

Tània Fabregat Fibla

**“RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES
MAYORES DE 65 AÑOS. ESTUDIO OBSERVACIONAL Y
COMPARATIVO SOBRE DIFERENTES TÉCNICAS
RADIOTERÁPICAS”**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Dirigido por la Dra. Meritxell Arenas Prat

Máster en Envejecimiento y Salud



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus, 2023

Màster de Envejecimiento y salud
"TRABAJO DE FIN DE MÁSTER"
Evaluación final

 Tutor del estudiante: *Mentxell Arenas Prat.*

 Nombre del estudiante evaluado: *Tània Fabregat Fitla*

NOTA DE LA EVALUACIÓN FINAL **		
Pon la nota del 0 al 10 dentro de la casilla correspondiente		
	Ponderación	Nota 0 a 10
Evaluación global del trabajo 10%		
1. Claridad en la formulación de los objetivos y de los problemas		10
2. Coherencia interna del trabajo		10
3. El trabajo muestra el uso del pensamiento crítico		10
4. Relevancia: originalidad e innovación		10
5. Propuesta para la aplicación práctica de los resultados		10
Introducción y justificación 15%		
1. Explicación de las teorías que fundamentan el trabajo		10
2. Síntesis e integración de las teorías y del tema		10
3. Contribución en el avance teórico		10
4. Aportaciones a la sociedad y a la ética profesional		10
Metodología de la investigación 25%		
1. Adecuación de la metodología a la temática		10
2. Instrumentos de investigación apropiados		10
3. Descripción de los métodos utilizados		10
Resultados y discusión 20%		
1. Interpretación de los datos y resultados		10
2. Uso adecuado de los mecanismos de evaluación		10
3. Viabilidad de la propuesta		10
4. Uso adecuado de las herramientas de reflexión		10
5. Figuras y tablas adecuadas		10
Conclusión 20%		
1. Conclusiones relacionadas con los objetivos		10
2. Coherencia y adecuación de las conclusiones		10
Aspectos formales 5%		
1. Orden y claridad en la estructura del trabajo		10
2. Normativa (ortográfica, sintáctica, etc.) y corrección formal		10
3. Referencias bibliográficas actualizadas y formato adecuado		10
Evaluación del proceso 5%		
1. Ha mostrado capacidades de análisis, síntesis y razonamiento y se ve reflejado en el trabajo final		10
Nota total sobre 10:		

**Consultar el documento "Criterios para puntuar las partes del TFM"

Observaciones (feedback):



Resumen

El cáncer de pulmón es uno de los más prevalentes y de mayor mortalidad en el mundo. Dado su alto impacto y prevalencia, así como del evidente proceso de envejecimiento de la población, resulta imprescindible continuar investigando y desarrollando constantemente terapias más efectivas para tratar a las personas mayores que padecen esta enfermedad. En situaciones en las que la intervención quirúrgica o la quimioterapia no son consideradas como primera opción en la línea de tratamiento, la radioterapia resulta ser la alternativa más idónea para tratar el cáncer de pulmón en pacientes de edad avanzada.

La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una técnica radioterápica relativamente nueva, diferenciándose a la radioterapia (RT) convencional por administrar dosis más elevadas de radiación concentradas en menos sesiones, con una actuación más específica sobre el tejido a tratar. Con la finalidad de conocer estas dos técnicas y evaluar sus diferencias, se ha propuesto realizar un estudio observacional comparativo sobre el efecto y respuesta de estos dos tipos de radioterapia (RT y SBRT) en pacientes mayores de 65 años con cáncer de pulmón en seguimiento en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Abstract

Lung cancer is one of the most prevalent and with the highest mortality in the world. Given the high impact and prevalence of lung cancer, as well as the evident aging process of the population, it is essential to continue researching and constantly developing more effective therapies to treat older people who suffer from this disease. In situations in which surgical intervention or chemotherapy are not considered as the first option in the line of treatment, radiotherapy turns out to be the most suitable alternative to treat lung cancer in elderly patients.

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a relatively new radiotherapy technique, differing from conventional radiotherapy (RT) by administering higher doses of concentrated radiation in fewer sessions, with a more specific action on the tissue to be treated. In order to understand these two techniques and evaluate their differences, it has been proposed to carry out a comparative observational study on the effect and response of these two types of radiotherapy (RT and SBRT) in patients over 65 years of age with lung cancer under follow-up in the Sant Joan de Reus University Hospital.

Índice

Resumen / Abstract

1. Introducción	5
2. Hipótesis y objetivos	9
3. Metodología	10
a. Tipo de ensayo y diseño del estudio	10
b. Cálculo de la muestra	10
c. Selección de pacientes	12
d. Desarrollo del ensayo	12
e. Efectos adversos	12
f. Aspectos éticos	13
g. Consideraciones prácticas	13
h. Análisis estadísticos	13
4. Resultados	15
5. Discusión	24
6. Conclusiones	27
7. Bibliografía	33

1. Introducció

El càncer de pulmón (CP), es el càncer de mayor incidencia mundial en ambos sexos seguido por el càncer de mama, colon-recto y estómago e hígado, y además también es el de mayor índice de mortalidad a nivel mundial (21.4%) de todas las muertes por càncer en 2022 (1).

Esta enfermedad afecta con más frecuencia a partir de los 50 años, aunque la franja de edad de mayor diagnóstico está comprendida entre los 65 y los 74 años. Su principal factor de riesgo es el hábito tabáquico, que se asocia a casi un 90% de los casos. Debido a ello, a pesar del aumento de mujeres fumadoras en las últimas décadas, la enfermedad es más prevalente entre la población masculina (1).

Sin embargo, también son factores de riesgo el consumo de otros tóxicos, la mala alimentación, la predisposición genética y la edad. Aproximadamente más de dos tercios de los pacientes con càncer de pulmón tienen 65 años o más. Además, muchos de ellos tienen otras comorbilidades añadidas. Eso significa, con el evidente y exponencial envejecimiento poblacional, que cada vez será mayor el número de personas mayores que padecen este tipo de càncer.

Tipologías de càncer de pulmón

Según su histología, los tumores epiteliales malignos de pulmón se clasifican en:

- a) Càncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPCP): Representa alrededor de un 10-15% del total de los tumores malignos de pulmón. Acostumbra a ser el de peor pronóstico por caracterizarse por un diagnóstico más tardío y su elevada probabilidad metastásica.
- b) Càncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): Supone entre el 85-90% restante y pueden clasificarse en (2):
 - a. Adenocarcinoma (ADK) (40%).
 - b. Carcinoma de células escamosas (Ca escamoso) (20%).
 - c. Carcinoma de células grandes (5%).

Estadio clínico

El estadio clínico proporciona información sobre la agresividad, extensión y gravedad de la enfermedad, para poder así tomar decisiones terapéuticas adecuadas y adaptadas a cada situación y paciente.

La clasificación TNM de los tumores se basa en su extensión en el cuerpo: la T corresponde al tumor primario y valora su tamaño y extensión. La N se refiere al número de ganglios linfáticos cercanos afectados por el cáncer, y M describe la presencia de metástasis a distancia (1).

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de pulmón.

	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2 cm ≤ 3 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 3 cm ≤ 5 cm)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 5 cm < 7 cm)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (≥ 7 cm)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasión directa)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (nódulos en el mismo lóbulo)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extensión)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (nódulos ipsilaterales)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (efusión pleural)	IV	IV	IV	IV
M1a (nódulos contralaterales)	IV	IV	IV	IV
M1b (metástasis a distancia)	IV	IV	IV	IV

Uno de los principales problemas en el abordaje del cáncer de pulmón es su diagnóstico tardío. Eso ocurre porque generalmente en los primeros estadios de la enfermedad (I, II) no se observan síntomas, o son muy inespecíficos (astenia, pérdida de peso), de modo que no se sospecha de la enfermedad hasta tener síntomas propios de estadios más avanzados (III, IV) como pueden ser la tos, disnea, afonía o hemoptisis. Estos, pueden ser consecuencia del propio tumor, de su extensión intratorácica, de su diseminación metastásica, o de las manifestaciones sistémicas derivadas de los síndromes paraneoplásicos.

En función del estadio de la enfermedad y de cada paciente en particular, se establecerá una u otra línea de tratamiento. Estas, pueden ser cirugía (resección en cuña, lobectomía, pneumonectomía), quimioterapia (QT), RT, terapia dirigida, inmunoterapia, o varias de las mismas combinadas. También existe la posibilidad de

participar en ensayos clínicos que investiguen en nuevos fármacos o combinaciones de técnicas para mejorar la respuesta ya existente al tratamiento conocido.

En los primeros estadios (I y II), la cirugía suele ser la primera opción de tratamiento puesto que con la ausencia de metástasis diseminadas se asegura una resección total del tumor. En los más avanzados, suele combinarse la cirugía con otras terapias como son la QT o RT (2).

Para decidir la mejor línea terapéutica, se valora cada caso de manera individual teniendo en cuenta varios factores. A menudo, el paciente geriátrico dispone de otras comorbilidades o factores predisponentes de fragilidad que impiden realizar técnicas tan agresivas como la cirugía o la quimioterapia. En estos casos, la RT es una relevante alternativa terapéutica, ya que es mucho más segura que el resto para los pacientes frágiles, al no tener que someterse al riesgo anestésico y quirúrgico que comporta una cirugía, y aportando al paciente una muy buena tolerancia terapéutica y una baja toxicidad.

La radioterapia en el cáncer de pulmón

La radioterapia es el uso de las radiaciones ionizantes con fin terapéutico. En oncología, tiene un uso extendido como terapia para el cáncer. Para muchos pacientes, es el único tratamiento necesario. En función del caso, también se puede combinar con otras de las técnicas ya mencionadas (QT, RT, etc.) (3).

La administración de RT se basa en recibir las dosis de radiación prescritas por los oncólogos radioterápicos de manera repetida en los centros de referencia. Previamente a su administración, se marca la piel del paciente con varios puntos de tatuaje para asegurar su correcta colocación y que la radiación se dirija al mismo lugar en todas las sesiones, con la finalidad de erradicar las células cancerosas.

La RT en el cáncer de pulmón se ha vuelto una herramienta extremadamente útil para los pacientes ancianos que tienen alto riesgo o incluso alguna contraindicación para la cirugía, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severo, u otras múltiples comorbilidades, junto al hábito de consumo de tabaco (4).

Hay que tener en cuenta, que un limitante de la RT convencional es el alto riesgo de toxicidad cuando se supera la dosis biológica equivalente de aproximadamente 80 Gy,

dosis aún subóptima para la erradicación total de la enfermedad en muchos de los pacientes (5).

Radioterapia corporal estereotáctica (SBRT)

La SBRT es una técnica radioterápica de alta precisión. En diferencia a la RT convencional, en la SBRT se administran dosis de radiación más elevadas que en la RT convencional, y concentradas en un menor número de sesiones (entre 1-5 sesiones semanales, durante 1-2 semanas).

Este tipo de RT se basa en tres principios fundamentales:

- 1) Localización estereotáctica precisa y reproducible del tumor.
- 2) Orientación diaria por imágenes para la relocalización del tumor, así como visualización de órganos normales críticos.
- 3) Administración del tratamiento de 1 a 5 sesiones.

La SBRT permite la posibilidad de tratamiento a tumores que se encuentren muy cerca de estructuras críticas, como podrían ser órganos vitales o grandes vasos. Además, las recomendaciones actuales respaldan el papel de la SBRT en los pacientes con alto riesgo quirúrgico por su baja toxicidad y su alta eficacia (5). Por ese motivo, la SBRT se ha vuelto esencial en el manejo de elección para pacientes inoperables, sustituyendo en muchos centros a la RT convencional.

Los hallazgos que presenta la SBRT han causado que su implementación aumente de manera exponencial. Según un análisis combinado de dos estudios aleatorizados (STARS y ROSEL), la supervivencia global a los 3 años favoreció a la SBRT en comparación a la cirugía (5).

2. Hipótesis y objetivos

El objetivo general de este estudio es comparar las dos principales técnicas radioterápicas usadas en el cáncer de pulmón (RT convencional y SBRT) en pacientes mayores de 65 años tratados en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus y poder identificar sus beneficios e inconvenientes.

Por lo tanto, la hipótesis sería:

Existen mayores beneficios en el tratamiento con SBRT que con RT convencional en pacientes mayores de 65 años con cáncer de pulmón en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Como objetivos específicos:

- Conocer los tipos de cánceres de pulmón y sus posibles tratamientos.
- Conocer cómo funciona la RT en el tratamiento del cáncer de pulmón y sus principales tipos.
- Describir el total de la población estudiada en ambos grupos.
- Comparar la respuesta a la RT en ambos grupos mediante tomografía computarizada (TAC) 1.5 meses postratamiento.
- Conocer y comparar la curva de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en ambos grupos.
- Averiguar si existe algún cambio leucocitario posterior a la RT.
- Comparar la toxicidad producida por ambas terapias en la población estudiada.
- Comparar si existe alguna diferencia en la aparición de recidivas post RT en ambos grupos.

3. Metodología

a. Tipo de ensayo clínico y diseño del estudio

Este ensayo se trata de un estudio observacional comparativo en pacientes de más de 65 años con cáncer de pulmón tratado con RT convencional o SBRT en el hospital Sant Joan de Reus.

La variable principal que estudiar será el tipo de radioterapia administrada a los pacientes (RT convencional o SBRT). Como variables secundarias, se considerarán: la edad, el sexo, el tabaquismo, las comorbilidades presentes (HTA y DM), la SG y la SLP, la respuesta al tratamiento, los leucocitos pre y post tratamiento, las recidivas y su ubicación, la dosis administrada (Gy) y las toxicidades presentadas al tratamiento.

Para la realización del estudio, se ha trabajado activamente en el estudio RADIOPON, realizado desde 2013 en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitari Sant Joan de Reus. La participación de los investigadores en el estudio ha sido de búsqueda y actualización de la información clínica actual sobre la población a estudiar, parámetros con necesidad de actualización continua, sobre todo para seguir evaluando de manera transversal en el estudio parámetros tan esenciales en la oncología como son la supervivencia global (SG) o la supervivencia libre de progresión (SLP).

b. Cálculo de la muestra

Se ha contemplado como variable principal el tipo de radioterapia administrada a los pacientes (RT o SBRT). Esta, sería una variable categórica dicotómica, por lo que al tratarse de un estudio observacional, se podrán expresar los resultados en porcentajes. Por ese mismo motivo, en la calculadora muestral se ha escogido la variante de dos proporciones independientes.

El riesgo alfa o error de tipo I estándar que se asumirá será de 0.05, asumiendo esa probabilidad de detectar un resultado falsamente positivo. El riesgo beta o error de tipo II, como probabilidad de falso negativo, será por predilección de 0.20, valor máximo para que el estudio tenga una potencia mínima del 80%. Como tipo de contraste, se tratará de un contraste bilateral al ser un estudio comparativo, asumiendo que uno de los dos parámetros va a ser mayor que el otro. La razón de número de sujetos del

grupo 1 respecto al grupo 2 será de 1, pues la intención del estudio ha sido que el número de sujetos en ambos grupos sea igual o lo más parecido posible.

Se identificarán los dos grupos a estudio para así observar si la muestra que se dispone es suficiente para aportar significación al estudio. En primer lugar, el primer grupo serían los pacientes con cáncer de pulmón >65 años tratados con RT convencional. En segundo lugar, los pacientes con cáncer de pulmón >65 años tratados con SBRT.

En el caso del primer grupo, no ha resultado fácil encontrar incidencia sobre el uso de RT convencional en los pacientes que padecen cáncer de pulmón >65 años. Según Ramos et al. (3), son un 65% de los pacientes oncológicos los que precisarán de radioterapia convencional en algún punto de su tratamiento, ya sea con intención radical, adyuvante, concomitante o paliativa. En cambio, estudios más recientes ya aumentan este porcentaje hasta el 77%, como es el caso de Vinok et al. en el 2020 (6). Por ese mismo motivo, se ha seleccionado este último porcentaje, al ser de más actualidad. Debemos escoger este dato al ser el que más se acerca al que se busca, ya que no se ha encontrado bibliografía específica sobre la incidencia exacta de radioterapia en el cáncer de pulmón en mayores de 65.

El segundo grupo, pertenecería a los pacientes mayores de 65 años con cáncer de pulmón tratados con SBRT. Hoy en día no se ha encontrado bibliografía clara que especifique qué porcentaje de pacientes se someten a este tipo de radioterapia. Al no disponer de dichas estadísticas, nos basaremos en la bibliografía obtenida (6). La SBRT es una radioterapia 'quirúrgica' de intención únicamente radical. Se estima que el porcentaje de radioterapia con intención radical es del 12% en el total de los pacientes oncológicos (1). Ese será el porcentaje orientativo que usaremos como proporción para el segundo grupo.

No se han encontrado datos específicos sobre la frecuencia de uso de ninguna de las terapias estudiadas (RT y SBRT) en pacientes oncológicos con cáncer de pulmón, y tampoco específicamente para aquellos mayores de 65 años. Por ese motivo se han usado los datos de referencia extraídos de las fuentes mencionadas.

Así pues, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisarán de un mínimo de 8 sujetos en el primer grupo y 8 sujetos en el segundo grupo para detectar la diferencia entre dos proporciones de manera

significativa, estimando una proporción esperada de 0.77 para el grupo 1 (RT convencional) y de 0.12 para el grupo 2 (SBRT).

En este estudio, se obtendrá una muestra total de 33 pacientes en el grupo 1 y 23 pacientes en el grupo 2. Por ese mismo motivo, y cumpliendo con los cálculos de muestra, se ha podido afirmar que la muestra escogida es suficiente para que el estudio sea significativo.

c. Selección de pacientes

La población que se estudiará son aquellos pacientes con cáncer de pulmón de más de 65 años que hayan sido tratados bien con RT convencional o con SBRT. Para ello, se evaluaron todos los pacientes tratados en el servicio de Oncología Radioterápica en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus pertenecientes al estudio RADIOPON. Como criterios de exclusión, se descartaron aquellos menores de 65 años. En total, la población está formada por 56 pacientes, 33 pacientes tratados con radioterapia convencional y 24 pacientes con SBRT.

d. Desarrollo del ensayo

El protocolo de estudio se ha realizado mediante una revisión exhaustiva de los pacientes a analizar, durante los meses de enero, febrero y marzo.

Como colaboración activa en el estudio RADIOPON, se han revisado y actualizado todas las variables clínicas y antropométricas de los pacientes seleccionados, revisando su historia clínica digitalizada e identificando los parámetros analíticos a completar y las nuevas toxicidades detectadas. Gracias a ello, se podrá continuar con el estudio de factores tan importantes en el campo de la oncología como son la SG o la SLP tras la enfermedad.

e. Efectos adversos

No se ha contemplado ningún efecto adverso al tratarse de un estudio observacional sin intervención directa en la población estudiada.

f. Aspectos éticos

Todos los datos obtenidos son de pacientes pertenecientes al estudio RADIOPON, los cuales aceptaron y dieron su consentimiento para el estudio y seguimiento de su proceso oncológico.

g. Consideraciones prácticas

Como consideraciones y limitaciones en el estudio, sobre todo en la metodología de este, cabe destacar la falta de bibliografía sobre el tema a investigar, en especial sobre la incidencia de este tratamiento en el cáncer de pulmón, y más específicamente en la población mayor de 65 años.

Además, también ha sido difícil obtener información sobre la situación actual de los pacientes, ya que algunos de ellos se encuentran institucionalizados en centros privados y no se dispone de información actualizada en su historia compartida.

En cuando al análisis de resultados, los datos obtenidos del grupo de pacientes tratados con RT convencional son extraídos entre 2013 y 2019, y en cambio, los del grupo tratado con SBRT son mucho más recientes, de 2019 a 2021, al tratarse de una terapia de reciente implantación. Esto ha podido crear un sesgo de estudio en algunas de las variables estudiadas, que se ha tratado solventar durante la realización del estudio, como se observará más adelante.

h. Análisis estadísticos

En cuanto a la variable principal, como ya se ha mencionado, esta será el tipo de radioterapia administrada. Esta variable será categórica y dicotómica, puesto que solo hay dos opciones de respuesta.

Las variables secundarias serán la edad, el sexo, el tabaquismo, las comorbilidades presentes (HTA y DM), la SG y la SLP, la respuesta al tratamiento, los leucocitos pre y post tratamiento, las recidivas y su ubicación, la dosis administrada (Gy) y las toxicidades al tratamiento.

Serán varias las pruebas estadísticas necesarias para realizar el estudio. Las variables cualitativas, como son el sexo, el tabaquismo y las comorbilidades (presencia de HTA y DM), se podrán estudiar con la prueba del Chi-cuadrado (X^2) para muestras

independientes no apareadas. También se usará esta misma prueba para evaluar los tipos de toxicidad aguda y crónica en ambos tratamientos. En cambio, utilizamos la prueba de la T de Student para comparar variables cuantitativas como son la edad.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, se usará el test de Fisher, para poder estudiar la relación de respuesta al tratamiento (completa, respuesta parcial, estabilización o progresión) en función del tratamiento administrado.

Para estudiar y comparar la mortalidad y la presencia de recaídas en los grupos, utilizaremos la prueba del Log-Rank test, que se trata de un análisis de la supervivencia que contrasta las funciones de supervivencia de los dos grupos estudiados.

Con tal de contrastar si existe leucopenia o leucocitosis asociadas a alguno de los tratamientos radioterápicos, se usará la prueba de Shapiro-Wilk, con fin de identificar si los datos obtenidos siguen o no una distribución normal.

Por último, para el estudio y análisis de las toxicidades por radioterapia en ambas terapias, se usará la prueba de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica para dos muestras independientes.

Para realizar todos estos cálculos bioestadísticos, se usará la última versión del programa R (versión 4.2.1), con un nivel de significación de $p < 0.05$.

4. Resultados

Para poder definir la población estudiada, se ha realizado un análisis descriptivo de las variables elegidas en los pacientes tratados con RT convencional y SBRT. Además, se han comparado los resultados obtenidos en los dos grupos por tal de poder observar si existen diferencias significativas entre ellos.

Tabla 2. Descripción general de la población estudiada.

	RT convencional	SBRT	P-valor
Edad	74,7± 6,32	73,3± 8,15	0,4821
Sexo			
Hombres	84,85%	47,83%	0,006764
Mujeres	15,15%	52,17%	
Factores de riesgo			
Hábito tabáquico	30,30%	56,52%	0.2599
HTA	63,64%	73,91%	0.5628
DM	30,30%	43,48%	0.3984
Histología			
Ca escamoso	60,61%	43,48%	0.003462
ADK	33,33%	39,13%	
CPCP	3,03%	0,00%	
Otros	3,03%	17,39%	
Estadio del tumor			
Estadio I	45,45%	95,65%	0.000007
Estadio II	15,15%	0,00%	
Estadio III	36,36%	0,00%	
Estadio IV	3,03%	4,35%	

Tal y como se refleja en la Tabla 2, los dos grupos estudiados presentan una media de edad similar, alrededor de unos 74 años, sin diferencias estadísticamente significativas (p.valor>0.05).

Respecto al sexo de los pacientes estudiados, se observa que la mayoría de los pacientes tratados con RT convencional son hombres (85%). En cambio, una proporción similar de hombres y mujeres son tratados con SBRT. No se ha encontrado bibliografía condicionante a la evolución de la terapia en función del sexo, por lo que, a pesar de estudiar grupos significativamente distintos en cuanto al género, estas diferencias no se considerarán un condicionante de estudio.

Además, entre los tres factores de riesgo contemplados (HTA, DM y hábito tabáquico), la HTA ha sido el más común en ambos grupos. Los dos grupos presentan proporciones similares de factores de riesgo, aunque se muestren en más prevalencia en el grupo tratado con SBRT.

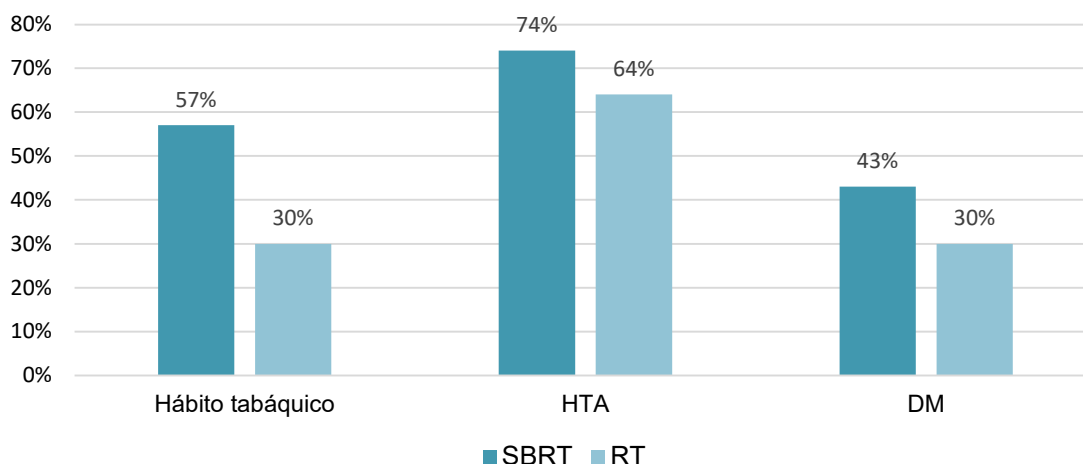


Figura 1. Prevalencia de factores de riesgo en ambos grupos.

En cuanto a la histología del tumor, se observa que en ambos grupos predomina el Ca escamoso, seguido por el ADK. Aun así, el grupo tratado con SBRT se presenta un considerable porcentaje de cánceres de histología no contemplada en el estudio (17%). Finalmente, una baja proporción de pacientes padecen el cáncer de pulmón de tipo CPCP, el de peor pronóstico (<3%). A pesar de observar diferencias significativas entre el tipo de histología de tumor entre los grupos, no se ha considerado como sesgo de estudio.

El análisis descriptivo ha permitido identificar diferencias significativas referentes al estadio de la enfermedad de los pacientes tratados con las diferentes técnicas de RT. Por un lado, el grupo tratado con RT convencional se formó con un total de 33 pacientes, de los cuales 15 se encontraban en estadio I, 5 en estadio II, 12 en estadio III y 1 en estadio IV. En cambio en el grupo tratado con SBRT, formado por 23 pacientes, todos estaban en estadio I excepto 1, que se encontraba en el estadio III.

Las diferencias de estadiaje de la enfermedad observadas entre grupos podrían alterar los resultados estadísticos de carácter comparativo referentes a la eficacia del tratamiento. Es evidente que tanto la supervivencia global como la respuesta al tratamiento va a ser menor cuanto más avanzada o diseminada esté la enfermedad. Por lo tanto, por tal de evitar un sesgo en cuanto al estadiaje, se ha decidido realizar la parte comparativa del estudio solo con aquellos pacientes en estadio I presentes en ambos grupos.

En consecuencia, los grupos con los que se realizará el análisis comparativo será con un grupo de 15 pacientes de RT convencional y 23 de SBRT, todos ellos en estadio I y con una radioterapia con intención radical.

Para comparar la eficacia de los tratamientos, se ha evaluado la respuesta clínica de los pacientes después de 1,5 meses des del fin del tratamiento. Los resultados afirman que los pacientes tratados con SBRT consiguen una respuesta significativamente mejor al tratamiento a los 1,5 meses que aquellos tratados con RT convencional (p -valor = 0.001622), sobre todo porque ninguno de los pacientes tratados con SBRT mostró progresión en su tumor tras recibir el tratamiento.

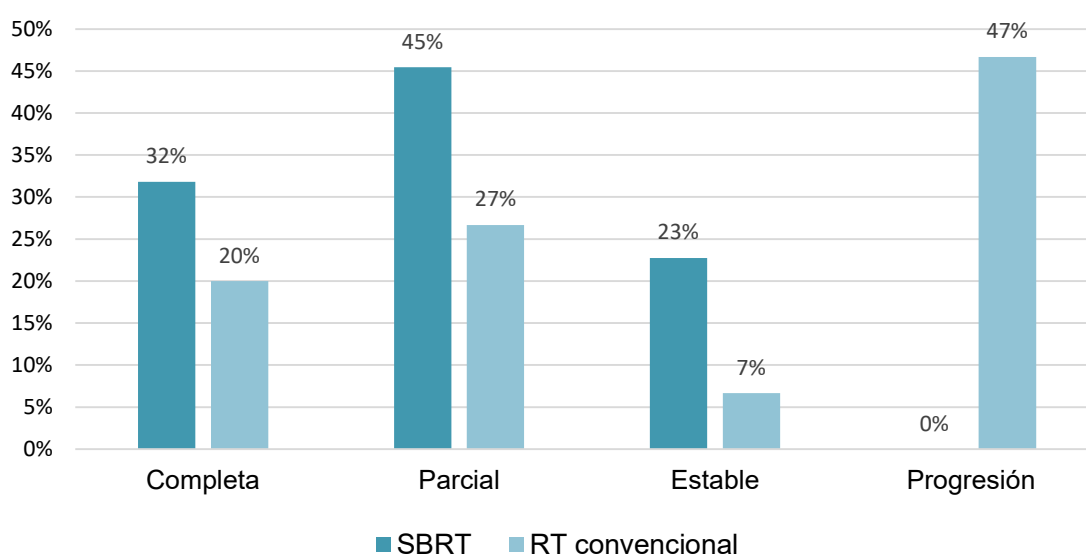


Figura 2. Respuesta por TAC 1.5 meses post RT.

También se ha estudiado la manifestación de signos de toxicidad aguda y/o crónica que padecen los pacientes después del tratamiento de RT. Los resultados señalan que los pacientes tratados con RT convencional padecen más toxicidad al finalizar al tratamiento, sobre todo toxicidad aguda. En este primer análisis sobre toxicidad, se han incluido todos los pacientes de estadio I de ambos grupos, independientemente de la dosis administrada (Figura 3).

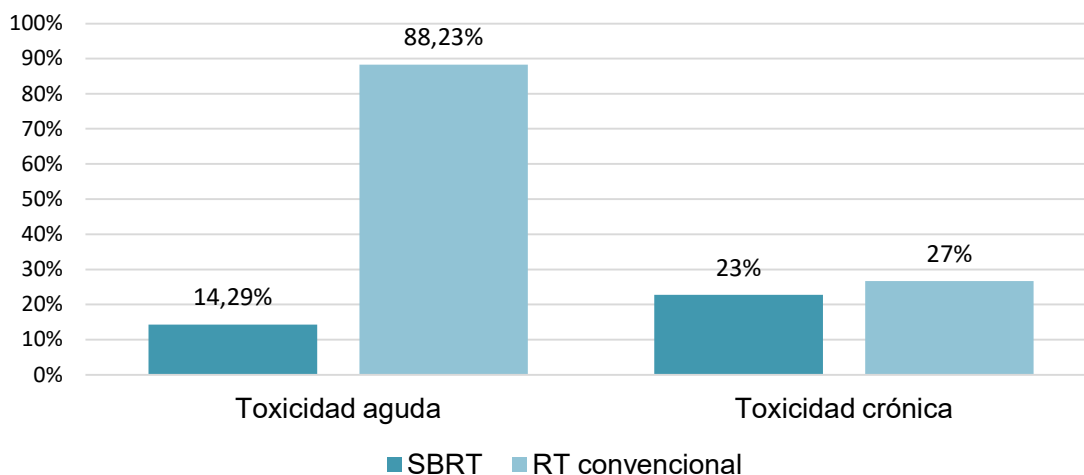


Figura 3. Porcentaje total de toxicidad aguda y crónica en ambas terapias.

Debido a que la elevada radiación es uno de los mayores causantes de toxicidad (5), se ha comparado la mediana de Gy administrados en cada terapia. En la Figura 4 se puede apreciar que los pacientes tratados con RT convencional reciben dosis de RT más elevadas que los pacientes tratados con SBRT. Para entender los resultados, en la Figura 4 se puede apreciar con franjas de color el rango más prevalente de dosis usadas en cada grupo, con la finalidad de poder interpretarlo de manera más visual. Los círculos representan población puntual que ha recibido una dosis más alejada de la media.

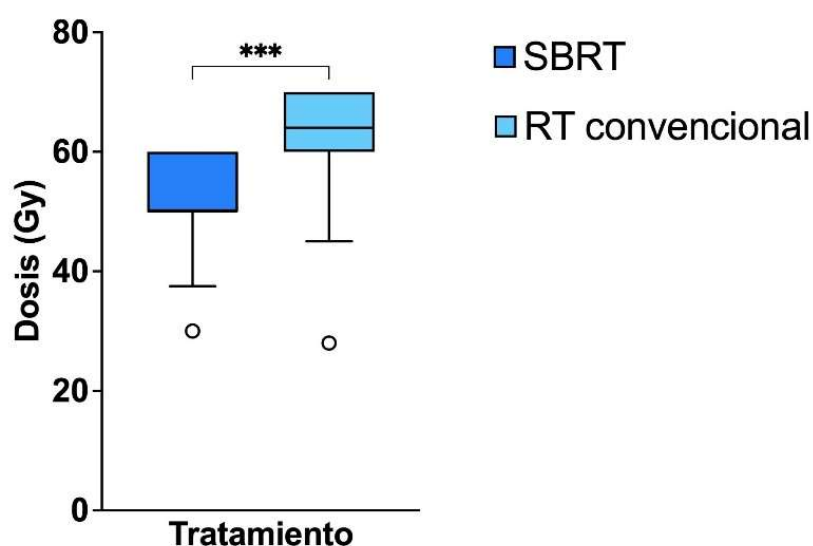


Figura 4. Rango de dosis en Gy administradas a cada grupo.

Finalmente, para evitar el efecto de las diferencias entre dosis administradas en cada grupo, se comparó la toxicidad aguda y crónica que padecieron los pacientes de ambos grupos tratados con la misma dosis de tratamiento (60 Gy). Aun así, la toxicidad aguda continúa siendo más prevalente en el grupo de RT convencional. En cambio, para la toxicidad crónica, se ha observado un ligero aumento en el grupo de SBRT, aunque no sea estadísticamente significativo (Figura 5).

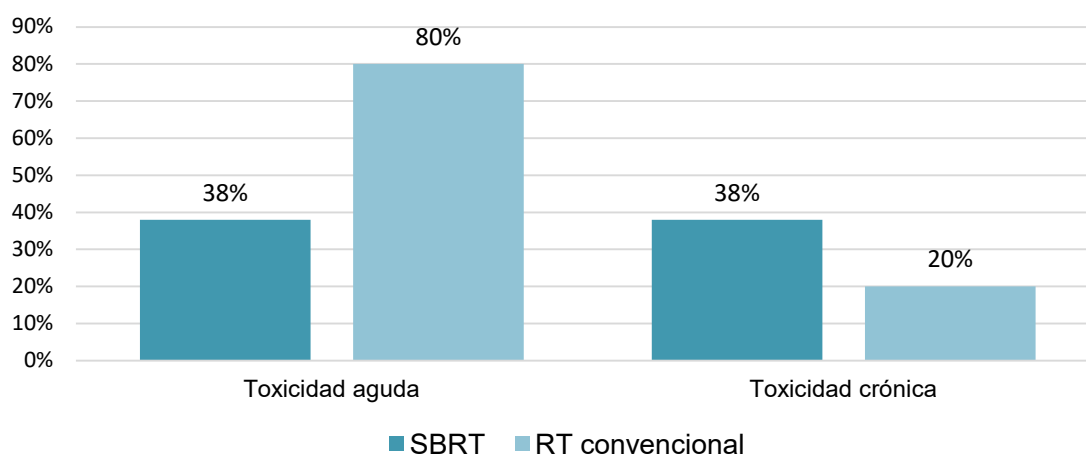


Figura 5. Toxicidad en pacientes de ambos grupos tratados con la misma dosis de RT (Gy).

Para evaluar la respuesta de la RT, también se realizó un seguimiento del recuento leucocitario antes y después de la RT. Los resultados obtenidos señalan que el recuento leucocitario disminuyó una media de 1.05318 u/ml en el grupo tratado con RT convencional, y un 0.62125 u/ml en el grupo tratado con SBRT. Aun así, los resultados fueron muy dispares, y no señalan diferencias significativas entre grupos (p-valor = 0.5703).

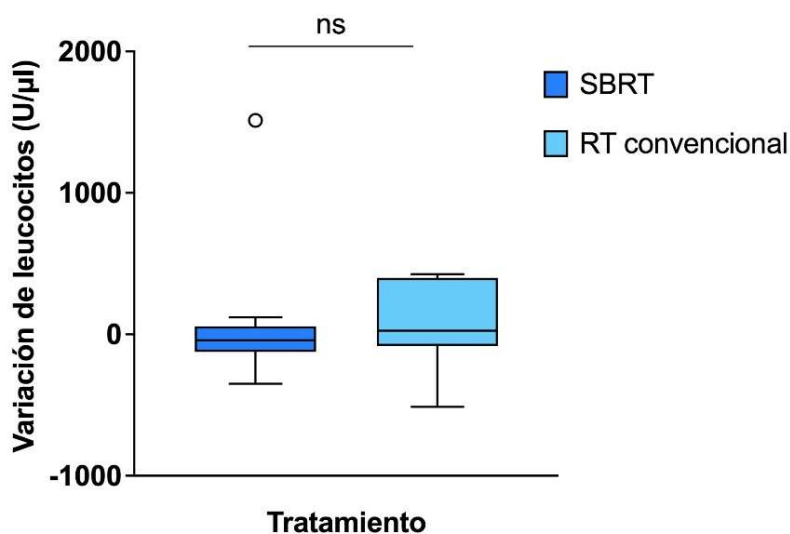


Figura 6. Tendencia leucocitaria postratamiento radioterápico en ambos grupos.

Además de estudiar la respuesta al tratamiento después de 1,5 meses, también se ha estudiado la SLP a 5 años vista desde el fin del tratamiento. Los resultados indican una SLP significativamente mayor en los pacientes tratados con SBRT (p-valor = 0.03). Es importante considerar que debido a que la técnica SBRT es más moderna y se implementó posteriormente en el hospital, el período de seguimiento del grupo tratado con RT convencional es más largo (a partir del 2013) que el del grupo tratado con SBRT (a partir del 2019). Como se observa en la Figura 7, la tasa de SLP a 12 y 24 meses es respectivamente de 71% y 64% para el grupo tratado con SBRT, versus un 47% y 33% para el grupo de RT convencional. En cuanto a la mediana de SLP, en el grupo de RT convencional se ha estimado a 10.8 meses postratamiento, mientras que en el grupo de SBRT no ha alcanzado el suficiente número de recidivas como para poder calcular ese dato.

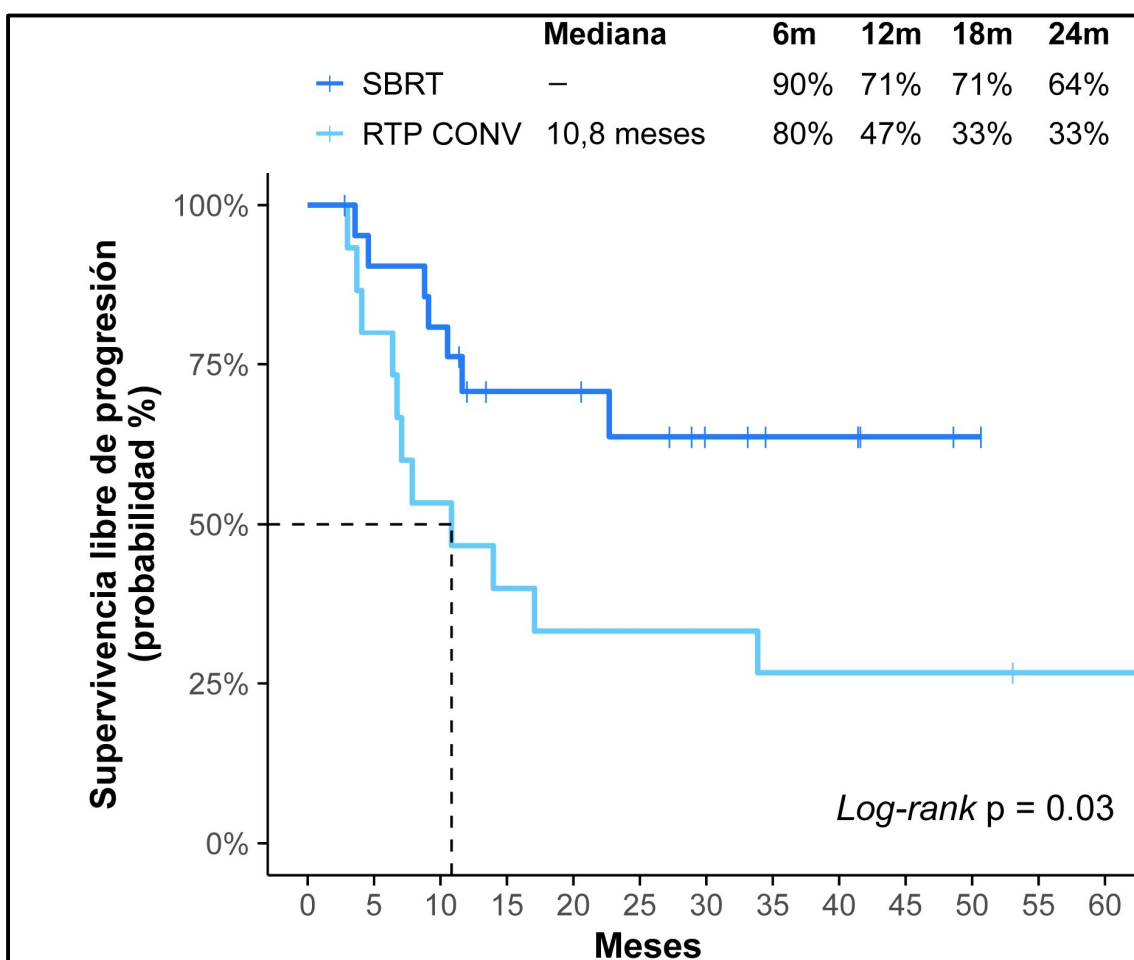


Figura 7. Supervivencia libre de progresión a 5 años en ambos grupos.

Con intención de poder comparar la SLP en un mismo período de tiempo postratamiento, se ha analizado el porcentaje de recidiva a los dos años de finalizar la RT. Los resultados permiten afirmar que, una menor proporción de pacientes tratados con SBRT progresan a los dos años del tratamiento, con un menor porcentaje de recidivas frente al de RT convencional (Figura 8).

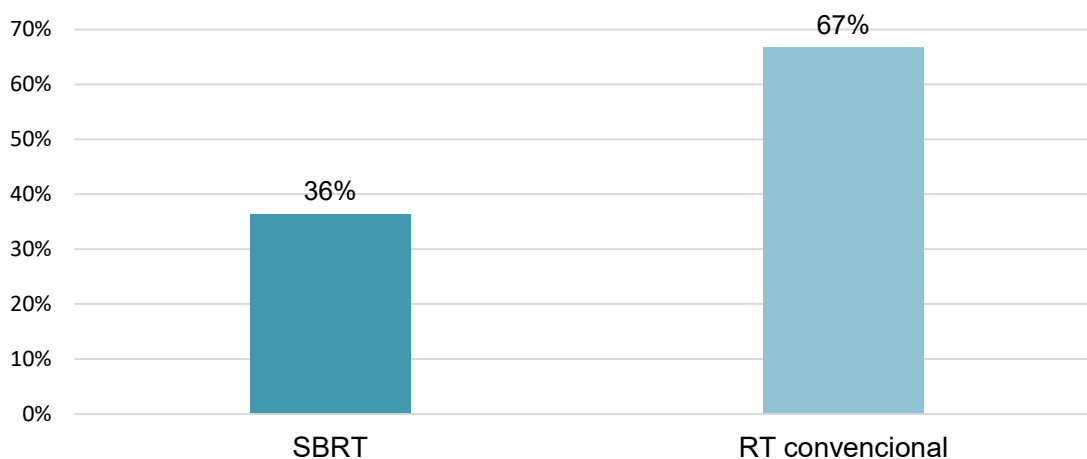


Figura 8. Porcentaje de recidiva en pacientes en estadio I a los 2 años post RT.

Para poder profundizar en el estudio de las recidivas de los pacientes, se ha analizado la localización de estas. Todas las recidivas estudiadas de los pacientes tratados con SBRT han sido a nivel local, mientras que las de los pacientes tratados con RT convencional, han mostrado más diseminación de la enfermedad.

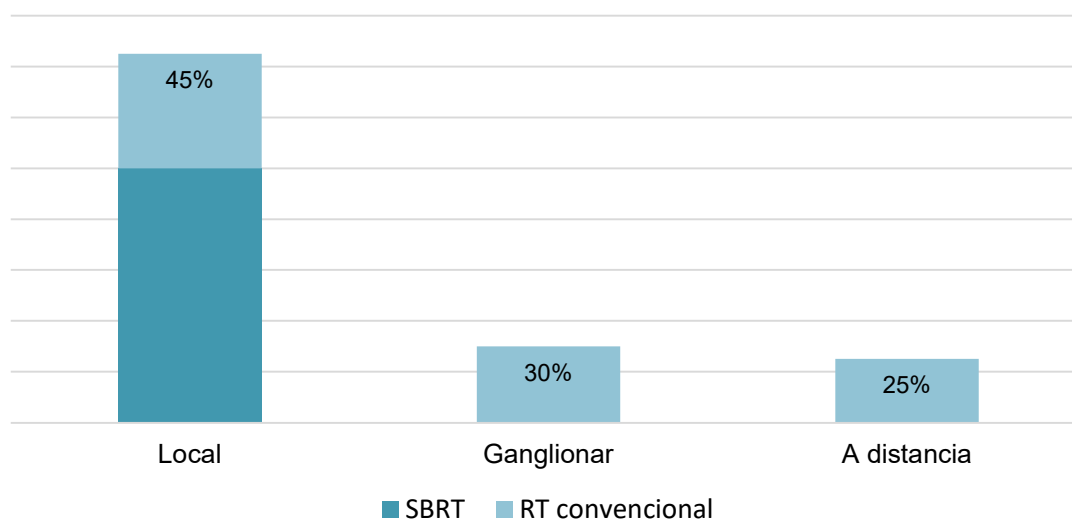


Figura 9. Localización de las recidivas observadas en ambos grupos.

En cuanto a las recidivas a distancia, todas han sido encontradas en pacientes tratados con RT convencional. Las diseminaciones más frecuentes observadas en este grupo han sido en el sistema nervioso central (SNC), seguidos por las óseas y renales.

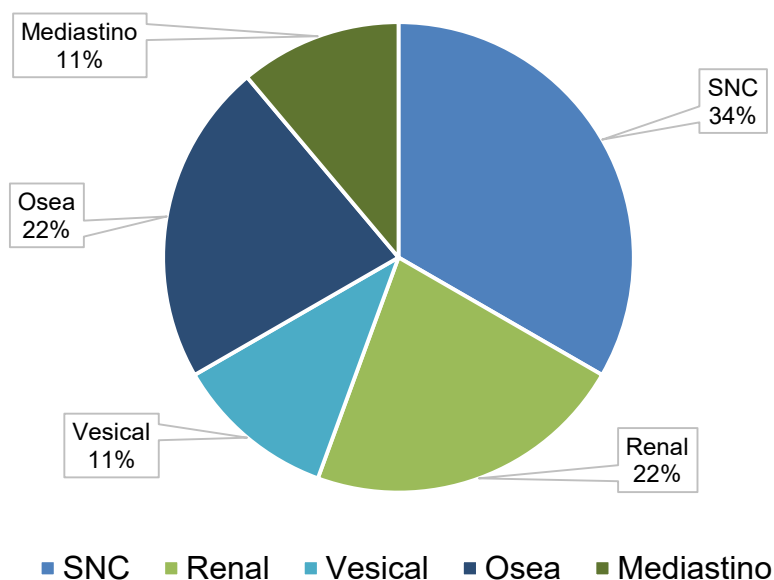


Figura 10. Lugares más frecuentes de diseminación del tumor.

Finalmente, se ha comparado la SG de los pacientes tratados con las diferentes técnicas. El estudio no ha permitido señalar diferencias significativas entre tratamientos (p -valor = 0.73). Aun así, en la Figura 11 se puede intuir una tendencia mayor de SG en el grupo de SBRT que deberá seguir estudiándose en el futuro por su posibilidad de adquirir significación durante los próximos años.

En cuanto a la tasa de SG observada, se ha objetivado que la SG a 5 años vista postratamiento ha sido de un 47.1% en el caso del SBRT frente a un 40% en el grupo de la RT convencional. Por último, la mediana de SG observada en ambos grupos ha sido muy similar, de 3.81 años para el grupo de SBRT y de 3.59 años para el de RT convencional.

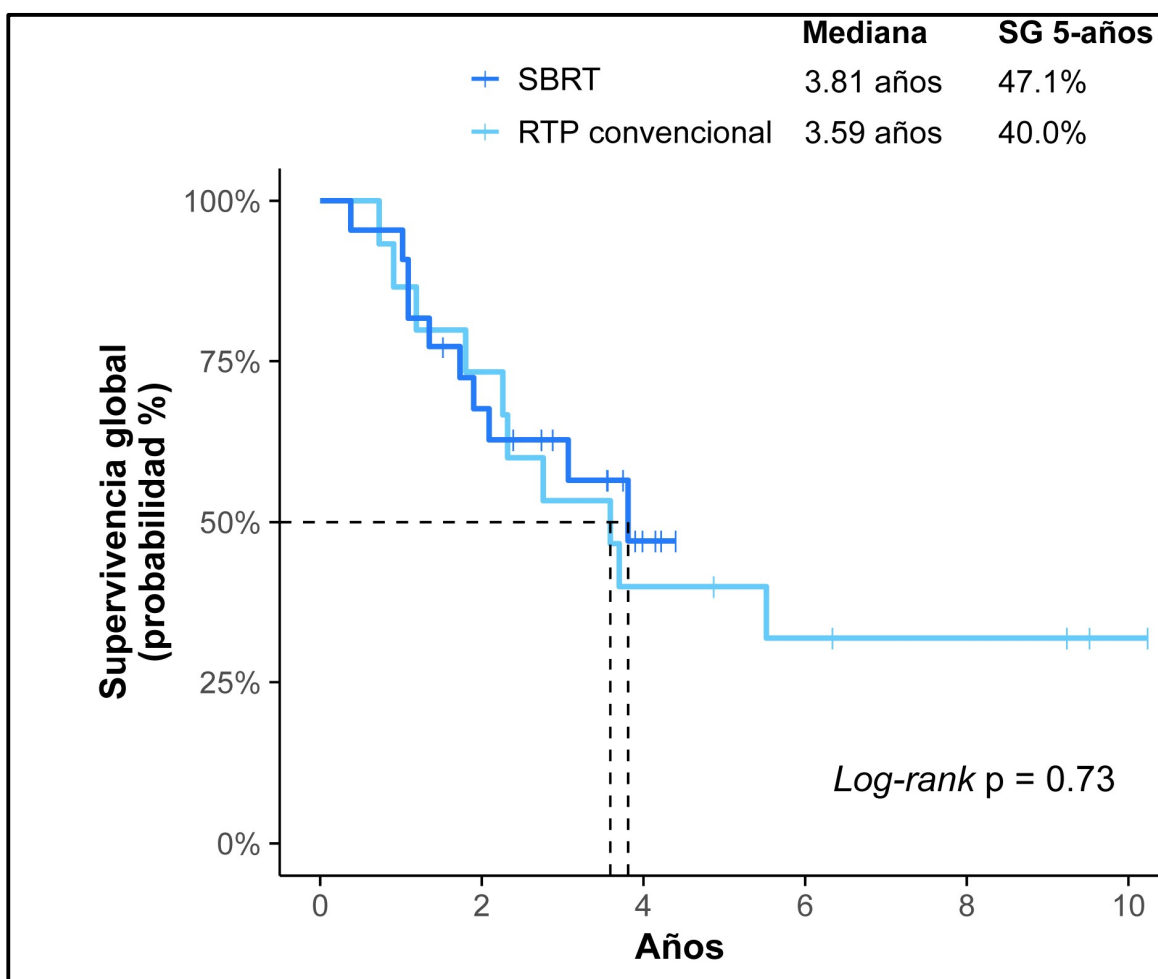


Figura 11. Supervivencia global a 5 años en ambos grupos.

Tal y como se ha comentado anteriormente, creemos que el sesgo temporal del estudio impide comparar de manera idónea la supervivencia de ambos grupos. Por este motivo, se ha comparado la SG a los 3 años post tratamiento, donde se ha objetivado una mayor SG y un menor porcentaje de éxitos en el grupo de SBRT (Figura 12).

Se deberá tener en cuenta también en cuanto a la SG, que todas las muertes mencionadas no excluyen muertes no relacionadas con la enfermedad. En la Figura 13 se puede observar qué porcentaje total de las muertes van asociadas o no a la enfermedad.

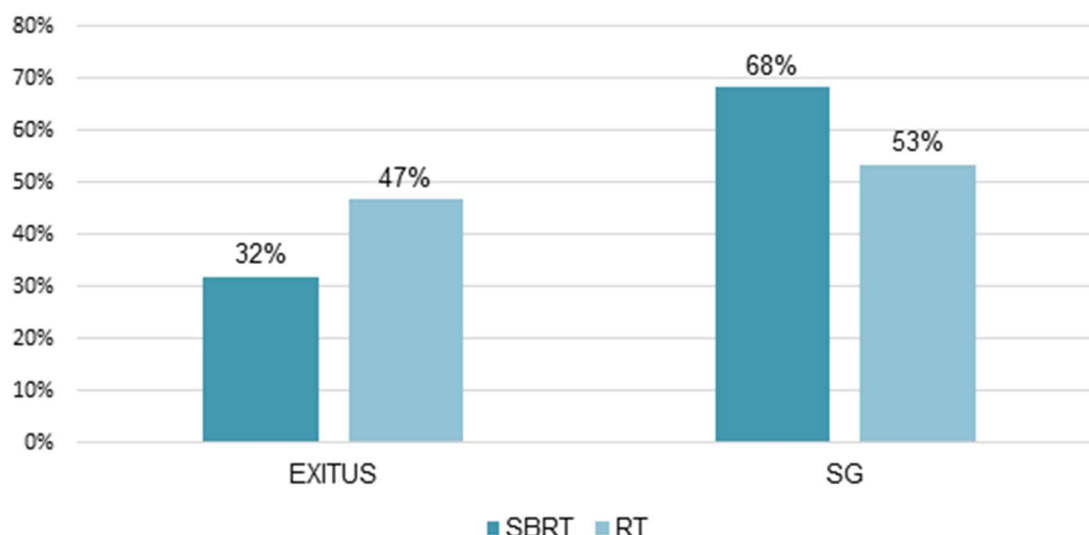


Figura 12. Supervivencia global a los 3 años de tratamiento.

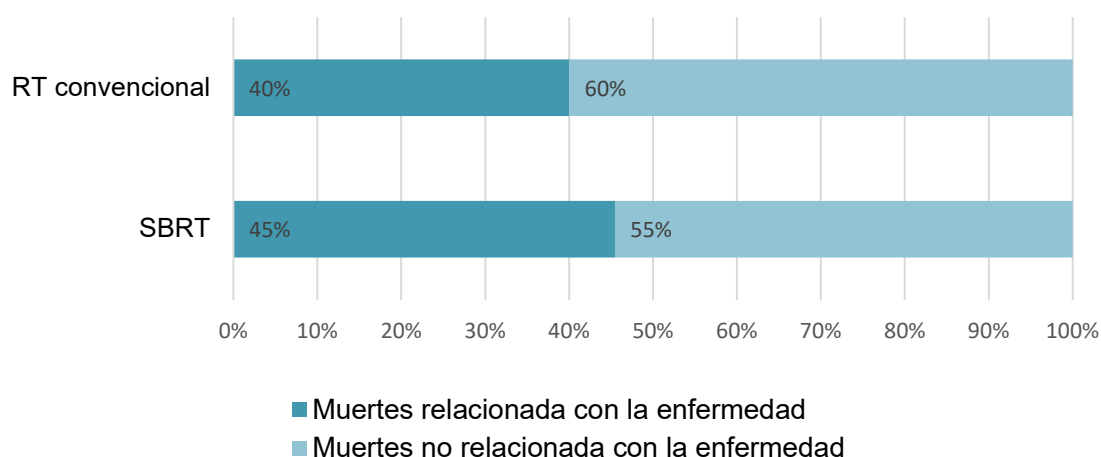


Figura 13. Causa del exitus.

Después de observar la Figura 13, podemos afirmar que aproximadamente la mitad de las muertes de los participantes no fueron debidas a su proceso oncológico. Esto, debido a la edad de los concursantes, puede afectar en la veracidad de algunos datos obtenidos, específicamente sobre la SG y la SLP. Por ese motivo, se ha decidido realizar una gráfica de supervivencia global específica (SGE) con aquellos pacientes cuya mortalidad está asociado a su proceso oncológico (Figura 14). De esta manera, se ha pretendido evitar el sesgo de mortalidad por edad. En este paso, lo que se ha observado es un porcentaje de SGE superior en el grupo de RT convencional con un 74.9% respecto al 64.8% perteneciente al grupo de SBRT. Aún así, no ha resultado

ser un dato significativo (p -valor = .069), y se ha relacionado a la falta de seguimiento en el grupo de SBRT. No se ha podido realizar la mediana de años de SGE en ninguno de los grupos al no alcanzar los suficientes casos de exitus o pérdidas de seguimiento (<50%).

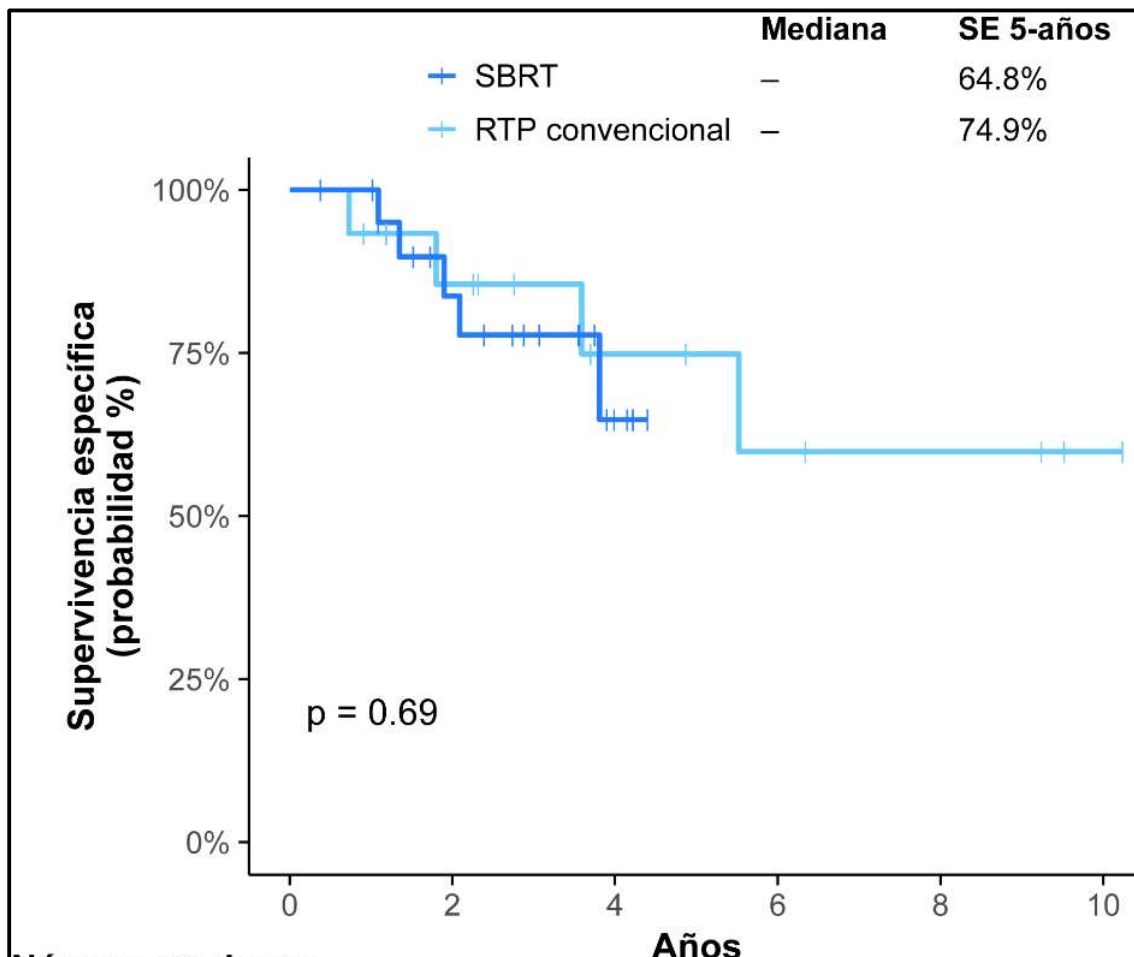


Figura 14. Supervivencia global específica en ambos grupos.

Para finalizar, en la Figura 15 podemos observar la coexistencia de las curvas de SG y SGE hasta a diez años vista desde el fin de tratamiento. Como se observa, la diferencia entre ambas es muy significativa, con un 20% más de probabilidad de supervivencia causa-específica. Además, también se debería destacar que en general, tanto la SG como la SGE se mantienen en cifras muy positivas y esperanzadoras cara el tratamiento radical del anciano con cáncer de pulmón.

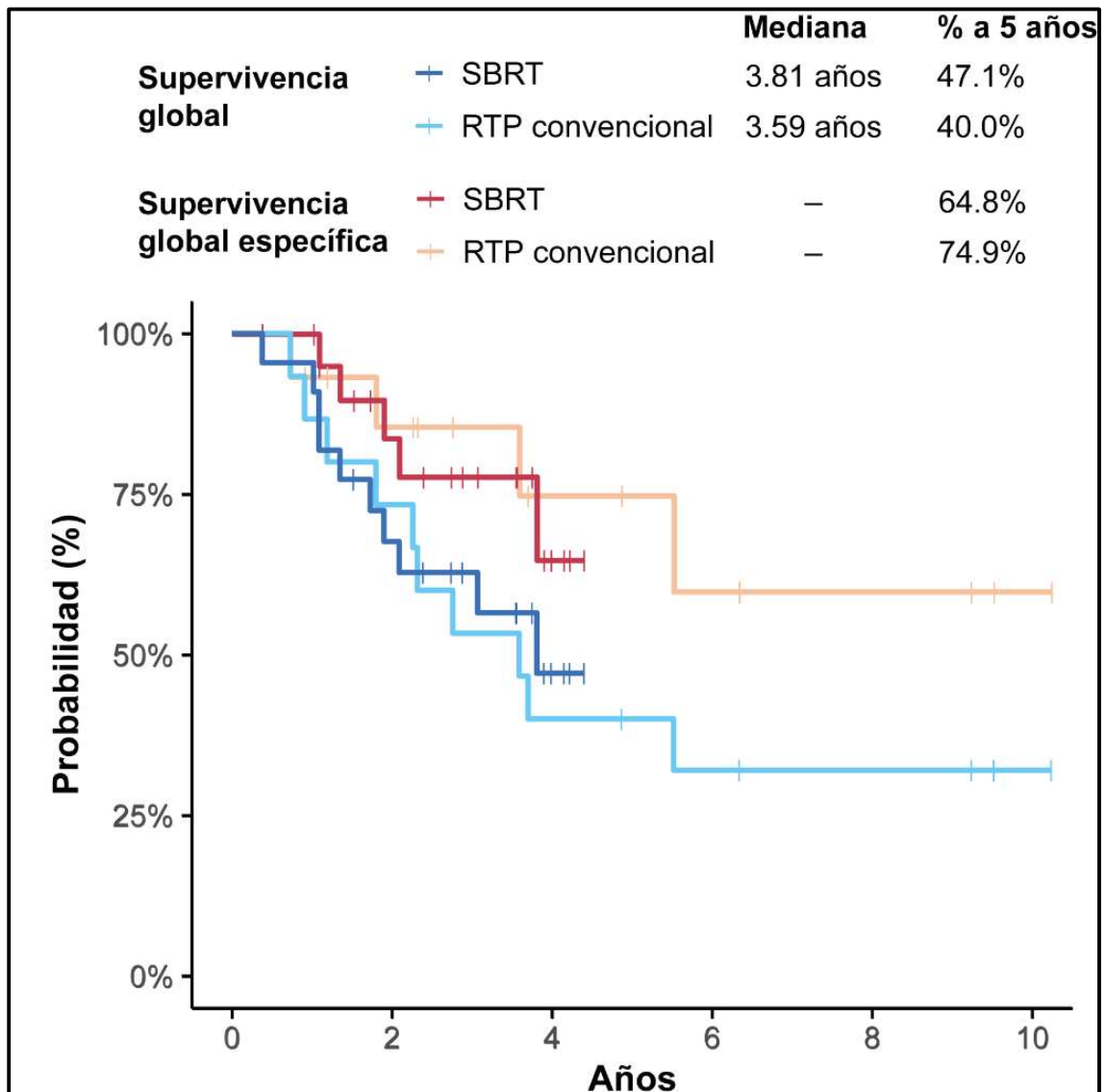


Figura 15. Supervivencia global general y específica en ambos grupos.

5. Discussión

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la edad media de diagnóstico del cáncer de pulmón es a los 71 años. Por este motivo, es tan necesaria la búsqueda de terapias menos invasivas, igual de efectivas y con intención radical para tratar los pacientes ancianos. En este estudio, se ha propuesto analizar y comparar dos técnicas radioterápicas usadas para tratar los pacientes mayores con cáncer de pulmón en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus, para poder observar sus principales diferencias.

Cumpliendo con la hipótesis del estudio, se han observado algunas diferencias significantes entre los dos tratamientos. La SBRT es un tratamiento usado generalmente con una intención radical, de modo que la mayoría de los pacientes seleccionados se encontraban en el primer estadiaje de la enfermedad. En cambio, la RT convencional es una terapia utilizada con finalidad radical, concomitante o paliativa, y en consecuencia, los pacientes tratados con este tipo de RT se encontraban en estadios más diversos de la enfermedad, des de estadio I a III.

Para poder realizar un análisis comparativo sobre los beneficios de ambas técnicas, se ha requerido comparar a aquellos pacientes que estuvieran en el mismo estadiaje de enfermedad, ya que la respuesta al tratamiento y el resto de las variables estudiadas no dependen únicamente del tratamiento administrado, sino también de la gravedad y la diseminación de la enfermedad.

Por ese mismo motivo, se ha considerado que la diferencia entre los estadios de los pacientes podría causar un sesgo que restaría valor al estudio, puesto los estadios más avanzados de la enfermedad pueden dificultar una buena respuesta al tratamiento y aumentar la probabilidad de recidiva y/o mortalidad. Además, los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad también podrían ser más susceptibles a padecer algún tipo de toxicidad y a tener una respuesta leucocitaria más alterada relacionada con la enfermedad y no con el tratamiento.

Teniendo en cuenta el sesgo de estadiaje, y escogiendo solo los pacientes en estadio I, el estudio comparativo se ha realizado con 22 pacientes en el grupo de SBRT y 15 en el de RT convencional, partiendo de los 23 y 33 previos. Aun así, se ha considerado que, a pesar de ser grupos con una muestra pequeña, han sido suficientes según los cálculos muestrales realizados para poder otorgar de significación al estudio.

No solo se observaron diferencias relativas al estadio de enfermedad de los pacientes tratados con las diferentes técnicas RT, sino que también se han observado diferencias con relación al sexo. Los pacientes tratados con RT convencional eran mayoritariamente hombres, mientras que la proporción de hombres y mujeres que fueron tratados con SBRT ha sido repartida de manera mucho más igual, e incluso ligeramente superior en cuanto al número de pacientes participantes (47.83% hombres vs. 52.17% mujeres).

Esta diferencia entre la proporción de hombres y mujeres podría deberse a que la de los pacientes tratados con RT convencional realizaron el tratamiento entre los años (2013 y 2018), mientras que los pacientes del grupo de SBRT, fueron tratados entre el 2019 y el 2021. Según la SEOM, la tasa de incidencia de cáncer de pulmón por edad (Tae) por cada 100.000 personas ha disminuido en el caso de los hombres un -1.1% anual, pasando de 123.0 en 2002 a 99.0 en 2020. En cambio, en las mujeres, relacionándose con el hábito tabáquico, se ha observado un aumento progresivo del +4.5% en su incidencia anual. En 2002, el Tae era de 13.4, y aumentando hasta un 29.7 en 2020. Por lo tanto, una de las razones que se pueden sugerir para esta diferencia en cuanto al sexo es el hábito tabáquico y el tiempo del estudio (1).

Al realizar el estudio con los pacientes participantes en el proyecto de investigación RADIOPON, no se ha podido obtener la muestra poblacional idónea para poder establecer grupos de estudio equitativos. Además, también se ha de contemplar la instauración más tardía de la SBRT respecto a la RT convencional. Aun así, se conserva como propuesta de mejora de estudio el poder ampliar la muestra estudiada durante los próximos años, por tal de igualar los dos grupos y poder continuar con la transversalidad del estudio.

Con relación a los factores de riesgo observados en el estudio (HTA, DM, hábito tabáquico), se puede afirmar que estadísticamente sí han estado repartidos de manera similar, asociándose sobre todo el tabaco >90% de los casos de cáncer de pulmón y siendo el mayor factor de riesgo reversible que existe (1).

La histología del tumor también fue una variable estudiada. En ambos grupos el Ca escamoso fue el tipo de tumor más prevalente, seguido por el ADK. A pesar de que la bibliografía lo afirma en el orden contrario en cuanto a prevalencia (1º lugar: ADK, 2º lugar: Ca escamoso), ambos coinciden como histologías más presentes. No se ha considerado un sesgo de estudio la repartición desigual de la histología entre grupos al

ninguno de ellos tener un porcentaje elevado de CPCP (<3%), como tipo de histología con peor pronóstico.

Con relación a la respuesta al tratamiento, se analizó mediante una tomografía computarizada (TAC) de control realizada aproximadamente un mes y medio después de finalizar la RT. Los resultados estadísticos indican una mejor respuesta al tratamiento con SBRT frente al de RT convencional.

La evaluación del TAC de control después de un mes y medio de finalizar la RT ha permitido demostrar que los pacientes tratados con SBRT consiguen una mejor respuesta al tratamiento que los pacientes tratados con RT convencional. Los resultados indican que el 47% de la población tratada con RT convencional realizó una progresión de su enfermedad al mes y medio de finalizar el tratamiento. Por el contrario, en ninguno de los pacientes que realizaron SBRT se detectó progresión de la enfermedad al mes y medio de haber sido tratados. Por lo tanto, aunque se observó una proporción similar de pacientes que obtienen una respuesta completa al tratamiento (12%), se puede afirmar que el tratamiento con SBRT evita la progresión de la enfermedad y permite una mejor respuesta ya sea eliminando total (17%) o parcialmente (56%) del tumor o estabilizándolo (28%).

El análisis de toxicidad postratamiento demuestra que la SBRT provoca menos toxicidad aguda que el de RT convencional (80% toxicidad aguda, frente a un 38% del SBRT) (p-valor = 0.07133). En cambio, en cuanto a la toxicidad crónica, los resultados fueron distintos, observándose un porcentaje ligeramente superior en el grupo de SBRT, con un 38% frente al 20% de la RT convencional.

En cuanto a la SLP, esta sí se ha observado significativamente a favor del SBRT (p-valor = 0.03), con una tasa de SLP del 71% y 64% a los 12 y 24 meses respectivamente, versus un 47% y 33% para el grupo de RT convencional. Estos resultados señalan que la SBRT es una excelente opción terapéutica que puede asegurar no solo el control de la diseminación de la enfermedad al mes y medio después del tratamiento, sino una estabilidad para los próximos años. La supervivencia libre de recidivas indica una mayor calidad de vida en los pacientes además de un aumento de la probabilidad de mayor SG a largo plazo.

Además, los pacientes tratados con SBRT presentaron muchas menos recidivas a los 2 años de finalizar su tratamiento (36%), frente al 67% que presentó el grupo tratado con RT convencional.

En relación con las recidivas, las del grupo tratado con SBRT fueron a nivel local a diferencia de las de los pacientes tratados con RT convencional, que fueron más diseminadas, afectando ganglios y otras localizaciones a distancia como SNC, huesos y riñones. Esto significa que las recaídas de los pacientes tratados con SBRT disponen de mayores opciones terapéuticas, mientras que las recidivas de los pacientes de la RT convencional acostumbran a conllevar un tratamiento más complejo e indican un mayor nivel de progresión y gravedad de la enfermedad.

Aunque el estudio ha permitido demostrar una mejora en la respuesta a corto y largo plazo de la enfermedad de los pacientes tratados con SBRT, los resultados estadísticos no han señalado diferencias significativas entre la SG de los pacientes tratados con las distintas técnicas radioterápicas (p-valor = 0.73).

Seguramente, estos resultados se han visto afectados por la diferencia de tiempo de seguimiento que hay entre los dos grupos. Como ya se ha mencionado, el seguimiento de los pacientes tratados con SBRT ha sido de 2 a 5 años (el seguimiento de los pacientes se inició en 2019), mientras que el de los pacientes tratados con RT convencional ha sido de 5 a 10 años (iniciándose su seguimiento en 2013). Estas diferencias dificultan la interpretación de los resultados ya que es esperable una mayor mortalidad en aquel grupo donde hayan transcurrido más años desde su estudio.

Aun así, existe una tendencia mayor de SG en los pacientes que reciben un tratamiento con SBRT frente a los de RT convencional. El análisis realizado de SG a los tres años de la finalización del tratamiento, en el cual se evita el sesgo temporal, otorga una mayor SG en aquellos pacientes tratados con SBRT. Sin embargo, para poder confiar plenamente en los resultados obtenidos, sería necesario realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes estudiados.

Aproximadamente la mitad de la población en seguimiento ha fallecido por causas no relacionadas con la enfermedad, por lo que realizando una SGE hemos podido observar como a 5 años post RT, la tasa de SGE es de 64.8% para la SBRT y en cambio un 74.9% para la RT convencional, pero sin significación (p-valor = 0.69). Por lo tanto, y conociendo del beneficio aparente para la SBRT en la mayoría de las variables, debería continuar estudiándose la SGE por un muy probable desbancamiento próximamente a la RT convencional.

6. Conclusiones

El hecho de que nuestro paciente sea anciano, no lo excluye del derecho o la posibilidad de tratarse con una intención radical, y opciones tan punteras como la radioterapia nos lo demuestran. Gracias a este estudio, hemos podido conocer la radioterapia como piedra angular del tratamiento de cáncer de pulmón en los pacientes mayores de 65 años. Se ha querido mostrar que existen terapias radicales también para las personas más frágiles o con comorbilidades, y para eso la radioterapia es una alternativa excelente, que además se caracteriza por una muy buena tolerancia por parte del paciente, presentando una respuesta efectiva y mucha menos toxicidad de la que podría presentar otra terapia más agresiva.

Poder participar activamente en el estudio RADIOPON, ha otorgado la posibilidad al proyecto de convertirse en el primer estudio comparativo entre técnicas radioterápicas dirigido específicamente para el tratamiento del cáncer de pulmón en personas mayores.

En cuanto a los dos tipos de radioterapia estudiados, la RT convencional y la SBRT, se ha podido observar que su principal diferencia en cuanto a la administración es que, en el caso de la SBRT la dosis administrada por sesión es mayor y está concentrada en menos sesiones, otorgando una supuesta precisión y radicalización del tumor mayor a la convencional.

Por lo que a la SG se refiere, por ahora los resultados no han demostrado una diferencia significativa entre tratamientos. El estudio apunta a una mayor SG en el grupo tratado con SBRT, pero, aun así, se insiste en la necesidad de estudiar una muestra más grande de pacientes y observar durante más tiempo lo que sucede tras los tratamientos.

En resumen, la mayoría de las variables estudiadas se han mostrado a favor de la SBRT. Aunque todavía no tenga la suficiente significación, se observa una tendencia de mayor de SLP, además de un menor número de recidivas, y de recidivas más controladas y menos diseminadas que en la radioterapia convencional. En el grupo de SBRT no se observó ninguna recidiva ganglionar ni a distancia. También presentó un menor porcentaje de toxicidad aguda.

En cuanto al recuento leucocitario, no se ha apreciado ningún cambio significativo. La tendencia ha sido hacia la leucopenia, pero de manera muy ligera y desvariada.

Para la SLP, se ha podido observar mayor porcentaje en la libre progresión en el grupo de SBRT, aunque no significativo, a pesar de que se observa que la línea perteneciente a esta terapia es mucho más breve por su escaso seguimiento, mientras que la perteneciente a la RT convencional es mucho más larga por su seguimiento más extenso. Por esa razón, no se puede afirmar que la SLP sea mejor en la SBRT, pero sí se puede ver que existe una tendencia hacia una mejor SLP en esta terapia y que se deberá seguir el estudio en los próximos años para corroborarlo.

A destacar como una limitación de estudio, la distinta transversalidad entre grupos. La intención de este estudio es abrir una puerta hacia el seguimiento de la SBRT y para la continuación de este mismo, por tal de poder conseguir en el futuro resultados más certeros y que realmente puedan ofrecer al paciente anciano la mejor opción terapéutica para el cáncer de pulmón.

7. Bibliografía

1. Cáncer de pulmón. Seom.org. Sociedad española de oncología médica. 2023.
2. Cancer of the lung and Bronchus. SEER. 2020. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. Ramos A, Hervás A, Montero Á, Morera R, Sancho S, Córdoba S, et al. La oncología radioterápica moderna: situación actual. *Psicooncología (Pozuelo de Alarcón)*. 2004; 1(1):13-30.
4. Chang JH, Poon I, Eler D, Zhang L, Cheung P. The safety and effectiveness of stereotactic body radiotherapy for central versus ultracentral lung tumors. *Radiother Oncol [Internet]*. 2018;129(2):277–83.
5. Pino Alcántara M. Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario: resultados preliminares. [Facultad de Medicina. Departamento de Radiología y Medicina Física]: Universidad Complutense de Madrid; 2018.
6. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology*. 2020;25 Suppl 2(S2):61–71.
7. Moltó C, Gallastegui E, Fernández S, Guardado S, Pedraza, Fernández S, et al. Evaluación de la seguridad, eficacia/efectividad y eficiencia de la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en cáncer de pulmón, próstata e hígado. *Gencat.cat*. 2022 .
8. Maldonado B, Alejandra Y. Rol de la radioterapia en el manejo de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios iniciales (I y II). Quito: UCE; 2022.
9. Khalifa J, Lerouge D, Le Péchoux C, Pourel N, Darréon J, Mornex F, et al. Radiotherapy for primary lung cancer. *Cancer Radiother*. 2022; 26(1–2):231–43.
10. Xiao Y, Zhuang H. Effect of stereotactic radiotherapy on immune microenvironment of lung cancer. *Front Immunol*. 2022; 13:1025872.
11. Instituto Nacional de Estadística. [Internet] Ine.es. 2023.
12. Calculadora muestral GRANMO [Internet]. Imim.es.

13. Bogart J, Wang X, Masters G, Gao J, Komaki R, Gaspar LE, et al. High-dose once-daily thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: CALGB 30610 (alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol*. 2023;41(13):2394–402.
14. Yi Z, Zhang Y, Wang Y, Gao Y, Wang Y, Li X, et al. Association between radiotherapy and risk of death from cardiovascular diseases in lung and bronchus cancer. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:1068957.
15. Huang J, Liu T, Qian B, Chen Z, Wang Y. Research on segmentation technology in lung cancer radiotherapy based on deep learning. *Curr Med Imaging Rev*. 2023.
16. Frank AJ, Dagogo-Jack I, Dobre IA, Tait S, Schumacher L, Fintelmann FJ, et al. Management of lung cancer in the patient with interstitial lung disease. *Oncologist*. 2023.
17. Corral Bote A, Martiño Córdoba RT. SBRT en el cáncer de pulmón. Universidad de Valladolid; 2018.