replanificación de la RTA.⁶²

Kong et al.⁶³ publicaron el primer ensayo fase 2 sobre 42 pacientes con CPNM inoperable, estadios II-III, tratados con RTQT radical donde los enfermos se sometían a un PET con [¹⁸F]FDG a mitad de tratamiento. A continuación, se planificaba una RTA sobre el MTV residual para escalar dosis. La mediana de dosis alcanzada fue 83 Gy; siendo el control a dos años dentro del volumen de tratamiento y a nivel regional del 82% y del 62%, respectivamente. El histórico de control locorregional comunicado por los autores era del 34%.

En una ampliación de la experiencia del ensayo anterior con un total de 102 pacientes, Kong et al.⁶⁴ encontraron que la reducción de TLG fue un factor pronóstico para la SG (18 vs 30 meses para una reducción por debajo o por encima de la mediana, respectivamente) pero no la de MTV. Tampoco otros parámetros como SUVmáx, SUVmed o el volumen tumoral medido en el TC resultaron pronósticos.

La utilidad de la RTA basada en el PET/TC augurada por las anteriores experiencias, no se ha confirmado por el momento en otros estudios. Los resultados del ensayo NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697 dados a conocer recientemente en una comunicación del congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) donde los pacientes se distribuyeron aleatoriamente entre recibir RTQT estándar o adaptada a los cambios de volumen apreciados en el PET/TC a mitad de tratamiento, no se tradujo en una mejora del pronóstico. Las tasas de supervivencia a 3 años fueron del 49,1% frente al 47,5% (p=0,80), respectivamente. Según el análisis exploratorio el control local del tumor primario en el volumen de tratamiento a 2 años y el control tumoral local-regional fue del 58,5% y el 55,6% para el brazo control y el 75,6% y el 66,3% para el brazo RTA, respectivamente.⁶⁵

- Valor de la [^{18}F]FDG PET/TC para evaluar la respuesta y el pronóstico de la enfermedad.

La prueba de imagen estándar para el seguimiento del CPNM tratado por cualquier medio es la TC con contraste, mientras que la [^{18}F]FDG PET/TC se reserva para confirmar o descartar una sospecha de recidiva.⁶⁶

Los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versión 1.1) son el método estándar en oncología para la valoración de la respuesta tumoral al tratamiento.⁶⁷ En el caso de la evaluación durante el seguimiento después de RT estereotáctica corporal o SBRT (por las siglas en inglés de Stereotactic Body Radiation Therapy), su aplicación presenta limitaciones importantes, especialmente en el estudio del tumor primario irradiado, debido a los cambios que la RT de alta dosis y gran conformación, características de SBRT, ocasionan en el parénquima pulmonar.⁶⁸ Un ejemplo de ello es la formación de pseudomasas, alteración que aparece típicamente a partir de la 6ª semana postratamiento. En la figura 13 se presenta un caso típico de formación de pseudomasa tras SBRT por un CPNM que recibió una dosis de 54 Gy en 3 fracciones de 18 Gy. La imagen del CT al año de tratamiento resultó sospechosa de recidiva tumoral, sin embargo, no se evidenció depósito patológico del radiotrazador [^{18}F]FDG en la lesión problema, descartándose el diagnóstico de fracaso local.

Figura 13. Estudio PET/CT con [^{18}F]FDG postSBRT.



Existe una serie de patrones radiológicos que pueden aparecer combinados y evolucionar en el tiempo (incluso más de 2 años después de la SBRT), como detallan Trovo et al.⁶⁹ (tabla 6).

Tabla 6. Patrones radiológicos post-SBRT. Fuente: Trovo et al. 2010.

Tiempo desde SBRT	Hallazgo radiológico
Hasta 6 meses	OVE parcheada o difusa. Consolidación parcheada con o sin OVE. Consolidación difusa. Cicatrización fibrótica. Engrosamiento pleural. Derrame pleural.
Más de 6 meses	Consolidación. Pérdida de volumen. Bronquiectasias. Pseudomasa. Pseudocicatriz.

OVE = Opacidad en vidrio esmerilado.

El patrón radiológico inducido por la SBRT es complejo, dificultando el diagnóstico diferencial con la recidiva. Huang et al.⁷⁰ identificaron 5 rasgos radiológicos de alta sospecha de recidiva en imágenes de TC.

- Aumento de la opacidad 12 meses después en la localización tratada.
- Aumento secuencial de la opacidad con margen abombado.
- Pérdida de la linealidad de los márgenes.
- Pérdida del broncograma aéreo de la consolidación.
- Crecimiento craneocaudal de la opacidad o pseudomasa mayor de 5 mm y un incremento del 20% en la suma de los diámetros.

La presencia simultánea de 3 o más de estos factores es coherente con el diagnóstico de recurrencia con una especificidad y sensibilidad superior al 90%.⁷⁰

Se está investigando activamente para establecer si los parámetros cuantitativos proporcionados por el PET/TC, junto con los criterios de respuesta metabólica denominados PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors, versión 1.0), son capaces de predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los enfermos con CPNM en mejor medida que en el sistema RECIST 1.1 o los criterios de la OMS resumidos en la tabla 7.^{71,72}

Tabla 7. Resumen de los criterios PERCIST, RECIST 1.1 y de la OMS.

	PERCIST 1.0	RECIST 1.1^b	OMS
Respuesta completa	Resolución completa de la captación de [¹⁸ F]FDG en todas las lesiones (actividad menor al hígado e indistinguible del fondo).	Desaparición de todas las lesiones diana y los ganglios muestran un eje corto menor de 10 mm.	Desaparición de todas las lesiones conocidas en no menos de 4 semanas.
Respuesta parcial	Disminución del 30% o más del SULpico ^a de las lesiones.	Disminución del 30% o más de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana.	Disminución del 50% o más de la carga tumoral. ^c
Progresión	Incremento del 30% o más del SULpico ^a de las lesiones o aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas.	Incremento del 20% o más de la suma de las lesiones diana con un aumento absoluto de 5 mm o aparición de nuevas lesiones.	Incremento del 25% o más de la carga tumoral. ^c
Enfermedad estable	No se cumplen los criterios anteriores.	No se cumplen los criterios anteriores.	No se cumplen los criterios anteriores.

^a SULpico: SUL en un volumen de interés de 1 cm³ de la lesión con mayor hipermetabolismo.

^b Lesión medible: más de 10 mm; n.º lesiones diana: hasta 2 por órgano y 5 en total; adenopatías diana: más de 15 mm, no diana: 10-15 mm, no patológicas: menos de 10 mm.

^c Carga tumoral: suma del producto de las dimensiones máximas de las lesiones.

Na et al.⁷³ realizaron un metaanálisis sobre el valor pronóstico de SUV_{máx} en la PET/TC con [¹⁸F]FDG recopilando 13 estudios de pacientes con CPNM tratados con SBRT (8 publicaciones) o con RT radical más quimioterapia (5 publicaciones). En cinco estudios se disponía de datos metabólicos pre y postratamiento, mientras que en los otros ocho solo de datos pretratamiento. En los pacientes tratados con SBRT, el SUV_{máx} pretratamiento no predijo la supervivencia, sin embargo, un alto valor de SUV_{máx}, tanto pre como postratamiento, sí se asoció a un inferior control local.

En este metaanálisis en el grupo de tratamiento combinado de RTQT un valor elevado de SUV_{máx} antes o después de terapia se relacionó con una peor supervivencia, pero no fue posible estimar un punto de corte discriminatorio para establecer grupos de riesgo.⁷³

En este sentido destacamos el estudio de Bollineni et al.⁷⁴ en el que 132 pacientes (30% con biopsia confirmatoria) tratados con SBRT por CP estadio I, fueron estudiados mediante [¹⁸F]FDG PET/CT pretratamiento y sometidos a una segunda exploración a las 12 semanas postSBRT. La mediana del SUV_{máx} postSBRT fue de 3 g/ml (0,6-14,5). Los autores establecieron un punto de corte SUV_{máx} ≥5 g/ml a

las 12 semanas para definir el grupo de alto riesgo de recidiva. El control local a los 2 años fue del 97,7% con un SUV_{máx} <5 comparado con un 80% para aquellos con SUV_{máx} ≥5 (AUC = 0,75). El SUV_{máx} a las 12 semanas para los pacientes con control local mantenido osciló entre 1,5-2,8 g/ml.

Shusharina et al.⁶¹ en un estudio retrospectivo buscaron establecer un criterio predictor de recaída analizando la evolución del consumo de [¹⁸F]FDG y su distribución espacial tumoral después de terapia en 61 pacientes con CPNM estadios I-III tratados con RT radical exclusiva o RTQT que recidivaron tras el tratamiento. Los pacientes se sometieron a una PET/TC tres semanas antes de terapia y después a los 10-12 días, a los tres y a los seis meses postratamiento. Encontraron que las regiones de alta captación (valor ≥50% del SUV_{máx}) de las exploraciones preterapia presentaban correlación espacial con el valor de ≥80% de SUV_{máx} del cáncer residual. Este hallazgo sugiere que en pacientes con un alto riesgo de recurrencia local (por ejemplo, en virtud del gran tamaño del tumor) las regiones determinadas por SUV_{máx} 50% en el volumen [¹⁸F]FDG pretratamiento puede representar objetivos para la escalada de dosis.

Sheikhabaei et al.⁷⁵ publicaron un estudio retrospectivo de 201 pacientes con CP, de los cuales el 83,1% eran CPNM, tratados con cirugía, quimioterapia o RT, solas o en combinación y sometidos a una PET/TC con [¹⁸F]FDG en las 24 semanas siguientes a la finalización del tratamiento (64,2% entre las semanas 1-8) a discreción del médico. El resultado de la prueba se clasificó en una escala de 1 a 5 puntos tanto para el tumor primario como para la enfermedad regional en el mediastino o las metástasis a distancia. La actividad en el pool sanguíneo mediastínico se tomó como referencia. La captación focal de [¹⁸F]FDG menor o igual que el pool mediastínico se calificó como 1, consistente con respuesta metabólica completa. La captación focal de [¹⁸F]FDG mayor que el pool mediastínico pero menor que el hepático se calificó como 2, probablemente respuesta metabólica completa. La captación difusa de [¹⁸F]FDG mayor que el pool mediastínico o el hígado se calificó como 3, probablemente cambios inflamatorios. La captación focal de [¹⁸F]FDG mayor que la hepática se calificó como 4, probablemente tumor residual. La captación focal e intensa de [¹⁸F]FDG mayor (2-3

veces) que la hepática se calificó como 5, consistente con tumor residual. Una puntuación ≥ 4 se consideró positiva.

Los resultados de la PET/TC fueron positivos en 144 casos (71,6%) y negativos en 57 (28,4%). Se diagnosticó una persistencia de enfermedad no sospechada en el 64,7%. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el VPN y la precisión del sistema de puntuación fueron del 89%, 80%, 92,8%, 71,4% y 86,7%, respectivamente. La mediana de supervivencia en el grupo PET positivo fue de 9 meses. Por el contrario, en el grupo PET negativo la mediana de supervivencia fue de 37,3 meses ($p < 0,001$).

Larson et al.⁴⁷ en 1999 acuñaron los conceptos de TLG y MTV bajo la hipótesis de que el análisis de los cambios globales en el metabolismo tumoral de la masa neoplásica, medidos por PET con [¹⁸F]FDG, sería el método óptimo para evaluar la respuesta al tratamiento oncológico en el entorno clínico, debido a que es menos probable que los cambios metabólicos inducidos en el tumor por la terapia sean confundido con otros factores, por ejemplo fibrosis, que harían que la evaluación de la respuesta al tratamiento por métodos radiológicos exclusivamente anatómicos fuera problemática. En su serie de 41 pacientes con neoplasias avanzadas, la variación de TLG predijo mejor la respuesta tumoral que el cambio en el SUV_{máx}.

El SUV_{máx} no parece ser el parámetro óptimo para estimar el pronóstico ni la respuesta tumoral. En primer lugar, representa solamente el vóxel con el mayor consumo de [¹⁸F]FDG dentro del tumor, que puede no ser representativo del comportamiento metabólico de la masa en su conjunto. En segundo lugar, no está consensuado el umbral crítico de SUV_{máx} para definir grupos de riesgo, ocasionando mucha variabilidad de interpretación y dificultad de reproducibilidad entre los estudios. Por último, circunstancias técnicas y metodológicas, como el tipo de escáner, el ruido de fondo de la imagen, el protocolo de adquisición y reconstrucción usados, el tiempo entre la administración del radiotrazador y la realización de la prueba, el nivel de glucemia del paciente y el ayuno o los movimientos respiratorios pueden ocasionar que haya diferencias de hasta un 30% en la cuantificación de SUV_{máx}.⁵⁰

Lee et al.⁷⁶ estudiaron el valor pronóstico de MTV de pacientes con CP. En su estudio piloto con 19 enfermos tratados con intención radical o paliativa, MTV fue un factor pronóstico independiente del estadio, la edad, EF, la pérdida de peso o la intención de tratamiento tanto para la supervivencia libre de progresión (SLP) (Likelihood-ratio (LR) = 8,2, p = 0,004), como para la SG (LR = 9,94, p = 0,0016). Por el contrario, ni SUV_{máx} ni SUV_{med} resultaron factores pronósticos.

Este grupo corroboró estos resultados preliminares en una publicación posterior con 61 pacientes diagnosticados de CPNM, estadios I-III, tratados con intención radical.⁷⁷ De nuevo MTV demostró tener valor pronóstico para SLP y SG en el AMV. La SLP a 2 años para un valor por debajo de la mediana (13,6 cm³) fue de 60% vs 39,7% cuando se situaba por encima de ella. La SG a 2 años para los valores de MTV inferiores a la mediana fue del 79,7% vs 33,3% para los superiores. El estadio TNM resultó igualmente con significación pronóstica.

El valor pronóstico de MTV y TLG en CPNM en estadio temprano fue estudiado en el metanálisis de Wenet al.⁷⁸ sobre ocho trabajos que reunieron criterios de calidad que representaban a 1292 pacientes con estadio I y II de CPNM tratados con SBRT. MTV resultó con valor pronóstico para la SLP, pero no para SG. Inversamente, TLG predijo la SG, pero no la SLP. No fue posible determinar el umbral de MTV o TLG que discriminara grupos con diferente pronóstico. Las conclusiones no son firmes debido a la heterogeneidad de los trabajos analizados, todos retrospectivos y que en cinco de los ocho publicados había menos de 100 pacientes incluidos. En definitiva, aunque MTV y TLG confirman su utilidad pronóstica su verdadero valor está por determinar.

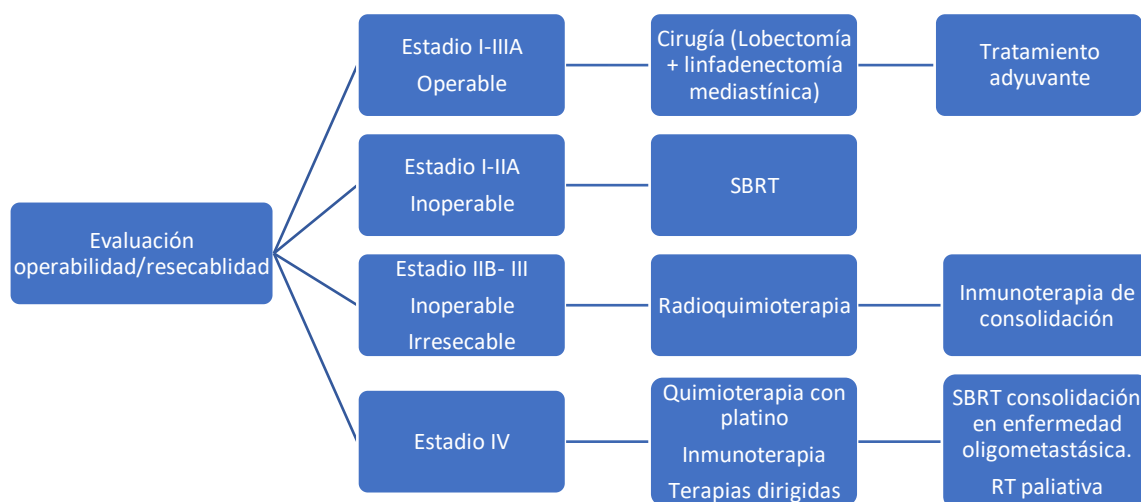
El uso combinado de MTV y TNM podría mejorar la estratificación pretratamiento de los pacientes en grupos de riesgo similar. En este sentido Zhang et al.⁷⁹ en un estudio retrospectivo de 328 pacientes diagnosticados de CPNM estadios I a IV sin metástasis cerebrales, formularon un modelo pronóstico, denominado índice PVP (PET/TC-based Volumetric Prognostic Index) generado a partir del MTV completo de la neoplasia (tumor primario, metástasis ganglionares y a distancia cuando las había) más el estadio TNM. El índice PVP discriminaba el pronóstico de los pacientes mejor que el TNM o MTV, Hazard Ratio (HR) = 2,70, p < 0,001. A mayor incremento del PVP la supervivencia empeoraba, con una mediana de supervivencia

>60 meses para los pacientes en el 1^{er}cuartil vs <20 meses para aquellos en el 3^{er} o 4^o.⁸⁰ El modelo se validó en una cohorte con 998 enfermos añadiendo unas variables clínicas al índice PVP para mejorar la precisión pronóstica.⁸¹ La edad resultó la única variable clínica con valor independiente para añadir al modelo. Los enfermos en el primer cuartil tenían una SG mediana de 115,8 meses, mientras que aquellos situados en cuarto cuartil presentaban una SG mediana de 9,8 meses.

1.4. TRATAMIENTO DEL CPNM. VISIÓN GENERAL.

El manejo del CPNM se basa en la determinación de las opciones de reseccabilidad del tumor y operabilidad del paciente en un comité multidisciplinar una vez finalizados el estudio de estadificación, las pruebas funcionales cardiorrespiratorias y la evaluación clínica general, con especial hincapié en la presencia de comorbilidades.¹⁹ El esquema general del manejo sigue dos líneas básicas, como se describe en el algoritmo de la figura 14: pacientes operables y con enfermedad potencialmente reseccable o bien pacientes inoperables o irreseccables.^{34,35}

Figura 14. Algoritmo de tratamiento del CPNM.



La cirugía es el tratamiento de elección para los casos en estadio I a IIIA.³⁵ El procedimiento quirúrgico estándar consiste en la resección del lóbulo pulmonar afecto más linfadenectomía mediastínica. Se prefiere la resección efectuada mediante

videotoracosopia en lugar de la cirugía abierta, por su menor morbilidad. En pacientes seleccionados con tumores de hasta 2 cm, periféricos, la segmentectomía se considera un procedimiento equivalente a la lobectomía según los resultados de un estudio reciente.⁸²

En pacientes con CPNM del estrecho torácico superior (tumor de Pancoast) el manejo recomendado es RTQT preoperatoria seguida de cirugía.⁸³

Todos los enfermos con tumores con estadio patológico pT2a o mayor deben recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia que contenga platino, actitud que ha demostrado mejorar la SG.³⁵ Los pacientes con mutación de EGFR serán tratados con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI).³⁴

Excepto en pacientes operados en los que los bordes quirúrgicos aparezcan infiltrados, no está indicada la RT postoperatoria como parte de la adyuvancia del CPNM, conforme a los resultados de dos recientes estudios aleatorizados fase III, en ninguno de los cuales se demostró mejorar ni la SLP ni la SG.^{84,85}

El manejo del estadio IIIA resecable es controvertido. Se consideran quirúrgicos los pacientes con afectación ganglionar única o bien algunos con tumor estadio T4 resecable N0. Si durante la cirugía de un paciente clínicamente N0 se aprecian metástasis ganglionares resecables debe completarse la intervención. Como regla general, se recomienda la discusión del paciente individual en comité multidisciplinar para considerar tratamiento preoperatorio con QT o RTQT, ya que el tratamiento combinado, aunque ha mejorado los índices de respuestas patológicas y la resecabilidad, no ha conseguido demostrar una mejoría en la SG.³⁵

Recientemente se han comunicado los resultados de ensayos fase 2 sobre la administración de inmunoterapia preoperatoria sola o en combinación con QT en pacientes con CPNM estadios I-III. Las tasas de resección completa oscilan entre el 54-95% (media 83,4%) obteniéndose respuesta patológica completa en el 48% de los casos (rango: 18-83%) sin aumentar toxicidad ni complicaciones.⁸⁶ Los alentadores resultados han llevado a promover la puesta en marcha de ensayos aleatorizados fase 3 con el fin de probar si la nueva combinación de fármacos impacta en la SG.

En pacientes con tumores en estadio I a IIA no operables, el tratamiento de elección es la SBRT cuyas bases, indicaciones y resultados se desarrollarán en una sección posterior de esta tesis.^{87,88}

El tratamiento estándar del CPNM en estadio III, no operable o no resecable, se basa en la administración de QT y RT, preferiblemente simultáneas ya que ofrece una ventaja en la SG del 5,7% a 6 años y una mejora en el control locorregional (HR = 0,77) sobre la modalidad secuencial.⁸⁹ La QT ideal requiere una combinación de citostáticos que contenga platino. La RT debe administrarse con técnicas de alta conformación hasta una dosis total de 60 Gy a 2 Gy por fracción, ya que el aumento de dosis a 74 Gy demostró ser perjudicial en cuanto a resultados de supervivencia en un ensayo clínico.⁹⁰

El mayor avance en el tratamiento del CPNM avanzado ha sido propiciado por la incorporación de la inmunoterapia con fármacos inhibidores de puntos de control (Immune Checkpoint Inhibitors o ICI).⁷ En pacientes con estadio III no resecable el beneficio en la SG se demostró en el ensayo clínico PACIFIC, cuyos resultados actualizados con una mediana de seguimiento de cinco años se han publicado recientemente.⁸³ En este estudio 709 enfermos fueron distribuidos aleatoriamente para recibir la terapia estándar (brazo control) con QT y RT (en esquema secuencial o concomitante) más placebo o el mismo tratamiento más durvalumab (un inhibidor de PD-L1) durante un año. La adición de inmunoterapia produjo una mejora en la mediana de la SLP y de la SG de 16,9 vs 5,6 meses y 47,5 vs 29,1 meses, respectivamente. A los 5 años la SG fue del 42,9 % vs 33,4 % para los pacientes tratados con durvalumab en comparación con el grupo control.⁹¹ A raíz de la publicación de este ensayo fundamental, la combinación de RTQT más durvalumab es el tratamiento estándar en pacientes con CPNM estadio III inoperable con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$.

El tratamiento de los enfermos con CPNM en estadio III, no candidatos a tratamiento con RTQT radical, y de aquellos en estadio IV, se basa en la administración de quimioterapia con platino, terapias dirigidas contra mutaciones o inmunoterapia con ICI.⁹²

Los pacientes con mutaciones EGFR, ALK o ROS1, independientemente de la expresión de PD-L1, deberán recibir tratamientos de primera línea con TKI. Osimertinib es el fármaco de elección para enfermos con mutación EGFR. Los pacientes con ALK

mutado deben recibir alectinib, mientras que en los casos con reordenamiento ROS1 la primera línea de tratamiento se basa en la administración de crizotinib.³⁴

La inmunoterapia de primera línea con ICI está indicada en enfermos con expresión de PD-L1 (>1%) y ausencia de mutaciones. Si la expresión de PD-L1 es igual o superior al 50% de las células los fármacos recomendados son atezolizumab o pembrolizumab en monoterapia. En pacientes con menor expresión de PD-L1, la opción aceptada de tratamiento es administrar quimioterapia con platino más pembrolizumab.³⁴

Los enfermos en los cuales no se detectan dianas terapéuticas susceptibles de terapia con TKI o inmunoterapia, la quimioterapia con platino es el tratamiento estándar.³⁴

En 1995 Hellman y Weichselbaum acuñaron el término «oligometástasis» para definir pacientes con un pronóstico más favorable, dentro del espectro de la diseminación a distancia, por presentar un número limitado de lesiones a distancia con una evolución menos agresiva y que serían candidatos a recibir tratamiento local radical contra los depósitos tumorales con la intención de prolongar la supervivencia.⁹³ Actualmente el consenso internacional considera el estado de oligometástasis en pacientes con hasta cinco lesiones a distancia.^{94,95} Tres ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que añadir terapia local ablativa con SBRT al tratamiento estándar mejora la SLP y la SG.^{96,97,98} El tratamiento con SBRT se puede administrar con seguridad combinado con las terapias sistémicas habituales para el CPNM aunque no de forma simultánea.^{99,100}

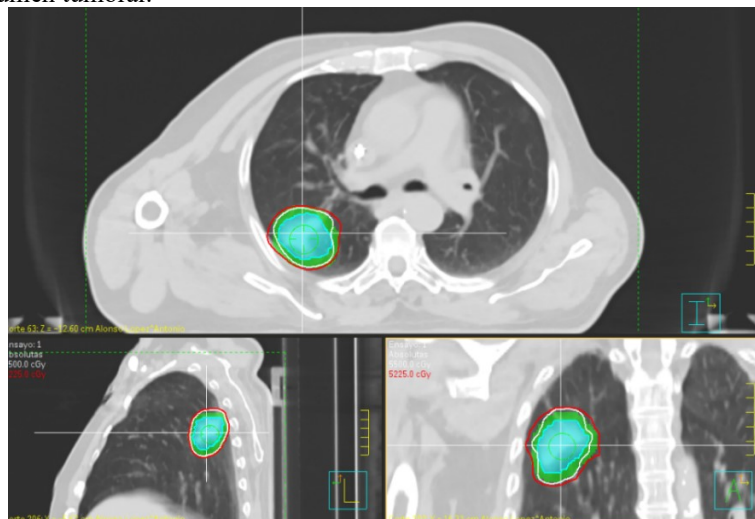
1.4.1. SBRT EN EL TRATAMIENTO DEL CPNM. DEFINICIÓN, BASES, INDICACIONES Y RESULTADOS.

- Definición.

La SBRT es una técnica de RT externa que permite administrar una dosis ablativa de radiación a un tumor extracraneal en pocas fracciones (típicamente 1 a 5) con precisión submilimétrica. Se basa en la localización espacial del volumen a irradiar mediante un sistema tridimensional de coordenadas externo al paciente o estereotaxia. En los inicios del desarrollo de la técnica, la localización del blanco en los tres ejes del espacio utilizaba un marco de estereotaxia similar al empleado en neurocirugía, actualmente las coordenadas se generan a partir de la reconstrucción volumétrica del tumor en un TC de simulación y planificación de RT. En un tratamiento con SBRT la región de alta dosis

se concentra envolviendo al volumen blanco perfectamente (alta conformación) y decae a los pocos milímetros en la periferia hacia niveles de dosis bajas, dando lugar a una muy limitada exposición de los órganos sanos circundantes (figura 15).¹⁰¹

Figura 15. Representación tridimensional de una dosimetría para SBRT sobre un CPNM T2 N0 M0. Dosis prescrita: 55 Gy en 5 fracciones. La línea blanca representa la isodosis del 100%, línea roja representa la isodosis del 95% cubriendo el volumen de tratamiento representado en verde; la zona azul representa el volumen tumoral.



La administración de SBRT es un procedimiento clínico sofisticado cuyos requerimientos esenciales para una administración segura y efectiva son:⁸⁸

- 1) Unidades de terapia (aceleradores, unidades robóticas) especialmente diseñadas para administrar SBRT: tasa de dosis, colimación de haces de irradiación, mesa de tratamiento, etc.
- 2) Capacidad de localización multimodal (TC, PET/TC, RMN) del volumen blanco en un sistema de planificación de RT especialmente dedicado.
- 3) Sistema de guía basado en imagen para localización tumoral en la unidad de tratamiento.
- 4) Capacidad de manejo y control del movimiento del blanco y los órganos sanos durante la irradiación (intrafracción).
- 5) Inmovilización estricta, consistente, reproducible y confortable del enfermo en la mesa de tratamiento.
- 6) Control del movimiento respiratorio.
- 7) Formación específica de todo el personal involucrado en el proceso.

Los detalles del procedimiento de SBRT se describirán en el apartado de *material y métodos* de la tesis.

La SBRT se puede realizar con aceleradores lineales tradicionales equipados con tecnología de guía de imagen adecuada o en aceleradores específicamente adaptados para SBRT. Además, los principios de SBRT se aplican tanto a la terapia de fotones como a la de partículas.

Es de fundamental importancia que todo el flujo de trabajo de SBRT se optimice sistemáticamente y que se implementen las medidas adecuadas de garantía de calidad de esta técnica de alta precisión.

Desde una perspectiva clínica, el término «precisión» abarca no solo los aspectos técnicos específicos del proceso de planificación y ejecución del tratamiento mencionados más arriba, sino todo el manejo previo clínico del paciente, desde la estadificación de la enfermedad, la discusión multidisciplinar de las indicaciones para SBRT, el uso diagnóstico por imágenes apropiado a la localización tumoral con resolución espacial y temporal adecuada para la definición del volumen blanco y los órganos en riesgo (OAR, por las siglas en inglés de Organ At Risk).

Desde una perspectiva física, la SBRT requiere procedimientos de control de calidad adicionales y más sofisticados en comparación con la RT convencional. Estos incluyen pruebas específicas del sistema para objetivos estáticos y móviles, así como la verificación diaria de la alineación de los isocentros de imágenes y tratamiento antes de la SBRT.¹⁰²

- Bases de la SBRT.

La relación entre la dosis de radiación administrada y la supervivencia celular (tanto de tumores como de tejidos sanos) se explica mediante el modelo biomatemático lineal cuadrático (modelo LQ) que asume la existencia de dos componentes en la muerte celular por radiación: uno que es proporcional a la dosis y otro que es proporcional al cuadrado de la dosis (ecuación 1).¹⁰³

Ecuación 1. Modelo Lineal Cuadrático

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Donde S es la fracción superviviente para una dosis (D) administrada; e es la constante matemática; α y β son dos constantes radiobiológicas, específicas para cada tejido o tumor, relacionadas con la rotura doble o daño letal y con la rotura simple o daño subletal de la cadena del ADN, respectivamente.

De la ecuación 1 deriva la Ecuación 2, que introduce el concepto de Dosis Efectiva Biológica (BED) cuya unidad de medida es el Gray (Gy), relacionando los parámetros radiobiológicos del modelo LQ de supervivencia celular con el factor tiempo de la duración del tratamiento de RT, la duplicación tumoral y la repoblación celular:¹⁰⁴

Ecuación 2. Dosis Efectiva Biológica

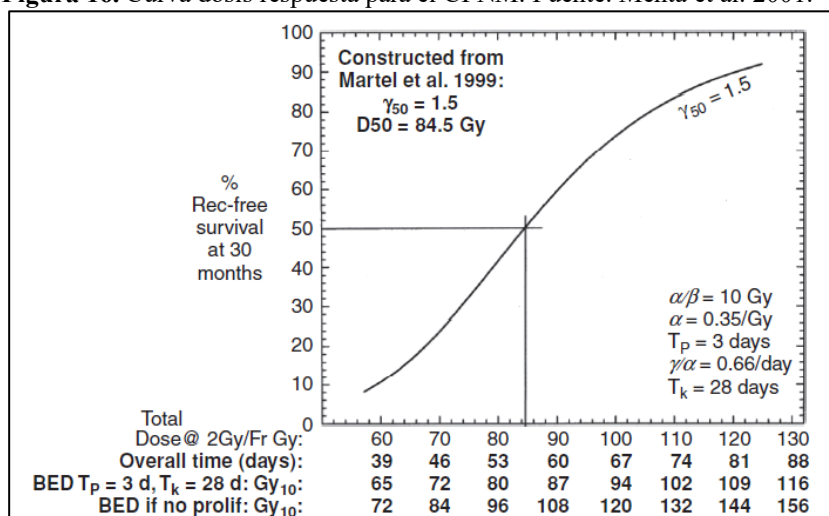
$$BED = nd(1 + d/[\alpha/\beta]) - \log_e 2 (T - Tk)/\alpha T_p$$

Donde n es el número de fracciones de un tratamiento, d la dosis por fracción α y β son las constantes radiobiológicas, T es la duración del tratamiento completo de RT, T_k el tiempo hasta el inicio de la repoblación y T_p el tiempo de duplicación tumoral.

El cálculo de BED para un tratamiento de interés proporciona un valor que puede ser empleado para comparar tratamientos que difieran en dosis total, dosis por fracción o duración.

Considerando un valor de 10 para el cociente α/β (BED_{10}) para el CPNM, los modelos radiobiológicos estiman que es necesario alcanzar una dosis $BED_{10} \geq 100$ Gy para conseguir un control local superior al 90%.¹⁰⁵ Sin embargo, la BED_{10} para el tratamiento estándar con RT externa del CPNM (60 Gy a 2 Gy por fracción en 30 fracciones diarias de lunes a viernes) que se administre sin interrupciones a lo largo de 39-44 días, oscila entre 67,05 Gy a 68,1 Gy, dependiendo del valor de los parámetros usados en la ecuación, con una probabilidad de control local inferior al 20%.¹⁰⁶ (figura 16).

Figura 16. Curva dosis respuesta para el CPNM. Fuente: Mehta et al. 2001.



Se han llevado a cabo numerosos estudios destinados a mejorar los resultados del tratamiento con RT mediante intensificación de la dosis con diversas técnicas de fraccionamiento estándar o alterado (como el hiperfraccionamiento o el tratamiento acelerado) cuyos resultados han sido objeto de revisión y análisis.^{107,108}

Estos ensayos probaron como cierta la hipótesis de que la intensificación de la RT (sin quimioterapia) mejora el pronóstico de los pacientes, aunque la trascendencia clínica de estas investigaciones ha resultado prácticamente nula por varios motivos. En primer lugar, el manejo estándar actual de los casos avanzados de CPNM requiere el empleo de terapias sistémicas, no se considera apropiado el tratamiento con RT exclusivamente; en segundo lugar, el grupo de pacientes con estadios iniciales (en los que la QT puede no ser necesaria) está poco representado y finalmente, la logística necesaria para impartir tratamientos con fracciones de más de una vez al día durante varias semanas, en ocasiones ininterrumpidamente los siete días de la semana, hace inviable la implantación de protocolos con fraccionamiento alterado fuera de ensayos clínicos.

El avance definitivo para solventar el problema de tratar el CPNM, al menos en estadios iniciales, con una dosis de radiación suficientemente elevada (como indican los estudios radiobiológicos) que garantizase un alto control local mediante una técnica de tratamiento asequible a la práctica clínica, lo introdujeron los investigadores del Instituto Karolinska de Estocolmo a principios de los años 90, aplicando los principios de la RT estereotáctica craneal a tumores extracraneales.¹⁰⁹ Estos autores trataron 31

pacientes con 43 tumores situados en varias localizaciones. Cinco presentaban metástasis pulmonares, que recibieron de una a tres fracciones no consecutivas de 10-20 Gy cada una, hasta alcanzar una dosis total mínima al volumen blanco de 20-40 Gy (dosis media 20-60 Gy). El resto de la serie estaba compuesta por enfermos con neoplasias hepáticas (8 primarias y 14 metástasis), metástasis retroperitoneales (3 casos) y óseas (2 casos). La dosis por fracción osciló entre los 7,7 y los 30 Gy, administrada en una a cuatro fracciones, alcanzándose dosis medias totales de 8 a 66 Gy. El control local fue >80% con una proporción de respuestas completas o parciales del 50%. No se registró toxicidad grave.

Este trabajo pionero demostró que es posible administrar RT a altas dosis, hasta alcanzar una $BED_{10} > 100$ Gy, en muy pocas fracciones y sin toxicidad utilizando técnicas de estereotaxia con alta conformación y precisión submilimétrica. Aplicando la ecuación 2 para calcular la BED_{10} , en un tratamiento de SBRT de 3 fracciones a 20 Gy/fracción como el empleado por los autores (despreciando en este caso la repoblación tumoral y el tiempo de duplicación tumoral, ya que son fenómenos que no se producen durante la SBRT) obtenemos: $BED_{10} = 3 \cdot 20 (1 + \alpha/\beta / 20) = 180$ Gy. Por comparación la BED_{10} del tratamiento estándar del CPNM es menor de 70 Gy.

Paralelamente en la Universidad de Tokio, Uematsu et al.¹¹⁰ desarrollaron un sistema propio de estereotaxia corporal publicando su experiencia con SBRT en el tratamiento de tumores pulmonares de menos de 5 cm en un ensayo prospectivo. Se incluyeron 45 pacientes con 66 tumores, de los cuales 23 eran CPNM en estadio I y 43 metástasis de diversos primarios. Los pacientes recibieron una dosis total entre 30-75 Gy en 1-15 fracciones no consecutivas. Siete de los pacientes con CPNM recibieron previamente RT externa con fraccionamiento convencional. Con un seguimiento medio de 13,7 meses (rango 6-31) para los casos de CPNM, solo se registró una recidiva local. En los pacientes con metástasis pulmonares el seguimiento medio fue de 10,4 meses (3-24) y se constató una única recurrencia local, sin reportarse toxicidad.

A principios del siglo XXI investigadores de varios centros de Japón, Europa y USA corroboraron los resultados preliminares obtenidos por Blomgren y Uematsu.¹¹¹

En la primera década de 2000 se extendió el uso de SBRT para tratar el CPNM, así como otras neoplasias primarias o metastásicas, estimulado por los excelentes

resultados en cuanto al alto control local y la baja toxicidad (aguda y tardía) publicados por numerosos centros de referencia.¹¹² En el ensayo fase I de la Universidad de Indiana se estableció la dosis de 60 Gy en 3 fracciones de 20 Gy como la dosis máxima tolerable para el tratamiento del CPNM estadio I tratado con SBRT.¹¹³

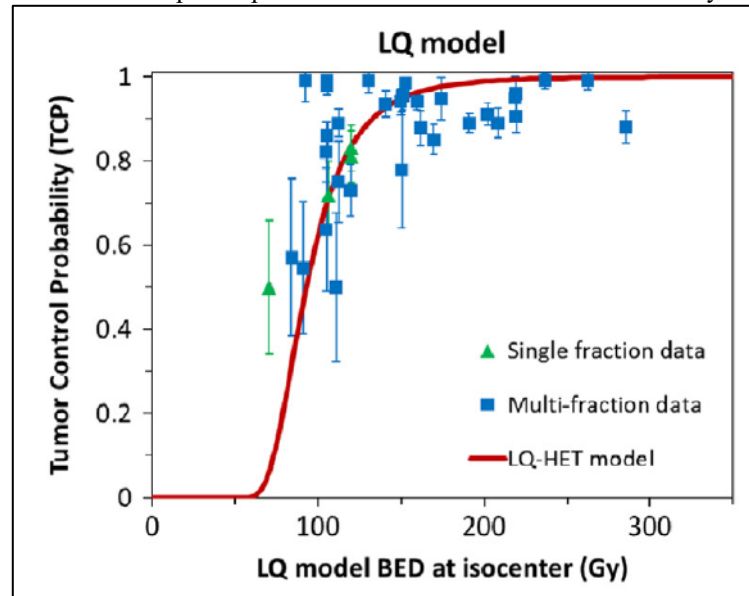
Timmerman et al.¹¹⁴ publicaron en 2010 el primer ensayo prospectivo, multicéntrico y controlado que permitió confirmar la eficacia y seguridad de SBRT en el tratamiento del estadio I del CPNM de una forma centralizada mediante un protocolo estandarizado común para los centros participantes. Se incluyeron 59 pacientes con CPNM en estadio T1-2 N0 M0 de hasta 5 cm de diámetro que recibieron 3 fracciones de 18 Gy a días alternos. El control local reportado a 3 años fue del 90,6% y la toxicidad grado 3 y 4 fue de 12,7% y 3,6%, respectivamente.

Disponemos de una amplia evidencia basada en ensayos clínicos, estudios prospectivos y retrospectivos, que han permitido establecer una serie de esquemas de tratamientos eficaces y seguros en función de la localización tumoral respecto a las estructuras mediastínicas y la pared costal (tabla 8).¹¹⁵⁻¹¹⁸

Tabla 8. Esquemas de tratamiento con SBRT recomendados para el CPNM T1 y T2.

Esquema	BED₁₀ (Gy)	Comentarios
30-34 Gy, 1 fracción.	120-149,6	Tumores periféricos a >2 cm de la pared costal.
54 Gy, 3 fracciones.	151,2	Tumores periféricos a >2 cm de la pared costal.
48 Gy, 4 fracciones.	105,6	Tumores a < 2 cm pared costal.
50 Gy, 5 fracciones.	100	Tumores centrales o a <2 cm pared costal.
55 Gy, 5 fracciones.	115,5	T2 periféricos a > 2 cm pared costal.
60 Gy, 8 fracciones.	105	Tumores centrales.

La condición indispensable que se debe cumplir para obtener un control local superior al 90% es alcanzar una dosis mínima $BED_{10} \geq 100$ Gy.¹¹⁹ Aumentar la dosis BED_{10} por encima de 140 Gy no se traduce en un control local más elevado ya que la curva dosis respuesta alcanza una meseta a partir de dicho nivel (figura 17).¹¹⁵

Figura 17. Curva dosis respuesta para control local con SBRT. Fuente: Shuryak et al. 2015.

- Indicaciones

Según consenso internacional, la SBRT es actualmente un tratamiento estándar para los pacientes con CPNM estadio I y IIA de hasta 5 cm de diámetro, inoperable bien por la presencia de comorbilidades graves o porque son no aptos para la cirugía por falta de capacidad cardiopulmonar o porque existe rechazo a la misma.^{34,88,120}

Existen una serie de factores anatómicos y clínicos a considerar en la elección del esquema de tratamiento de los pacientes candidatos a SBRT:

- Tumores perimedialísticos.

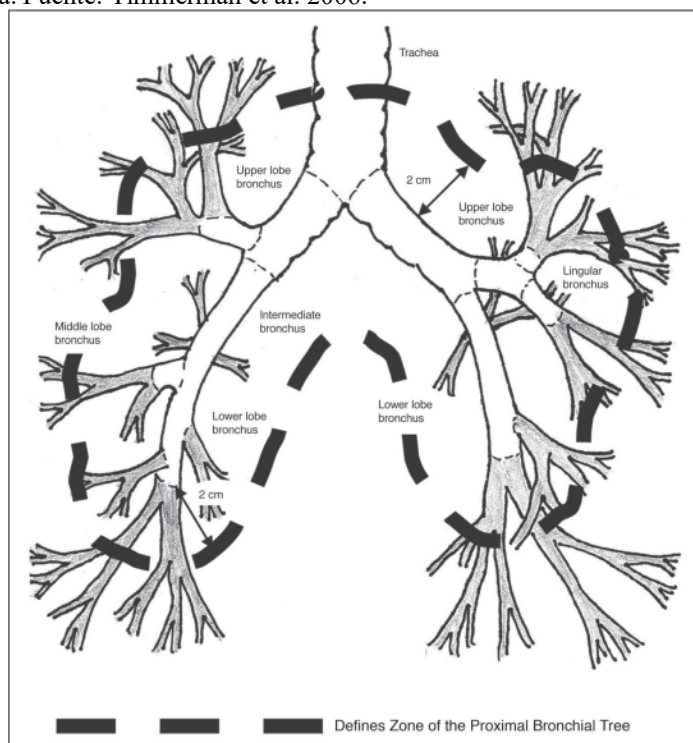
Timmerman et al.¹²¹ informaron de la aparición de toxicidad grave, incluso mortal, en pacientes tratados con SBRT cuando el tumor se localizaba en las inmediaciones (a menos de 2 cm) del árbol traqueobronquial (ATB). En este estudio se incluyeron 70 pacientes con CPNM de hasta 7 cm de diámetro máximo en un ensayo fase II, recibiendo los pacientes una dosis total de 60-66 Gy en 3 fracciones de 20-22 Gy. Con una mediana de seguimiento de 17,5 meses, el control local a 2 años fue del 95%, sin embargo, la toxicidad grave (grado 3 o mayor) apareció en el 17% de los enfermos con tumores periféricos, situados a >2 cm del ATB, contra un 46% de incidencia en aquellos localizados a menos de 2 cm del ATB, es decir, con localización central. Seis enfermos murieron por complicaciones derivadas de la

SBRT, cuatro de los cuales presentaban localización central. En el AMV la localización tumoral (central vs periférica) fue el factor predictor más potente de toxicidad. Es importante resaltar que el desarrollo de la toxicidad grave fue un evento tardío con una mediana de tiempo a la aparición de 10,5 meses (0,6 a 19,5 meses). La publicación de los resultados de este protocolo de SBRT respecto a control local y toxicidad con una mediana de seguimiento de 50 meses, confirmó tanto un excelente control local a 3 años del 88,1% como un exceso de eventos graves en los pacientes con tumores centrales (27,3%) vs periféricos (10,4%) con el esquema de tratamiento descrito.¹²²

Bezjak et al.¹²³ investigaron prospectivamente la dosis máxima tolerable (DMT) en un estudio fase 2 multicéntrico para CPNM de <5 cm de diámetro, de localización central, en el que los pacientes recibían SBRT en cinco fracciones. Iniciando con una dosis de 8 Gy por fracción, ésta se incrementó en tramos progresivos de 0,5 Gy hasta alcanzar 60 Gy en 5 fracciones de 12 Gy ($BED_{10} = 132$ Gy), con un riesgo de toxicidad grave del 7,2% y una probabilidad de control local a 2 años del 87,7%. Dicho nivel de dosis se considera la DMT para tumores centrales. Este ensayo demostró que es posible administrar SBRT a tumores de localización central adaptando el fraccionamiento de la dosis a la presencia de órganos críticos.

Como resultado de los estudios reseñados se adoptó internacionalmente el método de clasificación de tumores como «periféricos» o «centrales» por su posición respecto al ATB, para estratificar el riesgo de toxicidad grave en pacientes tratados con SBRT, así como el uso de tratamiento más prolongados (al menos 5 fracciones) para evitar la toxicidad grave en localizaciones centrales. El ATB comprende los dos centímetros distales de la tráquea, la carina, los bronquios principales y los bronquios lobares hasta la división en los bronquios segmentarios y el esófago torácico. En la figura 18 se representa el esquema de la región denominada como zona central definida por el área interior a la línea discontinua según el concepto del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Figura 18. Representación de la zona central respecto al ATB mediante la línea discontinua. Fuente: Timmerman et al. 2006.



- Tumores cercanos a la pared torácica.

El tratamiento con SBRT del CPNM localizado adyacente a la pared costal está asociado a un tipo infrecuente de toxicidad tardía caracterizada por la aparición a largo plazo de fracturas costales (8%) o dolor neuropático (19%). El riesgo de toxicidad aumenta cuando el tumor se localiza a menos de 2 cm de la pared costal y cuando del volumen de pared torácica que recibe una dosis de 30 Gy o más supera los 30-35 cm³.¹²⁴ En esta situación se recomienda adoptar un esquema de tratamiento de 4-5 fracciones hasta alcanzar una dosis total de 48-50 Gy. Con estos protocolos los efectos adversos (EA) reducen su incidencia al <5%.¹²⁰

- Pacientes sin biopsia.

Aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados en CPNM en estadio I no son candidatos a cirugía debido a la avanzada edad y comorbilidades; estas condiciones pueden contraindicar incluso la realización de pruebas de diagnóstico invasivas, como la punción transtorácica o transbronquial, porque el enfermo no toleraría un neumotórax u otras complicaciones asociadas.¹²⁵ Como consecuencia, una proporción variable de casos (entre el 15-65% según las series) recibirán SBRT

sin diagnóstico histológico de CPNM.¹²⁶ Louie et al.¹²⁷ establecieron un umbral de probabilidad de malignidad del 85% como el nivel de seguridad para tratar con SBRT a pacientes sin biopsia y estadificados con TC con contraste y PET/TC.

El riesgo de tratar sin biopsia es administrar una terapia oncológica y exponer a EA potencialmente graves a pacientes con enfermedad pulmonar benigna no diagnosticada. Un reciente metaanálisis sobre una revisión sistemática de 43 artículos encontró que la SCE a 2 y 3 años era mejor en pacientes sin diagnóstico histológico, aunque a los 5 años desaparece la diferencia.¹²⁶ Por el contrario, un análisis de la cohorte multicéntrica británica UK SABR no encontró diferencias en el pronóstico entre los enfermos con diagnóstico clínico o histológico.¹²⁸ Estudios publicados después del metaanálisis mencionado tampoco encontraron diferencias en supervivencia o control local.¹²⁹⁻¹³³

En la clínica diaria ha quedado establecida como práctica estándar tratar con SBRT a los enfermos con diagnóstico clínico de CP sin biopsia confirmatoria cuando la probabilidad de malignidad sea $\geq 85\%$, después de completar un estudio de extensión con PET/TC y una evaluación multidisciplinar.

- Resultados.
 - SBRT en pacientes inoperables.

La población de pacientes en los que se administra SBRT por CPNM está más envejecida y presenta más comorbilidades comparada con la población quirúrgica, por consiguiente, sus índices de supervivencia son relativamente pobres. Una cuestión legítima que puede plantearse es si la SBRT, pese a su alto control local y excelente tolerancia, aporta una mejora en el pronóstico de unos enfermos en los que las comorbilidades pudieran tener mayor peso que la neoplasia a la hora de determinar la supervivencia a largo plazo.

En este sentido Raz et al.¹³⁴ analizaron en un registro poblacional las causas de muerte y supervivencia de una cohorte de pacientes de una edad media de 70 años con CPNM estadio I no tratado, comparada con otra de enfermos sometidos a cirugía. La SG a 5 años de los pacientes operados fue del 54% vs 9% de los no operados, con una mediana de SG de 9 meses en estos últimos. La SCE a 5 años fue

superior igualmente en enfermos sometidos a cirugía tanto para T1 (75% vs 23%) y T2 (57% VS 12%). Este trabajo indica que el CPNM sin tratar en ancianos comporta mal pronóstico incluso en las etapas iniciales, siendo la causa principal de muerte.

Haasbeeket al.¹³⁵ investigaron en el registro nacional del cáncer de los Países Bajos el impacto en la supervivencia debida la generalización del uso de SBRT en pacientes no operables. Demostraron una mejoría en el pronóstico, alcanzando una supervivencia mediana de 21 meses, dato que contrasta de forma favorable con la mediana de SG de 9 meses de los pacientes no tratados informada en el estudio anterior.¹³⁴

Nanda et al.¹³⁶ estudiaron los resultados en pacientes registrados en la National Data Base de EE.UU, diagnosticados de CPNM y tratados con SBRT, respecto al de enfermos que no recibieron tratamiento oncológico activo. La supervivencia mediana fue 10,1 meses para los pacientes sin tratamiento comparada con 29 meses para los enfermos que recibieron SBRT. La mejora en el pronóstico se apreció para todos los grupos de edad, incluso con índice de comorbilidad elevado.

Otros trabajos han corroborado los datos de los estudios poblacionales sobre la eficacia y seguridad de SBRT en pacientes ancianos y frágiles, mejorando la SG, por lo que está aceptado que ni la edad ni las comorbilidades representan contraindicaciones absolutas para tratar el CPNM en estadio I con esta técnica.¹³⁷⁻¹⁴⁰

- RT convencional vs SBRT.

En un metaanálisis de 17 estudios que incluyó 2 ensayos aleatorizados, 2 cohortes prospectivas y 13 retrospectivas, se encontró que el tratamiento con SBRT mejoraba la SG respecto al tratamiento convencional con RT normofraccionada (2 Gy por fracción) con una Hazard Ratio (HR) de 0,66, la SCE (HR = 0,42), la SLP (HR = 0,32) y el control local a 3 años (86% vs 74%). Los enfermos tratados con SBRT tuvieron menor incidencia EA que los tratados con RT estándar.¹⁴¹

- SBRT vs cirugía.

La alta efectividad y la excelente tolerancia por el carácter no invasivo de la SBRT en pacientes inoperables, planteó la cuestión de si esta técnica de RT podría ser

equivalente a la cirugía en pacientes operables. Los estudios comparativos entre cohortes, que adolecen de sesgos de selección imposibles de subsanar (por mencionar la más evidente: los enfermos operables, pero de más edad o con comorbilidades suelen ser tratados con SBRT), han arrojado resultados dispares, aunque en general sugieren que con SBRT se obtienen datos de SG y control local equiparables.¹⁴² Los ensayos aleatorizados emprendidos para comparar ambos tratamientos no llegaron a finalizarse por falta de reclutamiento. Sin embargo, Chang et al.¹⁴³ publicaron en 2015 el análisis conjunto de los pacientes incluidos en dos ensayos incompletos (STARS: NCT00840749 y ROSEL: NCT00687986) donde 58 enfermos fueron distribuidos aleatoriamente entre SBRT (31 casos) o lobectomía más linfadenectomía (27 casos). La SG a 1 y 3 años fue del 100% vs 95% y del 88% vs 79% para SBRT y cirugía ($p = 0,035$), respectivamente. No se encontraron diferencias en control local, regional o a distancia, ni en la incidencia de eventos adversos.

Nagata et al.¹⁴⁴ realizaron un ensayo prospectivo no aleatorizado en pacientes con estadio I de CPNM operable (100 casos) o inoperable (64 casos). Todos se trataron con SBRT. La SG a 3 años fue del 63,7% para enfermos inoperables vs 68,3% para los operables, sin diferencia significativa. Tampoco se encontró diferencia en la SLP o el control locorregional.

Los investigadores del mencionado ensayo STARS reclutaron 80 pacientes adicionales para tratamiento con SBRT en una ampliación posterior del estudio, aplicando el protocolo de investigación original. Todos los enfermos cumplieron criterios de operabilidad revisados por un cirujano cardiorrástico. Se efectuó una comparación prospectiva preespecificada con una cohorte contemporánea de pacientes operados en el mismo centro con características clínicas similares. La SG a 3 y 5 años fue del 91% y 87% para enfermos tratados con SBRT; para los tratados con cirugía fue del 91% y 84%, respectivamente ($p = 0,65$). No se detectó ningún caso con toxicidad grado 4-5 y la toxicidad grado 3 fue menor del 1%.¹⁴⁵

A la espera de datos confirmatorios de ensayos fase III en marcha, la recomendación actual para pacientes con CPNM T1-T2 N0 M0 con alto riesgo quirúrgico es la valoración individual en comité multidisciplinar para decidir la actitud terapéutica mejor, acorde a las características clínicas y los deseos del paciente; los datos

disponibles sugieren que la SBRT proporciona unos índices de supervivencia similares al tratamiento quirúrgico.¹²⁰

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS.

La PET/TC con [¹⁸F]FDG es un estudio de imagen ampliamente utilizado en la estadificación, valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento del CPNM cuyos resultados influyen de forma decisiva en el manejo de los pacientes. En los últimos años se han realizado estudios para determinar el valor pronóstico de los diferentes parámetros metabólicos cuantitativos de la PET/TC que permitieran personalizar el tratamiento.

El conocimiento de factores pronósticos oncológicos permite la individualización del tratamiento según los elementos que se dan para cada caso concreto. El estudio del metabolismo tumoral como factor predictor de la evolución de la enfermedad oncológica se encuentra en investigación, por lo que su papel no está establecido.

Los resultados de la tesis ayudarán a mejorar el conocimiento del comportamiento tumoral y la personalización de las terapias antineoplásicas, en nuestro caso de la SBRT, con arreglo a las características propias del tumor, no en base a factores generales que padece el enfermo.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS.

3.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo de la presente tesis doctoral es evaluar la utilidad de parámetros metabólicos cuantitativos volumétricos de la PET/TC con [¹⁸F]FDG como factores pronósticos en pacientes del servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Badajoz (HUB), diagnosticados de CPNM, o con alta sospecha clínica, inoperable, estadios T1 y T2 N0 M0 (8ª edición de la AJCC) tratados únicamente mediante SBRT.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Valor pronóstico de las variables, clínicas, tumorales, terapéuticas y metabólicas cuantitativas de la PET/TC en el resultado del tratamiento respecto a los siguientes indicadores:

- Supervivencia global.
- Supervivencia cáncer específica.
- Supervivencia libre de progresión general.
- Supervivencia libre de progresión local.
- Supervivencia libre de progresión regional.
- Supervivencia libre de metástasis.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

4.1.1. TIPO DE ESTUDIO.

Planteamos la investigación como un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva.

4.2. ÁMBITO.

4.2.1. TEMPORAL.

Se evaluaron de forma retrospectiva 65 pacientes con diagnóstico histológico de CPNM o con diagnóstico de sospecha de neoplasia pulmonar primaria según criterios radiológicos y metabólicos internacionales. Todos ellos se estadificaron mediante PET/TC con [¹⁸F]FDG en el servicio de Medicina Nuclear del HUB entre enero de 2011 y diciembre de 2019. La recogida de datos de la evolución de los pacientes finalizó en febrero de 2021.

4.2.2. POBLACIONAL Y GEOGRÁFICO.

Los pacientes estudiados procedían de las áreas sanitarias del Servicio Extremeño de Salud (SES) de Badajoz, Don Benito-Villanueva y Llerena-Zafra.

4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO.

4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Enfermos con diagnóstico histológico de CPNM con estadios T1 y T2 N0 M0 según la 8ª edición de la clasificación TNM/AJCC. Se admitieron pacientes con antecedente de neoplasia si habían pasado más de 5 años sin recidiva, presentaban bajo riesgo de recurrencia y el estudio anatomopatológico del tumor pulmonar descartaba un origen metastásico.
- Enfermos sin confirmación histológica de neoplasia, pero con diagnóstico radiológico y metabólico de alta probabilidad de neoplasia pulmonar, $\geq 85\%$ según criterios de Herder que carezcan de antecedentes de otra neoplasia excepto carcinoma cutáneo basocelular.¹⁴⁶

Todos los pacientes fueron estadificados mediante examen físico y de laboratorio, TC toraco-abdominal con contraste y PET/TC con [¹⁸F]FDG. En función de la situación del paciente, sus comorbilidades y la localización del tumor, los enfermos fueron sometidos selectivamente, y según criterio médico, a pruebas funcionales respiratorias para evaluar operabilidad, fibrobroncoscopia, EBUS para estadificación mediastínica o PAAF/BAG guiada por TC.

4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes sin diagnóstico histológico de la masa pulmonar, pero con antecedentes de neoplasia, ya fuera sincrónica o metacrónica.
- Pacientes con neoplasia pulmonar primaria estirpe no microcítica, o aquellos con CPNM sin captación significativa de [¹⁸F]FDG en el estudio PET/TC.

4.4. TÉCNICAS REALIZADAS.

En todos los casos se intentó obtener una comprobación histológica de malignidad del nódulo pulmonar sospechoso. El método elegido fue individualizado para cada enfermo; no todos los pacientes se sometieron a todas las técnicas de diagnóstico invasivo.

4.4.1. FIBROBRONCOSCOPIA Y EBUS.

A criterio médico, los pacientes se sometieron a estas pruebas cuando se juzgaba que por la localización tumoral se podía acceder al nódulo pulmonar en estudio para la obtención de biopsia a través del fibroscopio, o para descartar afectación ganglionar mediastínica en los casos en los que las pruebas de imagen indicaban riesgo de metástasis regional. Todas las EBUS se realizaron en el HUB.

4.4.2. PAAF GUIADA POR TC.

Los nódulos de localización periférica, cercanos a la pared torácica, se intentaron biopsiar mediante PAAF o BAG guiada por TC en el servicio de radiodiagnóstico del hospital de área correspondiente a cada enfermo.

4.4.3. PET/TC CON $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

La estadificación inicial de la enfermedad se realizó en el HUB mediante un estudio PET/TC con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en todos los enfermos.

El estudio metabólico se adquirió en un sistema híbrido Discovery ST4 (General Electric Healthcare, Milwaukee, EE. UU.) (figura 19), realizándose la exploración dentro de las 12 semanas previas al tratamiento.

Figura 19. PET/CT del Hospital Universitario de Badajoz.



Antes de la inyección del radiofármaco, todos los pacientes hicieron ayuno de al menos 4 horas con una hidratación adecuada y nivel de glucemia inferior a 10 mMol/L. Se inyectó una dosis de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ de 3,5-4,5 MBq/kg. Después de un intervalo de 60 minutos, se adquirieron imágenes desde la base del cráneo al tercio superior de los fémures con los brazos por encima de la cabeza. Para el estudio TC no se utilizó contraste radiológico oral o intravenoso. Los parámetros de adquisición para la TC helicoidal fueron 110 keV, modulación del amperaje con máximo de 80 mA y grosor de corte de 3,75 mm. A continuación, se adquirieron las imágenes PET en 3D a 2 minutos por cama, cada una de ellas de 20 cm, matriz de 128x128, modo Word, reconstrucción 3D con 2 iteraciones y un FOV (campo de visión) de 70 cm.

Para el procesado de las imágenes y la determinación de los parámetros cuantitativos, se utilizó el software Volume Viewer PET de la estación de trabajo Advantage Volume

Share 4, GE Healthcare. Una vez realizadas las imágenes clave y los rangos paralelos de cada uno de los estudios, estos se grabaron en formato DICOM (Digital Imaging and Communication on Medicine) y se almacenaron en el PACS (Picture Archiving Communication System) del SES. Los parámetros metabólicos que se cuantificaron fueron el SUV_{máx}, MTV y TLG. Estos dos últimos parámetros se calcularon con diferentes umbrales de isocontorno 3D basados en un SUV_{máx} de 2, 2,5 y 3, así como en un SUV correspondiente al 30%, 40% y 50% del máximo.

4.4.4. TC CON CONTRASTE INTRAVENOSO.

La TC con contraste intravenoso se realizó en todos los pacientes para la estadificación inicial de la neoplasia pulmonar y para valorar la respuesta al tratamiento y/o el seguimiento. No se empleó contraste para la simulación o planificación de SBRT. Los estudios se adquirieron en diversos equipos según el hospital de referencia con protocolos estándar para tórax y abdomen: parámetros de adquisición de 120 kV, 30-50 mA y un grosor de corte de 1,25-2 mm.

4.5. TRATAMIENTO.

Todos los pacientes recibieron SBRT siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales y nacionales para la simulación, contorneo de volúmenes, planificación y ejecución de los tratamientos: International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) informe nº 91,¹⁴⁷ American Association on Physicists in Medicine (AAPM) Grupo de Trabajo 101,¹⁴⁸ RTOG¹⁴⁹ y Sociedad Española de Física Médica (SEFM).¹⁰²

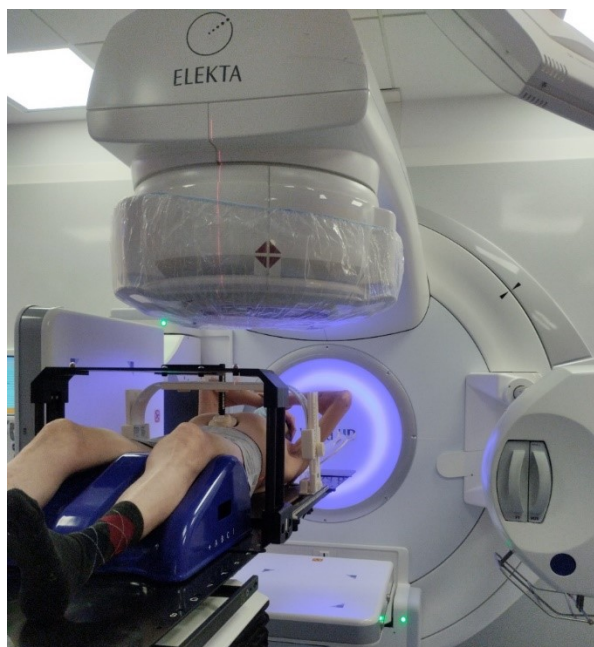
Puesto que la masa tumoral se mueve con el ciclo respiratorio, durante la RT es esencial caracterizar su posición para planificar un tratamiento que mantenga en todo momento a la neoplasia dentro de haz de radiación, por tanto, cada enfermo fue simulado mediante un TC torácico 4D (desde C7 a L2) sin contraste, para la determinación del volumen blanco y el control del movimiento tumoral.

La TC-4D consiste en la reconstrucción tridimensional de las imágenes tomográficas para incluir el rango completo y trayectoria del movimiento de la masa pulmonar. Esta reconstrucción se correlaciona con las fases del ciclo respiratorio, habitualmente dividido en 10 fases intermedias entre la máxima inspiración y la espiración completa. Debido a que se estudia la posición del tumor, no solo respecto a los tres ejes del

espacio sino añadiendo la variación en el tiempo (ciclo ventilatorio), es por lo que se denomina “4D” por introducir una 4ª dimensión.

La reconstrucción 4D permite mantener una alta definición en la imagen tumoral y determinar con exactitud la posición global del tumor. La amplitud del movimiento tumoral deber ser, idealmente, menor de 1 cm. Para conseguir este objetivo se emplea un sistema de compresión abdominal aplicado sobre la región del epigastrio. Este dispositivo limita la respiración abdominal del paciente y el movimiento del diafragma, lo que indirectamente lleva a una menor movilidad del tumor (figura 20).

Figura 20. Paciente posicionado en el acelerador lineal para recibir SBRT pulmonar. El sistema de inmovilización incluye la compresión abdominal para limitar los movimientos respiratorios. Está desplegado el sistema de adquisición de imagen para verificar el tratamiento mediante CBCT.



Atendiendo a las normas de ICRU se definen los siguientes volúmenes:¹⁴⁷

- GTV (por las siglas en inglés de Gross Target Volume). Es el tumor pulmonar visible en TC con ventana de parénquima pulmonar en cada una de las 10 fases del ciclo respiratorio.
- ITV (o Internal Target Volume). Es un volumen generado a partir de la suma de las posiciones de todos los GTV en cada fase de la ventilación.

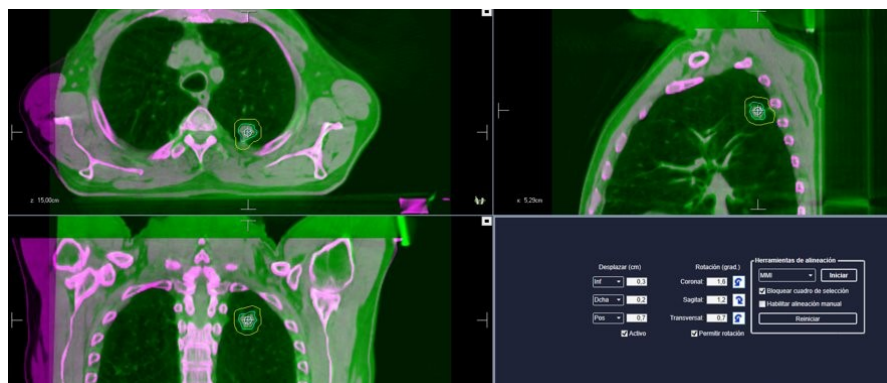
- PTV (o Planning Target Volume). Es el ITV más un margen tridimensional de 5 mm. Es el volumen de planificación sobre el cual se calcula la dosis de RT que recibirá el paciente.
- Órganos de riesgo. Son los órganos sanos intra o extratorácicos adyacentes al PTV en los que no debe sobrepasarse la dosis de tolerancia, es decir, la dosis de radiación a partir de la cual aumenta el riesgo de EA graves. En todos los casos se contorneó en el planificador de RT: esófago, tráquea, árbol traqueobronquial proximal (2 cm distales de tráquea hasta carina, bronquios principales y bronquios lobares), grandes vasos mediastínicos, corazón, hígado, estómago y pared torácica, siguiendo las recomendaciones publicadas.¹⁴⁹

La dosis se calcula de forma que el PTV debe recibir el 100% de la prescripción.¹⁴⁷ Sin embargo, debido a factores como el volumen tumoral o la cercanía a los órganos de riesgo, la cobertura óptima pueda oscilar entre el 95-98% de la dosis para mantener un índice de conformidad elevado, esto es, que la forma de las curvas de isodosis se ajusten lo más exactamente posible al contorno del PTV (figura 21). La dosis máxima absorbida fue $\leq 125\%$. La dosis prescrita a los pacientes osciló entre 54-60 Gy ($BED_{10} \geq 100$ Gy) en 3, 5 u 8 fracciones en función de la localización tumoral, como se ha explicado en la descripción de la técnica de SBRT previamente.

La SBRT se administró mediante aceleradores lineales con sistema de guía por imagen (IGRT, por las siglas en inglés de Image Guided Radiation Therapy).¹⁵⁰ La IGRT consiste en el uso de técnicas de imagen para localizar la posición del volumen de tratamiento durante la administración de la RT, dirigiendo el haz de radiación hacia la posición exacta e instantánea del tumor durante la fracción, corrigiendo en el momento la posición del paciente (figura 20).

Entre las técnicas de IGRT disponibles, la tomografía con haz cónico de kV o CBCT (por Cone-Beam CT) montada en el acelerador lineal es la estándar, especialmente para la RT del CP porque proporciona el mejor contraste entre el tumor y las estructuras torácicas, permite la adquisición de imágenes en 4D para el control del movimiento respiratorio y visualiza los cambios anatómicos que se producen durante la RT, tanto en la neoplasia como en los órganos críticos, posibilitando monitorizar el resultado del tratamiento y en su caso modificar el plan terapéutico (figura 12).¹⁵¹

Figura 21. CBCT (en verde) de un tratamiento con SBRT pulmonar. Se muestra la fusión con el TC de referencia (rojo). El software de verificación ajusta la posición del paciente para que la lesión tumoral quede incluida dentro del PTV (línea amarilla). En el recuadro inferior derecho aparecen los parámetros propuestos para el ajuste que el médico debe revisar y aprobar.



4.6. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

La evaluación de la respuesta al tratamiento se efectuó por medio de TC con contraste cada 3-4 meses el primer año, cada 4-6 meses hasta el tercer año y anualmente después.¹⁵² Siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas no se indicó PET/TC de forma rutinaria para el seguimiento de los pacientes excepto en el caso de sospecha de recidiva y si el enfermo era susceptible de recibir tratamiento de rescate¹⁵³ (figura 13).

4.7. VARIABLES A ESTUDIO.

La recogida de datos de las pruebas radiológicas y metabólicas se realizó desde el sistema de digitalización y administración de imágenes Centricity™ PACS/RIS/WEB de General Electric Healthcare. La valoración de la historia clínica electrónica se realizó a través del programa asistencial JARA del SES. La información recopilada fue volcada en una base de datos FileMaker de Claris International Corporation, Cupertino, EE. UU.

Las variables evaluadas en el estudio fueron 42, se recogen en la tabla 9 e incluyen datos demográficos y clínicos (7), parámetros tumorales (5), tratamiento (2), variables

de resultado (4), datos temporales (5), datos de supervivencia (6) y parámetros cuantitativos de la PET (13). Estos últimos ítems se determinaron con un software semiautomático, valorando cada lesión neoplásica evidenciada.

Tabla 9. Variables consideradas en el estudio

DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DE LOS PACIENTES.
Edad
Sexo
EF del paciente
Índice de comorbilidad de Charlson
FEV1 (ml)
FEV1 (%)
Estadio GOLD
PARÁMETROS TUMORALES.
Tamaño
Estadio TNM
Centralidad
Confirmación histológica
Histología
PARÁMETROS DEL TRATAMIENTO
Dosis física administrada
Dosis BED ₁₀ administrada
VARIABLES DE RESULTADO
Resultado del tratamiento
Localización de la recidiva
Exitus
Causa de exitus
DATOS TEMPORALES
Fecha de diagnóstico
Fecha de fin de SBRT
Fecha de última revisión
Fecha de recidiva
Fecha de exitus
DATOS DE SUPERVIVENCIA.
Supervivencia global
Supervivencia cáncer específica
Supervivencia libre de progresión
Supervivencia libre de recidiva local
Supervivencia libre de recidiva regional
Supervivencia libre de recidiva a distancia
PARÁMETROS CUANTITATIVOS DE LA PET
SUV _{máx}
MTV 2, basado en un SUV de 2
MTV 2,5, basado en un SUV de 2,5
MTV 3, basado en un SUV de 3
MTV 30, basado en un SUV correspondiente al 30% del máximo
MTV 40, basado en un SUV correspondiente al 40% del máximo
MTV 50, basado en un SUV correspondiente al 50% del máximo
TLG 2, basado en un SUV de 2
TLG 2,5 basado en un SUV de 2,5
TLG 3, basado en un SUV de 3
TLG 30, basado en un SUV correspondiente al 30% del máximo
TLG 40, basado en un SUV correspondiente al 40% del máximo
TLG 50, basado en un SUV correspondiente al 50% del máximo

4.7.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.

- Edad: Edad del paciente en el momento del diagnóstico expresada en años. Variable cuantitativa continua.
- Sexo: Hombre = 1, mujer = 2. Variable categórica binaria.
- Escala del EF del paciente según la escala ECOG.²⁴ Se puntúa de 0 a 5. Variable categórica nominal.
- Índice de comorbilidad de Charlson. Refleja la presencia y la influencia de otros trastornos o enfermedades (comorbilidades) que padece el paciente sumado al tumor en estudio. Cada comorbilidad se le asigna una puntuación cuya suma predice la mortalidad a 1 año. Variable cuantitativa continua.
- FEV1. Volumen Espiratorio Forzado al 1^{er} segundo (en ml). Variable cuantitativa continua.
- FEV1%. Relación entre FEV1 y la capacidad vital en %. Variable cuantitativa continua.
- Estadio GOLD. Clasificación de la gravedad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) según la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).¹⁵⁴ Distribuye a los enfermos en 4 grupos según el grado de disminución del FEV1%. Variable categórica nominal.

4.7.2. PARÁMETROS TUMORALES.

- Tamaño tumoral en milímetros. Variable cuantitativa continua.
- Estadio TNM. Según la 8^a edición de la clasificación TNM de la AJCC. Variable categórica nominal.
- Centralidad. Localización del tumor respecto ATB, compuesto por los 2 cm distales de la tráquea, los bronquios principales y los bronquios lobares hasta la bifurcación en los segmentarios. Son centrales aquellos localizados dentro de un radio de 2 cm alrededor del ATB. Los tumores situados fuera de esta área se denominan periféricos. Esta área de 2 cm alrededor del ATB define una zona de alto riesgo de complicaciones derivadas de la SBRT cuando se emplean fracciones superiores a los 11 Gy. Variable categórica nominal
- Confirmación de malignidad mediante biopsia. Sí = 1, no = 0. Variable categórica binaria.

- Histología. Subtipo histológico dentro del CPNM. Escamoso = 1, adenocarcinoma = 2, células grandes = 4, NOS (Not Otherwise Specified) = 5, otros = 6. Variable categórica nominal.

4.7.3. PARÁMETROS DE TRATAMIENTO.

- Dosis física. Dosis absorbida en el PTV. Variable cuantitativa continua.
- Dosis BED₁₀. Dosis Biológica Eficaz administrada, según el modelo lineal cuadrático para una relación $\alpha/\beta = 10$ Gy. Variable cuantitativa continua.

4.7.4. VARIABLES DEL RESULTADO.

- Resultado del tratamiento. Control = 0, recidiva = 1. Control de la enfermedad: desaparición completa de la masa pulmonar. Puede haber imagen residual no sospechosa si la PET/CT con [¹⁸F]FDG resulta negativa. Se consideró recidiva la recurrencia en el volumen tratado o la aparición de nuevas lesiones neoplásicas en otras localizaciones. Variable categórica binaria.
- Localización de la recidiva. Se consignó el primer evento que apareciera, excepto si la aparición de la recaída fue simultánea en varias localizaciones. Recidiva local = 1: recurrencia del tumor dentro del volumen irradiado. Recidiva regional = 2: recurrencia en ganglios regionales definidos según la 8ª edición TNM.²¹ Recurrencia a distancia = 3: aparición de lesiones neoplásicas en el parénquima pulmonar fuera del volumen irradiado, o en localizaciones linfáticas diferentes a las consideradas regionales o en otras vísceras. La aparición de una única lesión pulmonar sin extensión a otros niveles tras nueva estadificación no se consideró metástasis dado que esta situación, que aparece hasta en un 15% de los enfermos, es difícilmente distinguible de un nuevo primario pulmonar y se codificó como Posible Segundo Primario (PSP) = 4. Variable categórica nominal.
- Exitus. Sí = 1, no = 0. Variable categórica binaria.
- Causa del exitus. Por el CP = 1. Por otro motivo = 0. Variable categórica binaria.

4.7.5. DATOS TEMPORALES.

Los ítems temporales codificados para calcular los diferentes parámetros de supervivencia estudiados en el seguimiento fueron:

- Fecha del diagnóstico. En los casos con biopsia se tomó la fecha de la toma histológica; en los pacientes sin histología, la fecha de la PET/TC.

- Fecha de fin de SBRT. Fecha tomada como referencia para el cálculo de los parámetros de supervivencia.
- Fecha de última revisión. Es la fecha del último contacto con el paciente; cuando se ha producido el exitus coincide con la fecha de muerte.
- Fecha de recidiva. Momento en que se diagnostica el primer evento en cualquier localización (local, regional o a distancia) en el paciente.
- Fecha de exitus. Fecha de la muerte del paciente por cualquier causa.

4.7.6. DATOS DE SUPERVIVENCIA.

- Supervivencia global (SG). Tiempo de sobrevida en meses del paciente desde el fin de SBRT hasta el exitus por cualquier motivo. Variable cuantitativa continua.
- Supervivencia cáncer específica (SCE). Tiempo de sobrevida en meses del enfermo desde el fin de SBRT hasta la muerte por causa del CP. Variable cuantitativa continua.
- Supervivencia libre de progresión (SLP). Tiempo de supervivencia en meses transcurrido entre la finalización de SBRT y la recurrencia tumoral de cualquier tipo. Variable cuantitativa continua.
- Supervivencia libre de progresión local (SLPL). Tiempo de supervivencia en meses entre la finalización de SBRT y la aparición de recaída local. Variable cuantitativa continua.
- Supervivencia libre de progresión regional (SLPR). Tiempo de sobrevida transcurrido en meses entre el fin de SBRT y la recaída regional. Variable cuantitativa continua.
- Supervivencia libre de progresión a distancia (SLPD). Supervivencia en meses entre el fin de SBRT y la aparición de metástasis a distancia. Variable cuantitativa continua.

Todos los enfermos en los que no se había producido un evento (progresión o muerte) en la fecha del último contacto fueron censurados.

4.7.7. PARÁMETROS CUANTITATIVOS DE LA PET.

- SUV_{máx.} normalizado en base al peso corporal del paciente y expresado en g/ml. Se trata del vóxel con mayor captación del tumor primario y se calculó

dibujando un VOI (volumen de interés) esférico ajustado al contorno de este. Variable cuantitativa continua.

- MTV 2. Volumen de tumor primario expresado en cm^3 que mostraba un SUV mayor o igual a 2,5 y que se calculó dibujando un VOI esférico ajustado al contorno de la lesión. El resto de los parámetros MTV referidos a continuación también se calcularon dibujando un VOI esférico ajustado al contorno de lesión y utilizando el umbral señalado en cada caso. Variable cuantitativa continua.
- MTV 2,5. Basado en un SUV de 2,5. Variable cuantitativa continua
- MTV 3. Basado en un SUV de 3. Variable cuantitativa continua.
- MTV 30. Basado en un SUV correspondiente al 30% del máximo. Variable cuantitativa continua.
- MTV 40. Basado en un SUV correspondiente al 40% del máximo. Variable cuantitativa continua.
- MTV 50. Basado en un SUV correspondiente al 50% del máximo. Variable cuantitativa continua.
- TLG 2. Basado en un SUV de 2: parámetro calculado de forma automática por el software Volume Viewer PET de la estación de trabajo Advantage Volume Share 4, tras dibujar un VOI esférico ajustado al contorno de la lesión. Igual que en el caso anterior, el resto de los parámetros TLG también se calcularon dibujando un VOI esférico ajustado al contorno de la lesión y utilizando el umbral señalado en cada caso. Variable cuantitativa continua.
- TLG 2,5. Basado en un SUV de 2,5. Variable cuantitativa continua.
- TLG 3. Basado en un SUV de 3. Variable cuantitativa continua.
- TLG 30. Basado en un SUV correspondiente al 30% del máximo. Variable cuantitativa continua.
- TLG 40. Basado en un SUV correspondiente al 40% del máximo. Variable cuantitativa continua.
- TLG 50. Basado en un SUV correspondiente al 50% del máximo. Variable cuantitativa continua.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos recogidos se analizaron con el programa estadístico SPSS® (IBM, Nueva York, EE. UU.), versión 20.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, mostrando para las variables cuantitativas la media, la desviación típica y los valores mínimo y máximo. Para las variables categóricas se recogieron las frecuencias y, en su caso, el porcentaje en relación con la población a estudio.

Para valorar la normalidad de la distribución de los parámetros, se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

En el caso de una distribución normal, para la comparación de los parámetros se utilizó la prueba t de Student y el análisis de la varianza para las variables cuantitativas, y la prueba Chi-cuadrado para las categóricas.

Cuando el parámetro no presentaba una distribución normal, la comparación se llevó a cabo aplicando la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher para las categóricas.

Mediante el análisis de las curvas ROC (Receiver Operator Characteristic Curve) y la aplicación del índice de Youden, se determinaron el valor de corte más apropiado y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de aquellos parámetros con significación pronóstica.

Para la estimación de las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para determinar diferencias estadísticas entre curvas la prueba de Long-rank.

Se analizaron los posibles factores pronósticos utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, expresándose las covariables con el HazardRatio (Exp B), el intervalo de confianza (IC) del 95% y el nivel de significación.

Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando el valor de p era menor de 0,05.

4.9. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Se realizó una revisión sistemática sobre CPNM y de los parámetros metabólicos de la PET/TC a través del motor de búsqueda PubMed. Se revisaron artículos científicos relevantes publicados en inglés y español en humanos desde enero de 1998 hasta diciembre de 2022 empleando las siguientes palabras claves y operadores booleanos:

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnostic imaging"[Mesh]) AND "Positron Emission Tomography"[Mesh] OR "'Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh]→ 2308 artículos potencialmente seleccionables.

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnostic imaging"[Mesh]) AND "Positron Emission Tomography"[Mesh]→ "SUV" → 421 artículos.

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnostic imaging"[Mesh]) AND "Positron Emission Tomography"[Mesh]→" AND "MTV" → 131 artículos.

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnostic imaging"[Mesh]) AND "Positron Emission Tomography"[Mesh]→ AND "TLG" → 110 artículos.

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnostic imaging"[Mesh]) AND "Positron Emission Tomography"[Mesh]→ AND "SUV" AND "MTV" → 62 artículos.

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnostic imaging"[Mesh]) AND "Positron Emission Tomography"[Mesh]→ AND "SUV" AND "TLG" → 53 artículos.

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnostic imaging"[Mesh]) AND "Positron Emission Tomography"[Mesh]→ AND "MTV" AND "TLG" → 86 artículos.

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnostic imaging"[Mesh]) AND "Positron Emission Tomography"[Mesh]→ "SUV" AND "MTV" AND "TLG" → 43 artículos.

Para asegurar la calidad interna y externa en la selección de artículos, se emplearon revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, metaanálisis, libros y documentos. Se excluyeron cartas al director, artículos sin relevancia, artículos duplicados y trabajos que no se ajustaban al tema de la tesis. Tras aplicar todos estos criterios de búsqueda, se seleccionaron un total de 90 artículos en los que se estudiaba la utilidad de los parámetros metabólicos PET como factores pronósticos para la respuesta al tratamiento y/o la supervivencia en pacientes con CPNM.

Para la ayuda en la revisión y gestión de las citas bibliográficas se utilizó la aplicación Mendeley ® (Elsevier), que ofrece un software capaz de alojar distintos registros de citas en la base de datos o colección estructurada de información. Se alimenta de información identificada automáticamente y también manualmente. Es gratuito, integrándose en un programa de tratamiento de textos y permite construir las listas de referencias bibliográficas en distintos formatos adaptados a las normas de publicación de preferencia (Vancouver, AMA, APA, etc.).

4.10. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD DE DATOS.

Se trata de un estudio observacional en el que los datos obtenidos proceden de la práctica clínica habitual. Una vez que la información de cada paciente se introducía en la base de datos, a este se le asignaba un número de caso y se eliminaban los datos de identificación, manteniéndose solo la edad y el sexo.

La información contenida en la base de datos para la realización de esta tesis doctoral fue anonimizada y solo fue accesible para el doctorando y los directores de tesis. Este estudio cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación del HUB.

RESULTADOS

5. RESULTADOS.

1. Población a estudio.
2. Estadística descriptiva.
3. Parámetros cuantitativos de la PET/TC.
4. Resultados del tratamiento.
5. Estudio de la supervivencia.
6. Análisis univariante (AUV) de supervivencia por parámetros PET/TC.
7. Resumen del AUV.
8. AMV con regresión de Cox.
9. Cálculo de curvas ROC
10. Conclusión del análisis multivariante.

5.1. POBLACIÓN A ESTUDIO.

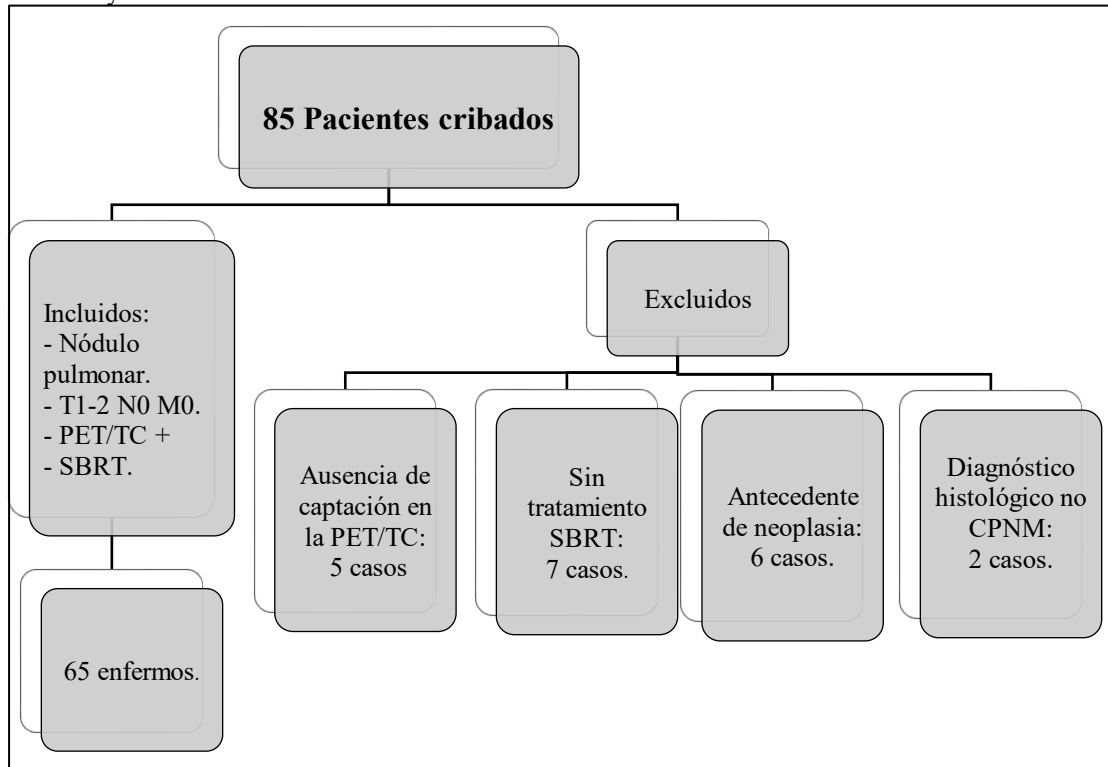
Se cribaron 85 enfermos del registro de pacientes remitidos al del servicio de Oncología Radioterápica para valoración de tratamiento con SBRT pulmonar. Veinte enfermos fueron excluidos del estudio para la tesis por no cumplir uno o varios de los criterios de inclusión (figura 22).

En los 65 pacientes incluidos en el análisis, se trataron 71 tumores dado que algunos pacientes presentaron primarios múltiples o (posibles segundos primarios): un paciente presentó al diagnóstico dos tumores sincrónicos y 5 pacientes desarrollaron tumores metacrónicos.

Este segundo grupo corresponde a casos que presentaron durante el seguimiento un nuevo nódulo pulmonar solitario fuera del volumen de irradiación previo, descartándose afectación a otros niveles mediante un nuevo estudio de extensión completo.

No se perdió el seguimiento de ninguno de los enfermos incluidos en el estudio.

Figura 22. Esquema resumen de la población total cribada (n=85) tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.



5.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

Las variables utilizadas en la estadística descriptiva fueron:

5.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

- Edad.
- Sexo.

5.2.2. VARIABLES CLÍNICAS.

- Estado Funcional.
- Índice de Comorbilidad de Charlson.
- FEV1 (ml).
- FEV1 (%).
- Estadio GOLD de la EPOC.

5.2.3. PARÁMETROS TUMORALES.

- Tamaño.
- Estadío TNM.
- Centralidad.
- Biopsia.
- Histología.

5.2.4. PARÁMETROS DE TRATAMIENTO.

- Dosis física administrada.
- BED₁₀ administrada.

5.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

- **Edad.** La edad media de la población fue de 74,3 años con una desviación típica de 8,1 años y un rango de 49 a los 87. La mitad de la población tenía más de 75 años y el 25% más de 81 años (figura 23). La media de edad de los pacientes tratados fue la misma para hombres y mujeres (tabla 10).

Figura 23. Histograma de la distribución por edades del conjunto de la población.

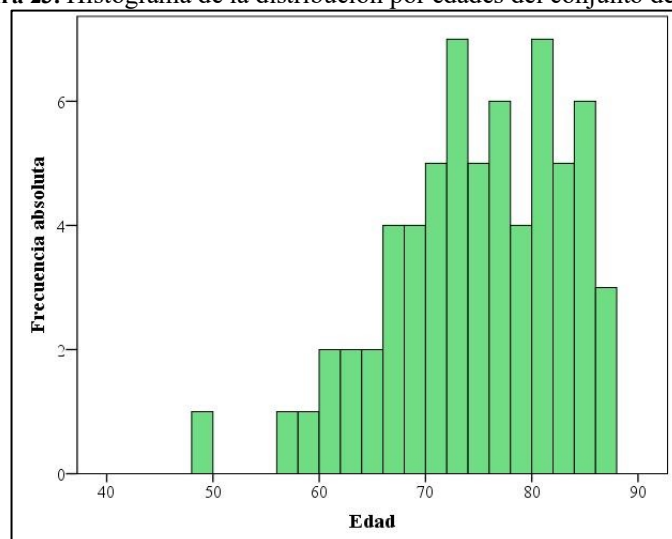
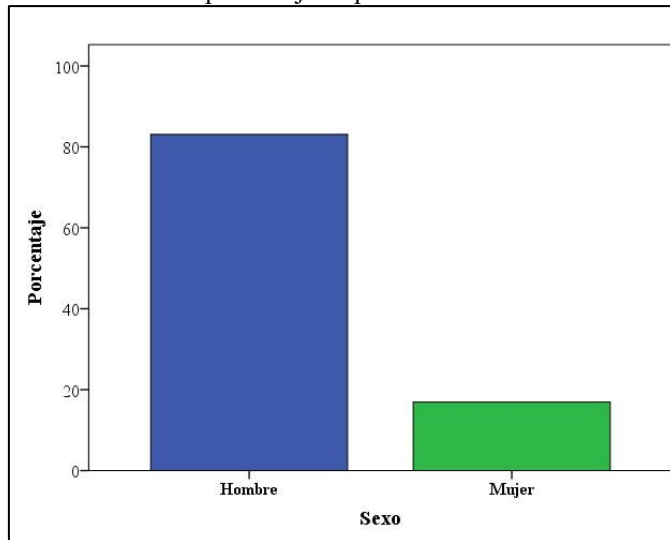


Tabla 10. Comparación de la edad media entre hombres y mujeres. Prueba de Levene para la igualdad de varianzas $p = 0,77$; se asumen varianzas iguales.

Sexo	Media (años)	Desviación típica	Valor de p
Hombres	74,52	7,78	0,672
Mujeres	73,36	10,21	

- **Sexo.** En el grupo estudiado 54 pacientes eran hombres (83,1%) y 11 mujeres (16,9%) (figura 24).

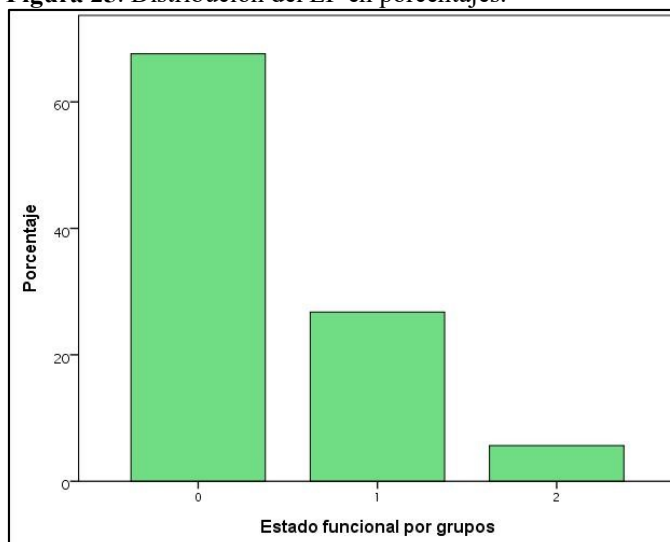
Figura 24. Distribución por sexo de la población a estudio (n=65). Datos mostrados en porcentaje de pacientes.



5.2.2. VARIABLES CLÍNICAS.

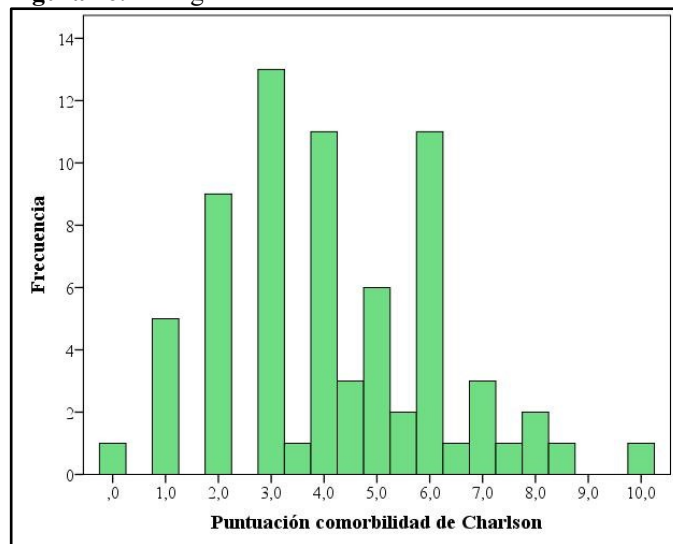
- **EF.** La mayoría de los pacientes tenían muy buena situación funcional (67,7% PS = 0) (figura 25).

Figura 25. Distribución del EF en porcentajes.



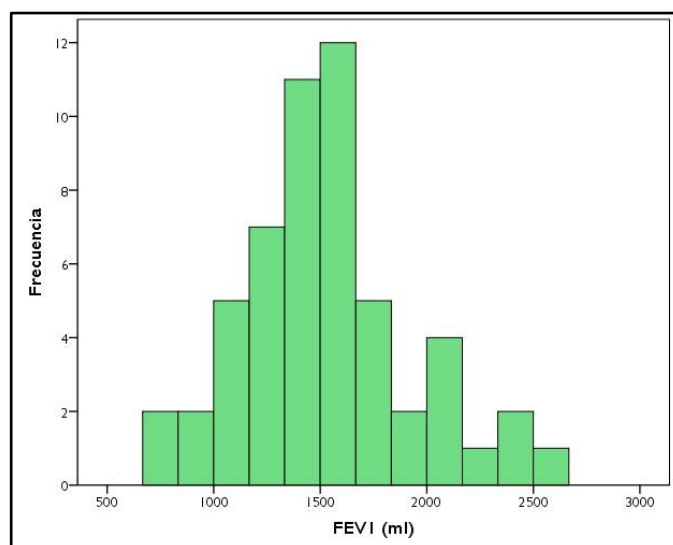
- **ICC.** La puntuación media de comorbilidad fue de 4,23 con una desviación típica de 2,06 y un valor mínimo y máximo de 0 y 10, respectivamente (figura 26). El 75% de los enfermos sufrieron comorbilidad grave: puntuación ≥ 3 . Los percentiles 25, 50 y 75 correspondían a una puntuación de 3, 4 y 6, respectivamente

Figura 26. Histograma del índice de comorbilidad de Charlson.



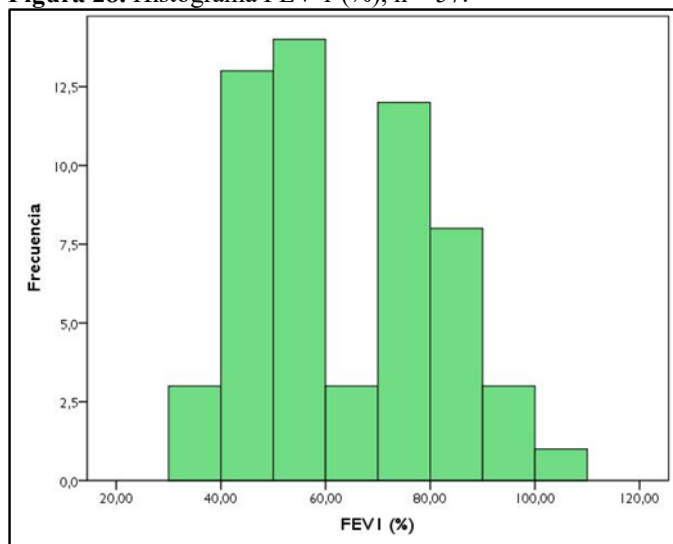
- **FEV 1 (ml).** A 54 pacientes se les realizó espirometría para evaluar la función respiratoria (figura 27). La media de FEV1 del grupo de estudio fue de 1546 ml, con una desviación típica de 397,3 y valores mínimo y máximo de 710 y 2520 ml, respectivamente. El percentil 50 se situaba en 1525 ml.

Figura 27. Histograma del FEV 1 (ml), n = 54.



- **FEV1 (%).** En la figura 28 se muestra el histograma de los pacientes con este valor de espirometría disponible (n = 57). La media del FEV1 fue de 63,66% con una desviación típica de 17,24%. Los valores mínimo y máximo fueron 35 y 102%, respectivamente. El percentil 50 correspondía a un valor del 59%.

Figura 28. Histograma FEV 1 (%), n = 57.



- **Estadio GOLD.** Clasificación de la gravedad de la EPOC. El 22,5% de los pacientes (n = 57) sufrían una EPOC en grado grave. Catorce casos no disponían de espirometría (tabla 11).

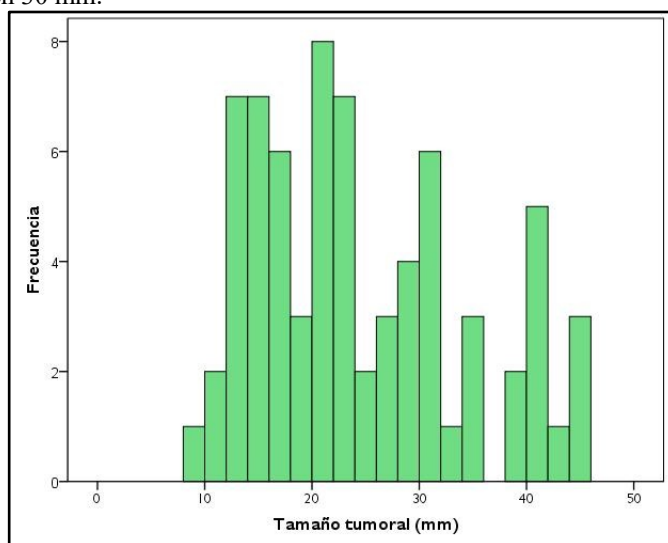
Tabla 11. Distribución por estadio GOLD de la gravedad de la EPOC (n= 57).

Estadio GOLD	N (%)
Estadio 1	12 (16,9)
Estadio 2	29 (40,8)
Estadio 3	16 (22,5)
Sin datos	14 (19,7)

5.2.5. PARÁMETROS TUMORALES.

- **Tamaño.** La media del tamaño tumoral fue de 22,04 mm, con una desviación típica de 9,92 mm. El valor mínimo y máximo del diámetro fue de 9 y 45 mm respectivamente (figura 29).

Figura 29. Histograma de la distribución del tamaño tumoral (n = 71). El percentil 75 se sitúa en 30 mm.



- **Estadio TNM.** En la tabla 12 se recoge la clasificación del estadio T por tamaño tumoral. El 74,6% de los tumores tuvieron un diámetro igual o inferior a 30 mm (T1) que se corresponde con un estadio global IA, en la tabla 13 se muestra la agrupación tumoral por estadios.

Tabla 12. Distribución por estadio T (8ª ed.) de los tumores tratados (n=71).

Etapa TNM (8ª ed.)	N (%)
T1a	4 (5,6%)
T1b	25 (35,2%)
T1c	24 (33,8%)
T2a	14 (19,7%)
T2b	4 (5,6%)

Tabla 13. Distribución del estadio global TNM (8ª ed.) (n = 71).

Estadio TNM	N (%)
IA	53 (74,6%)
IB	14 (19,7%)
IIA	4 (5,6%)

- **Centralidad.** Localización tumoral, central o periférica respecto a la distancia al ATB según la definición de la RTOG (tabla 14). Más del 85% de las lesiones se localizaron periféricamente respecto al ATB.

Tabla 14. Localización tumoral respecto al ATB según la RTOG (n=71).

Localización tumoral	N (%)
Periférico	61 (85,9%)
Central	10 (14,1%)

- **Biopsia.** Tumores tratados con diagnóstico histológico de neoplasia o con diagnóstico de sospecha de neoplasia por pruebas de imagen **Tabla 15** (tabla 15). Más de la mitad de los casos (56,3%) fueron diagnosticados mediante biopsia.

Tabla 15. Tumores con diagnóstico histológico (n = 71).

Biopsia	N (%)
Sí	40 (56,3%)
No	31 (43,7%)

- **Histología.** Anatomía patológica de los pacientes diagnosticados mediante biopsia (n = 40). El diagnóstico más frecuente fue el carcinoma escamoso **Tabla 16** (tabla 16).

Tabla 16. Distribución del diagnóstico histológico en la serie (n = 40).

Histología	N (%)
Adenocarcinoma	10 (25%)
Escamoso.	19 (47,5%)
Carcinoma NOS/Otros.	11 (27,5%)

5.2.3. PARÁMETROS DE TRATAMIENTO.

- **Dosis física administrada.** La dosis media administrada fue de 58 Gy, con una desviación típica de 5,43 Gy. La dosis mínima y máxima administrada fueron 22 y 60 Gy, respectivamente. El 80,3% de los tumores recibieron una dosis de 60 Gy (figura 30). El número medio de fracciones fue de 6,7 (desviación típica 1,97) siendo el esquema de 8 fracciones de 7,5 Gy el más habitual. Una paciente no completó la SBRT recibiendo 2 fracciones debido al deterioro de su estado general (tabla 17).

Figura 30. Distribución de la dosis administrada (n = 71).

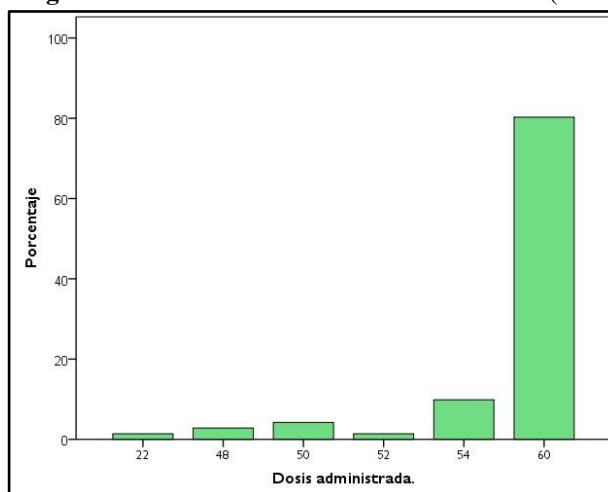
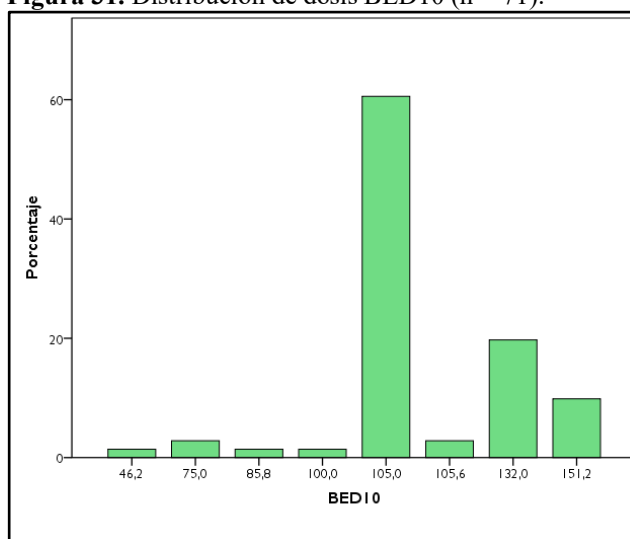


Tabla 17. Distribución de los esquemas de fraccionamiento empleados (n = 71).

Número de fracciones	Dosis por fracción (Gy)	N (%)
10	5	2 (2,8)
8	7,5	44 (62)
5	12	14 (19,7)
5	10	1 (1,4)
4	12	2 (2,8)
3	18	7 (9,9)
2	11	1 (1,4)

- **BED₁₀ administrada.** La dosis biológica efectiva media fue de 112,88 Gy con una desviación típica de 19,42 Gy. La BED₁₀ alcanzada con más frecuencia fue de 105 Gy (60,6%) (figura 31). Tres enfermos recibieron una BED₁₀ inferior a 100 Gy por los siguientes motivos:
 - Deterioro del estado general.
 - Primario de localización central adyacente a estructuras mediastínicas de riesgo.
 - Segunda SBRT sobre tumor metacrónico adyacente al PTV inicial.

Figura 31. Distribución de dosis BED10 (n = 71).

5.3. PARÁMETROS CUANTITATIVOS DE LA PET/TC.

Los valores de los parámetros cuantitativos de la PET/TC determinados para el tumor pulmonar se describen en la tabla 18.

Tabla 18. Parámetros metabólicos PET/TC pretratamiento (n = 71).

	Media	D. típica	Mínimo-máximo
SUVmáx	8,93	6,5	2-38
MTV2	12,36	14,09	0-67
TLG2	63,83	96,31	0-568,44
MTV2,5	9,62	11,98	0-58
TLG2,5	56,31	92,51	0-548,85
MTV 3	7,76	10,37	0-51
TLG3	52,84	88,94	0-531,14
MTV 30	8,87	6,02	1-30
TLG30	50,77	69,33	2,91-436,09
MTV40	5,92	4,68	1-25
TLG40	40,51	60,53	1,65-386,57
MTV50	4,03	3,51	0-19
TLG50	31,73	50,29	1,17-323,75

El estudio de la normalidad de la distribución de los parámetros metabólicos tumorales se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (n = 71). El resultado del análisis de los datos se ha distribuido en dos partes para su mejor lectura (tablas 19 y 20). Se muestran los resultados de la prueba para cada parámetro, ninguno de los ellos sigue una distribución normal.

Tabla 19. Valoración de la normalidad para los parámetros metabólicos.

		Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra						
		SUVmax	MTV2	TLG2	MTV2,5	TLG2,5	MTV 3	TLG3
N		71	71	71	71	71	71	71
Parámetros normales	Media	8,93	12,36	63,83	9,62	56,31	7,76	52,84
	D. típica	6,5	14,09	96,31	11,98	92,51	10,37	88,94
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,171	0,214	0,254	0,213	0,271	0,227	0,276
	Positivo	0,171	0,214	0,227	0,213	0,239	0,219	0,237
	Negativo	-0,143	-0,19	-0,254	-0,211	-0,271	-0,227	-0,276
Estadístico de prueba		1,437	1,802	2,138	1,798	2,287	1,914	2,327
Sig. asintótica (bilateral)		0,032	0,003	0,0001	0,003	0,0001	0,01	0,0001

Tabla 20. Valoración de normalidad para los parámetros metabólicos.

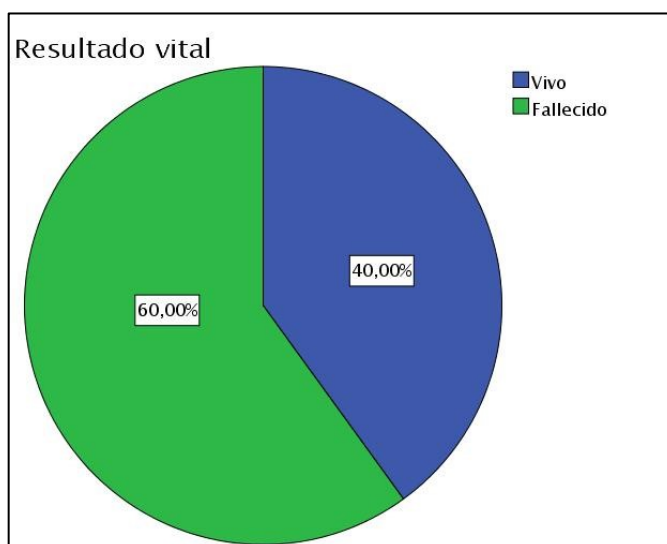
		Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra					
		MTV 30	TLG30	MTV40	TLG40	MTV5	TLG50
N		71	71	71	71	71	71
Parámetros normales	Media	8,87	50,77	5,92	40,51	4,03	31,73
	D. típica	6,02	69,33	4,68	60,53	3,51	50,29
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,168	0,245	0,180	0,26	0,194	0,272
	Positivo	0,168	0,237	0,147	0,237	0,194	0,277
	Negativo	-0,113	-0,245	-0,147	-0,26	-0,166	-0,242
Estadístico de prueba		1,413	2,064	1,517	2,195	1,633	2,289
Sig. asintótica (bilateral)		0,037	0,0001	0,02	0,0001	0,01	0,0001

5.4. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO.

5.4.1. RESULTADO GENERAL.

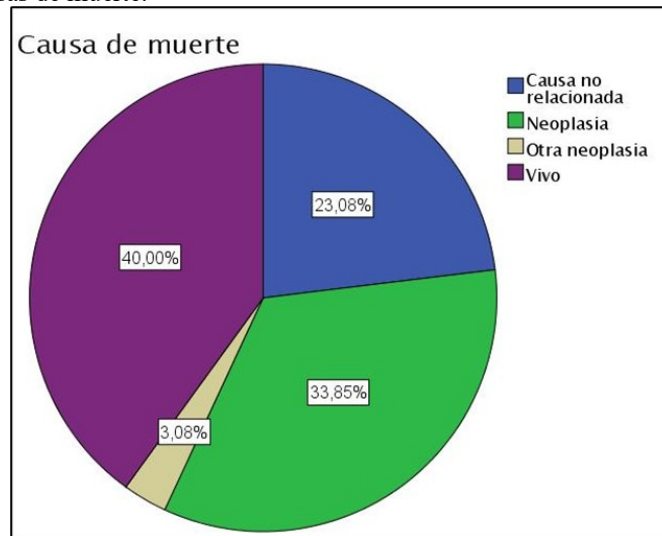
Tras finalizar el periodo de seguimiento (26 de febrero de 2021), 39 pacientes habían fallecido y 26 continuaban vivos. En la figura 32 se muestra gráficamente la proporción de pacientes fallecidos y supervivientes.

Figura 32. Diagrama de sectores mostrando la proporción de pacientes vivos y fallecidos.



La causa principal de la muerte fue la propia neoplasia en la mayoría de los casos, 22 (33,85%), y en segundo lugar causas no relacionadas con el tumor tratado en un 23% de los casos (figura 33).

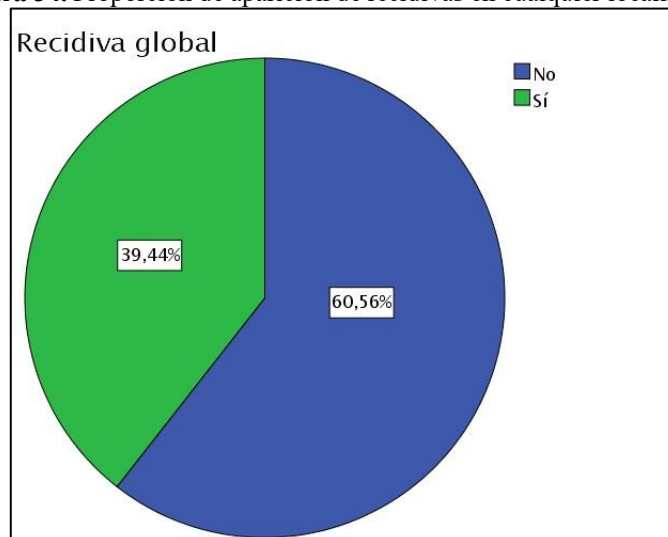
Figura 33. Distribución de pacientes supervivientes y pacientes fallecidos según las diferentes causas de muerte.



5.4.2. ESTUDIO DE LA RECURRENCIAS.

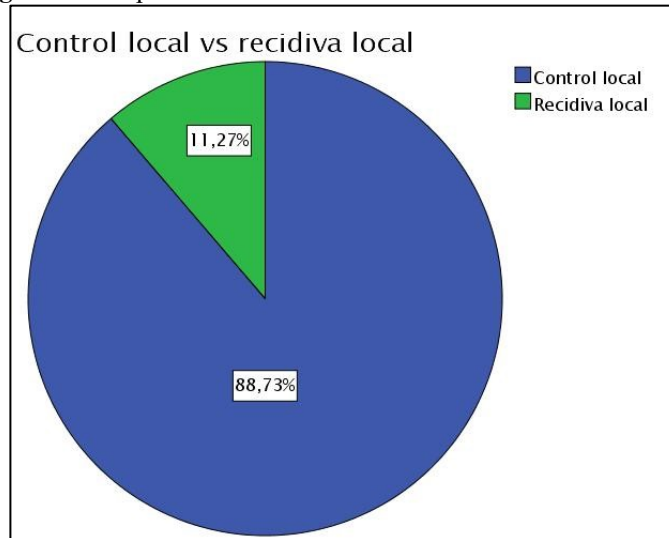
En cuanto a las recidivas tumorales globales, se observaron 28 (39,4%) eventos (figura 34).

Figura 34. Proporción de aparición de recidivas en cualquier localización.



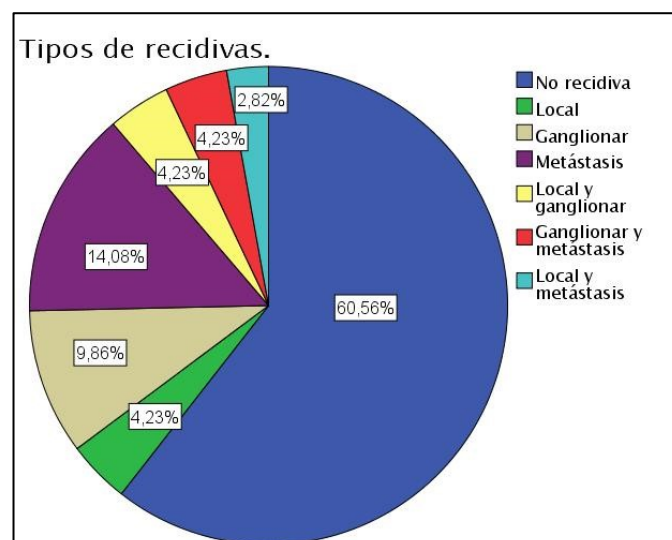
De los 71 tumores tratados se obtuvo el control local en 63 (88,7%), como se muestra en la figura 35. El fracaso local estuvo acompañado de un componente ganglionar en 3 casos o a distancia en 2 enfermos.

Figura 35. Proporción de recidivas locales entre 71 tumores tratados.



La causa más frecuente de fracaso fue la aparición de metástasis a distancia con 16 casos (22,5%) que fue mixta en 6 de ellos (componente local en 3, ganglionar en 3). La recurrencia ganglionar fue la segunda causa más frecuente con 13 casos (18,3%). Siendo mixta en 6 pacientes (componente local: 3, componente a distancia: 3). En 5 enfermos (7,7%) se constató la aparición de un PSP. En la figura 36 se representa la distribución por tipo de recidiva.

Figura 36. Distribución de todos los tipos de eventos registrados entre los 71 tumores tratados.



5.5. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA.

El seguimiento medio fue de 40,6 meses con una desviación típica de 22,5 meses, la mediana de 35,93 meses y el seguimiento mínimo y máximo de 2,9 y 88,07 meses, respectivamente.

El cálculo de las supervivencias actuariales se llevó a cabo por el método de Kaplan-Meier. Cuando no se alcanzó la mediana de supervivencia se estimó la media.

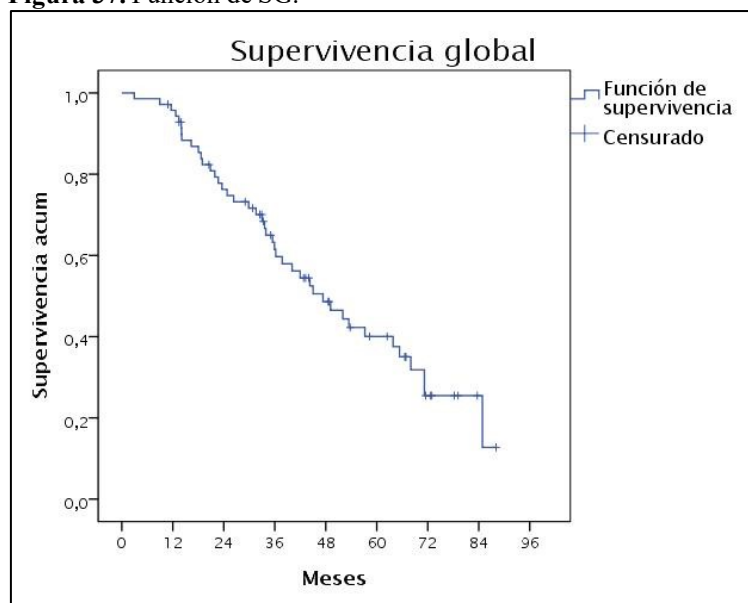
5.5.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL.

La SG de los pacientes incluidos en la serie se detalla en la tabla 21. En la figura 37 se muestra la curva de supervivencia actuarial.

Tabla 21. SG actuarial para cualquier tipo de muerte.

Tipo de supervivencia	Estimación	Meses	Desviación típica	IC 95% (meses)	Probabilidad Supervivencia 2 y 5 años (%).
SG	Mediana	47,34	6,5	34,48-60,2	76,3 y 40
	Media	50,38	3,52	43,5-57,3	

Figura 37. Función de SG.



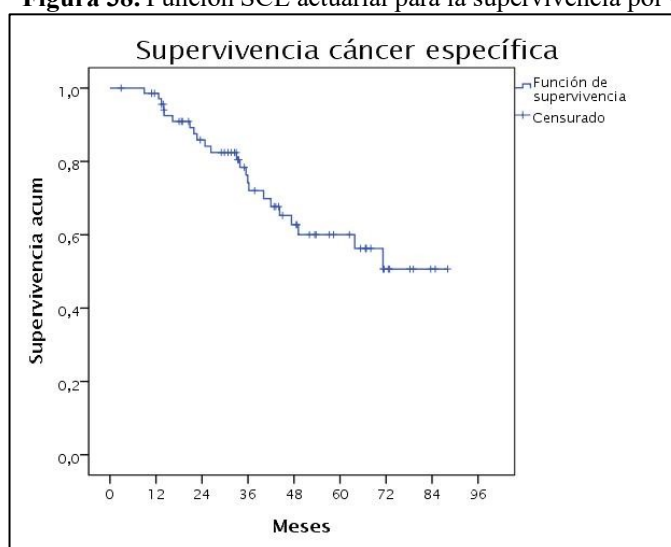
5.5.2. SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA.

En la tabla 22 y en la figura 38 se recoge la estimación de la SCE actuarial.

Tabla 22. Estimación de la función de SCE actuarial.

Tipo de supervivencia	Media (meses)	Desviación típica	IC 95% (meses)	Probabilidad Supervivencia 2 y 5 años (%).
SCE	63,21	3,9	55,4-71	75 y 51

Figura 38. Función SCE actuarial para la supervivencia por CP.



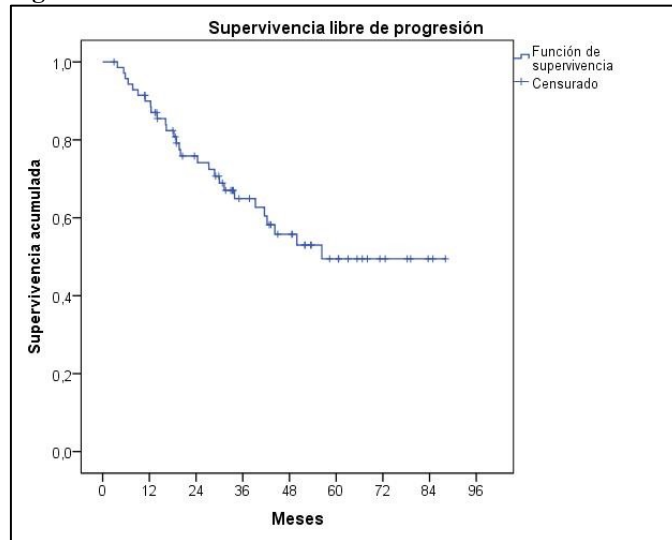
5.5.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.

Estimación de la probabilidad de supervivencia libre de cualquier evento (local, regional o a distancia) se describe en la tabla 23. Curva de supervivencia actuarial correspondiente en la figura 39.

Tabla 23. Estimación de la función SLP actuarial.

Tipo de supervivencia	Media (meses)	Desviación típica	IC 95% (meses)	Probabilidad Supervivencia 2 y 5 años (%).
SLP	57,04	4,4	48,5-65,6	64 y 49

Figura 39. Función de SLP actuarial.



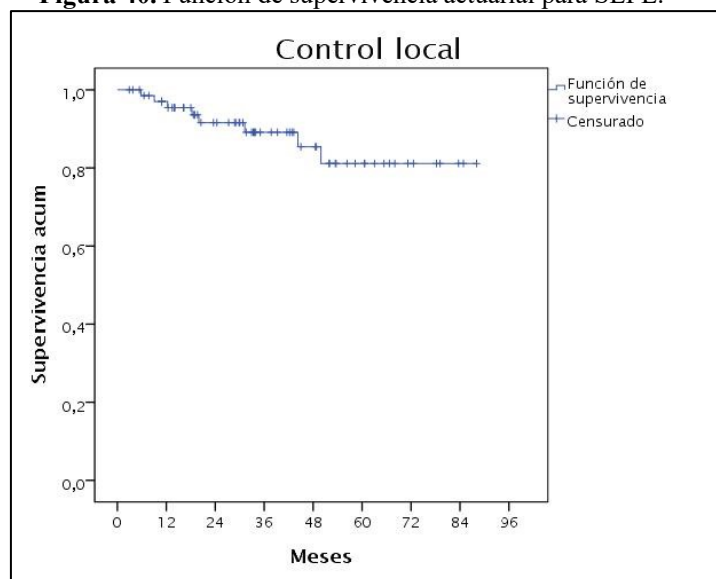
5.5.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCAL.

No se alcanzó la mediana de supervivencia, por tanto, se muestra la estimación de la media para la SLPL (tabla 24 y figura 40).

Tabla 24. Estimación de la función SLPL actuarial.

Tipo de supervivencia	Media (meses)	Desviación típica	IC 95% (meses)	Probabilidad Supervivencia 2 y 5 años (%).
SLPL	77,2	3,58	70,1-84,2	92 y 81

Figura 40. Función de supervivencia actuarial para SLPL.



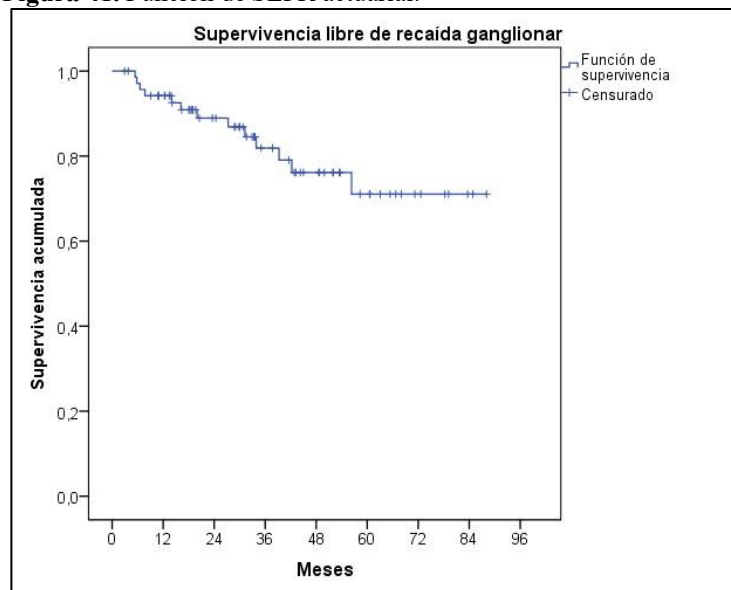
5.5.5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN REGIONAL.

En la tabla 25 y en la figura 41 se muestra la estimación de la SLPR y de la curva de supervivencia.

Tabla 25. Supervivencia actuarial SLPR.

Tipo de supervivencia	Media (meses)	Desviación típica	IC 95% (meses)	Probabilidad Supervivencia 2 y 5 años (%).
SLPR	71,2	4,1	63,2-79,3	82 y 72

Figura 41. Función de SLPR actuarial.



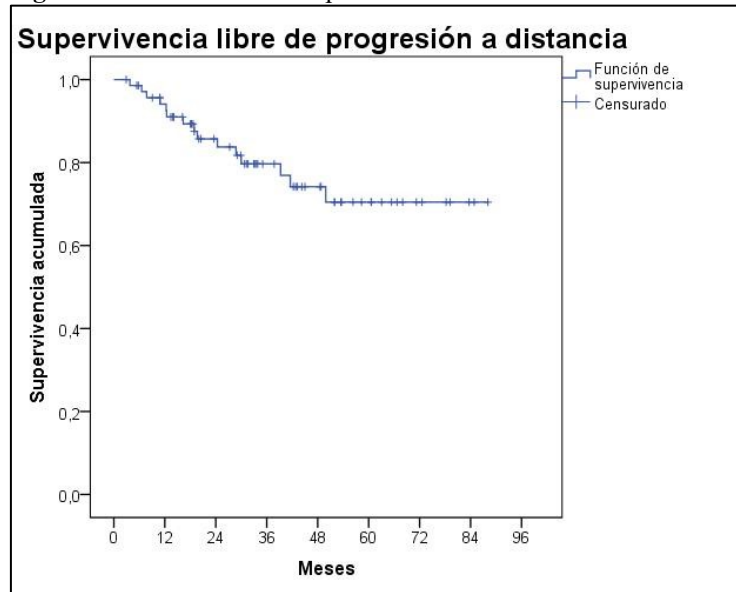
5.5.6. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN A DISTANCIA.

Estimación de la SLPD (tabla 26) y representación de la curva de supervivencia correspondiente (figura 42).

Tabla 26. Supervivencia actuarial SLPD.

Tipo de supervivencia	Media (meses)	Desviación típica	IC 95% (meses)	Probabilidad Supervivencia 2 y 5 años (%).
SLPD	69,6	4,1	61,5-77,7	79 y 69

Figura 42. Función actuarial para la SLPD.



5.5.7. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

A continuación, se describen los resultados del AUV entre las variables continuas clínicas, tumorales y terapéuticas y la aparición de eventos de interés (exitus por cualquier causa, exitus por neoplasia, recidiva global, recidiva local, recidiva regional o recidiva a distancia) por el método de regresión lineal.

- **Edad.** No se ha demostrado ninguna asociación entre la edad al diagnóstico y ninguno de los eventos finales (tabla 27).

Tabla 27. AUV de la relación entre la edad y la supervivencia.

	SG	SCE	SLP	SLPL	SLPR	SLPD
Hazard ratio.	1,02	1,03	0,99	1,05	0,97	1,01
Intervalo confianza (95%).	0,98-1,06	0,97-1,03	0,94-1,04	0,95-1,17	0,91-1,04	0,94-1,08
Valor de p.	0,43	0,3	0,68	0,34	0,43	0,9

- **ICC.** No se ha demostrado asociación entre la gravedad de las comorbilidades asociadas y los eventos de interés (tabla 28).

Tabla 28. AUV de la comorbilidad.

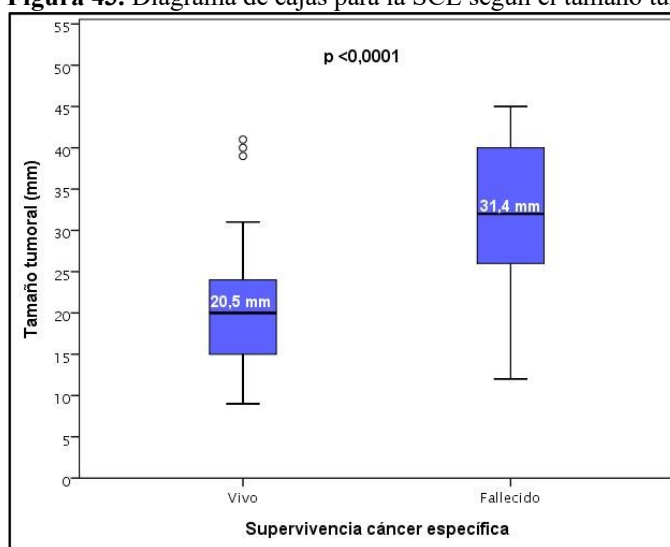
	SG	SCE	SLP	SLPL	SLPR	SLPD
Hazard ratio.	0,98	1,01	0,92	0,99	0,87	0,88
Intervalo confianza (95%).	0,83-1,17	0,8-1,3	0,75-1,12	0,68-1,4	0,64-1,19	0,66-1,16
Valor de p.	0,845	0,948	0,68	0,95	0,39	0,37

- **Tamaño tumoral.** El tamaño tumoral aparece asociado a un incremento significativo de todos los eventos estudiados (tabla 29). En la figura 43 se muestra el diagrama de cajas de la diferencia del tamaño medio tumoral entre los pacientes fallecidos por CP o vivos sin enfermedad.

Tabla 29. AUV de la asociación del tamaño tumoral con los eventos de estudio.

	SG	SCE	SLP	SLPL	SLPR	SLPD
Hazard ratio.	1,09	1,09	1,08	1,09	1,07	1,09
Intervalo confianza (95%).	1,04-1,14	1,04-1,13	1,04-1,12	1,01-1,16	1,01-1,12	1,04 -1,15
Valor de p.	<0,0001	<0,0001	< 0,0001	0,018	0,019	< 0,0001

Figura 43. Diagrama de cajas para la SCE según el tamaño tumoral.



- **Dosis BED₁₀ administrada.** No se demostró asociación entre la dosis administrada y ninguno de los eventos estudiados (tabla 30).

Tabla 30. AUV de la influencia de la dosis administrada sobre los eventos en estudio.

	SG	SCE	SLP	SLPL	SLPR	SLPD
Hazard ratio.	1,01	0,99	0,99	0,99	1,01	0,99
Intervalo confianza (95%).	0,99-1,021	0,97-1,01	0,98-1,01	0,95-1,02	0,97-1,03	0,97-1,05
Valor de p.	0,57	0,5	0,5	0,38	0,95	0,46

5.5.8. AUV DE LA SUPERVIVENCIA.

AUV con el método de Kaplan-Meier de las variables categóricas clínicas y tumorales respecto a los eventos en estudio.

- **Sexo.** No se ha demostrado asociación entre el sexo de los pacientes y el resultado del tratamiento en ninguno de los eventos estudiados (tabla 31).

Tabla 31. AUV entre sexo y los eventos de interés.

Variable: Sexo	Estimación	SG	SCE	SLP	SLPL	SLPR	SLPD
Hombres	Media (meses)	47,4	60,4	55,6	78,3	70,2	68,8
	D. típica	3,7	4,5	4,8	3,8	4,7	4,6
	Intervalo confianza (95%)	40,2- 54,7	51,5- 69,1	45,2- 64,1	70,9- 85,8	60,9- 79,4	59,8- 77,8
Mujeres	Media (meses)	57,9	65,8	58,9	64,1	61,9	63,3
	D. típica	6,9	5,3	6,8	5,3	6,8	6,1
	Intervalo confianza (95%)	44,3- 71,4	55,5- 76,2	45,5- 72,5	53,7- 74,6	48,7- 75,3	51,2- 75,3
	Comparación, valor de p.	0,084	0,17	0,24	0,74	0,71	0,58

- **Biopsia.** El AUV sobre la asociación entre la presencia o ausencia de biopsia diagnóstica en pacientes tratados con SBRT y el resultado del tratamiento (tabla 32) mostró una diferencia estadísticamente significativa para la SCE (figura 44), SLP (figura 45), SLPL (figura 46) y SLPR (figura 47). A destacar que no se observó ninguna recidiva local en el grupo de pacientes que carecían de biopsia diagnóstica.

Tabla 32. Análisis de la supervivencia en función de la presencia o ausencia de biopsia diagnóstica

Variable	Estimación	SG	SCE	SLP	SLPL	SLPR	SLPD
Biopsia	Media (meses)	48,7	56,6	48,04	69,6	63,4	66,4
	D. típica	4,3	5,1	5,6	5,6	5,9	5,7
	Intervalo confianza (95%).	40,2-57,1	46,6-66,59	37,2-58,8	58,6-80,6	51,7-75,1	55,2-77,6
Sin biopsia	Media (meses)	53,4	71,5	68,9	Sin eventos para realizar estimación.	79,6	71,1
	D. típica	5,9	5,3	5,7		3,6	5,5
	Intervalo confianza (95%).	41,7-65,1	61,1-81,9	57,7-80,2	75,5-86,6	60,4-81,9	
	Comparación, valor de p.	0,47	0,044	0,014	0,012	0,034	0,386

Figura 44. Función de SCE estratificada por biopsia.

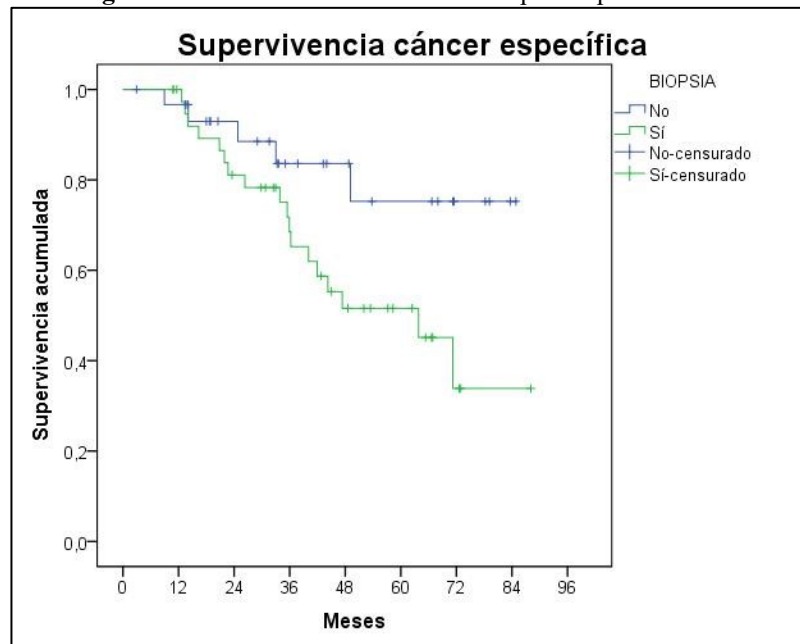


Figura 45. Función de SLP estratificada por biopsia.

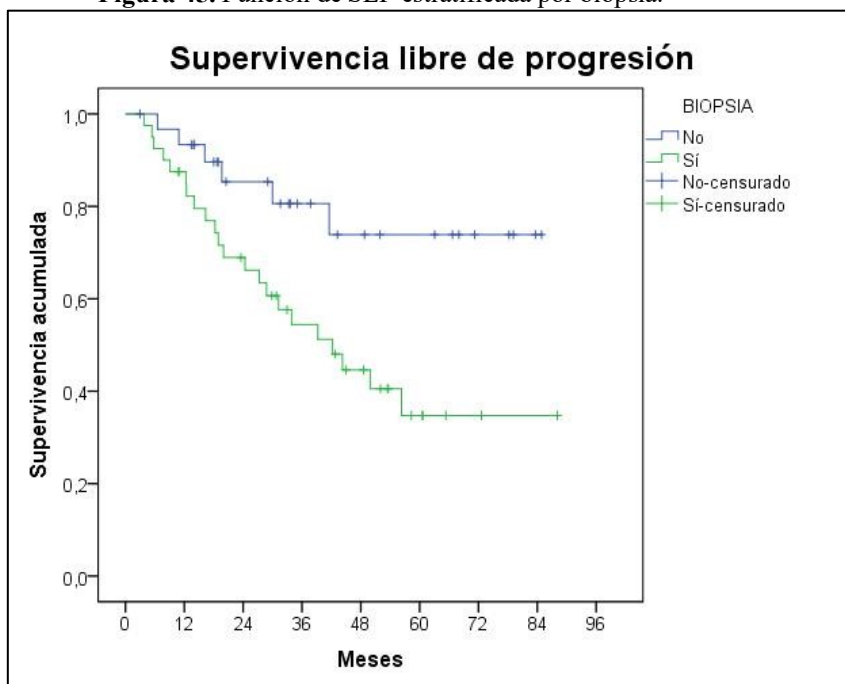


Figura 46. Función de SLPL estratificada por biopsia.

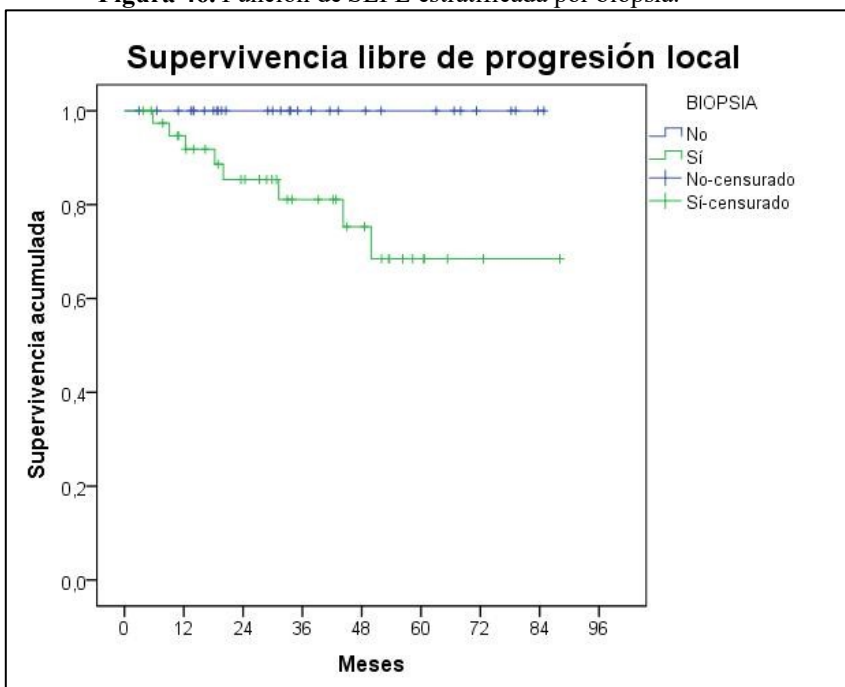
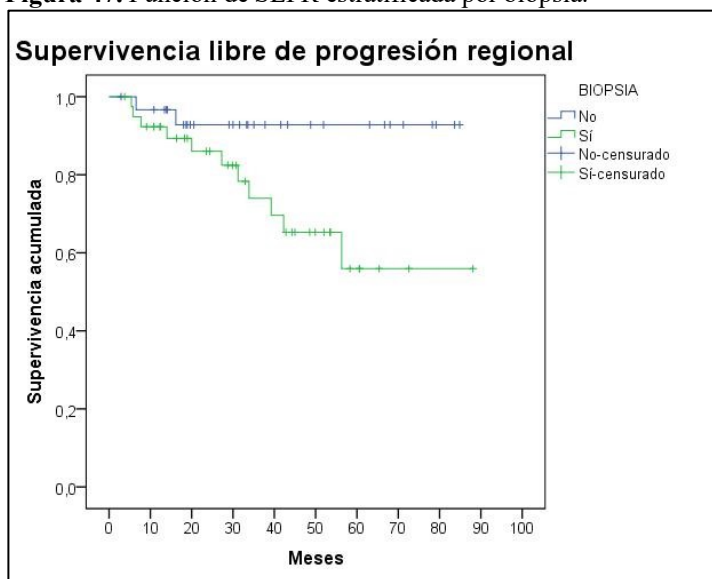


Figura 47. Función de SLPR estratificada por biopsia.



- Tipo histológico tumoral. Se analizan los objetivos de supervivencia en función del tipo anatomopatológico de la neoplasia entre los 40 casos con biopsia diagnóstica. Se encontró una inferior SLP debida a un índice significativamente elevado de recaídas regionales para los pacientes con diagnóstico distinto a adenocarcinoma o carcinoma escamoso (tabla 33).

Tabla 33. Supervivencias estratificadas por tipo histológico.

Variable: Histología	Estimación	SG	SCE	SLP	SLPL	SLPR	SLPD
ADCA	Media (meses)	49,95	57,34	48,70	72,65	80,14	57,76
	D. típica	8,67	9,90	10,56	9,71	6,88	11,57
	Intervalo confianza (95%)	32,95-66,95	37,93-76,75	27,99-69,41	53,61-91,69	66,66-93,61	35,07-80,44
ESCM	Media (meses)	48,05	54,90	49,45	55,06	55,38	60,64
	D. típica	4,32	4,14	4,84	4,46	4,47	2,95
	Intervalo confianza (95%)	39,57-56,53	46,78-63,02	39,97-58,94	46,32-63,81	46,62-64,14	54,85-66,43
Carcinoma NOS/Otros	Media (meses)	40,679	43,48	23,91	44,94	29,62	38,29
	D. típica	7,20	7,54	4,94	7,81	6,07	7,58
	Intervalo confianza (95%)	26,56-54,80	28,70-58,26	14,23-33,60	29,63-60,26	17,72-41,51	23,44-53,14
Comparación, valor de p.		0,806	0,358	0,021	0,881	0,005	0,92

En las figuras 48 y 49 se representan las funciones de supervivencia actuarial para los objetivos de estudio con resultado estadísticamente significativos descritos en la tabla anterior.

Figura 48. Función de supervivencia actuarial para SLP según histología tumoral.

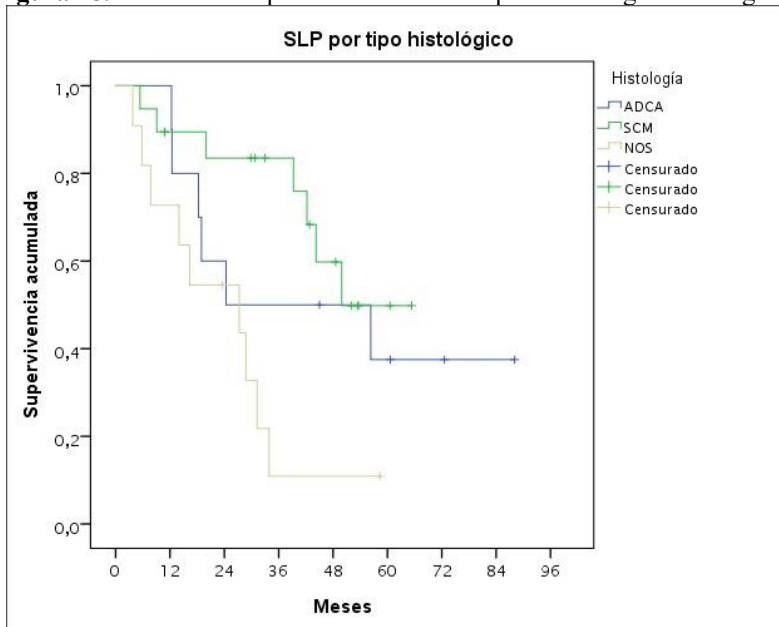
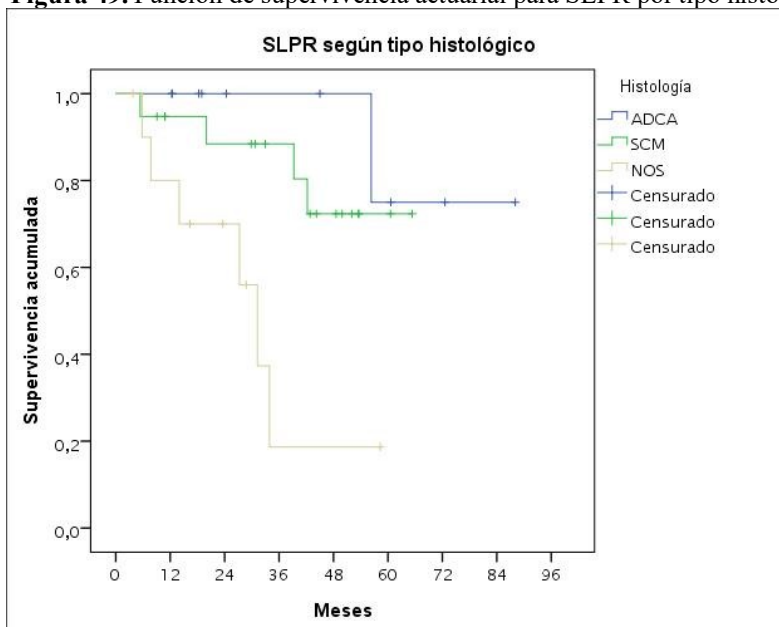


Figura 49. Función de supervivencia actuarial para SLPR por tipo histológico.



- **Localización central o periférica.** No se encontró influencia de la localización tumoral (central o periférica según los criterios de la RTOG) respecto a ningún evento analizado en el AUV (tabla 34).

Tabla 34. Supervivencias estratificadas por la localización tumoral (central vs periférica).

Variable	Estimación	SG	SCE	SLP	SLPL	SLPR	SLPD
Periférica	Media (meses)	51,02	62,9	56,6	76,6	69,9	69,1
	DE	3,8	4,3	4,7	4,05	4,5	4,5
	Intervalo confianza (95%).	43,5-58,5	54,5-71,3	47,4-65,8	68,7-84,4	60,9-78,8	60,2-77,9
Central	Media (meses)	57,7	62,8	55,6	76,2	74,9	67,5
	DE	10,1	9,8	10,9	7,1	8,1	10
	Intervalo confianza (95%)	37,9-77,5	43,5-82,1	34,3-76,9	62,3-90,05	58,9-90,9	47,9-87,1
	Comparación, valor de p.	0,505	0,862	0,944	0,834	0,475	0,862

5.5.9. AUV SEGÚN DIAGNÓSTICO CLÍNICO O PATOLÓGICO.

Realizamos un análisis estadístico de las variables clínicas, tumorales y metabólicas entre los pacientes con diagnóstico histológico o clínico para verificar si se ha producido algún sesgo en la distribución de estas.

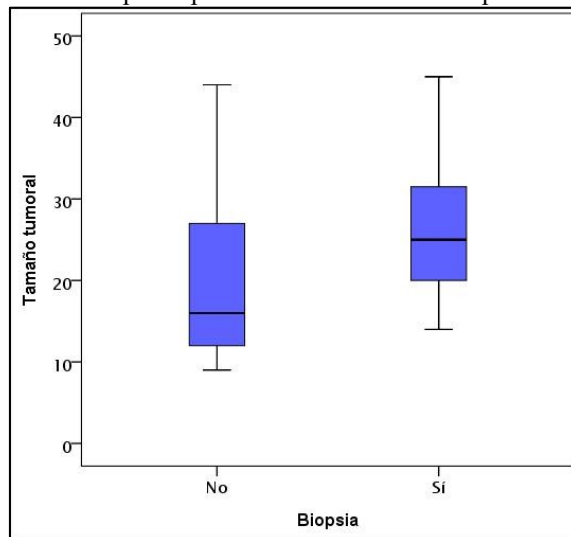
- **Variables clínicas cuantitativas.** No se encontró diferencia excepto en el tamaño de las lesiones biopsiadas (tabla 35 y figura 50) mediante la comparación de la media utilizando la prueba t-Student.

Tabla 35. Análisis de la media de las variables cuantitativas estratificadas por biopsia.

Variable	Biopsia	N	Media	DE	Valor de p
Edad	No	31	74,45	6,3	0,85
	Sí	40	74,10	9,3	
FEV 1 (ml)	No	26	1.523,4	446,9	0,69
	Sí	28	1.567,5	351,9	
FEV 1 (%)	No	27	59,35	15,9	0,74
	Sí	30	67,53	17,7	
Tamaño tumoral (mm)	No	31	20,94	10,6	0,019
	Sí	40	26,45	8,7	
Seguimiento (meses)	No	31	40,1	20,6	0,89
	Sí	40	40,8	20,7	
BED ₁₀ (Gy)	No	31	117,62	19,8	0,77
	Sí	40	109,21	18,5	
Dosis administrada (Gy)	No	31	57,94	3,8	0,93
	Sí	40	58,05	6,5	

Variable	Biopsia	N	Media	DE	Valor de p
Puntuación Charlson	No	31	4,33	2,2	0,71
	Sí	40	4,15	1,9	

Figura 50. Diagrama de cajas de la media de los diámetros tumorales estratificados por la presencia o ausencia de biopsia.



- **Variables categóricas.** Se analiza mediante la prueba de Chi cuadrado la distribución de variables categóricas respecto al tipo de diagnóstico: histológico o radiológico. Es decir, según presencia o ausencia de biopsia de los pacientes. No se encontró diferencia en la distribución de las variables. Localización (tabla 36), estadio tumoral (tabla 37), sexo (tabla 38), EF (tabla 39) y estadio GOLD (tabla 40).

Tabla 36. Prueba de chi-cuadrado de la distribución de la localización tumoral respecto a la presencia de biopsia.

Localización		Biopsia		Total	Valor de p
		No	Sí		
Periférico	n	28	33	61	0,49
	%	90,3	82,5	85,9	
Central	n	3	7	10	
	%	9,7	17,5	14,1	
Total	n	31	40	71	
	%	100	100	100	

Tabla 37. Prueba de chi-cuadrado de la distribución del estadio tumoral respecto a la presencia de biopsia.

		Biopsia		Total	Valor de p	
		No	Sí			
Estadio	Ia	n	24	28	52	
		%	77,4	70	73,5	
	Ib	n	6	9	15	0,67
		%	19,4	22,5	21,1	
	IIa	n	1	3	4	
		%	3,2	7,5	5,6	
Total	n	31	40	71		
	%	100	100	100		

Tabla 38. Prueba de chi-cuadrado de la variable sexo respecto a la presencia de biopsia.

		Biopsia		Total	Valor de p	
		No	Sí			
Sexo	Hombre	n	28	32	60	
		%	90,3	80	84,5	
	Mujer	n	3	8	11	0,23
		%	9,7	20	15,5	
	Total	n	31	40	71	
		%	100	100	100	

Tabla 39. Prueba de chi-cuadrado de la variable EF respecto a la presencia de biopsia.

		Biopsia		Total	Valor de p	
		No	Sí			
Estado Funcional	0	n	21	27	48	
		%	67,8	67,5	67,6	
	1	n	8	11	19	0,96
		%	25,8	27,5	26,8	
	2	n	2	2	4	
		%	6,4	10	5,6	
Total	n	31	40	71		
	%	100	100	100		

Tabla 40. Prueba de chi-cuadrado para la comparación de la variable estadio GOLD y presencia de biopsia.

		Biopsia		Total	Valor de p	
		No	Sí			
Estadio GOLD	1	n	5	7	12	
		%	18,5	23,3	21,1	
	2	n	13	16	29	0,5
		%	48,1	53,4	50,9	
	3	n	9	7	16	
		%	33,4	23,3	28	
Total	n	27	30	57		
	%	100	100	100		

• **Parámetros metabólicos.**

Comparación de la distribución de los parámetros metabólicos de la PET/TC respecto a la presencia de biopsia diagnóstica mediante la prueba U de Mann-Whitney (puesto que la distribución de los indicadores metabólicos no sigue una distribución normal).

Se apreció una distribución con diferencia significativa en los siguientes parámetros del PET/CT: MTV 2, TLG 2, MTV 2,5, TLG 3, TLG 30, TLG 40 y TLG 50 (tabla 41).

Tabla 41. Prueba U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros metabólicos según biopsia.

Parámetro	Sin biopsia, n = 30. Rango promedio	Biopsia, n = 41. Rango promedio	Prueba U	Z	Valor p
SUVmáx	31,13	39,78	469	-1,759	0,079
MTV2	30,48	40,28	449	-1,988	0,047
TLG2	30,39	40,25	446	-2,017	0,044
MTV2 5	30,42	40,32	447	-2,014	0,044
TLG2 5	30,84	40	460	-1,855	0,064
MTV 3	30,98	39,89	464,5	-1,825	0,068
TLG3	30,48	40,28	449	-1,983	0,047
MTV 30	31,81	39,25	490	-1,511	0,131
TLG30	29,42	41,10	416	-2,365	0,018
MTV40	31,74	39,30	488	-1,538	0,124
TLG40	29,52	41,03	419	-2,330	0,020
MTV50	31,21	39,71	471,5	-1,739	0,082
TLG50	29,58	40,98	421	-2,307	0,021

El parámetro SUV_{máx} no mostró una distribución diferente entre el grupo de pacientes con diagnóstico histológico vs clínico. Puesto que este es el único factor empleado durante el proceso de estudio de los pacientes, cabe concluir que no se aprecia sesgo en la distribución de la variable, ya que los restantes parámetros se generaron posteriormente para la realización de la tesis.

5.6. AUV DE SUPERVIVENCIA POR PARÁMETROS PET/TC.

En el siguiente apartado presentamos el análisis de la influencia de los parámetros de la PET/TC en los resultados del tratamiento mediante regresión lineal.

No se analiza la relación entre los parámetros metabólicos y la SG de los enfermos puesto que no guardan ninguna relación fisiológica con las comorbilidades que puedan influir en la sobrevida del paciente.

5.6.1. SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA.

En la tabla 42 se muestran los resultados del AUV para la SCE.

Tabla 42. Regresión lineal para la comparación de la SCE con los parámetros metabólicos.

	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
SUV máx.	1,040	0,979-1,105	0,020
MTV 2	1,028	1,007-1,048	0,008
TLG 2	1	1-1	0,051
MTV 2,5	1,028	1,004-1,053	0,023
TLG 2,5	1	1-1	0,095
MTV 3	1,03	1,002-1,058	0,036
TLG 3	1	1-1	0,081
MTV 30	1,09	1,038-1,144	0,001
TLG 30	1	1-1	0,045
MTV 40	1,091	1,029-1,157	0,003
TLG 40	1	1-1	0,051
MTV 50	1,111	1,029-1,119	0,007
TLG 50	1	1-1	0,061

5.6.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Resultados del AUV para la recidiva global (tabla 43).

Tabla 43. Regresión lineal para la comparación de la SLP con los parámetros metabólicos.

	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
SUV máx.	1,044	0,992-1,099	0,102
MTV 2	1,029	1,011-1,048	0,002
TLG 2	1	1-1	0,013
MTV 2,5	1,031	1,009-1,053	0,005
TLG 2,5	1	1-1	0,024
MTV 3	1,033	1,008-1,059	0,008
TLG 3	1	1-1	0,021
MTV 30	1,092	1,045-1,141	0,0001
TLG 30	1	1-1	0,010
MTV 40	1,096	1,040-1,156	0,010
TLG 40	1	1-1	0,012
MTV 50	1,121	1,047-1,20	0,001
TLG 50	1	1-1	0,014

5.6.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCAL.

En la tabla 44 se muestran los resultados del AUV para la SLPL.

Tabla 44. Regresión lineal para la comparación de la SLPL con los parámetros metabólicos.

	HR	IC 95%	Valor p
SUV máx.	1,033	0,935-1,140	0,528
MTV 2	1,032	0,999-1,066	0,058
TLG 2	1	1-1	0,103
MTV 2,5	1,034	0,995-1,073	0,087
TLG 2,5	1	1-1	0,199
MTV 3	1,037	0,993-1,082	0,099
TLG 3	1	1-1	0,124
MTV 30	1,09	1,006-1,181	0,035
TLG 30	1	1-1	0,092
MTV 40	1,089	0,987-1,201	0,091
TLG 40	1	1-1	0,101
MTV 50	1,112	0,978-1,263	0,104
TLG 50	1	1-1	0,108

5.6.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN REGIONAL.

AUV sobre la correlación entre los parámetros metabólicos y la recidiva ganglionar regional (tabla 45).

Tabla 45. Regresión lineal para la comparación de la SLPR con los parámetros metabólicos.

	HR	IC 95%	Valor p
SUV máx.	1,05	0,976-1,130	0,189
MTV 2	1,024	0,995-1,054	0,1
TLG 2	1	1-1	0,4
MTV 2,5	1	1-1	0,648
TLG 2,5	1	1-1	0,199
MTV 3	1,022	0,981-1,064	0,302
TLG 3	1	1-1	0,54
MTV 30	1,061	0,987-1,141	0,109
TLG 30	1	1-1	0,484
MTV 40	1,052	0,956-1,158	0,297
TLG 40	1	1-1	0,562
MTV 50	1,05	0,919-1,199	0,476
TLG 50	1	1-1	0,62

Ningún parámetro metabólico se encontró estadísticamente relacionado con la SLPR.

5.6.5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN A DISTANCIA.

Los resultados del AUV para los parámetros metabólicos y la aparición de metástasis a distancia aparece en la tabla 46.

Tabla 46. Regresión lineal para la comparación de la SLPD con los parámetros metabólicos.

	HR	IC 95%	Valor p
SUV máx.	1,047	0,978-1,121	0,187
MTV 2	1,039	1,016-1,063	0,001
TLG 2	1	1-1	0,003
MTV 2,5	1,043	1,017-1,071	0,001
TLG 2,5	1	1-1	0,004
MTV 3	1,048	1,018-1,079	0,002
TLG 3	1	1-1	0,005
MTV 30	1,126	1,066-1,189	<0,0001
TLG 30	1	1-1	0,002
MTV 40	1,142	1,074-1,214	<0,0001
TLG 40	1	1-1	0,002
MTV 50	1,184	1,09-1,280	<0,0001
TLG 50	1	1-1	0,002

5.7. RESUMEN DEL AUV.

Variables continuas.

Solo el tamaño tumoral resultó con valor pronóstico para todos los objetivos del estudio.

Variables categóricas.

La ausencia de biopsia se asoció a mejor SCE, SLP, SLPL y SLPR. La distribución de las variables clínicas y tumorales no fue significativamente diferente entre los pacientes con o sin biopsia excepto por la diferencia del tamaño tumoral.

El tipo histológico se asoció con la SLP y la SLPR. Los enfermos con biopsia positiva para CPNM diferente de adenocarcinoma o carcinoma escamoso mostraron una SLP inferior debido a la alta incidencia de recidivas ganglionares.

Parámetros de la PET/TC.

Todos los parámetros metabólicos derivados de MTV, junto con SUV_{máx}, se asociaron significativamente con la SCE y la SLP en el AUV. Solo MTV 30 mostró una relación estadística respecto a SLPL. Ningún parámetro resultó pronóstico para la SLPR. Entre los parámetros metabólicos relacionados con MTV que se vincularon significativamente con la SLPD destacan MTV 30, MTV 40 y MTV 50 con HR mayores de 1,1.

Ningún parámetro TLG mostró asociación estadística con ningún objetivo de supervivencia estudiado por lo que no se incluirán en el AMV.

Para finalizar el resumen pasamos a mostrar los resultados de aquellas variables que resultaron significativas agrupados por objetivos de supervivencia y tipo de variable:

Variables continuas.

- SCE (tabla 47) con el resumen de las variables continuas con asociación estadísticamente significativa para SCE en el AUV.

Tabla 47. Variables continuas asociadas a SCE.

	HR	IC 95%	Valor p
Tamaño tumoral	1,09	1,04-1,13	<0,0001
SUV máx.	1,040	0,979-1,105	0,020
MTV 2	1,028	1,007-1,048	0,008
MTV 2,5	1,028	1,004-1,053	0,023
MTV 3	1,03	1,002-1,058	0,036
MTV 30	1,092	1,045-1,141	0,0001
MTV 40	1,091	1,029-1,157	0,003
MTV 50	1,121	1,047-1,20	0,001

- **SLP** (tabla 48) Variables continuas asociadas a la SLP en el AUV.

Tabla 48. Variables continuas asociadas a SLP.

	HR	IC 95%	Valor p
Tamaño tumoral	1,08	1,04-1,12	< 0,0001
MTV 2	1,029	1,011-1,048	0,002
MTV 2,5	1,031	1,009-1,053	0,005
MTV 3	1,033	1,008-1,059	0,008
MTV 30	1,092	1,045-1,141	0,0001
MTV 40	1,096	1,040-1,156	0,010
MTV 50	1,121	1,047-1,20	0,001

- **SLPL** (tabla 49). Resumen del AUV de las variables continuas con asociación estadísticamente significativa para SLPL.

Tabla 49. Variables continuas asociadas a SLPL.

	HR	IC 95%	Valor p
Tamaño tumoral	1,09	1,01-1,16	0,018
MTV 30	1,09	1,006-1,181	0,035

- **SLPR** (tabla 50) La única variable continua asociada significativamente con la SLPR fue el tamaño tumoral.

Tabla 50. Variables continuas asociadas a SLPR.

	HR	IC 95%	Valor p
Tamaño tumoral	1,07	1,01-1,12	0,019

- **SLPD** (tabla 51) Resumen del AUV de las variables continuas con asociación estadísticamente significativa para SLPD.

Tabla 51. Variables continuas asociadas a SLPD.

	HR	IC 95%	Valor p
Tamaño tumoral	1,09	1,04-1,15	< 0,0001
MTV 2	1,039	1,016-1,063	0,001
MTV 2,5	1,043	1,017-1,071	0,001
MTV 3	1,048	1,018-1,079	0,002
MTV 30	1,126	1,066-1,189	<0,0001
MTV 40	1,142	1,074-1,214	<0,0001
MTV 50	1,184	1,09-1,280	<0,0001

Variables categóricas

Resumen de las variables categóricas (presencia o ausencia de biopsia y tipo histológico) asociadas significativamente con los eventos estudiados en el AUV (tabla 52).

Tabla 52. Variables categóricas significativas en el AUV

SCE				
Biopsia	Media (meses)	D. típica	IC 95%	Valor p
Sí	56,6	5,1	46,6-66,59	0,044
No	71,5	5,3	61,1-81,9	
SLP				
Sí	48,04	5,6	37,2-58,8	0,014
No	68,9	5,7	57,7-80,2	
ADCA	48,70	10,56	27,99-58,94	0,021
ESCM	49,45	4,84	39,97-58,94	
Carcinoma NOS/Otros	23,91	4,94	14,23-33,60	
SLPL				
Sí	69,6	5,6	58,6-80,6	<0,0001
No	Sin eventos para estimaciones			
SLPR				
Sí	63,4	5,9	51,7-75,1	0,034
No	79,6	3,6	75,5-86,6	
ADCA	80,14	6,88	66,66-93,61	0,005
ESCM	55,38	4,47	46,62-64,14	
Carcinoma NOS/Otros	29,62	6,07	17,72-51,51	

5.8. AMV CON REGRESIÓN DE COX.

Se realizó el AMV mediante la prueba de regresión de Cox, método de pasos hacia atrás, con las variables que resultaron significativas en el AUV en el apartado anterior.

5.8.1. SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA.

VARIABLES introducidas en la ecuación: tamaño tumoral, biopsia (referencia: biopsia positiva), SUV_{máx}, MTV 2, MTV 2,5, MTV 3, MTV 30, MTV 40 y MTV 50. En la tabla 53 se muestra el resultado de la prueba. SUV_{máx}, MTV 2, MTV 2,5 y MTV 30 son las variables que permanecen con significación estadística.

Tabla 53. AMV mediante regresión de Cox para la SCE

	HR	IC 95%	Valor p
Tamaño tumoral	1,065	0,981-1,156	0,136
Biopsia	0,365	0,117-1,136	0,082
SUV_{máx}	1,164	1-1,355	0,05
MTV 2	1,609	1,270-2,037	<0,0001
MTV 2,5	0,523	0,383-0,714	<0,0001
MTV 3	1,031	0,509-2,090	0,932
MTV 30	1,226	1,066-1,136	0,004
MTV 40	0,949	0,665-1,356	0,775
MTV 50	1,088	0,598-1,978	0,783

A destacar el valor de MTV 2,5 (HR = 0,523) para la SCE.

5.8.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.

VARIABLES introducidas en la ecuación: tamaño tumoral, biopsia (referencia: biopsia positiva), histología, MTV 2, MTV 2,5, MTV 3, MTV 30, MTV 40 y MTV 50. La tabla 54 recoge las variables que permanecen con significación estadística tras AMV.

Tabla 54. AMV mediante regresión de Cox para la SLP.

	HR	IC 95%	Valor p
Tamaño tumoral	1,092	1,019-1,171	0,013
Biopsia	2,047	0,322-13,013	0,448
Histología	1,651	1,119-2,434	0,011
MTV 2	1,212	0,978-1,502	0,079
MTV 2,5	0,788	0,622-0,997	0,047
MTV 3	1,003	0,552-1,823	0,992
MTV 30	1,078	0,978-1,178	0,130
MTV 40	0,908	0,668-1,236	0,540
MTV 50	1,289	0,756-2,20	0,351

De nuevo destaca el alto valor predictivo de MTV 2,5.

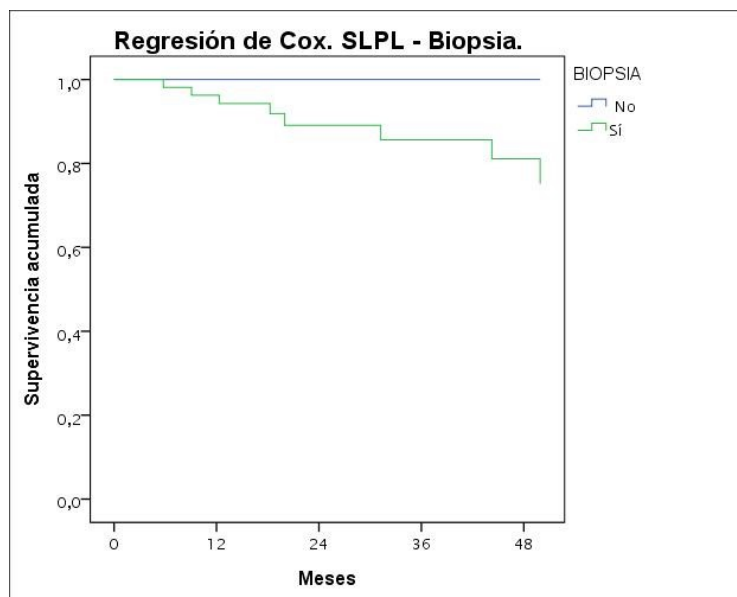
5.8.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCAL.

VARIABLES INTRODUCIDAS EN LA ECUACIÓN: tamaño tumoral, biopsia y MTV 30. La prueba ómnibus arrojó un valor de $p = 0,006$ que permite concluir que alguna de las variables presenta un valor pronóstico independiente para la SLPL, pero dado que no se produjo ninguna recaída local en el grupo de pacientes sin biopsia y, por tanto, ningún evento, no es posible calcular el HR del modelo (tabla 55). Se muestra la curva de la función de supervivencia (figura 51).

Tabla 55. AMV mediante regresión de Cox para la SLPL.

	HR	IC95%	Valor p
Tamaño tumoral	1,076	0,955-1,212	0,226
MTV 30	0,993	0,866-1,137	0,914
Biopsia	0,000	-	0,945

Figura 51. Función de supervivencia por regresión de Cox para SLPL según la presencia o no de biopsia diagnóstica.



5.8.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN REGIONAL.

VARIABLES INTRODUCIDAS EN LA ECUACIÓN: Tamaño tumoral, biopsia (referencia: biopsia positiva) y tipo histológico. El tamaño del tumor y la histología conservaron significación pronóstica en el AMV. Destaca el alto valor predictivo de mal pronóstico del tipo tumoral, en la recaída regional (tabla 56).

Tabla 56. AMV mediante regresión de Cox para la SLPR

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Tamaño Tumoral	1,132	1,038-1,235	0,005
Biopsia	0,157	0,009-2,815	0,209
Histología	2,844	1,459-5,543	0,002

5.8.5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN A DISTANCIA.

VARIABLES introducidas en la ecuación (tabla 57): Tamaño tumoral, MTV 2, MTV 2,5, MTV 3, MTV 30, MTV 40 y MTV 50. Las variables que mantienen significación estadística son: tamaño tumoral, MTV 3 y MTV 50.

Tabla 57. AMV mediante regresión de Cox para la SLPD

	HR	IC 95%	VALOR P
Tamaño tumoral	1,101	1,011-1,198	0,027
MTV 2	1,141	0,904-1,404	0,267
MTV 3	0,931	0,872-0,994	0,032
MTV 30	1,054	0,856-1,296	0,621
MTV 40	0,779	0,322-1,883	0,579
MTV 50	1,267	1,051-1,527	0,013

5.9. CÁLCULO DE CURVAS ROC.

A continuación, se muestran las curvas ROC para las variables continuas que resultaron con valor pronóstico para los distintos objetivos de estudio en el AMV mediante regresión de Cox. No aparecen estimaciones para la SLPL debido a que ningún parámetro cuantitativo (metabólico o no) alcanzó significación estadística en el AMV.

5.9.1. SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA.

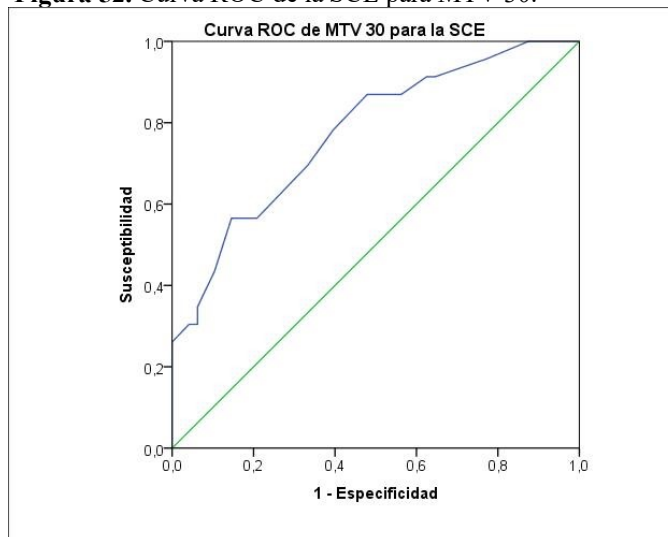
En la tabla 58 se recopilan los resultados de los valores de AUC para las variables cuantitativas asociadas a la SCE.

Tabla 58. Parámetros de AUC, punto de corte estimado y supervivencia actuarial para las variables tamaño tumoral, MTV 30, SUVmáx., MTV 2 y MTV 2,5.

Parámetro	AUC	Punto de corte (cm ³)	Supervivencia media (meses)	Valor de p
MTV 30	0,775	7	68,8 vs 55,4	0,016
MTV 2	0,694	5,5	66,3 vs 56,6	0,042
MTV 2,5	0,675	-	-	-
SUVMÁX	0,586	-	-	-

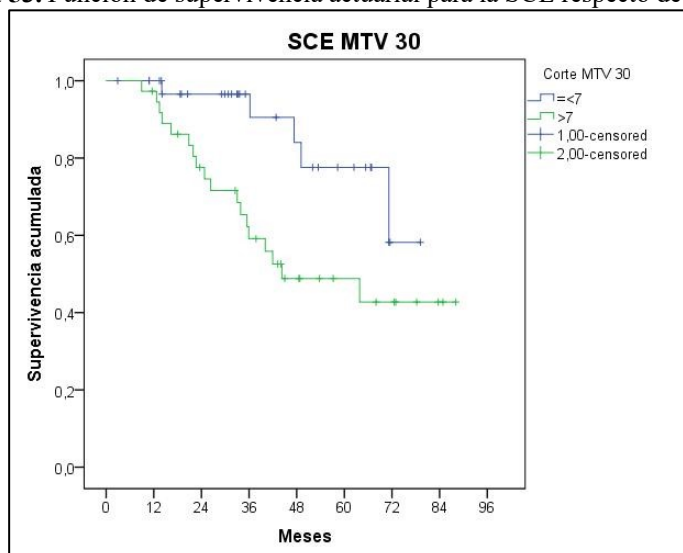
La figura 52 muestra la gráfica de AUC del parámetro MTV 30, seleccionado por arrojar un valor más alto (0,775) que los calculados para MTV 2, MTV 2,5 o SUVmáx (0,694, 0,675 y 0,589, respectivamente). De hecho, no fue posible estimar un punto de corte para las variables MTV 2,5 y SUVmáx.

Figura 52. Curva ROC de la SCE para MTV 30.



En la figura 53 se muestran las curvas de SCE actuarial por el método de Kaplan-Meier para MTV 30 por ser la más representativa.

Figura 53. Función de supervivencia actuarial para la SCE respecto de la variable MTV 30.



5.9.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.

Solo MTV 2,5 mostró significación pronóstica para este objetivo. Sus valores para la curva se recogen en la tabla 59.

Tabla 59. Parámetros de AUC para la variable MTV 2,5 respecto al SLP.

Parámetro	AUC	Punto de corte (cm ³)	Supervivencia media (meses)	Valor de p
MTV 2,5	0,713	10	61,90 vs 37,37	0,0003

Se muestra la curva ROC para MTV 2,5 como variable más significativa en la figura 54.

La función de supervivencia para SLP se presenta en la figura 55.

Figura 54. Curva ROC SLP para MTV 2,5.

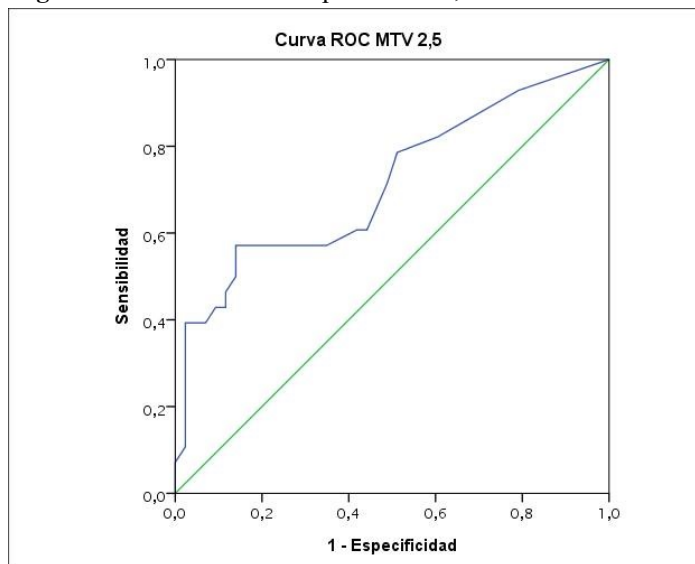
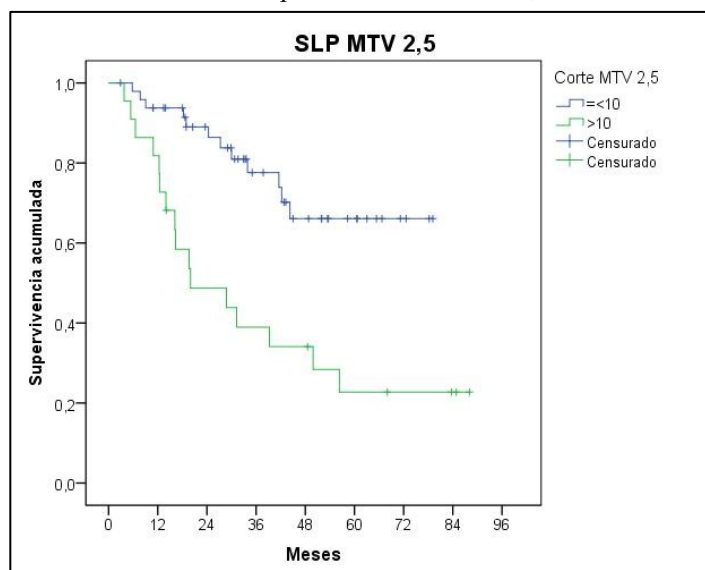


Figura 55. Función de supervivencia para SLP para el punto de corte (10 cm³) para la variable MTV 2,5.



5.9.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN REGIONAL.

En la tabla 60 se presentan los valores para AUC del tamaño tumoral y de la supervivencia en función del punto de corte estimado. La figura 56 corresponde al gráfico con la curva ROC y la figura 57 a la representación de la función actuarial para SLPR.

Tabla 60. Valores del AUC y de supervivencia para un punto de corte de 22 mm en el tamaño tumoral.

Parámetro	AUC	Punto de corte (mm)	Supervivencia media (meses)	Valor de p
Tamaño tumoral	0,698	22	80,51vs 59,14	0,018

Figura 56. Curva ROC para la variable tamaño tumoral.

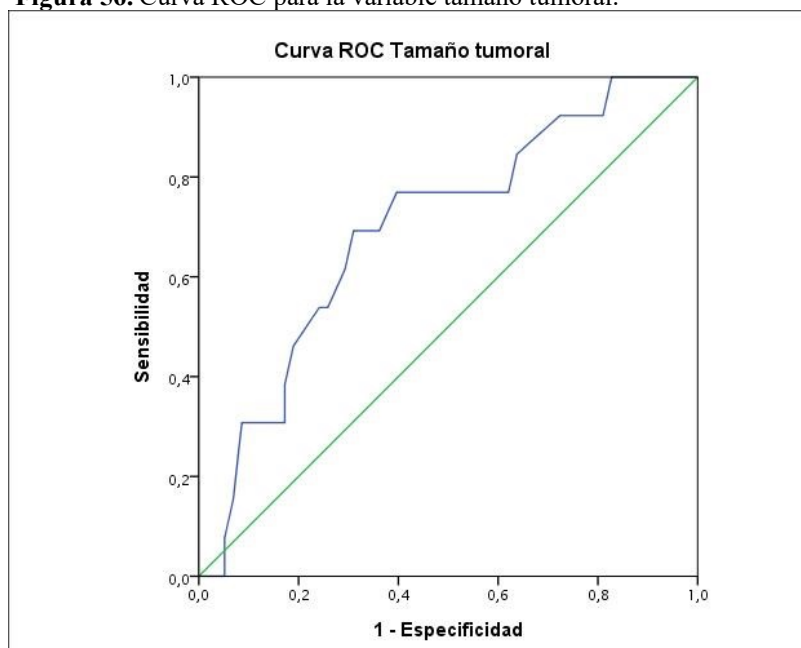
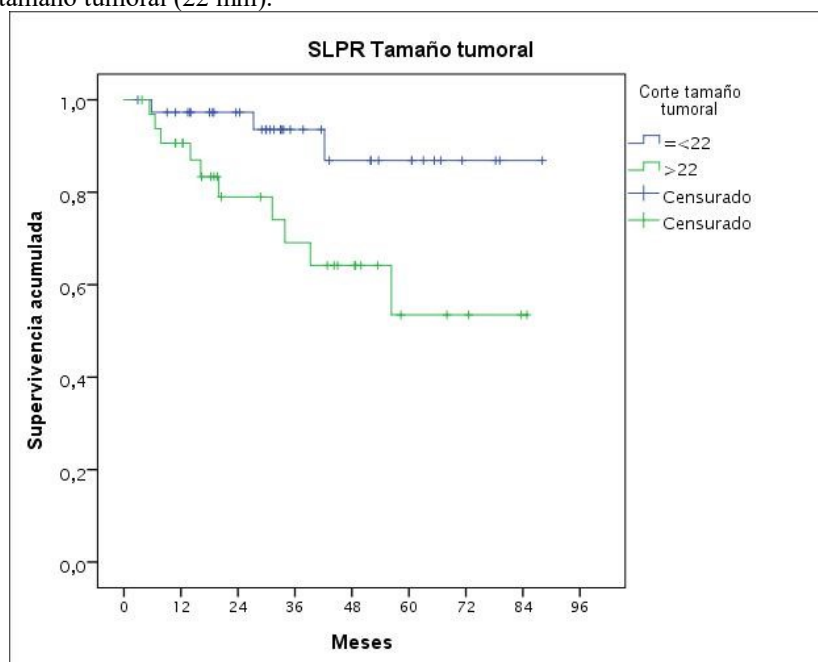


Figura 57. Gráfica de la función de LSPR actuarial para el punto de corte de la variable tamaño tumoral (22 mm).



5.9.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN A DISTANCIA.

En la tabla 61 se presentan los valores de los parámetros de AUC, punto de corte estimado y medias de la supervivencia actuarial para las variables tamaño tumoral, MTV 3 y MTV 50, que resultaron con significación estadística para la SLPD en el AMV por regresión de Cox.

Tabla 61. Parámetros de la curva ROC para el tamaño tumoral, MTV 3 y 50 respecto a la SLPD.

PARÁMETRO	AUC	PUNTO DE CORTE	SUPERVIVENCIA MEDIA (MESES)	VALOR DE P
Tamaño tumoral	0,777	30 mm	79,9 vs 34,7	<0,00001
MTV 3	0,691	10 cm ³	70,4 vs 49,7	0,001
MTV 50	0,841	5 cm ³	79,7 vs 38,3	<0,00001

Las curvas ROC se muestran en la figura 58. Las curvas de supervivencia para cada variable se presentan en las figuras 59, 60 y 61, respectivamente.

Figura 58. Curvas ROC para las variables tamaño tumoral, MTV 3 y 50.

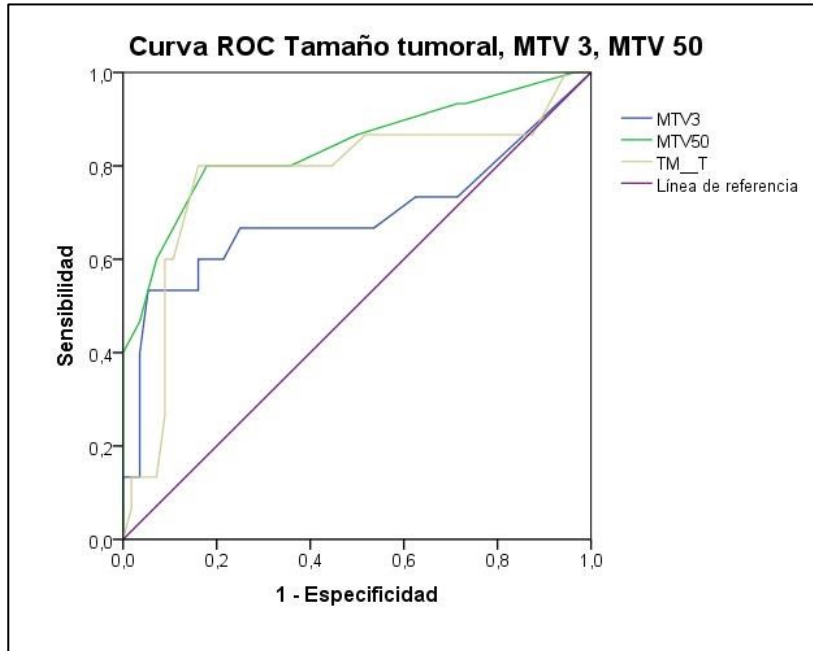


Figura 59. Función de SLPD según punto de corte por tamaño tumoral.

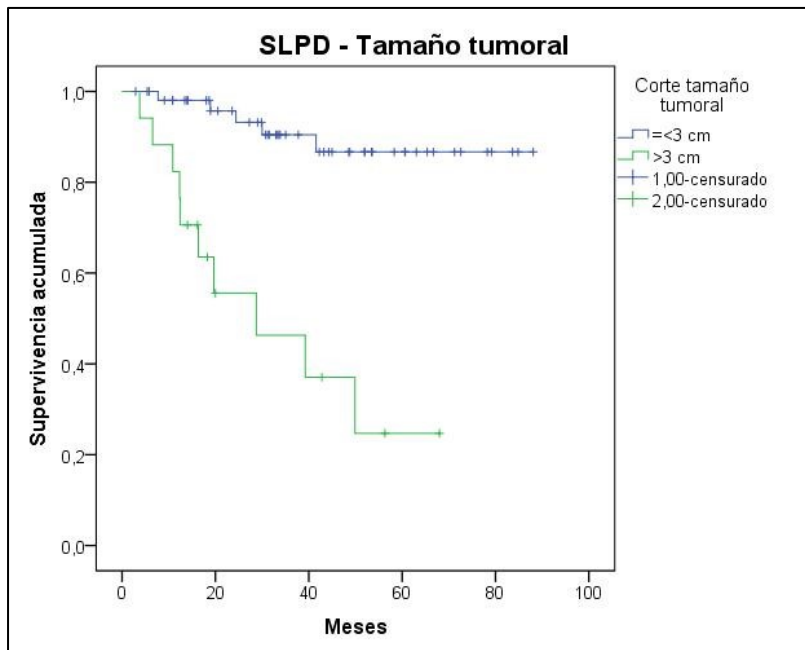


Figura 60. Función de SLPD según el punto de corte para MTV 3.

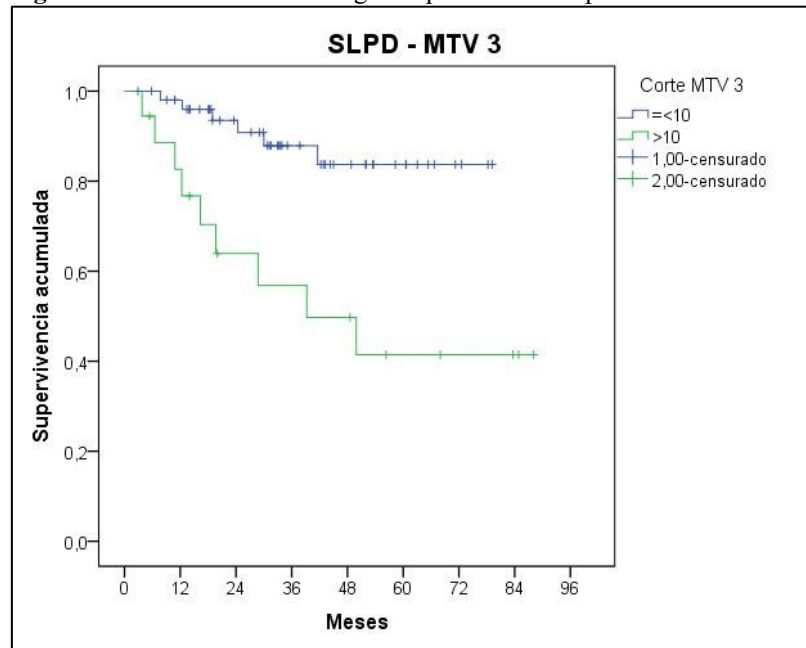
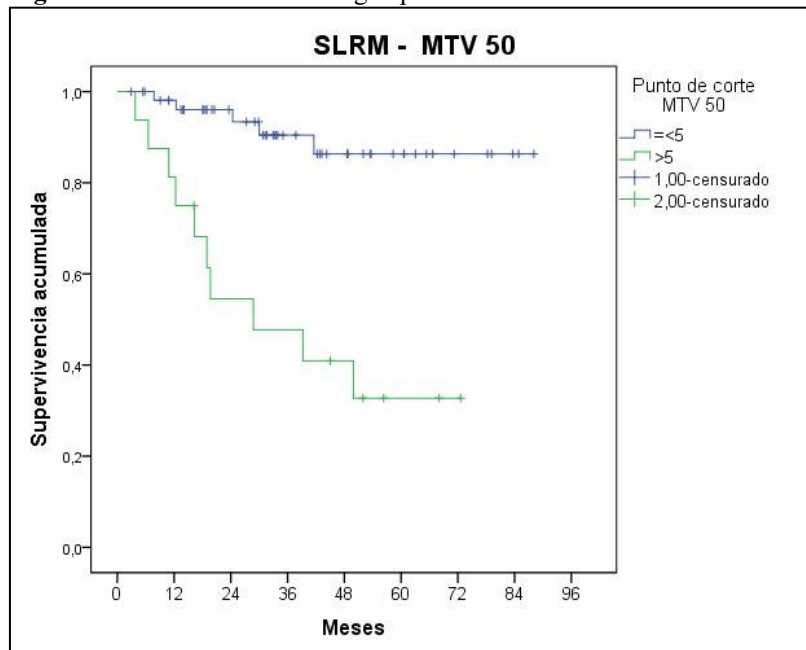


Figura 61. Función de SLPD según punto de corte de la variable MTV 50.



5.10. CONCLUSIÓN DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

De los parámetros no metabólicos analizados, la presencia de biopsia, el tipo histológico y el tamaño tumoral aparecen como indicadores útiles en el pronóstico de los pacientes, pero no para todos los objetivos. La ausencia de biopsia confiere un pronóstico altamente favorable para la recidiva local. Sin embargo, no se encontró ninguna variable clínica, tumoral (excepto un discreto mayor tamaño promedio, 5 mm, en los pacientes con biopsia) o metabólica que predominara entre los pacientes sin diagnóstico histológico por lo que cabe inferir que no hay un sesgo de selección en estos casos.

El tipo histológico se relaciona con las recidivas ganglionares regionales mientras que el tamaño tumoral tiene valor para la predicción de la recidiva ganglionar y a distancia.

Ningún factor tumoral, excepto la biopsia, resultó predictivo para el control local. Puesto que la SBRT ha demostrado un alto índice de éxito en la erradicación de la neoplasia primaria no es de extrañar este resultado. De hecho, el principal factor conocido, asociado al control local, es la dosis total administrada, que debe ser ≥ 100 Gy (BED₁₀).

Hemos encontrado que los parámetros metabólicos SUV_{máx}, MTV₂, MTV_{2,5}, MTV₃, MTV₃₀ y MTV₅₀ son variables independientes de otros factores clínicos y tumorales para establecer el pronóstico en diferentes objetivos de interés de los pacientes con CPNM en estadio I tratados con SBRT. En la tabla 62 se presenta, para cada variable metabólica mencionada, el objetivo de estudio con el que se ha establecido una relación estadística.

Tabla 62. Resumen de la relación entre variables pronósticas y objetivos de estudio.

Parámetro	Objetivo significativo para la variable estudiada
SUV_{máx}	SCE
MTV₂	SCE
MTV_{2,5}	SCE, SLP
MTV₃	SLPD
MTV₃₀	SCE, SLPL
MTV₅₀	SLPD

Ningún parámetro de TLG se asoció estadísticamente a los resultados del tratamiento oncológico, ni el AUV ni en el AMV, por tanto, cabe desestimar el cálculo y su uso en la práctica clínica.

Una posible explicación para estos hallazgos respecto al TLG es que es un parámetro resultado del producto de MTV por el SUV promedio. Como consecuencia, la correlación de TLG con los valores de MTV y SUVmáx es muy alta, es decir, que estamos en presencia de un efecto de multicolinealidad, como podemos comprobar mediante la prueba de Spearman al ser variables no paramétricas (tabla 63), por tanto, TLG no discrimina información adicional a la proporcionada por los parámetros de los que deriva su cálculo.

Tabla 63. Correlación de Spearman para TLG.

Comparación	Rho de Spearman	Valor p
TLG-SUVmáx	0,914	<0,001
TLG-MTV	0,992	<0,001

En consecuencia, cabe considerar que la TLG, ni en su valor absoluto ni en ninguno de los niveles adicionales elegidos para este estudio, aporta información pronóstica adicional a la que proporcionan el resto de los parámetros metabólicos analizados.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

El CP ocupa el segundo lugar entre los cánceres más frecuentemente diagnosticados en el mundo, siendo el primero en mortalidad, doblando o triplicando la letalidad del cáncer de colon, estómago, mama o próstata.¹

En España el CP es el cuarto en incidencia tanto en hombres como en mujeres y el primero como causa de muerte por cáncer. Aunque la incidencia y mortalidad por CP ha disminuido ligeramente en los hombres, se ha observado el fenómeno contrario entre las mujeres debido al aumento del hábito de fumar en ellas en las últimas décadas.²

Más del 80% de los casos se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el tratamiento curativo tiene escasas probabilidades de éxito o ya no es posible administrarlo.²³ Uno de cada tres enfermos diagnosticados en estadios tempranos de CPNM resecales (I o II) no es candidato a cirugía debido a la presencia de edad avanzada, mal EF o comorbilidades que contraindican una intervención quirúrgica.¹²⁵ En estos casos, la SBRT es el tratamiento alternativo de elección por el elevado control local que se obtiene, junto con una SG equivalente a la cirugía, baja incidencia de EA, tanto agudos como a largo plazo, excelente tolerancia y preservación de la calidad de vida.^{143,145} Además, el tratamiento se administra habitualmente en una a cinco fracciones con lo que se minimizan los desplazamientos al hospital.¹⁵⁵

Aunque los resultados del tratamiento con SBRT son buenos en cuanto al control local, una proporción significativa de enfermos sufren recidivas ganglionares regionales o metástasis a distancia. Sin embargo, aparte del tamaño tumoral, no se han establecido otros factores asociados al pronóstico vital de los enfermos o la probabilidad de recurrencia entre los pacientes tratados con SBRT por CPNM.¹⁵⁶

La PET/TC con [¹⁸F]FDG es una prueba de diagnóstico por imagen de uso imprescindible en el diagnóstico de extensión inicial del CP.⁴¹ La información que aporta sobre el comportamiento metabólico de las neoplasias ha demostrado ser útil para planificar la RT, monitorizar la respuesta al tratamiento oncológico y pronosticar la supervivencia de los pacientes en diversos tumores.¹⁵⁷ Sin embargo, su papel como herramienta para establecer el pronóstico en los pacientes con CP no está claramente establecido por varias razones, destacando entre ellas que los estudios publicados

combinan enfermos con diversos estadios tumorales (presentando de base diferencias muy importantes en el pronóstico), sometidos a diferentes estrategias terapéuticas que van desde exclusivamente cirugía, a triple terapia con cirugía, QT y RT, dificultando extraer conclusiones definitivas de los resultados por la presencia de numerosas variables de confusión. Por otro lado, la mayoría de los autores han investigado un solo parámetro metabólico, el SUV_{máx}, como representativo del metabolismo de toda la masa tumoral, premisa que como se ha explicado en la introducción, consideramos inexacta, debido a que, entre otros motivos, la determinación del SUV_{máx} está asociada a factores independientes de la biología tumoral que influyen decisivamente en su cuantificación.⁵⁰

El empleo de MTV o TLG como parámetros más fiables para estudiar el comportamiento metabólico del CP parece una opción más atractiva que el análisis de un solo vóxel que proporciona SUV_{máx}, ya que ofrecen una visión completa del volumen tumoral. El valor pronóstico de MTV y TLG en pacientes con CPNM en estadio I y II tratados con SBRT está poco estudiado y los resultados publicados hasta la fecha han arrojado resultados contradictorios, como detallaremos posteriormente.

Por estos motivos nos planteamos investigar la utilidad de los parámetros metabólicos de la PET/TC con [¹⁸F]FDG de estadificación, para pronosticar los resultados del tratamiento con SBRT en cuanto a supervivencia y desarrollo de recidiva.

En la discusión analizaremos en primer lugar las características clínicas encontradas en la población incluida en la tesis, con el fin de determinar si se ajustan al contexto habitual de los pacientes con CPNM tratados con SBRT y descritos en publicaciones internacionales y, por tanto, si los resultados obtenidos en nuestro estudio son representativos y comparables a la experiencia publicada. En segundo lugar, se analizará la relación de los parámetros metabólicos de la PET/TC con [¹⁸F]FDG con el resultado del tratamiento respecto a los objetivos de estudio y el valor de estos parámetros para establecer el pronóstico de los pacientes, poniéndolos en situación con las investigaciones publicadas hasta la fecha.

6.1. POBLACIÓN ESTUDIADA.

6.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

El CP es diagnosticado habitualmente entre la 6ª y la 7ª década de la vida, a una edad media de 64 años; siendo más del 30% de los pacientes mayores de 75 años. En España, según los datos del TTR, aproximadamente tres de cada cuatro casos de CP se diagnostican en varones (73,4% vs 26,6%).³ En nuestro país, y en Europa en general, la distribución de la incidencia de CP entre hombres y mujeres no ha alcanzado aún las proporciones registradas en EE.UU. donde aproximadamente la mitad de los casos se distribuyen entre ambos sexos, con ligero predominio de los primeros sobre las segundas.³¹

En la población incluida en esta tesis la edad media al diagnóstico fue de 74,3 años con un rango de 49-87 (tabla 10), destacando que más de la mitad de los pacientes tenía más de 75 años (figura 23). Esta es una distribución de edad típica en las series de enfermos tratados con SBRT, que habitualmente no son candidatos a cirugía por edad o comorbilidades como describiremos a continuación.

En la tabla 64 se recogen los datos demográficos correspondientes a publicaciones de series de pacientes, tratados con SBRT en la práctica clínica común con protocolos estandarizados, pero fuera de ensayos clínicos. Una característica importante de las mismas es que incluyen enfermos tratados sin biopsia confirmatoria. Son, por tanto, estudios más representativos de la población general oncológica susceptible de recibir SBRT por un CPNM, como en nuestro caso, que aquella reclutada en los ensayos clínicos.

Tabla 64. Datos demográficos y clínicos de series retrospectivas.

Autor/Año	N	Edad. Mediana (Rango)	Sexo (%)	Estadio Gold (%)	FEV1	EF. ECOG o IK	ICC (%)
Grills (2012) ¹¹⁹	505	74 (42-92)	H: 52 M: 48	-	Mediana: 1,4 L (0,4-4,4)	Mediana: 1 (0-3)	-
Senthi (2012) ¹⁵⁸	676	73 (47-92)	H: 61 M: 39	0: 20 I: 13 II: 33 III: 25 IV: 8	-	0: 11 % 1: 52 % 2: 32 % 3: 5 %	-

DISCUSIÓN

Guckenberger (2013) ¹⁵⁹	582	72,2 (31-92,4)	H: 69,6 M: 30,4	-	Mediana: 58% (16-129)	Mediana: 80 (40-100)	-
Murray (2016) ¹²⁸	273	74 (47-90)	H: 46,9 M: 53,1	-	<1 l: 26,5% ≥1 l: 54,8% Desconocido: 22,2%	0: 3,2 % 1: 36,6 % 2: 46,6 % 3: 13,3 %	-
Fernandez (2020) ¹³³	701	74,2 (42-93,5)	H: 50,4 M: 49,6	-	-	Mediana: 80 (40-100)	-
Dautruche (2020) ¹²⁹	232	73,5 (44-92)	H: 52 M: 48		Mediana: 1,19L (rango 0,5-3)	Mediana: 90 (rango 40-100)	2-3: 46,5 4: 33,6 ≥5: 32,7
Zhang (2021) ¹³⁰	116	75 (47-93)	H: 68,1 M: 31,9	0: 47 I: 7,5 II: 33,5 III: 12 IV: 0	-	0: 21,5 % 1: 69 % 2: 8,6 % 3: 0,9 %	0-5: 96,5 6: 3,5
Wilkie (2021) ¹³¹	222 1	72,1 (Media)	H: 97,5 M: 2,5	-	-	-	0: 10,4 1: 38,4 2: 12 3: 20,4 ≥4: 18,8
Wood/2021 ¹³²	412	76 (48-93)	H: 48,5 M: 51,5	-	-	0-1: 41 2-3: 57,1 Desconocido: 1,9	-

Notas. IK: Índice de Karnofsky. ICC: Índice Comorbilidad de Charlson. H: Hombre. M: Mujer. EF: Estado Funcional. l = litro.

Como puede observarse, tanto la edad promedio como el rango de ésta en las publicaciones de referencia coinciden en gran medida con los datos de nuestra serie.

En contraste con nuestros datos, donde solo el 11% de las pacientes tratadas fueron mujeres, la proporción de ellas en las publicaciones referenciadas fue de prácticamente un 50%. Esta diferencia se explica porque la incorporación femenina al consumo de tabaco es más reciente en España que en el resto de los países occidentales y, por tanto, la incidencia de CP aún no ha alcanzado sus altas cotas. Según los datos del TTR la proporción de mujeres diagnosticadas de CP respecto a los hombres es de 26,6% y 73,4% respectivamente.³ Sin embargo, la serie de Wilkie et al.¹³¹ destaca sobre el resto de las presentadas en la tabla por la baja representación femenina, solo un 2,5%, de los enfermos tratados. Esto es debido a que dichos autores analizan los resultados de centros hospitalarios militares de la Asociación Americana de Veteranos en los que la presencia de mujeres es notablemente inferior respecto a la masculina.¹⁶⁰

Las variables clínicas analizadas en esta tesis fueron el EF, el ICC, la función pulmonar determinada por la FEV1 y el estadio GOLD para la EPOC. Para comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura emplearemos de nuevo las investigaciones reseñadas en la tabla 64 por incluir datos de población general similar a la analizada en este trabajo.

La mayoría (más del 80%) de nuestros pacientes presentaban un buen EF (figura 25). Estos datos se encuentran en consonancia con los publicados en la literatura, aunque hay que señalar que no siempre se informa de este parámetro en los trabajos analizados.

Llama la atención que algunos autores hayan incluido pacientes con un EF muy bajo (ECOG 3 o IK 40%) que corresponde a casos de pacientes encamados más del 50% del tiempo de vigilia y que precisan cuidados adicionales.

La puntuación del grado de comorbilidad en nuestra serie medido mediante el ICC se situó en 4,23 como promedio. Se considera presencia de comorbilidad en grado grave cuando la puntuación es igual o superior a 3 puntos. La comorbilidad de los pacientes no está registrada en todos los trabajos sobre SBRT en CPNM referenciados en la tabla 64. Destacamos la serie de Senthil et al.¹⁵⁸ donde la mediana del ICC fue de 2 puntos, comparativamente baja respecto a los publicados por el resto de los autores y nuestro propio estudio.

No a todos los pacientes incluidos en nuestra investigación se les practicó una espirometría antes de la SBRT para estudiar la función pulmonar. En total, 54 casos (83%) disponían de datos relativos al volumen absoluto y 57 (87,7%) relativo de FEV1 (figuras 27 y 28, respectivamente). El FEV1 promedio fue de 1,5 l y el FEV1% medio fue del 63,66%. Ambos datos muestran valores similares a los informados por otros grupos.

Finalmente, el estadio de gravedad de EPOC determinado por el sistema GOLD para los 57 casos en los que dispusimos de datos, fue moderado a grave en el 63,3% de los enfermos tratados en nuestro estudio (tabla 11). Solo Senthil et al.¹⁵⁸ y Zhang et al.¹³⁰ mencionan la presencia de EPOC en sus pacientes e informan de su gravedad estratificándolos según la escala GOLD con una proporción de casos en el nivel moderado a grave del 67,1% y del 45,5%, respectivamente.

En conclusión, consideramos que la muestra poblacional incluida en este estudio presenta unas características demográficas y clínicas superponibles a las publicadas en las investigaciones de referencia y por lo tanto, es representativa de la población oncológica típica que recibe SBRT para el tratamiento del CPNM estadios I-IIA.

6.1.2. VARIABLES TUMORALES.

La SBRT está considerada como un tratamiento estándar del CPNM T1 y T2 N0 M0, por tanto, la distribución de las características de los tumores analizados en nuestro trabajo reflejará la aplicación de las recomendaciones internacionales a la hora de la seleccionar los enfermos candidatos al tratamiento. En la tabla 65 se resumen los datos referidos a las variables tumorales de las series analizadas en la tabla 64 del epígrafe anterior.

Tabla 65. Características tumorales de las series poblacionales.

Autor/Año	N	Tamaño tumoral en mm. Mediana (rango)	Biopsia (%)	Histología (%)	Localización (%)	Estadio (%)
Grills (2012) ¹¹⁹	505	26 (9-85)	Sí: 64 No: 46	ESCM: 32 ADCA: 47 Otros: 22	-	T1: 63 T2: 33 T3: 2
Senthi (2012) ¹⁵⁸	676	-	Sí: 34 No: 65	ESCM: 35 ADCA: 33 Otros: 32	-	T1:56 T2: 44
Guckenberger (2013) ¹⁵⁹	582	25 (4-49)	Sí: 84,5 No: 15,5	ESCM: 33,5 ADCA: 39,7 Otros: 26,8	-	-
Murray (2016) ¹²⁸	273	-	Sí: 34,7 No: 65,3	-	P: 82,7 C: 17,3	T1: 48,6 T2: 45,1 TX: 6,3
Fernandez (2020) ¹³³	701	20 (5-96)	Sí: 67 No: 33	-	P: 88,4 C: 11,6	-
Dautruche (2020) ¹²⁹	232	19,5 (8-50)	Sí:50 No:50	ESCM: 39 ADCA: 51 Otros: 10	P: 90 C: 10	T1: 98,7 T2: 1,2 T3: 0,1
Zhang (2021) ¹³⁰	116	20,5 (5-47)	Sí: 51,7 No: 48,3	ESCM: 28,3 ADCA: 48,3 Otros: 23,3	P: 95,7 C: 4,3	T1: 88,8 T2: 11,2
Wilkie (2021) ¹³¹	2221	-	Sí: 85,2 No: 14,8	ESCM: 1,1 ADCA: 43,5 Otros: 49,4	-	T1: 78,2 T2:21,8
Wood (2021) ¹³²	412	-	Sí: 56,6 No: 43,4	-	-	T1: 80,5 T2: 19,5

Notas. ESCM = Escamoso. ADCA = Adenocarcinoma. P = Periférico. C = Central.

El tamaño promedio de los tumores analizados en este trabajo fue de 22,04 mm con un rango de 9 a 45 mm (figura 29).

El 74,6% de los casos fueron estadificados como T1 y el 25,4% como T2, según la 8ª edición del TNM (tabla 12). La localización del tumor respecto al ATB, según los

criterios de la RTOG, fue periférica en el 85,9% y central en 14,1% (tabla 14). Un 56,3% de los pacientes tratados tenían diagnóstico anatomopatológico de CPNM, siendo la histología más frecuente el adenocarcinoma con un 47,5% de los casos (tabla 16).

La comparación de los datos de las variables de nuestra muestra con las series de referencia descritos en la tabla 65 permite observar que todos ellos se encuentran dentro de los parámetros publicados habituales: tumores de 2 cm de diámetro (T1), de localización periférica y con biopsia positiva para adenocarcinoma. Hacemos notar que los autores de las series del Hospital VU de Ámsterdam,¹⁵⁵ Grills et al.¹¹⁹ y Fernandez et al.¹³³ incluyeran pacientes con tumores de hasta 8 cm de diámetro o mayores. Si bien se han publicado trabajos sobre la seguridad y eficacia de la SBRT en CPNM estadios T3 y T4, esta es una práctica en investigación y no se considera estándar actualmente.¹⁶¹⁻¹⁶³

En conclusión, las características tumorales de la muestra de este trabajo se corresponden con las comúnmente encontradas en los estudios de referencia. Por tanto, las variables clínicas y tumorales de esta serie son plenamente representativas de la población tipo tratada con SBRT a nivel mundial.

6.1.3. PARÁMETROS DE TRATAMIENTO.

Los pacientes recibieron una dosis BED₁₀ media de 112,8 Gy (figura 31). En tres casos no se alcanzó una BED₁₀ \geq 100 Gy debido al deterioro del estado general, localización tumoral desfavorable o presencia cercana de un volumen de irradiación previo. El esquema de fraccionamiento más empleado (62%) fue de 8 fracciones de 7,5 Gy (tabla 17). Ambos parámetros de tratamiento se corresponden con los estándares de SBRT para el CPNM, como se ha descrito anteriormente. La dosis BED₁₀ mínima necesaria que debe recibir el PTV para alcanzar un control tumoral de más del 90% está establecida en 100 Gy.^{115,119}

Los esquemas de fraccionamiento recomendados por consenso internacional se describen en la tabla 8 y corresponden a los usados por los autores en los trabajos, tanto prospectivos como retrospectivos, referenciados en las tablas 64 a 66.

Cabe concluir que los pacientes tratados en nuestra serie recibieron SBRT acorde a las recomendaciones internacionales, con esquemas de fraccionamiento usados en los centros de referencia.

6.2. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO.

En nuestra serie se trataron 65 pacientes con un seguimiento promedio de 40,6 meses (2,9-88,07) para el conjunto de casos con una desviación típica de 22,5 meses y una mediana de 35,93 meses. Al finalizar el periodo de seguimiento del estudio (26/2/21) 39 enfermos habían fallecido y 26 continuaban vivos (figura 32).

La causa más frecuente de la muerte fue la progresión tumoral, seguida de causas no relacionadas con el proceso oncológico (figura 33). Veintiocho enfermos (39,4%) sufrieron una recaída tumoral (figura 34), siendo el motivo más frecuente de progresión la aparición de metástasis a distancia (figura 36). El control local en el volumen tumoral tratado con SBRT se obtuvo en el 88,7% de los casos (figura 35).

A continuación, resumimos los datos de supervivencia actuarial para cada uno de los parámetros estudiados (SG, SCE, SLP, SLPL, SLPR, SLPD) calculados según el método de Kaplan-Meier.¹⁶⁴ Cuando no fue posible estimar la mediana de supervivencia se calculó la media.

La mediana para la SG fue de 47,34 meses, con una probabilidad de supervivencia actuarial a 2 y 5 años del 76,3% y 40%, respectivamente (tabla 21, figura 37).

Debido a que no se alcanzó la mediana de supervivencia para la SCE se calculó la media: 63,21 meses. La probabilidad de supervivencia actuarial a 2 y 5 años fue del 75% y 51% respectivamente (tabla 22, figura 38).

Respecto a la SLP, la media estimada fue de 57,04 meses. La probabilidad de sobrevivir libre de recidiva a los 2 y a los 5 años fue del 64% y 49%, respectivamente (tabla 23, figura 39).

La media de SLPL fue de 77,2 meses con una probabilidad de supervivencia a los 2 y 5 años del 92% y 81%, respectivamente (tabla 24, figura 40).

El cálculo de la SLPR media arrojó un valor de 71,2 meses con una probabilidad de estar libre de recaída regional a los 2 y 5 años del 82% y 72%, respectivamente (tabla 25, figura 41).

Finalmente, la media de la SLPD fue de 69,6 meses; la probabilidad de supervivencia sin metástasis a los 2 años del 79% y del 69% a los 5 años (tabla 26, figura 42).

6.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO.

Discutiremos nuestros resultados en relación con los factores pronósticos clínicos o tumorales significativos en el AMV, comparándolos con los publicados en la literatura.

Para ello, analizamos diferentes publicaciones con el fin de poner en contexto sus hallazgos y las características de las poblaciones estudiadas respecto a nuestros datos. La literatura proporciona evidencia madura de los resultados del tratamiento del CPNM en estadio I-II con SBRT.

En la tabla 66 se resumen los resultados de supervivencia en el análisis de series retrospectivas y ensayos clínicos; las características clínicas y tumorales de las distintas publicaciones se describieron en la tabla 64 y 65 para ilustrar la comparación con nuestros pacientes.

La tabla 66 se divide en dos partes según el tipo de estudio publicado, de cohortes con análisis retrospectivo o ensayos clínicos. En primer lugar, estudiamos las publicaciones de cohortes cuya metodología de selección de pacientes es muy similar a la empleada en nuestro trabajo lo que permitirá una comparación más fiable.

Tabla 66. Resultados del tratamiento. Análisis de la supervivencia en estudios retrospectivos y ensayos clínicos.

ESTUDIOS RETROSPECTIVOS							
Autor (Año)	N	Mediana seguimiento (años)	SG años (%)	SCE años (%)	SLPL años (%)	SLPR años (%)	SLPD años (%)
Grills (2012) ¹¹⁹	434	1,6	60	87	94	89	20
Senthi (2012) ¹⁵⁸	676	2,7	3,4*	-	95,1	92,2	85,3
Guckenberger (2013) ¹⁵⁹	514	1,8	47,1	-	75,4	75,4	63,4
Murray (2016) ¹²⁸	273	1,6	38,6	-	95,7	84,4	88,4
Fernandez (2020) ¹³³	701	3,7	83,8	93,1	94,6	90,7	85,7
Dautruche (2020) ¹²⁹	232	2,2	72,5	-	82,5	89,5	75
Zhang (2021) ¹³⁰	116	4,8	86,6	-	92,8	-	-
Wilkie (2021) ¹³¹	2221	-	B: 2,8* nB: 3,1*	-	B: 3,2* nB: 4,1*	-	-
Wood (2021) ¹³²	412	-	52,8	-	-	-	-
ENSAYOS CLÍNICOS.							
Autor (Año)	N	Mediana seguimiento (años)	SG años (%)	SCE años (%)	SLPL años (%)	SLPR años (%)	SLPD años (%)
Nagata (2005) ¹⁶⁵	45	2,5	T1: 83 T2: 72	-	T1: 95 T2: 100	-	-
Hoyer (2006) ¹⁶⁶							
Baumann (2009) ¹⁶⁷	57	2,9	60	88	92	-	76
Fakiris (2009) ¹²²	70	4,2	42,7	81,7	88,1	-	-
Ricardi (2010) ¹⁶⁸	62	2,3	57,1	72,5	87,8	82,2	68
Timmerman (2010) ¹¹⁴	55	2,9	55,8	-	97,6	-	81,9
Bral (2011) ¹⁶⁹	40	1,3	52	-	-	-	85
Nagata (2015) ¹⁴⁴	Ip: 100 Op: 64	3,2 5,6	59,9 76,5	-	52,8 68,6	-	-
Navarro (2016) ¹⁷⁰	38	3,5	66	77	94	79	87
Sun (2017) ¹⁷¹	65	7,2	55,7	-	91,9	89,1	89
Timmerman (2018) ¹⁷²	26	4	56	-	96	88	88
Chang (2021) ¹⁴⁵	80	5,1	91	95	83,7	87,5	81,2

Notas: Ip = Inoperable. Op = operable. B = Biopsia. nB = no biopsia. (*) Se presenta la mediana de supervivencia en años. Los valores de supervivencia hacen referencia a un periodo de 2-3 años.

Grills et al.¹¹⁹ compilaron los resultados obtenidos de 434 pacientes tratados con SBRT en 5 hospitales diferentes de Europa y EE.UU. estadios T1-T3. El 88% de los enfermos fueron estadificados con PET y el 64% tenían biopsia confirmatoria de CPNM. Un 11% de los casos eran operables, pero rehusaron la cirugía. Los enfermos recibieron SBRT según protocolos estandarizados y comparables entre los centros participantes. Un punto fuerte de este trabajo es que en todos los casos la administración de la SBRT se realizó con IGRT mediante CBCT, lo que permitió administrar un tratamiento con menor incertidumbre en la localización del volumen blanco y por ende más preciso. En el AMV el mejor predictor de control locorregional fue administrar una dosis $BED_{10} \geq 100$ Gy. El tamaño tumoral fue predictivo de metástasis a distancia y de la SCE. A destacar que el tiempo transcurrido entre la realización de la PET y el inicio de SBRT influyó en la SG (la mediana de tiempo entre la PET/TC y la SBRT fue de 5,7 semanas). No encontraron diferencias entre los pacientes con tumores biopsiados o no.

Senthi et al.¹⁵⁸ publicaron los resultados del análisis de la supervivencia y el patrón de recidivas de una serie de 676 pacientes tratados en un único centro de referencia, todos ellos estadificados mediante PET/TC con [¹⁸F]FDG. Solo el 37% de los casos tenían diagnóstico histológico de CPNM. Un 31% de los pacientes reunían criterios de operabilidad y el 33,1% (224 casos) presentaban antecedentes de otra neoplasia sin que pudiera descartarse que el tumor pulmonar tratado fuera primario o metástasis. En 97 enfermos (14,3%) el antecedente tumoral era un CP. No se encontraron diferencias en la supervivencia entre los pacientes con biopsia de CPNM o diagnóstico clínico, siendo el principal motivo de fracaso la metástasis a distancia. No analizaron factores pronósticos relacionados con los distintos parámetros de supervivencia.

En el trabajo de Guckenberger et al.¹⁵⁹ se recopiló la experiencia conjunta de 13 centros (alemanes y austriacos) miembros de un grupo de trabajo de SBRT que desarrolló un protocolo y una sistemática de tratamiento común para los hospitales asociados. Analizaron un total de 582 pacientes tratados entre 1998 y 2010. El 84,5% tenían diagnóstico histológico de CPNM; el 24,4% no tenían PET de estadificación. La verificación del tratamiento se realizó con IGRT en el 59,6% de los casos. Los factores pronósticos asociados a la SG en el AMV fueron un IK <80% (HR = 1,44) y el estadio IB (HR = 1,52). El otro objetivo estudiado fue la SLPL para la que se encontraron los siguientes factores pronósticos: estadificación con PET (HR = 2,53), CPNM con

histología escamosa (HR = 2,03). Una dosis administrada al PTV>106 Gy BED₁₀ fue pronóstica tanto para una mejor SG (HR = 0,62) como para una mejor SLPL (HR = 0,39).

Murray et al.¹²⁸ publicaron una serie de pacientes de un hospital terciario de Gran Bretaña tratados bajo las guías del consorcio británico para SBRT.¹⁷³ Incluyeron a 273 casos todos inoperables y estadificados con PET/TC. Los únicos factores pronósticos que resultaron significativos en el AMV para la SG fueron la gravedad de la disnea, medida por la escala MCR Breathless,¹⁷⁴ relacionada con una SG inferior (HR =2,12) y la presencia de biopsia positiva que se asoció a una SG mejor (HR = 0,536). Aunque se encontró una correlación, lógica por otra parte, entre la gravedad de la disnea del paciente y la ausencia de biopsia diagnóstica (dado que es menos probable que los enfermos con peor situación funcional respiratoria se sometan a procedimientos invasivos), el modelo multivariante las mantuvo como variables independientes. Los autores especulan con que los enfermos sin biopsia podrían sufrir un mayor índice de comorbilidades, pero no había datos sobre el particular para analizar. No se hallaron variables relacionadas con el control local, que fue alto (>95% a tres años).

Fernandez et al.¹³³ actualizaron y ampliaron los datos retrospectivos previamente publicados por Grills et al.¹¹⁹ sobre el estudio multinstitucional que agrupó a centros americanos y europeos pioneros en desarrollo de la SBRT para el CPNM. En total se analizan 701 pacientes confirmando el excelente control locoregional obtenido con SBRT. En los pacientes con más de un tumor, ya fueran sincrónicos o metacrónicos (21,4%), se obtuvo el control local y regional en la misma proporción que los tratados por una sola lesión, sin embargo, la incidencia de metástasis a distancia fue superior. No encontraron variables pronósticas adicionales.

Dautreche et al.¹²⁹ estudian una serie retrospectiva de 262 enfermos con estadios T1 a T3 N0 M0 tratados en un único centro, todos estadificados con PET o PET/TC. En este trabajo se compararon específicamente los resultados entre dos cohortes emparejadas, con o sin biopsia diagnóstica, cada una de 131 casos. Ningún paciente tenía lesiones sincrónicas sospechosas de neoplasia. No se apreció diferencia en los diferentes tipos de supervivencia en función de la presencia o ausencia de biopsia (tabla 66), ni se encontraron factores asociados al pronóstico.

La publicación de Zhang et al.¹³⁰ corresponde a un estudio similar al anterior; compara 56 pacientes con diagnóstico clínico de CP frente a 60 con diagnóstico histológico de CPNM. Los resultados de supervivencia para todos los objetivos fueron iguales en ambos grupos y en línea con los publicados en las series de referencia. No se analizaron factores pronósticos independientes.

La serie de Wilkie et al.¹³¹ recopiló un total de 2221 pacientes del registro de tumores de la Administración Veteranos del ejército de EE.UU. tratados con SBRT en diversos centros del país. Todos los enfermos tenían un estadio T1-T2 N0 M0, la mayoría (94%) estadificados con PET. Debido a las características de la población estudiada (militar), menos del 3% de los casos correspondían a mujeres. Los autores encontraron que la edad avanzada (HR = 1,06), el estadio T2a (HR = 1,27) y un ICC ≥ 2 (HR = 1,78, 1,45, 1,76 para puntuaciones en ICC de 2, 3 o más de 4, respectivamente) estaban asociados a peor SG. Respecto a la SCE, el diagnóstico con biopsia estuvo relacionado con peor control local (HR = 1,31) junto con un estadio T2a (HR = 1,56) y un mayor ICC (HR = 1,48, 1,30 y 1,39 para puntuaciones de 2, 3 y 4 o más, respectivamente).

Wood et al.¹³² informaron sobre la experiencia con SBRT de una cohorte de 412 pacientes tratados en un centro no académico. Se trata de enfermos no seleccionados, con las características clínicas de la población general, estadios T1-T3 (tumores de hasta 5 cm, pero con invasión de pared torácica). No todos los casos se estadificaron con PET, pero no detallan la proporción de estos en el trabajo. En el 43,4% de los pacientes el diagnóstico fue clínico. Los enfermos tratados con un esquema de 50 Gy en 10 fracciones ($BED_{10} = 75$ Gy) o un EF 2-3, tuvieron peor supervivencia (HR no especificados). Por lo demás, los resultados son equivalentes a los reportados en la literatura.

Los trabajos que se analizan a continuación, recogidos en la segunda parte de la tabla 66, corresponden a ensayos clínicos con SBRT en los que las características clínicas y tumorales de los enfermos incluidos son muy similares a las de los enfermos de las cohortes retrospectivas, excepto por el hecho de que en la mayoría de los protocolos de investigación el diagnóstico histológico de CPNM era un criterio de inclusión esencial. Este dato pudiera reflejar una selección de los casos más favorables, esto es, aquellos que por mejor situación funcional respiratoria o general toleran procedimientos invasivos y cuya supervivencia a largo plazo pudiera ser superior, como señalan

Murray et al.¹²⁸ Algunos de los estudios incluyen un grupo comparativo de pacientes operables que declinaron la intervención cuyo pronóstico vital es *per se* mejor que el de los enfermos inoperables. Teniendo en cuenta estas consideraciones nos parece de interés estudiar los resultados de estas publicaciones pues arrojan datos significativos sobre la eficacia de la SBRT y ponen en contexto nuestro trabajo.

Nagata et al.¹⁶⁵ actualizaron en 2005 los datos de uno de los ensayos clínicos fase II pioneros en el uso de SBRT en el CPNM. Incluyeron un total de 45 enfermos T1 y T2 periféricos con confirmación histológica y una mediana de edad de 77 años (51-87) de los cuales 18 eran operables, pero rechazaron la cirugía. El periodo de inclusión del estudio abarcó de 1998 a 2004 por lo que el empleo de la PET con [¹⁸F]FDG para estadificación no estaba protocolizado. Se administró una dosis de 48 Gy en 4 fracciones ($BED_{10} = 105$ Gy) un esquema de uso extendido en hospitales japoneses, menos empleado en EE.UU. y Europa. Los resultados de supervivencia se resumen en la tabla 66, resultando equiparables a los obtenidos por el resto de los autores con otros esquemas de tratamiento de SBRT. No analizaron factores pronósticos para la supervivencia o el fracaso del tratamiento.

Baumann et al.¹⁶⁷ completaron un estudio escandinavo multicéntrico fase II con 57 enfermos estadio T1 y T2 N0 M0 inoperables y periféricos, aunque incluyeron 4 casos operables que rechazaron cirugía. El 33% de los enfermos no disponían de diagnóstico histológico y solo el 32% estadificación con PET [¹⁸F]FDG debido a la ausencia de disponibilidad de la técnica al desarrollarse el estudio entre 2003 y 2005. Los pacientes recibieron una dosis de 45 Gy en 3 fracciones a la isodosis del 67% ($BED_{10} = 113$ Gy), equivalente a 66 Gy en el centro del PTV ($BED_{10} = 211,2$ Gy), un sistema habitual de la prescripción de la dosis en los años iniciales de la SBRT debido a los algoritmos de cálculo disponibles. Solo se registraron 4 recidivas locales, todas en estadio T2. No informaron sobre factores pronósticos ni se encontraron diferencias entre los enfermos con diagnóstico histológico o clínico.

La Universidad de Indiana en EE.UU. fue otra de las instituciones precursora en el empleo de SBRT en el CPNM. Los resultados del ensayo fase II realizado en este centro fueron publicados por Fakiris et al.¹²² incluyéndose un total de 70 enfermos con CPNM histológicamente comprobado, inoperables, periféricos o centrales. Los tumores T1 recibieron una dosis de 60 Gy en 3 fracciones y los T2 de 66 Gy en 3 fracciones,

esquemas de tratamiento en desuso actualmente. Aunque se utilizó la PET con [¹⁸F]FDG en el estudio de extensión, no se informa de la proporción de pacientes sometidos a la técnica. No se encontró diferencia en la supervivencia ni control local comparando estadios tumorales, volumen del tumor o localización central vs periférica.

Ricardi et al.¹⁶⁸ llevaron a cabo un estudio prospectivo fase II monoinstitucional con 62 pacientes T1 o T2 N0 M0 de los que el 35,5% no disponía de biopsia. Todos los pacientes se sometieron a PET [¹⁸F]FDG. La dosis prescrita fue de 45 Gy en 3 fracciones a la isodosis del 80%. Solo el volumen tumoral resultó pronóstico para SG y SCE (HR = 1,07 y 1,11 respectivamente) en el AMV. No se encontraron factores pronósticos para el control local.

Timmerman et al.¹¹⁴ publicaron el primer ensayo multicéntrico prospectivo fase II realizado en EE.UU. sobre SBRT en CPNM. Todos los pacientes incluidos tenían diagnóstico histológico de CPNM, inoperable, T1 a T2 <5 cm de diámetro y localización periférica. Los pacientes fueron estadificados mediante PET con [¹⁸F]FDG. Recibieron 60 Gy en 3 fracciones a la periferia del PTV.* Solo se registró una recidiva local con una mediana de seguimiento de casi tres años; la principal causa de fracaso fue la aparición de metástasis a distancia.

Bral et al.¹⁷⁵ trataron a 40 enfermos con CPNM histológicamente comprobado, T1-2 N0 M0 ≤6 cm, con tumores periféricos y centrales estadificados con PET/TC. Destaca que las lesiones de localización central (43%) recibieron una dosis de 60 Gy en 4 fracciones de 15 Gy, un esquema de más alta dosis respecto a los estándares actuales. En esta serie la respuesta fue evaluada en todos los pacientes con [¹⁸F]FDG PET/TC realizado a los tres meses del fin de SBRT. Se observó respuesta completa metabólica (SUV_{máx}<2,5 g/ml) en 21 (68%) de los casos sin que se constataste una correlación con el control local. El único factor pronóstico para la SLPL fue el tamaño tumoral mayor de 4 cm, no encontrándose diferencias entre tumores periféricos o centrales.

* A raíz del análisis de las dosimetrías de este ensayo se descubrió que los sistemas de cálculo de heterogeneidad sobreestimaban la dosis administrada y que la verdaderamente alcanzada era de 54 Gy a 18 Gy por fracción, esquema empleado actualmente en todos los centros.

El ensayo japonés JCOG0403 publicado por Nagata et al.¹⁴⁴ reclutó a pacientes con diagnóstico histológico de CPNM T1 N0 M0, tanto inoperable como operable (en pacientes que rechazaron cirugía), según la evaluación centralizada por cirujanos torácicos. Todos los enfermos recibieron 48 Gy en 4 fracciones. La estadificación con PET no fue obligatoria. Los resultados del tratamiento en cuanto a supervivencia y control de la enfermedad fueron similares entre los dos grupos.

Navarro et al.¹⁷⁰ publicaron los resultados de un ensayo prospectivo fase II, en pacientes inoperables, con tumores periféricos, diagnóstico histológico de CPNM, T1-2 < 5 cm o T3 por infiltración de pared torácica. Todos se sometieron a PET/TC como parte del estudio de extensión en los 30 días previos a la inclusión en el estudio. El propósito principal del mismo fue analizar la eficacia del tratamiento (control local) y en segundo lugar, el impacto en la función pulmonar de la SBRT. Los resultados corroboraron los descritos en la literatura, así como la ausencia de una repercusión significativa en la función pulmonar. No se describieron factores pronósticos asociados con la supervivencia o la eficacia de la SBRT.

La serie de Sun et al.¹⁷¹ describe los resultados a largo plazo (mediana de seguimiento de más de 7 años) de un estudio fase II en 73 enfermos inoperables, con biopsia diagnóstica de CPNM, estadios T1-2 N0 M0, estadificados con PET/TC en los 3 meses previos al tratamiento. Los autores confirman que el control local elevado se mantiene con el tiempo: 8% de recidivas locales a 5 y 7 años, dato que descarta la mortalidad precoz en una población de elevada edad y con alto índice de comorbilidades, como factor de riesgo competitivo para la detección del fracaso terapéutico. La principal causa de progresión pulmonar fue la aparición de un segundo primario (18,5% a los 7 años). No se llevó a cabo un análisis de factores pronósticos.

El ensayo RTOG 0618 es un estudio multicéntrico dirigido a pacientes operables con CPNM (biopsia diagnóstica) estadio I periférico.¹⁷² La PET/TC de estadificación fue obligatoria. De nuevo se constata el alto control local, unido a una supervivencia prolongada, en pacientes con una expectativa de vida intrínsecamente más alta, confirmando que los excelentes resultados en casos inoperables no se deben al fallecimiento por las comorbilidades antes de desarrollar la recidiva, es decir, por riesgo competitivo. No se estudiaron factores pronósticos relacionados con la supervivencia.

Chang et al.¹⁴⁵ del hospital oncológico MD Anderson, analizaron una cohorte de 80 pacientes operables que rechazaron cirugía con diagnóstico histológico de CPNM T1 N0 M0, central o periférico. Los índices de supervivencia y control fueron similares comparados con 80 controles tomados de la serie quirúrgica del centro. No se informaron factores pronósticos para los pacientes.

Los resultados obtenidos en nuestra serie, que hemos descrito más arriba, se comparan favorablemente con los publicados en la literatura por investigadores de referencia en el campo. Nuestra población refleja el tipo de pacientes habitualmente tratados con SBRT para el CPNM, no obstante, algunas de las características clínicas y tumorales difieren de las publicaciones y merecen comentario para situarlos en contexto e interpretar los hallazgos adecuadamente.

Si bien el número de casos incluidos en nuestro estudio pudiera parecer pequeño comparado con los descritos en los trabajos retrospectivos de la primera parte de la tabla 66, hay que señalar que algunas de las publicaciones con mayor número de enfermos corresponden a un análisis conjunto de pacientes tratados en distintos hospitales que suman su experiencia para obtener una mayor potencia estadística a la hora de extraer conclusiones. Por ejemplo, Guckenberger et al.¹⁵⁹ reunieron 582 pacientes entre 13 hospitales, lo que arroja un promedio de 44,8 casos por centro.

Otras publicaciones con una muestra mayor de enfermos tratados reflejan las experiencias de una sola institución que iniciaron la SBRT de forma pionera, cuyos resultados dieron lugar a la generalización de la indicación de la técnica para el CPNM estadio I. Estos centros de referencia nacionales reciben un volumen de pacientes superior al habitual de un servicio de Oncología Radioterápica en el nivel asistencial estándar.^{128,129,132,158}

En la segunda parte de la tabla 66 encontramos estudios prospectivos cuyo número de casos es similar al descrito en nuestra experiencia.

Por tanto, cabe concluir que el número de pacientes analizados en este trabajo es reflejo de la práctica común, sobre todo en la primera década del siglo XXI cuando se iniciaba la expansión de la SBRT y la derivación hacia los servicios de Oncología Radioterápica para administrar este tratamiento no era frecuente.^{131,176}

En todas las series estudiadas la duración del seguimiento se describe con la mediana. En nuestro caso fue de 2,99 años, exactamente de la misma magnitud (2,9 años) que la estimada para el conjunto de todas las publicaciones recogidas en la tabla 66.

La SG de nuestro trabajo (76,3% y 40% a 2 y 5 años respectivamente) se compara de forma favorable con la reportada en las distintas series recogidas en la revisión. Si además, se tiene en cuenta que todos los casos incluidos correspondían a pacientes inoperables por comorbilidades, mientras que, como hemos referido, distintos autores introdujeron en sus estudios a enfermos operables pero que rechazaron la intervención, estos casos presentan de partida un mejor pronóstico vital por corresponder a pacientes más jóvenes que gozan de mejor estado de salud comparado con los casos inoperables.

De igual modo, el resto de los objetivos de supervivencia estudiados respecto a la recidiva local, regional o a distancia, arrojan datos en todo equiparables a la literatura. El promedio estimado para la SLPL, SLPR y SPLPD a 2-3 años de las series de la tabla es de 88,3%, 86,1% y 76,7% respectivamente, mientras que en nuestro caso fue de 92%, 82% y 79% respectivamente. Coincidiendo con los hallazgos de otros autores, corroborados en todas las investigaciones, la principal causa de fracaso del tratamiento fue la aparición de metástasis a distancia.

Relativamente pocos investigadores han estudiado qué factores pudieran predecir el resultado de la SBRT en términos de supervivencia, control local, regional o a distancia, una cuestión que a nuestro parecer es importante, pues aportaría información que discriminaría por grupos de riesgo y orientaría el tratamiento de los pacientes de una forma más personalizada. Por ejemplo, detectando aquellos con mayor probabilidad de fracaso del tratamiento a los que ofrecer un tratamiento sistémico para la eliminación de micrometástasis (presentes, a tenor de los datos presentados, en más del 20% de los enfermos).

Por regla general cuando los investigadores exploraron posibles parámetros que influyeran en el pronóstico de los pacientes, estos se limitaron a características clínicas o tumorales (resumidas en las tablas 64 y 65).

En ninguna de las publicaciones recogidas en la tabla 66, que han quedado establecidas como los trabajos de referencia que sostienen la evidencia científica de la SBRT

pulmonar como tratamiento estándar del CPNM estadio I, se investigaron los parámetros metabólicos derivados de la PET o la PET/TC, empleada exclusivamente como método de estadificación tumoral.

A continuación, vamos a realizar una discusión sobre parámetros clínicos y tumorales que han sido establecidos como factores pronósticos por algunos autores poniéndolos en relación con nuestros propios hallazgos.

Las variables analizadas en nuestra investigación se resumieron en la tabla 9. Los trabajos encontrados en la revisión de la literatura que han estudiado específicamente el valor predictivo de los parámetros metabólicos proporcionados por la PET o la PET/TC con [¹⁸F]FDG en el manejo del CPNM estadio I tratado con SBRT serán discutidos en detalle en una sección posterior junto con los resultados de nuestro propio estudio.

En la tabla 67 resumimos los factores pronósticos relacionados con alguno de los objetivos de supervivencia encontrados en la revisión de los estudios revisados y discutidos en las secciones anteriores.

Tabla 67. Factores pronósticos clínicos y tumorales asociados a la supervivencia tras SBRT por CPNM estadio I.

Autor	Factor	Objetivo de supervivencia
Grills,¹¹⁹ Wilkie,¹³¹ Ricardi¹⁶⁸	Tamaño o volumen tumoral	SG y SLPL
Murray,¹²⁸ Wilkie,¹³¹ Guckenberger¹⁵⁹	Diagnóstico histológico	SG, SLPL
Murray,¹²⁸ Wilkie,¹³¹ Wood,¹³² Guckenberger¹⁵⁹	Condición general del paciente (IK, ICC, disnea, edad)	SG
Grills,¹¹⁹ Wood,¹³² Guckenberger¹⁵⁹	Dosis administrada	SG, SLPL, SLPR
Grills,¹¹⁹ Guckenberger¹⁵⁹	Uso de PET	SG

Los resultados de supervivencia relacionados con el tamaño tumoral se han relacionado con la SG y la SLPL en las series tanto retrospectivas como prospectivas. El volumen tumoral, y por ende el estadio T, es en realidad un factor pronóstico determinante para el CPNM en cualquiera de sus etapas y también para todas las neoplasias. En el caso de los pacientes tratados con SBRT se ha descrito una diferencia significativa en el control de la enfermedad entre aquellos tumores inferiores a los 3-4 cm y los de mayor tamaño, es decir, entre T1 y T2 (tabla 67).

En nuestro estudio el tamaño tumoral resultó un factor pronóstico en el AUV para todos los tipos de eventos estudiados (tabla 29). Sin embargo, cuando introdujimos esta característica en el AMV junto los otros factores clínicos y metabólicos, perdió su valor

predictivo para todos los objetivos del estudio excepto para la SLPR y la SLPD. Sin embargo, otros factores metabólicos resultaron asociados significativamente a SLPD, como, por ejemplo, MTV 50 cuyo valores de HR y AUC son mayores que para el tamaño tumoral (tabla 57) permitiendo una mejor discriminación pronóstica.

En nuestro caso, el AMV dio como resultado que el diagnóstico histológico de CPNM se asoció con una inferior SLPL (tabla 55 y figura 51) comparada con los pacientes tratados empíricamente sin biopsia en base a criterios clínicos, radiológicos y metabólicos internacionalmente validados.

Analizamos la posible presencia de factores clínicos o tumorales que pudieran explicar un sesgo de selección de pacientes a favor de un tratamiento empírico sin diagnóstico histológico. No hemos podido demostrar ninguna diferencia en la distribución o proporción de las diferentes variables clínicas tanto categóricas como cuantitativas excepto para el tamaño tumoral (tablas 36 a 40) excepto en el tamaño tumoral. Los enfermos sin biopsia presentaron un tamaño promedio ligeramente inferior (20,94 mm vs 26,45 mm, $p = 0,019$) respecto a los pacientes con diagnóstico histológico de CPNM.

Así mismo realizamos un estudio de la distribución de los valores de los parámetros metabólicos estratificados por la variable biopsia (tabla 41). No encontramos diferencia en el valor de SUV_{máx} ($p = 0,079$), único parámetro metabólico usado universalmente para el diagnóstico y estadificación de los pacientes. Aunque apreciamos diferencias en los valores de las variables MTV 2, TLG 2, MTV 2,5, TLG 3, TLG 30, TLG 40 y TLG 50, ninguna de ellas fue determinada durante el procedimiento estándar de valoración de la PET/TC de estadificación de los enfermos en la práctica clínica habitual, sino que fueron calculadas *a posteriori* para el desarrollo de la presente tesis y por tanto, no tuvieron ninguna influencia a la hora de determinar el manejo de los enfermos, por lo que no pueden considerarse factores de sesgo para la selección de casos o de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos ulteriores. Debe mencionarse, por otra parte, que en el AMV ningún parámetro relacionado con la TLG presentó valor predictivo de pronóstico para ninguno de los objetivos del estudio.

De todos los estudios revisados incluidos en las tablas 66 y 67, solo tres encontraron que la ausencia de biopsia estuviera ligada al pronóstico de los enfermos, pero las conclusiones de los trabajos son contrarias entre sí, como veremos a continuación. En el

resto de las publicaciones no se encontró diferencia en el pronóstico en función de la presencia o ausencia de biopsia o no se investigó este dato.

Murray et al.¹²⁸ encuentran una SG inferior en aquellos pacientes sin diagnóstico histológico que atribuyen al hecho de que los enfermos que no toleran el procedimiento invasivo de tomar una biopsia presentan de base un estado de salud más precario. No obstante, en el AMV la ausencia de diagnóstico histológico se mantiene como factor independiente para el pronóstico tras ajustar con otras variables indirectamente relacionadas con la comorbilidad como el grado de disnea. Sin embargo, en este trabajo no recogieron el ICC como variable para estudio.

Por el contrario, Wilkie et al.¹³¹ hallaron peor SCE en los enfermos con diagnóstico histológico confirmado (como hemos encontrado en nuestro estudio). En este trabajo, que investiga los resultados de la SBRT entre los centros asociados de la VA en EE.UU. la PET/TC para la estadificación tumoral se empleó en el 96% de los casos y el tratamiento sin biopsia se realizó con más frecuencia en hospitales en los que la histoplasmosis pulmonar no es endémica. La única variable asociada con la ausencia de biopsia fue el estadio tumoral. Los enfermos con estadio T1 no tenían diagnóstico histológico en el 89,1% vs un 76,4% en el estadio T2 ($p < 0,0001$).

Aunque la principal casusa de muerte en ambos grupos fue el CPNM (57% vs 47% casos con biopsia vs sin biopsia, respectivamente), la proporción es menor para el segundo grupo ($p < 0,002$). En esta publicación no se expusieron los criterios que cada centro empleó para sentar la indicación de tratar sin biopsia, por lo que no es posible establecer la importancia de este posible sesgo de selección.

En contraste con el anterior estudio, Guckenberger et al.¹⁵⁹ describen un inferior control local en pacientes sin diagnóstico histológico (HR = 2,53, $p = 0,02$) o con diagnóstico de carcinoma escamoso (HR = 2,03, $p = 0,03$). La estadificación con PET/TC se realizó en el 71,3% de los casos, sin embargo, el uso o no de esta técnica no mostró influencia en el pronóstico.

En definitiva, el valor pronóstico de la ausencia o presencia de biopsia, es decir, si hay disparidad en los resultados en pacientes tratados con SBRT según el diagnóstico sea clínico o histológico, no está definitivamente establecido, pero dado que la mayoría de

los estudios no han encontrado diferencias en la supervivencia entre estos dos grupos su importancia es probablemente escasa, siempre y cuando se cumplan estrictamente los criterios de selección para administrar SBRT de forma empírica. En este sentido, un estudio reciente llevado a cabo con datos del registro de tumores Surveillance, Epidemiology, and End Results de EE.UU. sobre 7.050 pacientes tratados con SBRT, encontró que aquellos enfermos sin diagnóstico histológico presentaron una SG similar a los que tenían biopsia confirmatoria de CPNM (HR = 1,01, p = 0,872) aunque la SCE sí resultó mejor (HR = 0,82, p = 0,013).¹⁷⁷

Debido a la propia naturaleza de los procedimientos de selección de los pacientes para tratamiento empírico con SBRT en base a un diagnóstico de presunción de CP, existe el riesgo de administrar una terapia oncológica a pacientes con una enfermedad benigna de base o un tumor distinto al CPNM.

Sin embargo, este inconveniente también se manifiesta en las series quirúrgicas. Cerfolio et al.¹⁷⁸ analizaron los resultados de 715 pacientes con diagnóstico clínico de CPNM estadio I sometidos a cirugía después de un estudio de extensión completo, incluida la PET/TC en todos los casos. En el 14% (101) de los enfermos operados, el diagnóstico definitivo descartó neoplasia y en otro 2% (16 casos) el resultado anatomopatológico fue de metástasis de origen desconocido pese a que la estadificación previa con la PET/TC descartó un primario extrapulmonar sincrónico.

En el análisis conjunto de pacientes incluidos en los ensayos STARS y ROSELL, mencionado anteriormente, donde los enfermos se distribuyeron de forma aleatoria entre cirugía y SBRT, también se diagnosticó enfermedad benigna del nódulo pulmonar operado en el 3,7% de los pacientes con diagnóstico clínico de sospecha de CP.¹⁴³

Los casos tratados en nuestra serie sin biopsia diagnóstica de CP, presentaban una probabilidad de malignidad igual o superior al 85% en base a criterios clínicos, radiológicos y metabólicos, mientras que en otras series publicadas se aceptó tratar sin diagnóstico histológico cuando la probabilidad de malignidad superaba el 65% con o sin estudio PET o PET/TC.¹⁷⁹ Por tanto, concluimos que el sesgo de selección de enfermos en nuestro caso se ha minimizado razonablemente y la población tratada es representativa de la estándar para SBRT.

Debe recalarse que es crucial una rigurosa valoración por parte de Neumología para establecer un diagnóstico diferencial con la enfermedad granulomatosa pulmonar (básicamente micobacterias y aspergilomas) que minimice el riesgo de incluir pacientes sin cáncer en protocolos de SBRT. La mayoría de los trabajos revisados y discutidos para este estudio confirman que los resultados oncológicos de enfermos tratados con diagnóstico de presunción de CP son equivalentes al de los enfermos con biopsia confirmatoria.

6.4. VALOR PRONÓSTICO DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS. CURVAS ROC.

En el apartado de resultados, sección 5.6, describimos el AUV del valor pronóstico de las variables metabólicas a estudiar en relación con los distintos objetivos de la presente investigación, mientras que en la sección 5.8 se detallaron los datos relativos al AMV.

A continuación, discutiremos los resultados obtenidos tras la prueba de la regresión de Cox para todas las variables tomadas en consideración en este trabajo, tanto metabólicas como no metabólicas, y que resultaron significativamente asociadas a los objetivos de estudio.

Uno de los aspectos a destacar en los resultados obtenidos fue que ningún nivel de la variable TLG resultó estadísticamente asociado a la supervivencia en ninguno de los objetivos del estudio ($HR = 1$) en el AUV, probablemente debido a la fuerte correlación entre los parámetros metabólicos (tabla 63). Como resultado de nuestro análisis estadístico, el parámetro TLG en todos sus niveles fue eliminado como variable para contrastar en el AMV.

6.4.1. PARÁMETROS ASOCIADOS A LA SCE.

Respecto a la SCE, resultaron significativos $SUV_{m\acute{a}x}$ y los parámetros relacionados con el MTV en el AUV (tabla 42). Cuando se completó el AMV de las características tumorales significativas junto con las metabólicas, resultaron finalmente de valor

pronóstico SUVmáx, MTV 2, MTV 2,5 y MTV 30, perdiendo significación las variables tumorales de tamaño y diagnóstico histológico (tabla 53). Por tanto, los parámetros metabólicos son superiores a las características clínicas para predecir la SCE de los pacientes. El análisis del AUC (ver más adelante) de cada parámetro que resultó significativo revela que MTV 30 es mejor indicador, con una AUC = 0,775, que MTV 2,5 (AUC = 0,675) pese al HR más favorable de este último en la regresión de Cox (tabla 58 y figura 52).

6.4.2. PARÁMETROS ASOCIADOS A LA SLP.

En el AUV las únicas características metabólicas que resultaron significativas con una $p < 0,05$ y $HR \neq 1$ fueron las derivadas de MTV (tabla 43)

Cuando se llevó a cabo el AMV junto con el tamaño tumoral y el tipo histológico solo MTV 2,5 mantuvo la significación estadística con un $HR = 0,762$.

El AUC calculado para MTV 2,5 fue de 0,713 (tabla 59) con un punto de corte establecido en $\leq 10 \text{ cm}^3$ (supervivencia promedio 61,9 vs 37,4 meses).

6.4.3. PARÁMETROS ASOCIADOS A LA SLPL.

Dado que en nuestra serie no se ha producido ninguna recidiva local en los pacientes que carecían de biopsia positiva para CPNM, el valor pronóstico de esta variable pesa sobremanera en el AMV (HR no calculable), donde las variables adicionales que se introdujeron para el estudio mediante regresión de Cox, fueron el tamaño tumoral y MTV 30 como único parámetro metabólico significativo en el AUV previo (tabla 44).

Así pues, los datos obtenidos impiden una estimación del AUC para ningún parámetro metabólico.

6.4.4. PARÁMETROS ASOCIADOS A LA SLPR.

En el AUV ningún parámetro metabólico se asoció con la recidiva regional. El tamaño tumoral y el tipo histológico mantuvieron la significación pronóstica que presentaban en el AUV, mientras que la presencia o ausencia de biopsia la perdió cuando se procedió a estudiar la interacción de los factores en el AMV mediante regresión de Cox.

6.4.5. PARÁMETROS ASOCIADOS A LA SLPD.

De las variables incluidas en el modelo de regresión de Cox por haber resultado pronósticas en el AUV, resultaron asociadas a la SLPD MTV 3 y MTV 50 (entre los parámetros metabólicos) y el tamaño tumoral (entre los no metabólicos).

El AUC para MTV50 (0,841) fue superior al estimado para las otras variables (tabla 61), las curvas ROC se muestran en la figura 58 con un punto de corte de $\leq 5 \text{ cm}^3$, dato que resalta su mayor importancia pronóstica.

6.5. DISCUSIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON LA LITERATURA.

En la revisión de la literatura llevada a cabo para la realizar la discusión de nuestros resultados identificamos 18 trabajos, todos retrospectivos, en los que se investigó el valor pronóstico de diferentes parámetros de la PET con [^{18}F]FDG en pacientes tratados con SBRT por CPNM estadio I (tabla 68).

Tabla 68. Resumen de la literatura sobre el valor pronóstico los parámetros metabólicos de la PET/TC con [¹⁸F]FDG pretratamiento con SBRT.

Autor (año)	n/ Estadio	Mediana de seguimiento (meses)	Técnica. Intervalo PET/TC-SBRT	Parámetro estudiado	Objetivo de superv. estudiado	R	Dosis SBRT BED ₁₀	Tipo análisis estadístico
Hoopes (2007) ¹⁹²	58/I	42,5	PET -	SUVmáx	SLPL SG	NS NS	43,2-244,8	AMV
Burdick (2010) ¹⁸⁰	72/I-IIA	16,9	PET/TC -	SUVmáx	SLPR SPLD SG	NS NS NS	100-180	AMV
Takeda (2011) ¹⁸¹	95/I-III A	16	PET/TC -	SUVmáx	SLPL	S	72-100	AMV
Hamamoto (2011) ¹⁸²	26/I	21	PET/TC -	SUVmáx	SLPL	S	105-135	AUV
Abelson (2012) ¹⁸³	53/I	13,2	PET/TC <2 meses	SUVmáx MTV50 MTV2 MTV4 MTV7 MTV10	SLP SLPL SCE SG	NS NS S S	80-180	AUV
Clarke (2012) ¹⁸⁴	82/I-IIA	24	PET/TC -	SUVmáx	SLP SLPL SLPR SLPD SCE SG	S NS NS NS NS NS	75-180	AMV
Chang (2012) ¹⁸⁵	130/I	26	PET/TC -	SUVmáx	SLP SLPL SLPR SLPD SG	NS NS NS NS S	112,5	AMV
Vu (2013) ¹⁸⁶	50/I	25,1	PET/TC <3 meses	SUVmáx MTV TLG	SLP SG	N N N	68,4-180	AUV
Horne (2014) ¹⁸⁷	95/I	16	PET/TC 6,6 (1,2-26,1)	SUVmáx	SLP SG	S NS	180	AMV
Satoh (2014) ¹⁸⁸	88/I	33	PET/TC ≤ 6 semanas	SUVmáx MTV2,5 TLG50 TLG60	SLP SG	S NS	96-119	AMV
Pyka (2015) ¹⁸⁹	45/I-IIA	21,4	PET/TC -	SUVmáx MTV TLG Texturas	SLPL SLPR SLPD SCE SG	S NS NS S NS	43,2-112,5	AMV
Takahashi (2016) ¹⁹⁰	38/I	37,7	PET/TC <2 meses	SUVmáx MTV2 MTV4 MTV6 TLG40 TLG50 TLG60	SLPL SG	S S	81-105,6	AUV
Lovinfosse (2016) ¹⁹¹	63/I	27,1	PET/TC 10 días (3-41)	SUVmáx SUVmed MTV TLG Textura	SLP SCE SG	S S NS	85,5-180	AMV
Takeda (2017) ¹⁹²	26/I	36	PET/TC -	SUVmáx MTV TLG	SLP SLPL SG	S S N	70.8-105,6	AUV
Lee (2018) ¹⁹³	35/I	23	PET/TC -	SUVmáx MTV TLG	SLP SLPL SLPR SG	S S S S	85,5-180	AUV
Dosani (2019) ¹⁹⁴	134/I	34	PET/TC -	SUVmáx MTV TLG	SLPL SG	S S	75-120	AMV
Shrestha (2020) ¹⁹⁵	39/I	44,8	PET/TC -	SUVmáx MTV TLG	SLP SG	S S	(C-ion) 52.8-60, RBE	AMV
Hsu (2022) ¹⁹⁶	90/I	31,6	PET/TC -	SUVmáx	SLP	S	100-132	AMV

Nota. R: resultados. C-ion: ion carbono. RBE: Relative Biological Effectiveness.

Podemos observar que en la mayoría de los estudios donde se valora la influencia de MTV y TLG en la supervivencia, los resultados pronósticos de ambos suelen ir asociados en el mismo sentido, de tal forma que, o bien presentan un valor estadísticamente significativo para el objetivo investigado o ambos carecen de dicha relación. Solo en dos publicaciones encontramos una disociación del valor pronóstico de la MTV y la TLG. Lee et al.¹⁹⁷ que (solo realizaron un AUV) informaron en su estudio que TLG es predictiva de fallo local, pero MTV no lo fue. Por el contrario, Shrestha et al.¹⁹⁵ hallaron que MTV es predictor para la SLP y la SG, mientras que TLG carecía de significación estadística para ambos parámetros de supervivencia en el AMV. Puesto que TLG es un parámetro secundario calculado a partir de MTV y SUV promedio es posible que su significación clínica sea incierta debido al fenómeno de la multicolinealidad, al estar generado desde otras variables que aportan la misma información.

SUV_{máx} es el parámetro más estudiado como factor pronóstico metabólico. Ocho de los 18 trabajos recuperados en la revisión de la literatura analizan exclusivamente esta variable. Existen estudios que sugieren una correlación entre la expresión de Ki-67 y el nivel de SUV_{máx} con el grado de diferenciación histológica y por tanto con la agresividad tumoral.^{198,199,200} En series quirúrgicas, la supervivencia de los enfermos es inferior cuando el CPNM presenta índice elevado de Ki-67, por lo que se podría inferir que un SUV_{máx} alto implicaría un peor pronóstico igualmente para los pacientes tratados mediante SBRT.²⁰¹

Como hemos discutido en detalle anteriormente, el SUV_{máx} es un parámetro cuya determinación está muy influida por factores extrínsecos a la biología tumoral como son los protocolos de adquisición de la PET/TC, la fisiología del paciente (diabetes mellitus porcentaje de grasa corporal) y la variabilidad interobservador. Por tanto, la comparación entre pacientes resulta poco consistente.

Hoopes et al.²⁰² investigaron el posible valor pronóstico de SUV_{máx} en 58 casos incluidos en los ensayos pioneros de la Universidad de Indiana con SBRT pulmonar. Se seleccionaron para el estudio aquellos pacientes que fueron estadificados mediante PET con [¹⁸F]FDG y tenían biopsia diagnóstica de CPNM. Sin embargo, uno de los pacientes no tenía PET/TC pretratamiento y solo en 32 casos (55,2%) se dispuso del valor de

SUVmáx para analizar. Con estos datos los investigadores no pudieron demostrar ninguna relación pronóstica ni para la SLPL ni para la SG.

Burdick et al.¹⁸⁰ incluyeron en su serie 72 casos con diagnóstico histológico de CPNM o sin él. Se analizó el valor pronóstico de SUVmáx para la SLPR, SLPD y la SG (no se incluyó el análisis de la SLPL debido a la escasa incidencia de recidiva local apreciada con un total de 3 casos). No demostraron significación pronóstica de SUVmáx para ninguno de los parámetros de supervivencia investigados, ya fuera como variable continua o dicotómica (valor de SUVmáx <5 vs ≥ 5 g/ml). El estadio tumoral y la cuantía del consumo de tabaco sí fueron pronósticos para la SG.

Por su parte, Takeda et al.¹⁸¹ estudian 95 pacientes con o sin diagnóstico histológico de CPNM estadificados con PET/TC. En esta serie se incluyeron 5 pacientes con tumores avanzados (dos con estadio T2b y tres con estadio T4a). Investigaron el valor pronóstico de SUVmáx para la SLPL demostrando una correspondencia estadística en el AMV (HR = 2,688, $p = 0,0002$). El punto de corte fue establecido en un SUVmáx de 6 g/ml. Ninguna variable clínica o tumoral se relacionó con la recidiva local. Aunque fueron pocos los enfermos con tumores avanzados incluidos en el estudio, esta característica dificulta la interpretación de los resultados y su aplicación a la práctica clínica habitual de los tratamientos con SBRT en la que habitualmente se excluyen estos estadios avanzados. Además, los autores no razonan ni el motivo de añadir estos enfermos, ni en el caso concreto de los T4 (donde la clasificación dentro del estadio puede ser debida al tamaño tumoral o a la presencia de invasión de órganos mediastínicos), los detalles de extensión del tumor.

Hamamoto et al.¹⁸² incluyeron en su estudio a 26 casos con diagnóstico histológico de CPNM. SUVmáx fue factor pronóstico para el control local tomando como punto de corte un valor de 5 g/ml. Este nivel discriminó la SLPL para el conjunto de la serie y entre pacientes T1 y T2. Sin embargo, el estudio carece de AMV.

La serie de Clarke et al.¹⁸⁴ está compuesta por 82 casos T1-T2 con diagnóstico histológico o clínico. Se analizó la relación entre SUVmáx y la SLP, SLPL, SLPR, SLPD, SCE y SG. SUVmáx solo predijo la SLP en el AMV (HR = 1,09, $p = 0,032$). Establecieron el punto de corte en 4,75 g/ml. Respecto a la influencia de parámetros no metabólicos encontraron que los enfermos tratados con un esquema de 50 Gy en 10

fracciones o con respuesta parcial tuvieron peor SG, el estadio T también fue predictivo de SLP.

El trabajo con mayor número de pacientes analizados corresponde al estudio de Chang et al.¹⁸⁵ con 130, todos con biopsia diagnóstica. SUV_{máx} fue predictivo para SG con un punto de corte en 6,2 g/ml en el AMV.

Horne et al.¹⁸⁷ investigaron el valor pronóstico de SUV_{máx} en 95 enfermos con diagnóstico histológico. En el AMV SUV_{máx} resultó predictor de SLP, pero no de SG. El punto de corte se situó en 5 g/ml.

Hsu et al.¹⁹⁶ analizaron factores clínicos, tumorales, dosimétricos junto con el SUV_{máx} en relación con el riesgo de recidiva en cualquier localización (local, regional o a distancia) en una serie de 90 enfermos tratados mediante SBRT con una BED₁₀ \geq 100 Gy. Solo 2 casos no tenían PET/TC de estadificación. El 93,3% de los pacientes fueron diagnosticados mediante biopsia. La única variable que resultó asociada significativamente con la SLP a 2 años fue un valor pretratamiento de SUV_{máx} >9g/ml.

En resumen, de estos ocho trabajos discutidos, solo uno encuentra que SUV_{máx} sea predictivo para la SG. Sin embargo, el hecho de que la mayoría de los pacientes tuvieran diagnóstico histológico dificulta la extrapolación de resultados a la práctica general donde una proporción importante de casos carecen de biopsia. El resto de los estudios no hallan relación entre el nivel de consumo de glucosa y la SG, aunque algunos autores encuentran valor pronóstico de SUV_{máx} para la SLP o para la SLPL, pero la heterogeneidad de la población estudiada o el tipo de análisis estadístico realizado dificultan establecer conclusiones firmes.

En nuestra opinión, buscar una correlación pronóstica entre el valor de un parámetro metabólico tumoral (sea SUV_{máx}, MTV o TLG) y la SG entre pacientes tratados con SBRT por CPNM tiene poco interés debido a que todas las poblaciones de estudio están compuestas por enfermos con comorbilidades graves las cuales tienen un peso muy importante en la mortalidad general de la población y cuya relación biológica con el metabolismo tumoral (por ejemplo, la patología cardiovascular) está ausente. Es decir, que las comorbilidades son un factor de confusión de peso que dificultan la

interpretación de los datos sobre SG en relación con los parámetros metabólicos de la PET.

Destacamos que en la revisión de la literatura recogida en la tabla 68 se muestra el aumento de interés más reciente en analizar el pronóstico del metabolismo tumoral basado en MTV y TLG en lugar de centrarse exclusivamente en el SUV_{máx}.

Diez estudios (9 de ellos publicados en los últimos 10 años) han analizado el posible papel pronóstico de los parámetros metabólicos MTV y TLG, además de SUV_{máx}, en pacientes tratados con SBRT por CPNM estadio I.

Investigadores de Stanford fueron pioneros en estudiar el SUV_{máx} junto con MTV global y a diferentes umbrales de este en la PET/TC pretratamiento en 53 pacientes con diagnóstico histológico de CPNM estadio I.¹⁸³ Treinta y ocho casos se sometieron a un PET/TC en los 6 meses siguientes al tratamiento, por lo que también se analizó el posible valor de los parámetros metabólicos de la PET/TC postSBRT. Determinaron SUV_{máx} y MTV para diferentes niveles de SUV_{máx} (2, 4, 7 y 10) así como el valor del 50% del SUV_{máx} (MTV50%). En el AUV SUV_{máx}, MTV7 y MTV10 fueron predictivos de la SG. Respecto a la SLP, SLPL o SCE no pudieron demostrar relación para los objetivos de estudio para ninguno de los parámetros metabólicos. Ninguna variable clínica o tumoral mostró valor pronóstico. El estudio del valor pronóstico del PET/TC postSBRT tampoco demostró asociación estadística. La principal debilidad del estudio es que no se realizó un AMV.

El estudio de Vu et al.¹⁸⁶ analizó a 50 pacientes (92% con diagnóstico histológico). Investigaron la posible relación de los parámetros SUV_{máx}, SUV_{med}, MTV y TLG de la PET/TC pretratamiento con la SLP o la SG sin encontrar ningún valor pronóstico ni el en AUV ni en el estudio multivariante.

Takahashi et al.¹⁹⁰ investigaron el SUV_{máx} junto con varios niveles de MTV y TLG en una pequeña serie de 38 pacientes, pero hay que señalar que el 55% de ellos recibieron un tratamiento mediante SBRT con una BED₁₀ < 100 Gy (nivel de dosis que se considera subóptimo para el control tumoral). Se analizaron las relaciones de las variables metabólicas con la SLPL y la SG mediante AUV. Todos los parámetros metabólicos resultaron predictivos para la SLPL, junto con el tamaño tumoral. Respecto a la SG se

demostró asociación pronóstica con el tamaño tumoral, MTV2 y MTV4. Los investigadores calcularon el AUC para los parámetros que resultaron significativos, resultando la mejor estimación para la SG el MTV con una AUC = 0,630 y para la SLPL TLG40 con un AUC = 0,719. El pequeño tamaño muestral, la baja dosis de RT administrada a más de la mitad de los pacientes y la ausencia de un AMV restan valor a los resultados obtenidos.

Satoh et al.¹⁸⁸ incluyeron a 88 pacientes tratados con SBRT por CPNM estadio I con diagnóstico histológico o sin él. Analizaron el valor predictivo de SUV_{máx}, MTV2,5, TLG50 y TLG60 para la SLP y la SG. Todos los parámetros metabólicos mostraron una asociación significativa para la SLP, pero no para la SG. Para tumores de más de 3 cm de diámetro SUV_{máx} dejó de tener valor pronóstico, mientras el resto de las variables mantuvieron su significación. Los autores señalan que MTV pudiera ser el mejor parámetro para la evaluación de carga tumoral puesto que combina el grado de consumo con el volumen tumoral, ya que para MTV2,5 la HR fue de 1,174 comparada con 1,068 y 1,087 para TLG50 y TLG60, respectivamente.

El enfoque de Pyka et al.¹⁸⁹ para establecer el pronóstico de los pacientes según parámetros PET/TC se basa en la determinación de texturas midiendo la heterogeneidad de SUV_{máx} mediante un análisis de matrices 3D. Junto con este método los autores estudiaron SUV_{máx}, MTV y el diámetro tumoral en relación con SLPL, SLPR, SLPD, SCE y SG. Incluyeron a 44 casos. El análisis de texturas fue factor pronóstico para SLPL junto con MTV y el tamaño tumoral pero solo para T1, en el estadio T2 solo la textura fue significativa. El único parámetro asociado con la SCE fue la textura metabólica (HR = 5,92). Ninguna variable se correlacionó con la SG. En opinión de los autores el análisis de textura es el mejor sistema para estudiar la biología tumoral y discrimina mejor el pronóstico de los pacientes tratados con SBRT por CPNM inoperable. Este método de análisis presenta dificultades reseñables: existen varios parámetros dentro de la determinación de textura para estudiar y por el momento no se conocen cuál de ellos es el idóneo. Además, los movimientos respiratorios durante la realización de la PET/TC contribuyen significativamente a la generación de ruido y dificulta la interpretación del estudio, por lo que el método ideal requiere un estudio con control respiratorio 4D. Un sesgo importante del trabajo es la dosis administrada; según los autores se administraron dosis BED₁₀ tan bajas como 43,2 Gy en un número no

especificado de pacientes, pero esta variable no fue introducida en el modelo de análisis estadístico, hecho que limita de forma importante las conclusiones dado que es imprescindible alcanzar una $BED_{10} \geq 100$ Gy para un control óptimo tumoral.¹¹⁵

El análisis de texturas junto con el de otros parámetros metabólicos, clínicos y tumorales fue el método empleado por Lovinfosse et al.¹⁹¹ Incluyeron a 63 enfermos tratados con SBRT por CPNM T1-2. El esquema de tratamiento no está claramente detallado; el 14% de los pacientes podrían haber recibido una $BED_{10} < 100$ Gy. Los autores estudiaron $SUV_{m\acute{a}x}$, MTV, TLG y la textura del consumo de [¹⁸F]FDG en la PET/TC empleada para la estadificación del tumor mediante un software creado por los investigadores. En el AMV solo la textura resultó con valor pronóstico para SLP y SCE. La edad fue factor pronóstico para ambos objetivos de estudio. Los puntos débiles de este trabajo son la baja dosis administrada a una proporción significativa de casos y el uso de un software para el análisis cuya aplicación clínica no está contrastada.

En un estudio con 26 enfermos Takeda et al.¹⁹² centraron su investigación igualmente en el análisis de texturas, $SUV_{m\acute{a}x}$, MTV y TLG y su influencia en SLPL, SLP y SG. El 27% de los pacientes carecían de diagnóstico histológico y un 35% recibieron una SBRT a una dosis $BED_{10} < 100$ Gy. $SUV_{m\acute{a}x}$ fue pronóstico para SLP en el AUV (punto de corte 8,18 g/ml), junto con el fraccionamiento y la histología. Los autores señalan problemas de reproducibilidad del método de análisis de textura por la dificultad de la determinación del volumen a estudiar o de la definición de los parámetros de reconstrucción de imagen. El pequeño número de enfermos estudiados junto con la administración de una dosis de RT claramente insuficiente a una parte significativa de la muestra, hace que los resultados del estudio nos parezcan cuestionables.

Lee et al.¹⁹⁷ por su parte informaron del valor pronóstico del $SUV_{m\acute{a}x}$, MTV y TLG en 35 pacientes con CPNM histológico. Aunque el $SUV_{m\acute{a}x}$ resultó pronóstico para SLP, SLPR y SG en el AUV y TLG para la SLPL, los autores no llevaron a cabo un estudio multivariante, por lo que el valor de estos resultados es controvertido.

La serie con mayor número de enfermos incluidos para estudiar múltiples parámetros metabólicos corresponde a Dosani et al.¹⁹⁴ Analizaron retrospectivamente el valor pronóstico de $SUV_{m\acute{a}x}$, MTV y TLG en 134 casos (22% sin diagnóstico histológico). En el AMV $SUV_{m\acute{a}x}$, MTV y TLG fueron predictivos para SLPL (junto con el tamaño

y el volumen tumoral). MTV, TLG y el volumen tumoral resultaron igualmente factores significativos para SG, mientras que el tamaño tumoral dejó de tener valor pronóstico. Establecieron el punto de corte para la SLPL y SG de MTV = 2,5cm³.

Finalmente, Shrestha et al.¹⁹⁵ trataron a 39 enfermos estadio I, CPNM histológico, con SBRT mediante haces de partículas pesadas de ion carbono (C-ion) administrando unas dosis entre 52,8-60 Gy RBE (por las siglas en inglés de Eficacia Biológica Relativa equivalente a la RT con fotones). En el AMV resultaron variables pronósticas MTV y la edad para la SG y MTV exclusivamente para SLP. El punto de corte de MTV para SG fue establecido en 2,16 cm³. Encontraron que MTV predecía la SLP de forma independiente para cada tipo histológico. Los enfermos con adenocarcinoma o carcinoma escamoso tuvieron mejor SLP si MTV era $\leq 0,2$ y $\leq 6,625$ cm³, respectivamente. Esta serie es la única publicada hasta el momento sobre el pronóstico de parámetros PET/TC en pacientes tratados con partículas pesadas.

El examen de las publicaciones presentadas muestra una gran variación en los resultados respecto al valor pronóstico de los parámetros metabólicos estudiados. Apreciamos una serie de características en el conjunto de estos trabajos que podría explicar por qué las conclusiones son diferentes y en ocasiones contradictorias entre ellas:

1. Pequeño número de pacientes estudiados. La mitad de las series tienen menos de 60 casos incluidos (rango 26-134).
2. Seguimiento de los casos. La mediana de seguimiento es de dos años aproximadamente (25,1 meses, rango 16-44,8). Dado que la SBRT es una técnica de tratamiento con elevada proporción de éxito que se administra además en etapas precoces de la enfermedad, el número de eventos esperable es relativamente bajo. Por tanto, se requieren periodos de seguimiento suficientemente prolongados para detectar las recidivas. La combinación de incluir un número escaso de enfermos con seguimiento insuficiente limita el poder estadístico para detectar diferencias significativas.
3. La población estudiada en todos los casos consta de personas de edad avanzada que sufren comorbilidades. Las causas de muerte distintas al cáncer en este grupo de pacientes influyen significativamente en los resultados de SG lo que

debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados debido ya que dar lugar a un sesgo importante por efecto de riesgo competitivo.

4. Cuatro de los trabajos analizados incluyeron enfermos con estadios II y hasta IIIA (tumores de más de 5 cm de diámetro, T3 y T4). El pronóstico de estos casos es inferior *per se* comparado con el estadio I, lo que constituye un factor de confusión en el análisis estadístico.
5. Como hemos señalado repetidamente, ha quedado establecido que en un tratamiento óptimo con SBRT para el CPNM es necesario alcanzar una dosis $BED_{10} \geq 100$ Gy para obtener un control local tumoral superior al 85%. En 12 de las 18 publicaciones se describen rangos de dosis administrada inferiores al nivel de seguridad; en tres de ellas se trató a una proporción significativa de pacientes con dosis por debajo de 70 Gy (como comparación recordemos que la BED_{10} de la RT fraccionada estándar del CPNM es de 72 Gy).
6. No todos los objetivos de estudio se analizan por igual en las investigaciones recogidas en la revisión de la literatura. Quince trabajos buscan relacionar los parámetros de la PET/TC con la SG. A nuestro juicio este enfoque es incorrecto puesto que, como hemos explicado en la introducción de la tesis, la presencia de comorbilidades tiene un peso muy importante en la sobrevida de la población tratada (lo que interfiere en los resultados) y no hay fundamento fisiológico que justifique una relación entre el comportamiento del metabolismo tumoral con otras patologías que sufra el enfermo. Respecto a otros objetivos analizados, los más frecuentes han sido el control local y la SLP. Solo en cuatro ocasiones los autores han analizado la posible relación entre las características metabólicas del CPNM y la SCE, siendo esta, en cambio, una conexión fisiopatológica evidente.
7. Finalmente, los resultados obtenidos en cinco de los trabajos mencionados carecen de valor puesto que el estudio de los datos se limita a un AUV. A lo largo de este trabajo hemos descrito múltiples variables clínicas, tumorales, dosimétricas y técnicas que influyen en los resultados del tratamiento. No incluir estas variables, que está demostrado influyen en la supervivencia, podrían invalidar las conclusiones de los autores y su aplicación clínica.

De las publicaciones sobre el valor pronóstico de parámetros metabólicos tumorales referenciadas en la tabla 68, solo seis realizan un AMV de estas variables junto con otras clínicas y tumorales.^{188,189,191,194,195,196}

La población y el método del trabajo de Satoh et al.¹⁸⁸, Dosani et al.¹⁹⁴ y Hsu et al.¹⁹⁶ son los más aproximados a nuestro estudio (cuyos resultados ya han sido comentados previamente). El pequeño número de enfermos estudiados, la baja BED₁₀ administrada y el hecho de que la dosis de RT no se incluya en el modelo del AMV, dificultan la interpretación y aplicabilidad de la publicación de Pyka et al.¹⁸⁹

Lavinfosse et al.¹⁹¹ encuentran una asociación significativa del análisis de texturas con la supervivencia, pero no con otros parámetros metabólicos más estandarizados. Este análisis de texturas requiere un complejo estudio de otros subparámetros con software específico no siendo actualmente un método muy extendido en la práctica clínica, aunque es una dirección muy interesante a la vista del desarrollo de la inteligencia artificial en radiómica y prometedores resultados publicados.²⁰³

Las peculiaridades de la técnica de tratamiento (terapia con partículas C-ion) y el pequeño número de enfermos analizados por Shrestha et al.¹⁹⁵ limitan igualmente la generalización de los resultados a la práctica clínica de este trabajo.

6.6. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO.

Durante la discusión hemos tratado de demostrar que tanto la población estudiada como el método empleado son perfectamente comparables a las publicaciones de referencia y por tanto, los resultados obtenidos son válidos y aplicables a la práctica clínica. Pese a ello existen limitaciones que merecen mención adicional y que deben tomarse como base para la mejora de la investigación en este campo.

Aunque la tipología del paciente incluido en nuestro trabajo se corresponde con la práctica habitual clínica no es la idónea para la investigación clínica. La ausencia de biopsia y la presencia de más de una lesión en un mismo paciente son factores de confusión para la interpretación de los resultados.

En nuestro estudio se han seguido las recomendaciones internacionales para selección de pacientes sin diagnóstico histológico de CPNM candidatos a SBRT. Sin embargo, esta sistemática no elimina completamente el riesgo de incluir lesiones benignas o neoplasias de otras estirpes ya sean primarias, como los tumores neuroendocrinos o

carcinomas microcíticos incipientes (el 20% de los cánceres de pulmón corresponden a esta histología) o metastásicas, para los cuales es obvio que los resultados del estudio no son de aplicación.

Debido a la dificultad de obtención de un diagnóstico anatomopatológico en pacientes ancianos con comorbilidades en los que los tumores son habitualmente de escaso tamaño y con frecuencia no accesibles, ni por vía endoscópica ni por punción transtorácica, realizar un estudio exclusivamente sobre pacientes con diagnóstico cierto de CPNM requiere una investigación multicéntrica a escala nacional o internacional que permita obtener un número representativo de casos, método que solo está al alcance de grupos de investigación cooperativos.

Aproximadamente el 15% de los pacientes son diagnosticados con más de un CP sincrónico y se estima que el riesgo de desarrollar un PSP o tumor metacrónico a lo largo del seguimiento es del 1%-7% anual. Salvo en contadas ocasiones en las que es posible obtener una biopsia de cada lesión y en ésta se demuestra un cáncer de histología diferente al tumor índice, no es posible establecer en base a criterios clínicos o radiológicos la naturaleza primaria o secundaria de los nódulos adicionales.^{204,205}

El tratamiento con SBRT de los pacientes portadores de más de una lesión tumoral pulmonar, sincrónica o metacrónica, es seguro y eficaz. Zhao et al.²⁰⁶ revisaron la literatura sobre el manejo radical (con cirugía o RT) en esta indicación clínica. La SBRT parece ser mejor tolerada y ser más efectiva que la RT convencional en pacientes médicamente inoperables, con un control local que oscila entre el 75% y el 98,2% y una SG a 2 años entre el 30-95,4%. Estos resultados sugieren que en los enfermos tratados por tumores múltiples se obtiene un beneficio clínico de similar magnitud que aquellos con un tumor único. En algunas series se encontró una SG superior en los pacientes con lesiones metacrónicas comparada con la alcanzada en sincrónicas, pero no todos los autores han corroborado este dato.²⁰⁷⁻²⁰⁹

En nuestro estudio, la aparición de un nuevo nódulo o PSP en un paciente ya tratado se investigó mediante un nuevo estudio de extensión que incluyó una PET/TC con [¹⁸F]FDG para descartar otro primario en otra localización o la presencia de metástasis a más niveles y se intentó el diagnóstico histológico. Siguiendo la práctica establecida en la literatura, tras una evaluación multidisciplinar los nódulos adicionales (sincrónicos o

metacrónicos) estadio T1 y T2 N0 M0 fueron tratados con SBRT a las dosis estándar, ya que los resultados publicados con este tipo de pacientes corroboran un pronóstico similar al de los enfermos tratados con tumor único.^{207,208,209} Debemos señalar que en las series referenciadas en la revisión de la literatura (tablas 65 a 67) se incluyeron habitualmente pacientes con más de un nódulo pulmonar. Por tanto, la presencia de pacientes con tumores múltiples en nuestro trabajo es reflejo de la práctica clínica habitual y en la investigación, por lo que no influye negativamente en las conclusiones de nuestra tesis.

Otra limitación del estudio, que debe mencionarse, viene condicionada por la variabilidad en el método de cálculo de MTV y TLG descritos en la literatura y el procedimiento empleado en nuestro caso, que puede no corresponderse con el usado por otros autores, lo que dificulta la comparación de resultados.⁴⁸ Para realizar la segmentación tumoral y la generación del isocontorno determinamos un umbral relativo respecto al SUV_{máx} y otros niveles de SUV adicionales, como se explicó en el apartado de *material y métodos*. Debido a la ausencia de un consenso sobre qué umbral es el más representativo del metabolismo tumoral optamos por definir un rango de parámetros volumétricos que corresponden a los estudiados en este trabajo. Actualmente no hay un acuerdo internacional sobre este punto, aunque los parámetros volumétricos son cada vez más utilizados.

En este sentido Im et al.²¹⁰ (2018) revisaron los métodos de segmentación disponibles para definir el MTV en la PET con [¹⁸F]FDG en varios tipos de neoplasias. Los autores argumentan que, para el caso específico del CPNM, la determinación de MTV respecto a un valor umbral, relativo o absoluto, de SUV_{máx} tiene las ventajas de la simplicidad y la independencia interobservador en la estimación de volumen. Además, no se ve afectado por el llamado efecto de magnificación de la imagen o «spillover», que se aprecia en tumores con elevado SUV_{máx} (>15 g/ml) cuya consecuencia es una sobrestimación del tamaño tumoral. Por el contrario, con este método puede subestimarse el volumen tumoral en caso de que la captación del radiotrazador sea heterogénea con regiones de necrosis (esta situación es infrecuente en el caso de los tumores de pacientes candidatos a SBRT donde el volumen neoplásico suele ser relativamente pequeño). En opinión de los autores la determinación de MTV respecto a

un umbral de SUV_{máx} pudiera mostrar una mejor capacidad pronóstica que otros métodos de segmentación u modalidades de diagnóstico por imagen como la RMN.

Concluimos que el método de determinación y segmentación de MTV empleado en nuestro estudio es equiparable a los publicados por otros autores.

Aunque nuestra serie consta de un número relativamente pequeño de enfermos tratados, y el estudio es de naturaleza retrospectiva (con los déficits inherentes que conlleva), presenta, no obstante, características importantes que la destacan frente a las publicaciones revisadas:

- Seguimiento superior al habitualmente encontrado en las series.
- No hubo pérdida de la evolución de ningún caso y, merced a la disponibilidad de la historia clínica electrónica, las causas de la muerte o el tipo de recidiva pudieron ser establecidas con precisión en todos los enfermos.
- Población homogénea compuesta por estadios precoces (todos los casos tumores de ≤ 5 cm, sin invasión de estructuras torácicas o mediastínicas).
- Dosis administrada $BED_{10} \geq 100$ Gy a $>95\%$ de los tumores tratados.
- Análisis de todos los objetivos de interés en supervivencia respecto al patrón de recidivas (aspecto rara vez estudiado en las series precedentes), centrada especialmente en la SCE, el tipo de supervivencia más relevante para los parámetros estudiados.
- AMV que incluyó múltiples variables clínicas, tumorales y metabólicas, procedimiento no realizado en ningún trabajo previos hasta el momento, a tenor de los datos aportados en la literatura que hemos recabado.
- Cálculo de AUC para los parámetros con demostrado valor pronóstico y punto de corte mediante estimación de la curva ROC.
- Determinación de los parámetros MTV y TLG en 6 umbrales diferentes.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES.

1. Las características de la población estudiada, tanto clínicas como tumorales, se corresponden con los datos epidemiológicos típicos de la población española diagnosticada de CPNM. Igualmente, las variables incluidas en el estudio y el método de investigación son los habituales en los estudios de investigación tanto prospectivos como retrospectivos. Por tanto, podríamos considerar que nuestros resultados son equiparables con los de la literatura y extrapolables al resto de la población.
2. El tamaño tumoral resultó pronóstico exclusivamente para la SLPD. Sin embargo, MTV 50 mostró una mejor discriminación en grupos pronósticos.
3. La ausencia de diagnóstico histológico se asoció con una mejor SLPL, sin repercusión en otros objetivos del estudio.
4. Ningún parámetro clínico ha demostrado estar relacionado con el pronóstico de los pacientes.
5. De los parámetros metabólicos analizados, SUVmáx y varios niveles de MTV fueron capaces de pronosticar la supervivencia de los pacientes según los diferentes objetivos de estudio. Ningún nivel de TLG resultó significativo como factor pronóstico de la supervivencia. Los parámetros metabólicos permiten categorizar grupos de riesgo de recidiva. La implicación clínica de este hallazgo es que los enfermos con peor pronóstico podrían ser candidatos a terapias adyuvantes a SBRT.
6. Nuestros resultados permiten sugerir que la determinación rutinaria de MTV debería formar parte de la evaluación pretratamiento de los pacientes con CPNM estadio I.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**: 209-49.
2. Remon J, Reguart N, García-Campelo R, *et al.* Lung Cancer in Spain. *J Thorac Oncol* 2021; **16**: 197-204.
3. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, *et al.* Lung cancer in Spain: Information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res* 2019; **8**: 461-75.
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; **11**: 39-51.
5. Lung and Bronchus Cancer. Cancer Stat Facts. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (accessed April 15, 2022).
6. Wistuba II, Brambilla E, Noguchi M. Classic Anatomic Pathology and Lung Cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti G V, eds. *IASLC Thoracic Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier, 2018: 143-163.
7. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018; **553**: 446-54.
8. Torok JA, Clarke JM, Tong BC, Salama JK. Non-Small Cell Lung Cancer . In: Tepper JL, Foote RL, Michalsky JM, eds. *Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology*, 5th edn. Philadelphia: Elsevier, 2021: 836-67.
9. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 1102-11.
10. Wang X, Guo H, Hu Q, Ying Y, Chen B. The Impact of Skip vs. Non-Skip N2 Lymph Node Metastasis on the Prognosis of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg* 2021; **8**: 749156.
11. Cho S, Song IH, Yang HC, Kim K, Jheon S. Predictive factors for node metastasis in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**: 239-45.
12. Veeramachaneni NK, Battafarano RJ, Meyers BF, Zoole JB, Patterson GA. Risk factors for occult nodal metastasis in clinical T1N0 lung cancer: a negative impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; **33**: 466-9.
13. Wang X, Wang Z, Pan J, *et al.* Patterns of Extrathoracic Metastases in Different Histological Types of Lung Cancer. *Front Oncol* 2020; **10**: 715.
14. Remon J, Besse B. Brain metastases in oncogene-addicted non-small cell lung cancer patients: Incidence and treatment. *Front Oncol* 2018; **8**: 88.
15. Dormieux A, Mezquita L, Cournede PH, *et al.* Association of metastatic pattern and molecular status in stage IV non-small cell lung cancer adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2020; **30**: 5021-8.

16. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; **143**: 7S-37S.
17. Boffetta P. Classic Epidemiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti G V, eds. *IASLC Thoracic Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier, 2018: 1-8.
18. IARC Publications Website-Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Ionizing-Radiation-Part-1-X--And-Gamma-%CE%B3--Radiation-And-Neutrons-2000> (accessed April 16, 2022).
19. Ost DE, Yeung SCJ, 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* 2013; **143**: 121S-41S.
20. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, *et al.* Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021; **160**: 427-94.
21. Amin MB, Edge S, Greene F, *et al.* *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017. 2AD.
22. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project : A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; **4**: 568-77.
23. Nackaerts K, Park K, Sun J-M, Fong K. Clinical Presentation and Prognostic Factors in Lung Cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti G V, eds. *IASLC Thoracic Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier, 2018: 186-198.
24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; **5**: 649-56.
25. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008; **3**: 457-66.
26. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; **23**: 455-68.
27. Fowler H, Belot A, Ellis L, *et al.* Comorbidity prevalence among cancer patients: A population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer* 2020; **20**: 1-15.
28. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin* 2016; **66**: 337-50.
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373-83.
30. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, *et al.* Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: A

comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol* 2010; **5**: 620-30.

31. Novello S, Stabile LP, Siegfried JM. Gender-Related Differences in Lung Cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti G V, eds. *IASLC Thoracic Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier, 2018: 30-45.

32. Scott JG, Berglund A, Schell MJ, *et al.* A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 202-11.

33. Scott JG, Sedor G, Scarborough JA, *et al.* Personalizing Radiotherapy Prescription Dose Using Genomic Markers of Radiosensitivity and Normal Tissue Toxicity in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021; **16**: 428-38.

34. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; **32**: 1637-42.

35. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; **28**: 1-21.

36. Salaün P-Y, Abgral R, Malard O, *et al.* Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; **47**: 28-50.

37. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004; **24**: 523-43.

38. García Vicente AM, Martín Comín J, Soriano Castrejón A. *Tratado de Medicina Nuclear en la Práctica Clínica*, 3ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica SL, 2019.

39. Wiebe LI. FDG metabolism: Quaecumque sunt vera. *J Nucl Med* 2001; **42**: 1679-81.

40. O'malley J, Ziessman H, Thrall J, editors. *Nuclear medicine and molecular imaging. The requisites*, 5th edn. Philadelphia: Elsevier Inc., 2020.

41. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, *et al.* FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; **42**: 328-54.

42. Fludeoxyglucose F18. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* 2020; published online Aug 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501716/> (accessed April 23, 2022).

43. Boice Jr J, Clarke UR, Cousins UC, *et al.* Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals-Addendum 3 to ICRP Publication 53. 2008 <https://www.icrp.org/publication.asp?id=icrp%20publication%20106> (accessed April 23, 2022).

44. Ficha técnica FARNA-FDG 3.000 MBq/ml Solución inyectable. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68294/FT_68294.html (accessed April 23, 2022).

45. Dosage Calculator. <https://www.eanm.org/projects/dosage-calculator/> (accessed April 23, 2022).

46. Gerbaudo VH, editor. *A Case-based Approach to PET/CT in Oncology*. Cambridge University Press, 2012.

47. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, *et al.* Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999; **2**: 159-71.
48. Mucientes J, Calles L, Rodríguez B, Mitjavila M. Parámetros de cuantificación metabólica en la práctica clínica. ¿Es el momento de incluirlos en los informes? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018; **37**: 264-70.
49. Sarikaya I, Sarikaya A. Assessing PET Parameters in Oncologic 18 F-FDG Studies. *J Nucl Med Technol* 2020; **48**: 278-82.
50. Erasmus JJ, Kong F-M (Spring), Macapinlac HA. Positron Emission Tomography Imaging of Lung Cancer. In: Pass HI, Ball D, Scaglotti G V, eds. *IASLC Thoracic Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier, 2018: 219-232.
51. Takeuchi S, Khiewvan B, Fox PS, *et al.* Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; **41**: 906-14.
52. Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, *et al.* Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017; **123**: 71-7.
53. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJJC. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 375-82.
54. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FMS. Negative Predictive Value of Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Stage T1-2N0 Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer* 2012; **13**: 81.
55. Kaseda K. Recent and current advances in FDG-PET imaging within the field of clinical oncology in NSCLC: A review of the literature. *Diagnostics* 2020; **10**: 561.
56. Silvestri GA, Gonzalez A V, Jantz MA, *et al.* Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; **143**: 211S-50S.
57. Wu Y, Li P, Zhang H, *et al.* Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013; **132**: E37-47.
58. Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, *et al.* Joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[18 F]FDG PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer V1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; **49**: 1386-406.
59. Piperdi H, Portal D, Neibart SS, Yue NJ, Jabbour SK, Reyhan M. Adaptive Radiation Therapy in the Treatment of Lung Cancer: An Overview of the Current State of the Field. *Front Oncol* 2021; **11**: 5024.
60. Mahasittiwat P, Yuan S, Xie C, *et al.* Metabolic tumor volume on PET reduced more than gross tumor volume on CT during radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer treated with 3DCRT or SBRT. *J Radiat Oncol* 2013; **2**: 191-202.

61. Shusharina N, Cho J, Sharp GC, Choi NC. Correlation of 18F-FDG Avid Volumes on Pre-Radiation Therapy and Post-Radiation Therapy FDG PET Scans in Recurrent Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **89**: 137-44.
62. Bissonnette JP, Yap ML, Clarke K, *et al.* Serial 4DCT/4DPET imaging to predict and monitor response for locally-advanced non-small cell lung cancer chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2018; **126**: 347-54.
63. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper M, *et al.* Effect of midtreatment PET/CT-adapted radiation therapy with concurrent chemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 1358-65.
64. Kong F-MS, Li L, Wang W, *et al.* Greater reduction in mid-treatment FDG-PET volume may be associated with worse survival in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2019; **132**: 241-9.
65. Kong F-MS, Hu C, Ten Haken R, *et al.* NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase IIR trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC—Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT dose escalation). *J Clin Oncol* 2021; **39**: 8548-8548.
66. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; **28**: iv1-21.
67. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**: 228-47.
68. Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, *et al.* Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **84**: 1071-7.
69. Trovo M, Linda A, El Naqa I, Javidan-Nejad C, Bradley J. Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Lung Cancer* 2010; **69**: 77-85.
70. Huang K, Dahele M, Senan S, *et al.* Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)—Can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2012; **102**: 335-42.
71. Joo Hyun O, Lodge MA, Wahl RL. Practical percist: A simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0. *Radiology* 2016; **280**: 576-84.
72. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; **47**: 207-14.
73. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary Tumor Standardized Uptake Value Measured on F18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is of Prediction Value for Survival and Local Control in Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Radiotherapy: Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2014; **9**: 834-42.
74. Bollineni VR, Widder J, Pruijm J, Langendijk JA, Wiegman EM. Residual 18F-FDG-PET Uptake 12 Weeks After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Predicts Local Control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **83**: 551-5.

75. Sheikhabaehi S, Mena E, Marcus C, Wray R, Taghipour M, Subramaniam RM. 18 F-FDG PET/CT: Therapy Response Assessment Interpretation (Hopkins Criteria) and Survival Outcomes in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med* 2016; **57**: 855-60.
76. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, *et al.* Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **69**: 328-33.
77. Lee P, Bazan JG, Lavori PW, *et al.* Metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated definitively for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2012; **13**: 52-8.
78. Wen W, Piao Y, Xu D, Li X. Prognostic Value of MTV and TLG of 18F-FDG PET in Patients with Stage I and II Non-Small-Cell Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging* 2021; **2021**: 7528971.
79. Zhang H, Wroblewski K, Jiang Y, *et al.* A new PET/CT volumetric prognostic index for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; **89**: 43-9.
80. Liu L, Zhang J, Ferguson MK, Appelbaum D, Zhang JX, Pu Y. Developing a clinical and PET/CT volumetric prognostic index for risk assessment and management of NSCLC patients after initial therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022; **27**: 1.
81. Finkle JH, Penney BC, Pu Y. An updated and validated PET/CT volumetric prognostic index for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018; **123**: 136-41.
82. Saji H, Okada M, Tsuboi M, *et al.* Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; **399**: 1607-17
83. Daly ME, Singh N, Nofisat Ismaila, *et al.* Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022; **40**: 1356-84.
84. Hui Z, Men Y, Hu C, *et al.* Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients with pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer after Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; **7**: 1178-85.
85. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, *et al.* Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; **23**: 104-14.
86. Ahern E, Solomon BJ, Hui R, Pavlakis N, O'Byrne K, Hughes BGM. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: right drugs, right patient, right time? *J Immunother Cancer* 2021; **9**: e002248.
87. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 710-9.
88. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, *et al.* ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017; **124**: 11-7.

89. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, *et al.* Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2181-90.
90. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, *et al.* Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 706-14.
91. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, *et al.* Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022; **40**: 1301-11.
92. Planchard D, Popat S, Kerr K, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; **29**: iv192-237.
93. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 8-10.
94. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, *et al.* Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020; **148**: 157-66.
95. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, *et al.* Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; **21**: e18-28.
96. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, *et al.* Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; **4**: e173501.
97. Palma DA, Olson R, Harrow S, *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET Phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 2830-8.
98. Gomez DR, Tang C, Zhang J, *et al.* Local consolidative therapy vs. Maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 1558-65.
99. Wu Y, Verma V, Liang F, *et al.* Local Consolidative Therapy Versus Systemic Therapy Alone for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; **114**: 635-44.
100. Jasper K, Stiles B, McDonald F, Palma DA. Practical Management of Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022; **40**: 635-41.
101. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, *et al.* Definition of stereotactic body radiotherapy: Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2014; **190**: 26-33.
102. Fernández Letón P, Baños Capilla C, Gilabert JB, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT). *Rev Fis Med* 2017; **18**: 77-142.
103. Bazan JG, Le Q-T, Zips D. Radiobiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti G V, eds. *IASLC Thoracic Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier, 2018: 330-6.

- 104.** Fowler JF. 21 Years of biologically effective dose. *Br J Radiol* 2010; **83**: 554-68.
- 105.** Martel MK, Haken RK Ten, Hazuka MB, *et al.* Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1999; **24**: 31-7.
- 106.** Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B, Chappell R, Fowler J. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **49**: 23-33.
- 107.** Machtay M, Bae K, Movsas B, *et al.* Higher Biologically Effective Dose of Radiotherapy Is Associated With Improved Outcomes for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma Treated With Chemoradiation: An Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **82**: 425-34.
- 108.** Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, *et al.* Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; **96**: 736-47.
- 109.** Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; **34**: 861-70.
- 110.** Uematsu M, Shioda A, Tahara K, *et al.* Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. *Cancer* 1998; **82**: 1062-70.
- 111.** Timmerman R, Kavanagh B. Stereotactic Body Radiation Therapy. *Curr Probl Cancer* 2005; **29**: 120-57.
- 112.** Senan S, Ricardi U, Guckenberger M, Rosenzweig KE, Ohri N. Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer and Oligometastatic Disease. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti G V, eds. *IASLC Thoracic Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier, 2018: 342-54.
- 113.** Timmerman R, Papiez L, McGarry R, *et al.* Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; **124**: 1946-55.
- 114.** Timmerman R, Paulus R, Galvin J, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; **303**: 1070-6.
- 115.** Shuryak I, Carlson DJ, Brown JM, Brenner DJ. High-dose and fractionation effects in stereotactic radiation therapy: Analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother Oncol* 2015; **115**: 327-34.
- 116.** Yu T, Shin IS, Yoon WS, Rim CH. Stereotactic Body Radiotherapy for Centrally Located Primary Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer* 2019; **20**: 452-62.
- 117.** Bartl AJ, Mahoney M, Hennon MW, *et al.* Systematic Review of Single-Fraction Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer and Lung Oligometastases: How to Stop Worrying and Love One and Done. *Cancers (Basel)* 2022; **14**: 790.
- 118.** Prezzano KM, Ma SJ, Hermann GM, Rivers CI, Gomez-Suescun JA, Singh AK. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World J Clin Oncol* 2019; **10**: 14-27.
- 119.** Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, *et al.* A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily

online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; **7**: 1382-93.

120. Rodríguez De Dios N, Navarro-Martin A, Cigarral C, *et al.* GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2022; **13**: 237-66.

121. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, *et al.* Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4833-9.

122. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **75**: 677-82.

123. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, *et al.* Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 1316-25.

124. Voruganti IS, Donovan E, Walker-Dilks C, Swaminath A. Chest wall toxicity after stereotactic radiation in early lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2020; **27**: 179-89.

125. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, *et al.* American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for Evaluation and Management for High-Risk Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2012; **142**: 1620-35.

126. IJsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, *et al.* Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Clinically Diagnosed or Biopsy-Proven Early-Stage NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2019; **14**: 583-95.

127. Louie A V, Senan S, Patel P, *et al.* When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer? A decision analysis. *Chest* 2014; **146**: 1021-8.

128. Murray L, Ramasamy S, Lilley J, *et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Patients with Medically Inoperable Peripheral Early Stage Lung Cancer: Outcomes for the First UK SABR Cohort. *Clin Oncol* 2016; **28**: 4-12.

129. Dautruche A, Filion E, Mathieu D, *et al.* To Biopsy or Not to Biopsy?: A Matched Cohort Analysis of Early-Stage Lung Cancer Treated with Stereotactic Radiation with or Without Histologic Confirmation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; **107**: 88-97.

130. Zhang R, Guo Y, Yan Y, *et al.* A Propensity-Matched Analysis of Survival of Clinically Diagnosed Early-Stage Lung Cancer and Biopsy-Proven Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Following Stereotactic Ablative Radiotherapy. *Front Oncol* 2021; **11**: 720847.

131. Wilkie JR, Lipson R, Johnson MC, *et al.* Use and Outcomes of SBRT for Early Stage NSCLC Without Pathologic Confirmation in the Veterans Health Care Administration. *Adv Radiat Oncol* 2021; **6**: 100707.

132. Wood A, Aynsley E, Kumar G, *et al.* Long-term Overall Survival Outcomes in Patients with Early Stage, Peripherally Located, Non-small Cell Lung Cancer Treated with Stereotactic Ablative Radiotherapy in a Non-academic Cancer Centre. *Clin Oncol* 2021; **33**: 283-91.

- 133.** Fernandez C, Grills IS, Ye H, *et al.* Stereotactic Image Guided Lung Radiation Therapy for Clinical Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Long-Term Report From a Multi-Institutional Database of Patients Treated With or Without a Pathologic Diagnosis. *Pract Radiat Oncol* 2020; **10**: 227-37.
- 134.** Raz DJ, Zell JA, Ou S-HI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007; **132**: 193-9.
- 135.** Haasbeek CJA, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; **23**: 2743-7.
- 136.** Nanda RH, Liu Y, Gillespie TW, *et al.* Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* 2015; **121**: 4222-30.
- 137.** Mancini BR, Park HS, Harder EM, *et al.* Elderly patients undergoing SBRT for inoperable early-stage NSCLC achieve similar outcomes to younger patients. *Lung Cancer* 2016; **97**: 22-7.
- 138.** Shinde A, Li R, Kim J, Salgia R, Hurria A, Amini A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin Oncol* 2018; **45**: 210-9.
- 139.** Brooks ED, Sun B, Zhao L, *et al.* Stereotactic Ablative Radiation Therapy is Highly Safe and Effective for Elderly Patients With Early-stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; **98**: 900-7.
- 140.** Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage i non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: Stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **82**: 1149-56.
- 141.** Li C, Wang L, Wu Q, *et al.* A meta-analysis comparing stereotactic body radiotherapy vs conventional radiotherapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Medicine* 2020; **99**: e21715.
- 142.** Ijsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, *et al.* Oncologic Outcomes of Surgery Versus SBRT for Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2021; **22**: 235-92.
- 143.** Chang JY, Senan S, Paul MA, *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 630-7.
- 144.** Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, *et al.* Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; **93**: 989-96.
- 145.** Chang JY, Mehran RJ, Feng L, *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021; **22**: 1448-57.
- 146.** Herder GJ, Van Tinteren H, Golding RP, *et al.* Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: Validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005; **128**: 2490-6.

147. The International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 91. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *JICRU* 2014; **2**: 1-160.
148. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, *et al.* Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; **37**: 4078-101.
149. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, *et al.* Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: Atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: 1442-57.
150. Dawson LA, Jaffray DA. Advances in image-guided radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 938-46.
151. Bissonnette J-P, Purdie TG, Higgins JA, Li W, Bezjak A. Cone-beam computed tomographic image guidance for lung cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **73**: 927-34.
152. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD, *et al.* Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol* 2018; **8**: 71-8.
153. Alcántara P, Cabeza Martínez B, García García-Esquinas M, Belaústegui L, Bustos A. Evaluation of tumor response after stereotactic body radiation therapy for lung cancer: role of 18F-FDG PET/CT. *J Clin Transl Res* 2020; **6**: 155-67.
154. GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WM.V. https://goldcopd.org/wpcontent/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WM.V.pdf (accessed June 6, 2022).
155. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol* 2011; **101**: 250-4.
156. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, *et al.* Prognostic factors in stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **79**: 1104-11.
157. Lin P, Koh E-S, Lin M, *et al.* Diagnostic and staging impact of radiotherapy planning FDG-PET-CT in non-small-cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2011; **101**: 284-90.
158. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 802-9.
159. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, *et al.* Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage 1 non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 2013; **8**: 1050-8.
160. Facts and Statistics-Women Veterans Health Care. <https://www.Womenshealth.va.gov/materials-and-resources/facts-and-statistics.asp> (accessed July 7, 2022).
161. Narita A, Takeda A, Eriguchi T, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for primary non-small cell lung cancer patients with clinical T3-4N0M0 (UICC 8th edition): outcomes and patterns of failure. *J Radiat Res* 2019; **60**: 639-49.

- 162.** Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for T3 and T4N0M0 non-small cell lung cancer. *J Radiat Res* 2016; **57**: 265-72.
- 163.** Verma V, Shostrom VK, Kumar SS, *et al.* Multi-institutional experience of stereotactic body radiotherapy for large (≥ 5 centimeters) non-small cell lung tumors. *Cancer* 2017; **123**: 688-96.
- 164.** Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 1958; **53**: 457-81.
- 165.** Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, *et al.* Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **63**: 1427-31.
- 166.** Hoyer M, Roed H, Hansen AT, *et al.* Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **66**: 128-35.
- 167.** Baumann P, Nyman J, Hoyer M, *et al.* Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3290-6.
- 168.** Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2010; **68**: 72-7.
- 169.** Bral S, Gevaert T, Linthout N, *et al.* Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **80**: 1343-9.
- 170.** Navarro-Martin A, Aso S, Cacicedo J, *et al.* Phase II Trial of SBRT for Stage I NSCLC: Survival, Local Control, and Lung Function at 36 Months. *J Thorac Oncol* 2016; **11**: 1101-11.
- 171.** Sun B, Brooks ED, Komaki RU, *et al.* 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2017; **123**: 3031-9.
- 172.** Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, *et al.* Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 1263-6.
- 173.** UK SABR Consortium. Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy (SABR): A Resource. Version 6.1. 2019 <https://bit.ly/2ImossG> (accessed Oct 19, 2022).
- 174.** MRC Dyspnoea Scale | Primary Care Respiratory Society. <https://www.pcrs-uk.org/mrc-dyspnoea-scale> (accessed Oct 17, 2022).
- 175.** Bral S, Gevaert T, Linthout N, *et al.* Prospective, Risk-Adapted Strategy of Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **80**: 1343-9.
- 176.** Corso CD, Park HS, Moreno AC, *et al.* Stage I Lung SBRT Clinical Practice Patterns. *Am J Clin Oncol* 2017; **40**: 358-61.
- 177.** Shaikh T, Churilla TM, Murphy CT, *et al.* Absence of Pathological Proof of Cancer Associated with Improved Outcomes in Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; **11**: 1112-20.

178. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 917-22.
179. Gould MK, Donington J, Lynch WR, *et al.* Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; **143**: 93-120.
180. Burdick MJ, Stephans KL, Reddy CA, Djemil T, Srinivas SM, Videtic GMM. Maximum Standardized Uptake Value From Staging FDG-PET/CT Does not Predict Treatment Outcome for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **78**: 1033-9.
181. Takeda A, Yokosuka N, Ohashi T, *et al.* The maximum standardized uptake value (SUVmax) on FDG-PET is a strong predictor of local recurrence for localized non-small-cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Radiother Oncol* 2011; **101**: 291-7.
182. Hamamoto Y, Sugawara Y, Inoue T, *et al.* Relationship between pretreatment FDG uptake and local control after stereotactic body radiotherapy in stage i non-small-cell lung cancer: The preliminary results. *Jpn J Clin Oncol* 2011; **41**: 543-7.
183. Abelson JA, Murphy JD, Trakul N, *et al.* Metabolic imaging metrics correlate with survival in early stage lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Lung Cancer* 2012; **78**: 219-24.
184. Clarke K, Taremi M, Dahele M, *et al.* Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): Is FDG-PET a predictor of outcome? *Radiother Oncol* 2012; **104**: 62-6.
185. Chang JY, Liu H, Balter P, *et al.* Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2012; **7**: 152.
186. Vu CC, Matthews R, Kim B, Franceschi D, Bilfinger T V, Moore WH. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis from 18F-FDG PET/CT in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2013; **34**: 959-63.
187. Horne ZD, Clump DA, Vargo JA, *et al.* Pretreatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol* 2014; **9**: 41.
188. Satoh Y, Onishi H, Nambu A, Araki T. Volume-based Parameters Measured by Using FDG PET/CT in Patients with Stage I NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy: Prognostic Value. *Radiology* 2014; **270**: 275-81.
189. Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, *et al.* Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. *Radiat Oncol* 2015; **10**: 100.
190. Takahashi N, Yamamoto T, Matsushita H, *et al.* Metabolic tumor volume on FDG-PET/CT is a possible prognostic factor for Stage I lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy: a retrospective clinical study. *J Radiat Res* 2016; **57**: 655-61.

- 191.** Lovinfosse P, Janvary ZL, Coucke P, *et al.* FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; **43**: 1453-60.
- 192.** Takeda K, Takanami K, Shirata Y, *et al.* Clinical utility of texture analysis of 18F-FDG PET/CT in patients with Stage I lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *J Radiat Res* 2017; **58**: 862-9.
- 193.** Im HJ, Pak K, Cheon GJ, *et al.* Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; **42**: 241-51.
- 194.** Dosani M, Yang R, McLay M, *et al.* Metabolic Tumour Volume Is Prognostic in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Stereotactic Ablative Radiotherapy. *Curr Oncol* 2019; **26**: 57-63.
- 195.** Shrestha S, Higuchi T, Shirai K, *et al.* Prognostic significance of semi-quantitative FDG-PET parameters in stage I non-small cell lung cancer treated with carbon-ion radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; **47**: 1220-7.
- 196.** Hsu EJ, Mendel JT, Ward KA, *et al.* T Stage and Pretreatment Standardized Uptake Values Predict Tumor Recurrence With 5-Fraction SABR in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Radiat Oncol* 2022; **7**. DOI:10.1016/j.adro.2022.100995.
- 197.** Lee J, Lee M, Koom WS, Kim HJ, Kim WC. Metabolic positron emission tomography parameters predict failure patterns in early non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy: a single institution experience. *Jpn J Clin Oncol* 2018; **48**: 920-6.
- 198.** Pugsley JM, Schmidt RA, Vesselle H. The Ki-67 Index and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer J* 2002; **8**: 222-33.
- 199.** Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, *et al.* Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index. *J Thorac Oncol* 2008; **3**: 971-8.
- 200.** Martin B, Paesmans M, Mascaux C, *et al.* Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; **91**: 2018-25.
- 201.** Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2009; **4**: 1473-9.
- 202.** Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, *et al.* FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; **56**: 229-34.
- 203.** Sibille L, Seifert R, Avramovic N, *et al.* 18F-FDG PET/CT Uptake Classification in Lymphoma and Lung Cancer by Using Deep Convolutional Neural Networks. *Radiology* 2020; **294**: 445-52.
- 204.** Dettnerbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; **11**: 651-65.

- 205.** Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A Meta-Analysis of Resected Metachronous Second Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 1470-8.
- 206.** Zhao L, Liu C, Xie G, Wu F, Hu C. Multiple primary lung cancers: A new challenge in the era of precision medicine. *Cancer Manag Res* 2020; **12**: 10361-75.
- 207.** Griffioen GHMJ, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother Oncol* 2013; **107**: 403-8.
- 208.** Owen D, Olivier KR, Mayo CS, *et al.* Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) treatment of multiple synchronous and recurrent lung nodules. *Radiat Oncol* 2015; **10**: 1-8.
- 209.** Steber CR, Hughes RT, Soike MH, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for synchronous early stage non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2021; **60**: 605-12.
- 210.** Im H-J, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging* 2018; **52**: 5-15.