

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON  
OLIGOMETÁSTASIS TRATADOS CON RADIOTERAPIA  
ABLATIVA ESTEREOTÁCTICA (SABR)**

**TREBALL DE FI DE GRAU**

Irene Botías Gil

Anna Codina Prat

Irene Tomàs Aguilar

Dirigido por la Dra. Meritxell Arenas Prats

**Grau de Medicina**



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**Reus 2022-2023**

## ÍNDICE

### RESUMEN / RESUM / ABSTRACT

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
1.1. Epidemiología y prevención	11
1.1.1. Epidemiología de metástasis óseas	12
1.1.2. Epidemiología de metástasis pulmonares	12
1.2. Fisiopatología del cáncer	12
1.2.1. Proceso de formación de una célula tumoral	12
1.2.2. Fisiopatología metastásica	13
1.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico	14
1.3.1. Metástasis óseas	14
1.3.2. Metástasis pulmonares	15
1.4. Tratamiento	16
1.4.1. Radioterapia ablativa estereotáctica (SABR)	16
1.4.2. Tratamiento en metástasis óseas y pulmonares	17
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b>	<b>18</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>19</b>
4.1. Descripción del estudio y base de datos	19
4.1.1. Variable principal	20
4.1.2. Variables secundarias	20
4.2. Selección de los sujetos	21
4.2.1. Tamaño previsto de la muestra	21
4.2.2. Criterios de inclusión	21
4.2.3. Criterios de exclusión	21
4.3. Análisis estadístico	22
4.3.1. Estadística descriptiva	22
4.3.2. Estadística univariante	22
4.3.3. Análisis factorial de datos mixtos	22
4.3.4. Análisis gráfico	22
4.3.4.1. Estado de los pacientes según neoplasia primaria	22
4.3.4.2. Toxicidad a la SABR	23
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>23</b>
5.1. Pacientes elegidos y características clínicas	23
5.1.1. Presentación de la muestra del estudio	23
5.2. Supervivencia de pacientes según análisis univariante	27
5.2.1. Supervivencia de pacientes analizados	27
5.2.2. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón	30
5.2.3. Supervivencia de pacientes con cáncer de próstata	34
5.2.4. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama	37
5.2.5. Supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal	39
5.3. Supervivencia de pacientes según análisis factorial de datos mixtos	42
5.4. Análisis gráfico	43
5.4.1. Estado de los pacientes según neoplasia primaria	43
5.4.1.1. Metástasis óseas	43

5.4.1.2. Metástasis pulmonares	44
5.4.2. Toxicidad de la SABR	44
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>45</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>47</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>48</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>51</b>

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- OC:** oligometastatic cancer.
- SABR:** Stereotactic Ablative Radiotherapy (Radioterapia estereotáctica ablativa).
- SBRT:** Stereotactic Body Radiation Therapy.
- HCSRT:** holocranial stereotactic radiation therapy.
- CRT-3D:** radioterapia conformada tridimensional.
- PET:** tomografía por emisión de positrones.
- TC:** tomografía computarizada.
- RMN:** resonancia magnética nuclear.
- PAAF:** biopsia con aspiración de aguja fina.
- BAG:** biopsia por aguja gruesa.
- CCR:** cáncer colorrectal.
- SERM:** moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.
- IA:** inhibidores de la aromatasa.
- CI:** consentimiento informado.
- RGPD:** Reglamento General de Protección de Datos.
- DM:** diabetes mellitus.
- HTA:** hipertensión arterial.
- DLP:** dislipemia.
- GGO:** gammagrafía ósea.
- INE:** Instituto Nacional de Estadística.
- APVP:** años potenciales de vida perdidos.
- HT:** hormonoterapia.
- RT:** radioterapia.
- QT:** quimioterapia.
- IT:** inmunoterapia.
- IQ:** intervención quirúrgica.
- ITV:** volumen blanco interno.
- TS:** terapia sistémica.
- CBCT:** Cone Beam CT.
- FAMD:** análisis factorial de datos mixtos.

## **RESUMEN**

### **ESTUDIO RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON OLIGOMETÁSTASIS TRATADOS CON RADIOTERAPIA ABLATIVA ESTEREOTÁCTICA (SABR)**

#### **Finalidad y objetivos**

La radioterapia estereotáctica ablativa (SABR) representa una modalidad efectiva de tratamiento en el paciente con cáncer y oligometástasis. Su principal efecto es la destrucción del tejido metastásico, administrando altas dosis de irradiación con gran precisión únicamente sobre la lesión, minimizando así la radiación que reciben los tejidos sanos colindantes.

El presente trabajo de final de grado tiene como objetivo estudiar el efecto de la SABR en pacientes con oligometastasis provenientes de diferentes tumores mediante la utilización de pruebas de imagen. En la misma línea, pretende evaluar la toxicidad de la técnica, las variables que influyen en el pronóstico, así como la influencia del tipo de metástasis y el origen del tumor primario en la supervivencia del paciente.

#### **Materiales y métodos**

Se han incluido 112 pacientes con cáncer de pulmón, próstata, mama y colorrectal oligo metastásico, con menos de 5 metástasis, que habían sido tratados con radioterapia estereotáctica ablativa (SABR) en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus (HUSJR) desde el año 2019 hasta el 2022. Obtuvimos el consentimiento informado en todos ellos.

Utilizamos estadística descriptiva para definir la muestra y se realizó un análisis univariante con el fin de obtener los resultados. Para la visualización de la información relevante sobre los datos obtenidos utilizamos el análisis factorial de datos mixtos. Realizamos un análisis gráfico para mostrar el estado de los pacientes según la neoplasia primaria y la localización de las metástasis óseas y pulmonares. Y mediante análisis numérico y gráfico de los datos de la población de estudio evaluamos la toxicidad aguda y crónica de la radioterapia estereotáctica ablativa.

#### **Resultados**

Se han revisado 112 pacientes con cáncer de pulmón, próstata, mama y colorrectal oligometastásicos. Todos los pacientes tratados tenían metástasis óseas o pulmonares. Se ha observado una relación entre la respuesta observada en las pruebas de imagen radiológicas de control realizadas post tratamiento con SABR y el estado final del paciente. Los pacientes que obtuvieron una respuesta completa o estable en las pruebas de imagen presentaron un buen control de la enfermedad. En cambio, aquellos con respuesta parcial o progresión, tuvieron una peor evolución.

Se constató que existen diferencias en la supervivencia de los pacientes tratados con SABR en función de los antecedentes neoplásicos del paciente, el número de metástasis, el origen del tumor primario y la localización metastásica. Las metástasis óseas fueron las que se relacionaron con una menor tasa de enfermedad en progresión o muerte en comparación a las metástasis pulmonares. Los tumores pulmonares son los que presentan mayor riesgo de diseminación pulmonar, en cambio el cáncer de próstata y de mama producen más metástasis óseas.

Tal y como se objetivó en los pacientes estudiados, la mayoría de los pacientes analizados no presentaron toxicidad ni a los 3 ni a los 6 meses; algunos presentaban astenia grado leve. La SABR es un tratamiento oncológico radioterápico con poca toxicidad aguda, subaguda y crónica.

## **Conclusiones**

La SABR es un tratamiento efectivo y bien tolerado para tratar las metástasis. Existe una relación favorable entre la respuesta radiológica después del tratamiento con SABR y el estado final del paciente. Aquellos con respuesta completa tienen un mejor control de la enfermedad, mientras que los que tienen respuesta parcial o sin respuesta evolucionan peor. Asimismo, los pacientes con antecedentes de neoplasias previas y mayor número de metástasis se asociaron con una mala respuesta y un peor pronóstico. El seguimiento posterior al tratamiento con SABR mediante pruebas de imagen es un predictor importante en relación con la evolución del paciente.

Las metástasis de localización pulmonar presentan una peor supervivencia que las óseas. Por lo que respecta al origen del tumor primario, el cáncer de mama y próstata se relacionan con una mejor supervivencia en comparación con el cáncer de pulmón. Estos resultados se corroboran con la evidencia científica existente y sientan las bases para futuras investigaciones que busquen biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta a los tratamientos radioterápicos.

## **RESUM**

### **ESTUDI RETROSPECTIU DE PACIENTES AMB OLIGOMETÀSTASIS TRACTATS AMB RADIOTERÀPIA ABLATIVA ESTEREOTÀCTICA (SABR)**

#### **Finalitat i objectius**

La radioteràpia estereotàctica ablativa (SABR) representa una modalitat efectiva de tractament en el pacient amb càncer i oligometastasis. El seu principal efecte és la destrucció del teixit metastàtic, administrant altes dosis d'irradiació amb gran precisió únicament sobre la lesió, minimitzant així la radiació que reben els teixits sans confrontants.

El present treball de final de grau té com a objectiu estudiar l'efecte de la SABR en pacients amb oligometastasis provinents de diferents tumors mitjançant la utilització de proves d'imatge. En la mateixa línia, pretén avaluar la toxicitat de la tècnica, les variables que influeixen en el pronòstic, així com la influència del tipus de metastasi i l'origen del tumor primari en la supervivència del pacient.

#### **Materials i mètodes**

S'han inclòs 112 pacients amb càncer de pulmó, pròstata, mama i colorectal oligometastàtic, amb menys de 5 metastasi, que havien estat tractats amb radioteràpia estereotàctica ablativa (SABR) a l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus (HUSJR) des de l'any 2019 fins al 2022. Vam obtenir el consentiment informat en tots ells.

Utilitzem estadística descriptiva per a definir la mostra i es va realitzar una anàlisi univariant amb la finalitat d'obtenir els resultats. Per a la visualització de la informació rellevant sobre les dades obtingudes utilitzem l'anàlisi factorial de dades mixtes. Realitzem una anàlisi gràfica per a mostrar l'estat dels pacients segons la neoplàsia primària i la localització de les metastasis òssies i pulmonars. I mitjançant anàlisi numèrica i gràfic de les dades de la població d'estudi avaluem la toxicitat aguda i crònica de la radioteràpia estereotàctica ablativa.

#### **Resultats**

S'han revisat 112 pacients amb càncer de pulmó, pròstata, mama i colorectal oligometastàtic. Tots els pacients tractats tenien metastasis òssies o pulmonars. S'ha observat una relació entre la resposta observada en les proves d'imatge radiològiques de control realitzades post tractament amb SABR i l'estat final del pacient. Els pacients que van obtenir una resposta completa o estable en les proves d'imatge van presentar un bon control de la malaltia. En canvi aquells amb resposta parcial o progressió, van tenir una pitjor evolució.

Es va constatar que existeixen diferències en la supervivència dels pacients tractats amb SABR en funció dels antecedents neoplàsics del pacient, el número de metastasi, l'origen del tumor primari i la localització metastàsica. Les metastasis òssies van ser les que es van relacionar amb una menor taxa de malaltia en progressió o mort en comparació a les metastasis pulmonars. Els tumors pulmonars són els que presenten major risc de disseminació pulmonar, en canvi el càncer de pròstata i de mama produeixen més metastasis òssies.

Tal com es va objectivar en els pacients estudiats, la SABR és un tractament oncològic radioteràpic amb poca toxicitat aguda, subaguda i crònica. La majoria dels pacients analitzats no van presentar toxicitat ni als 3 ni als 6 mesos; alguns presentaven astènia grau lleu.

#### **Conclusions**

La SABR és un tractament efectiu i ben tolerat per a tractar les metastasis. Existeix una relació favorable entre la resposta radiològica després del tractament amb SABR i l'estat final del pacient. Aquells amb resposta completa tenen un millor control de la malaltia, mentre que els que tenen resposta parcial o sense resposta evolucionen pitjor. Així mateix els pacients amb antecedents de neoplàsies prèvies i major número de metastasi

es van associar amb una mala resposta i un pitjor pronòstic. El seguiment posterior al tractament amb SABR mitjançant proves d'imatge és un predictor important en relació a l'evolució del pacient.

Les metàstasis de localització pulmonar presenten una pitjor supervivència que les òssies. Pel que respecta a l'origen del tumor primari, el càncer de mama i pròstata es relacionen amb una millor supervivència en comparació amb el càncer de pulmó. Aquests resultats es corroboren amb l'evidència científica existent i estableixen les bases per a futures recerques que busquin biomarcadors pronòstics i predictius de resposta als tractaments radioteràpics.

## **ABSTRACT**

### **RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS WITH OLIGOMETASTASES TREATED WITH STEREOTACTIC ABLATIVE RADIOTHERAPY (SABR)**

#### **Purpose and objectives**

Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) represents an effective treatment modality for patients with cancer and oligometastatic metastases. Its main effect is the destruction of metastatic tissue, administering high doses of irradiation with great precision only on the lesion, thus minimizing the radiation received by the surrounding healthy tissues.

The aim of this final degree work is to study the effect of SABR in patients with oligometastases from different tumors using imaging tests. In the same line, it aims to evaluate the toxicity of the technique, the variables that influence prognosis, as well as the influence of the type of metastasis and the origin of the primary tumor on patient survival.

#### **Materials and methods.**

We included 112 patients with oligo metastatic lung, prostate, breast and colorectal cancer, with less than 5 metastases, who had been treated with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) at the Hospital Universitari Sant Joan de Reus (HUSJR) from 2019 to 2022. We obtained informed consent in all of them.

We used descriptive statistics to define the sample and a univariate analysis was performed in order to obtain the results. For the visualization of relevant information about the data obtained we used factor analysis of mixed data. We performed a graphical analysis to show the status of the patients according to the primary neoplasm and the location of bone and lung metastases. And by numerical and graphical analysis of the data of the study population we evaluated the acute and chronic toxicity of ablative stereotactic radiotherapy.

#### **Results**

We reviewed 112 patients with oligometastatic lung, prostate, breast and colorectal cancer. All treated patients had bone or lung metastases. A relationship has been observed between the response observed in control radiological imaging tests performed post treatment with SABR and the final status of the patient. Patients who obtained a complete or stable response in the imaging tests presented good disease control. On the other hand, those with partial response or progression had a worse evolution.

It was found that there are differences in the survival of patients treated with SABR depending on the patient's neoplastic history, the number of metastases, the origin of the primary tumor and the metastatic location. Bone metastases were associated with a lower rate of disease progression or death compared to lung metastases. Lung tumors are those with the highest risk of pulmonary dissemination, while prostate and breast cancer produce more bone metastases.

As was observed in the patients studied, SABR is a radiotherapeutic oncological treatment with little acute, subacute and subacute toxicity.

#### **Conclusions**

SABR is an effective and well-tolerated treatment for treating metastases. There is a favorable relationship between radiological response after SABR treatment and the patient's final status. Those with a complete response have better disease control, while those with a partial response or no response fare worse. Likewise, patients with a history of previous neoplasms and a greater number of metastases were associated with a poor response and worse prognosis. Follow-up after SABR treatment with imaging tests is an important predictor of patient outcome.

Pulmonary metastases show worse survival than bone metastases. With regard to the origin of the primary tumor, breast and prostate cancer are associated with better survival compared to lung cancer. These results are corroborated by existing scientific evidence and lay the groundwork for future research in search of prognostic and predictive biomarkers of response to radiotherapeutic treatments.

## 1. INTRODUCCIÓN

La neoplasia, derivado del griego “neo” nuevo y “plasia” formación celular, es el término empleado para designar las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control e invaden los tejidos cercanos. Para designar el origen del que proviene se utilizan tecnicismos:<sup>(1)</sup>

- Carcinoma: se origina en la piel o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos.
- Sarcoma: se origina en el hueso, cartílago, grasa, músculo, vasos sanguíneos u otros tejidos conjuntivos o de sostén.
- Leucemia: producción de células sanguíneas anormales.
- Linfoma y mieloma múltiple: afectan a las células del sistema inmunitario.

Las células que conforman la neoplasia se encuentran en diferentes estados fenotípicos; ya sea localizadas en la lesión primaria o diseminadas a distancia. Cuando esto último ocurre se denomina metástasis; palabra que también proviene del griego “meta” más allá, en otro lugar y “stasis” acción de estar. Las células cancerosas invaden el tejido que las rodea y diseminan a distancia, a través del sistema sanguíneo o linfático.<sup>(2)</sup>

Se considera una enfermedad compleja que surge de un tumor en crecimiento o una lesión premaligna<sup>1</sup> y supone una de las principales causas de letalidad. Para que dicho proceso se lleve a cabo, se deben producir una variedad de mecanismos celulares, como son invadir el estroma, escapar de la vigilancia del sistema inmunitario, modular el microambiente tisular y resistir a la intervención terapéutica.<sup>(2)</sup>

En el presente estudio, aparece el concepto de oligometastasis el cual hace referencia a una etapa intermedia del cáncer en la que el tumor primario se ha diseminado de forma limitada a un número reducido de sitios metastásicos, generalmente de uno a cinco o lesión recurrente que puede ser tratado con terapias locales logrando curación o larga supervivencia; pese a ello, la lesión primaria no está controlada.<sup>(3)</sup>

La oligorreurrencia, hace referencia a aquel paciente que tiene de 1-5 metástasis o lesiones recurrentes metacrónicas que pueden ser tratadas con terapias locales, pero, a diferencia del concepto anterior, la lesión primaria se encuentra controlada. Cabe destacar que en las oligometástasis sincrónicas (tienen una lesión primaria activa pero controlable), el control del tumor primario se convierte en el factor pronóstico más importante.<sup>(3)</sup>

Estos conceptos han ido ganando interés clínico en los últimos años dado que se ha visto que los pacientes pueden beneficiarse de tratamientos más dirigidos a metástasis específicas como son la cirugía, la radioterapia o la ablación local con tal de controlar la evolución de la enfermedad y prolongar la supervivencia. Siendo esta última la técnica principal empleada como tratamiento en este estudio.

La SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy), en español radioterapia ablativa estereotáctica, es una técnica avanzada de radioterapia que administra altas dosis de radiación de manera precisa y focalizada en tumores localizados, minimizando la dosis que reciben los tejidos adyacentes sanos que causa menos toxicidad y menos efectos colaterales.<sup>(1,2)</sup> Se utilizan los términos SBRT (Stereotactic Body Radiotherapy) o HCSRT (holocranial stereotactic radiation therapy), en función de si la técnica se realiza sobre localización extracraneal o craneal respectivamente

Entre las diferentes técnicas de inteligencia artificial que están empezando a emerger en el campo de la medicina de precisión destaca la radiómica. Esta técnica no invasiva, posibilita observar y analizar los procesos fisiopatológicos que preceden a la enfermedad, extrayendo así las características fenotípicas, la forma, textura, intensidad, genotipo y expresión de las proteínas del tejido tumoral propias de cada individuo, mediante el TC de planificación. Esta información es de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas personalizadas, permitiendo a los médicos seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente en función de las características específicas de su tumor.<sup>(3)</sup>

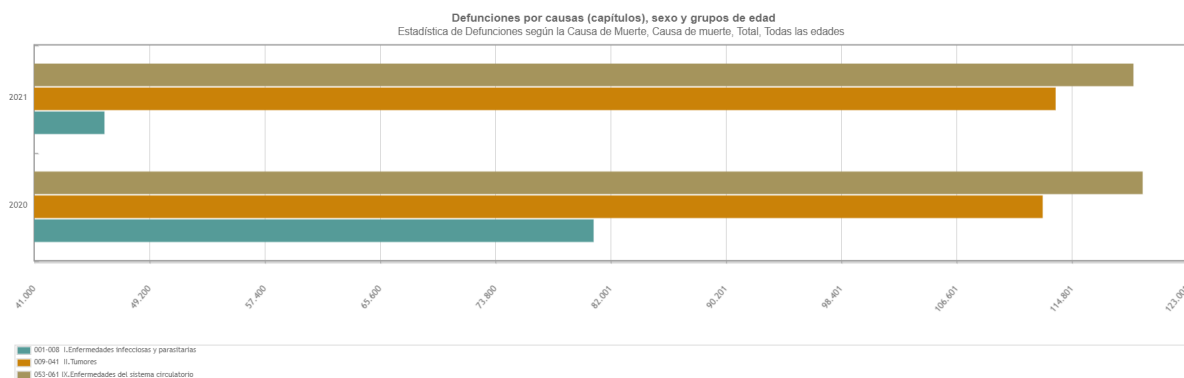
---

<sup>1</sup> La evidencia emergente sugiere que las lesiones premalignas son capaces de dar lugar a metástasis distantes y latentes, por lo que no solo se asocian a tumores primarios en estadio tardío.

## 1.1. Epidemiología y prevención

El cáncer es una de las principales patologías que afectan a la población a nivel mundial. Según la OMS en 2008, se diagnosticaron 12,7 millones de nuevos casos y 7,6 millones de personas murieron por cáncer, lo que representa un 13% de todas las defunciones a nivel mundial. <sup>(4)</sup>

Según la Figura 1 de INE (Instituto Nacional de Estadística) <sup>(5)</sup>, en España tanto en 2021 como en 2020, fue la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares, con un total de 113.662 defunciones en 2021 y 112.741 en 2020. Así mismo corresponde a la primera causa de años potenciales de vida perdidos (APVP).



**Figura 1:** Defunciones por causas, sexos y grupos de edad en España. Estadística de defunciones según las causas de muerte totales en todas las edades. Extraído del INE (Instituto Nacional de Estadística). <sup>(5)</sup>

Alrededor de  $\frac{2}{3}$  de la población a nivel mundial serán diagnosticados de neoplasia epitelial, predominantemente en pacientes de mayor edad. Mientras que  $\frac{1}{3}$  restante corresponde al no epitelial de aparición más frecuente en la población joven. <sup>(6)</sup> La incidencia es de 162.000 casos por año. Unos 52.000 corresponden a localizaciones primarias con una gran predisposición a metastatizar en hueso. Por orden de frecuencia en números absolutos de casos por año se encuentran: pulmón, mama, próstata, riñón y tiroides. De entre estos últimos, alrededor del 75% presentarán alguna metástasis ósea durante su evolución.

En relación con la mortalidad, el cáncer es una de las principales causas de muerte en España. En el año 2020, se estima que alrededor de 115.000 personas fallecieron debido a esto. Los tipos de cáncer con mayor mortalidad fueron el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal (CCR) y el cáncer de páncreas.

La magnitud global del problema y su grave repercusión en los pacientes obliga a un proceso constante de revisión en los métodos de detección y tratamiento de la llamada enfermedad metastásica ósea. Establecer medidas de prevención y detección temprana, son estrategias claves para evitar que aparezca el cáncer o limitar su progresión en el caso de que ya haya sido diagnosticado.

Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en 2022 en España, en función del sexo será en varones los de próstata (30.884), colon y recto (26.862), pulmón (22.316) y vejiga urinaria (17.992). Mientras que en las mujeres, serán los de mama (34.750) y los de colon y recto (16.508). <sup>(7)</sup>

Conociendo estos datos, cobra importancia el establecer medidas de prevención y detección temprana, como estrategias claves para evitar que aparezca el cáncer o limitar su progresión en el caso de que ya haya sido diagnosticado. Existen y es de suma importancia la promoción de los programas de cribado para el cáncer de mama, el cáncer colorrectal y el cáncer de cuello uterino, que incluyen pruebas como la mamografía, la prueba de sangre oculta en heces, la colonoscopia y la citología cervical respectivamente. Además, se debe fomentar la adopción de estilos de vida saludables y la concienciación sobre los factores de riesgo. <sup>(8)</sup> Evitar el consumo de tabaco, disminuir el peso en caso de obesidad, limitar el consumo de alcohol, evitar la exposición a factores ambientales y ocupacionales y protegerse del sol.

### **1.1.1. Epidemiología de metástasis óseas**

Las metástasis óseas representan la tercera localización más frecuente, por detrás de las pulmonares y hepáticas<sup>(9)</sup>. La incidencia de metástasis óseas ronda entre el 30 y el 85%. Es difícil estimarla de manera exacta, ya que varía dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados, siendo mayor si se detectan mediante autopsias, que si se hace de manera clínica o radiológica.<sup>(10)</sup>

Es interesante destacar que en el hueso son más comunes las metástasis que las neoplasias primarias. Los tumores primarios que más frecuentemente las producen son mama, pulmón, próstata, cervicouterino y riñón. Hasta el 65-80% de los pacientes con cáncer de mama y próstata van a desarrollar metástasis óseas, hecho que supone un empeoramiento del pronóstico de su enfermedad.<sup>(12)</sup> En menor proporción otros como son el colon, tiroides, hígado y piel.<sup>(16)</sup> Los otros tipos de neoplasias también contribuyen a este proceso, pero en menor medida, como en el caso de cáncer de pulmón, que representa entre un 20-40%.

Estos datos pueden variar dependiendo de factores como edad y sexo. Son más frecuentes en pacientes mayores de 40 años. En mujeres el cáncer de mama será el que predominantemente disemina a hueso; en cambio, en los hombres será el de próstata.

Las metástasis óseas se pueden encontrar en cualquier hueso, pero están ubicadas mayormente en el esqueleto axial (columna vertebral, costillas, pelvis, fémur proximal y húmero), de manera menos frecuente se afectará la rodilla y el codo. Esto afecta a la calidad de vida de los pacientes e incrementa el riesgo de eventos esqueléticos graves, los costes económicos, la mortalidad y la morbilidad.<sup>(9,10)</sup>

### **1.1.2. Epidemiología de metástasis pulmonares**

El pulmón es la localización más frecuente de metástasis, sobre todo por parte de las neoplasias de etiología urogenital e intestinal.<sup>(11)</sup> Pese a que la clasificación etiológica del cáncer primario que disemina a nivel pulmonar se puede diferenciar según el grupo de edad. En niños, generalmente el origen del tumor primario es renal, aunque también puede haber rhabdomyosarcomas, osteosarcomas, tumores de Wilms, sarcomas de Ewing o neuroblastomas. En adolescentes, predominan los sarcomas y en adultos es más frecuente el origen testicular, pulmonar, colorectal, renal, pancreático y mama.

La incidencia de las metástasis pulmonares que ocurren de manera sincrónica, es decir, aparición al mismo tiempo que la neoplasia primaria, es de un total de 18 por 100.000 casos. Se debe objetivar que dicha cifra varía según el sexo, siendo mayor en los hombres (20 de cada 100.000) respecto a las mujeres (16 de cada 100.000); y la edad, en < 40 años (1 de 100.000), en > 40 años (40 de 100.000) alcanzando hasta los (116 por 100.000) en pacientes entre 80-84 años.<sup>(17)</sup>

La mayoría no presentan sintomatología clínica, sólo el 15-20% desarrollan tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea o neumotórax.<sup>(13)</sup> Sin embargo, el estudio [Hirakata et al.]<sup>(15)</sup> ha demostrado que hasta la mitad de las autopsias en pacientes muertos por neoplasias, padecían metástasis pulmonares.

## **1.2. Fisiopatología del cáncer**

El estudio del cáncer a nivel celular, molecular, metabólico y genético ha permitido comprender mejor su mecanismo. La aplicación de estos conocimientos básicos de fisiopatología celular se ha traducido en mejoras de las estrategias preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas para los pacientes en riesgo o afectados de cáncer.<sup>(16)</sup>

### **1.2.1. Proceso de formación de una célula tumoral**

La carcinogénesis es el proceso por el cual una célula normal se transforma en célula maligna. Es posible identificar ciertas características comunes de las células tumorales, entre ellas se encuentran: la independencia de señales de proliferación, la insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento, la invasividad, la metástasis, el potencial ilimitado de replicación, la angiogénesis sostenida, la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la destrucción inmune.<sup>(16)</sup>

Gracias al desarrollo de técnicas de estudio genético, se estableció que dicha transformación se origina a partir de una mutación (una alteración del material genético).<sup>(17)</sup> Estas mutaciones confieren a la célula la capacidad de dividirse a una velocidad superior a la del resto y generar una descendencia de células hijas que acumulan subsecuentes y diversas mutaciones. Estos clones tendrán una mayor capacidad de supervivencia y crecimiento, así como ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que les van a permitir generar un clon neoplásico persistente.<sup>(18)</sup> En condiciones normales el sistema inmune es capaz de eliminar estas células malignas, mediante un proceso conocido como inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, los nuevos clones pueden adquirir capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y seguir creciendo descontroladamente.<sup>(16)</sup>

Con el descubrimiento del genoma humano, se puso de manifiesto el rol de las alteraciones genéticas en la carcinogénesis. Se describieron diferentes genes relacionados con el desarrollo de tumores. Los protooncogenes, son genes homólogos a genes retrovirales que cuando se encuentran mutados, pasan a llamarse oncogenes. Esta mutación es de tipo dominante; es decir, que solo será necesario que uno de los dos alelos presente la mutación para que la proteína que codifica gane funcionalidad.<sup>(19)</sup>

Existen otros genes involucrados en el proceso de formación tumoral que son los genes supresores de tumores, estos son los responsables de controlar la proliferación, reparación y apoptosis.<sup>(19)</sup> Las mutaciones en los genes supresores de tumores son de tipo autosómico recesivo, es decir, será necesario que ambos progenitores presenten la mutación para que pueda manifestarse en el hijo. Una mutación en un gen supresor de tumor implica una pérdida de su función y de las proteínas que codifican, y por ende un fallo en los mecanismos de control y reparación internos de la célula, permitiendo la proliferación y crecimiento sin control, además de la acumulación de nuevas mutaciones.

En una célula normal se producen diariamente aproximadamente 20.000 eventos que dañan el ADN y 10.000 errores de replicación.<sup>(20)</sup> Pero gracias a diferentes mecanismos complejos de reparación, la célula es capaz de reparar estos daños del material genético. Entre los principales mecanismos se incluyen la reparación de mal apareamiento (o *missmatch*), reparación por escisión de base o nucleótido, unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga. Existen unos genes reparadores del ADN, como son por ejemplo el BRCA1 y 2 (relacionados con el cáncer de mama y ovario), y MSH2, MLH1 y MSH6 (relacionados con cáncer CCR hereditario no poliposo) que juegan un papel importante en estos procesos. Cuando ocurren mutaciones en estos genes, la disfunción de las proteínas codificadas hace que las células sean más sensibles a agentes que dañan el ADN y consecuentemente a la adquisición y acumulación de nuevas mutaciones que favorecen la carcinogénesis. Algunos individuos son portadores de mutaciones genéticas heterocigotas, lo que se asocia a una mayor susceptibilidad de desarrollar distintos tipos de cáncer.<sup>(21)</sup>

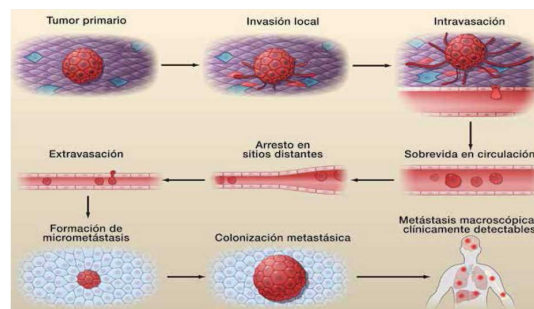
Las mutaciones de los genes responsables de la carcinogénesis pueden ser adquiridas o heredadas. Aunque la prevalencia de éstas últimas sea baja, a nivel clínico, este conocimiento ha representado un gran avance para la introducción de medidas preventivas para quien la padece y su familia; como, por ejemplo, en el caso de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 presentes en cáncer de mama. En cambio, las mutaciones adquiridas, pueden producirse por exposición a sustancias del ambiente, carcinógenos, agentes biológicos o virus oncogénicos.

### **1.2.2. Fisiopatología metastásica**

Tal y como se ha explicado anteriormente, la metástasis es el proceso de propagación de un foco cancerígeno proveniente del tumor primario a un órgano distinto de aquel que se inició. Se desarrollan a partir de émbolos de células malignas que acceden a través de los vasos linfáticos y sanguíneos a otros tejidos a distancia. Allí se

concluye el proceso con la formación de pequeños nódulos de células cancerosas (micrometástasis) que crecen hasta desarrollar tumores macroscópicos clínicamente detectables, formando así la metástasis. <sup>(22)</sup>

**Figura 2:** Cascada de invasión metastásica. Se expone el proceso como a partir del tumor primario hay una sucesión de eventos que llevan a la formación de la metástasis clínicamente detectable. Extraído de Sánchez C. *Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer*. Rev. Med. Clínica Las Condes. 2013 Jul. 24(4):553-562. <sup>(16)</sup>



Otras vías menos frecuentes son la extensión directa desde el tumor primario como ocurre en el carcinoma nasofaríngeo hacia la base del cráneo o desde una localización secundaria como se da en extensión vertebral desde adenopatías retroperitoneales. <sup>(23)</sup>

Cada tipo de cáncer tenderá a metastatizar más sobre unos tejidos que otros. Por ejemplo, el cáncer de próstata y de mama tienen una especial atracción por el tejido óseo. Esto se debe a mecanismos anatómicos y bioquímicos que proporcionan un microambiente propicio para la colonización de células tumorales. Se ha visto que los órganos como el pulmón, el hígado y la médula ósea, por sus peculiaridades en su anatomía vascular y hemodinámica, facilitan la invasión de las células tumorales hacia la circulación sanguínea. Además, a nivel bioquímico, el tumor secreta factores quimiotácticos que proporcionan una apetencia selectiva de las células tumorales por determinados órganos. <sup>(23)</sup> Se han estudiado interacciones entre las células tumorales, fibroblastos, células endoteliales, inmunitarias y el factor inducible de hipoxia. <sup>(24)</sup>

### 1.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La clínica de las metástasis es muy extensa y variable en función de su localización y del tumor primario del que procedan. En el presente estudio retrospectivo se tratan mediante radioterapia con intención radical las metástasis óseas y pulmonares, por lo que nos centraremos en la clínica y el diagnóstico de estas.

#### 1.3.1. Metástasis óseas

El hueso es uno de los órganos más frecuentemente afectados por el cáncer metastásico. Sus metástasis son las que causan mayor morbilidad en comparación a cualquier otra localización. <sup>(25)</sup>

Existen diferentes tipos de metástasis óseas de acuerdo con su aspecto radiográfico: las lesiones líticas<sup>2</sup> representan el 75% y sus orígenes más frecuentes son riñón, pulmón, mama, tiroides y tracto gastrointestinal. Las blásticas<sup>3</sup>, se detectan en un 15% de los pacientes, y provienen principalmente de tumores de vejiga, tumores neurogénicos, osteosarcoma, glándula prostática, seminoma, mama, cervix y ovarios. Por último, las lesiones mixtas representan el 10% y los sitios de origen más comunes son la mama y el pulmón.

Respecto a la clínica del paciente, lo más frecuente es que pase por tres estadios evolutivos. Empieza con sintomatología dolorosa en la que en la radiografía convencional no se demuestra lesión ósea; a continuación, aparece el riesgo de fractura, momento en el que adquiere más importancia el tratamiento ortopédico profiláctico y finalmente se da la fractura patológica.

El síntoma más frecuente de las metástasis es el dolor; suele ser el inicial y puede ser revelador, ya que a menudo empieza antes de que las lesiones se evidencien en la radiología. Es de carácter insidioso, progresivo, constante, no cede con el reposo, se exacerba con el descanso nocturno y responde mal a la analgesia. A pesar de ser el más frecuente, entre un 30 y un 40% de las metástasis óseas no serán dolorosas. Cuando la metástasis afecta a pequeños huesos de manos y pies, además del dolor pueden aparecer signos de inflamación local, que

<sup>2</sup> Se definen lesiones líticas como aquellas que son destructoras de hueso.

<sup>3</sup> Se definen lesiones blásticas como aquellas que son productoras de hueso.

debido a su amplio diagnóstico diferencial retrasan y dificultan el mismo. En los casos de afectación vertebral, el dolor puede ser local e irradiado, con o sin signos de déficit neurológico.

Otra forma de presentación clínica, son las fracturas patológicas que suelen darse en el fémur y en el húmero. Los tumores blásticos, tienen menor incidencia de dolor y fractura patológica que los osteolíticos. <sup>(23)</sup> Otras manifestaciones clínicas son la hipercalcemia y la compresión medular en caso de afectación del esqueleto axial.

El diagnóstico de una metástasis puede realizarse en tres contextos: en la evolución de un carcinoma primario diagnosticado y tratado previamente, en el momento en el que se diagnostica el carcinoma primario, al realizar el estudio de extensión o bien pueden ser que las metástasis sean la presentación de un carcinoma desconocido hasta ese momento. Esta última situación plantea un interrogante a veces difícil de solventar; características y localización del tumor primario, origen del proceso. <sup>(23)</sup>

La radiología simple es el primer estudio y el más usado en la detección y evaluación de las metástasis óseas junto con la gammagrafía. Se han descrito tres tipos de lesiones radiológicas según la forma y características de la destrucción ósea. El patrón geográfico se define como una osteólisis grande, solitaria. Puede confundirse con una lesión benigna, ya que hay una buena definición de márgenes. El patrón moteado, se ven múltiples pequeñas áreas líticas afectando a hueso esponjoso y cortical, con bordes poco definidos y el patrón permeativo, dónde aparecen múltiples pequeñas áreas osteolíticas de hasta 1 mm de tamaño que se unen para dar un aspecto de destrucción corticomedular franca, límites indefinibles y apariencia de gran agresividad.

Lesiones destructivas nítidas, responsables de una fractura patológica en un paciente de edad avanzada con osteoporosis, pueden no verse con claridad; pero hay que sospechar si se ha producido como consecuencia de un traumatismo de baja energía o sin traumatismo claro.

**Figura 3:** Patrones radiológicos de destrucción ósea en metástasis. Se muestra en la imagen (A) un patrón geográfico, en la (B) un patrón moteado y en la (C) un patrón permeativo. Extraída de Garbayo A.J., Villafranca E., Blas A. de, Tejero A., Eslava E., Manterola A. et al. *Enfermedad metastásica ósea: Diagnóstico y tratamiento*. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2004;27(3):137-153.



### 1.3.2. Metástasis pulmonares

El pulmón, junto al hueso, por sus características anatómicas es uno de los órganos más afectados por la invasión de células metastásicas; ya que dispone de capilares pequeños y una rica oxigenación. Pese a ello hay otros órganos que comparten la misma estructura, pero no se ven tan perjudicados, esto es debido a la contribución de factores bioquímicos como son las quimiocinas. Concretamente el pulmón se ha visto que produce CXCL12 y su receptor CXCR4 está altamente expresado en el cáncer de mama el cuál es muy propenso a hacer metástasis pulmonares. <sup>(26)</sup>

Es importante destacar que el cáncer de pulmón se manifiesta generalmente en fases avanzadas. La clínica puede ser consecuencia directa del propio tumor, de su extensión intratorácica, de su diseminación metastásica o debido a las manifestaciones sistémicas derivadas de los síndromes paraneoplásicos. <sup>(27)</sup> En caso de que la forma de presentación sea por metástasis, los síntomas son muy variados y vendrán determinados por la localización pulmonar. Generalmente, siguen la distribución del flujo sanguíneo: localización bilateral, periférica, subpleural y de predominio basal. <sup>(28)</sup>

Los síntomas van a depender del número y localización de las lesiones; pueden ir desde tos seca, disnea, hemoptisis y dolor torácico. La tos y la hemoptisis suelen manifestarse en lesiones endobronquiales. El dolor torácico, puede darse por invasión directa de la pleura, pared costal o estructuras nerviosas adyacentes. La disnea puede aparecer en caso de derrame pleural, diseminación linfática, lesiones múltiples o de gran tamaño.

En caso de que la disnea fuera súbita, habría que pensar en derrame pleural masivo, neumotórax o hemorragia en una lesión ocupante de espacio. <sup>(28)</sup>

Aunque en muchas ocasiones el diagnóstico de cáncer de pulmón es un hallazgo casual, ante su sospecha hay que realizar un estudio multidisciplinar con el fin de establecer un diagnóstico de certeza. <sup>(29)</sup> El diagnóstico de las metástasis pulmonares, puede hacerse simultáneamente al tumor primario (sincrónicas) o durante el seguimiento, pasados 6 meses del diagnóstico primario (metacrónicas).

Se incluyen diferentes pruebas de imagen como son la radiografía de tórax, el TC toraco-abdominal, la resonancia, el PET, el PET-TC y en caso de que se objetive una lesión tumoral, es necesaria la confirmación histológica con punción, que, en función de la localización tumoral, se llevará a cabo mediante fibrobroncoscopia o punción pulmonar transparietal. <sup>(29)</sup>

Pese a que la sensibilidad y especificidad de la radiografía de tórax son bajas, es la prueba inicial a realizar frente a la sospecha de metástasis pulmonares. El TC helicoidal multicorte, tiene una sensibilidad y especificidad del 77-84% y 66% respectivamente y es la técnica de elección para la detección y estudio de número, tamaño y localización de las metástasis pulmonares. Para nódulos mayores a 10 mm la sensibilidad es del 100%, para nódulos de 6-10 mm es del 68% y para nódulos menores a 6 mm es del 61,5%. Por lo que respecta a la resonancia magnética, es menos sensible que la TC; ya que los artefactos producidos por los movimientos de respiración dificultan su interpretación.

Por otro lado, el PET se ha convertido en una importante herramienta en la evaluación del cáncer pulmonar debido a su elevada sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares y a distancia. Asimismo, la introducción de la técnica híbrida PET-TC ha permitido combinar los beneficios de cada una de las dos modalidades minimizando sus limitaciones, pudiendo adquirir en una sola sesión las imágenes anatómicas (TC) y metabólicas (PET). Además de las ventajas técnicas que conlleva, proporciona una sensibilidad y especificidad mayores que cada uno de sus componentes por separado. Por último, la broncoscopia puede detectar lesiones endobronquiales no visibles con otras técnicas hasta en un 2-3%. <sup>(28)</sup>

En cuanto al diagnóstico histológico, se realizará en aquellos casos en los que la historia clínica, las pruebas de imagen y la exploración física son dudosos sobre el origen de dichos nódulos pulmonares. En estos casos se realiza una biopsia mediante diferentes técnicas. Las más utilizadas para la toma de muestras son la cirugía toracoscopia asistida por vídeo, la toracotomía abierta y la biopsia transtorácica, que puede realizarse mediante la PAAF y la BAG. La elección de estas técnicas depende de la ubicación y el tamaño de la lesión más accesible. La PAAF consiste en una punción con una aguja espinal de hasta 20G y anestesia local. Se utiliza para lesiones susceptibles de abordaje percutáneo y tiene como principales complicaciones el neumotórax y la hemorragia en el trayecto de la aguja o en la lesión. En cambio, en la BAG se introduce una aguja coaxial con control por TC y anestesia local. Se emplea en lesiones mayores de 2-3 cm y con amplio contacto pleural. <sup>(28)</sup>

Aunque la localización periférica de la lesión o presencia de múltiples lesiones, vayan a favor del diagnóstico de metástasis pulmonares, es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades como son un segundo cáncer primario pulmonar, granulomas o infecciones fúngicas.

## **1.4. Tratamiento**

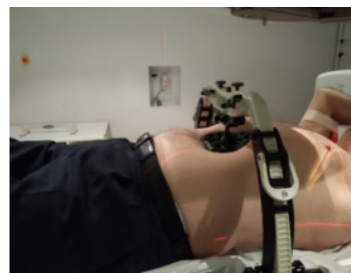
### **1.4.1. Radioterapia ablativa estereotáctica (SABR)**

La radioterapia ablativa estereotáctica, es una técnica no invasiva mediante la cual se administran altas dosis de irradiación por cada fracción con alta precisión, a este proceso se le denomina hipofraccionamiento. A menudo de una a cinco sesiones de tratamientos, son suficientes, en comparación con la radioterapia convencional que se administra en varias fracciones durante varias semanas. En el término de estereotáctica, la dosis por fracción debe ser superior a 4 Gy, favoreciendo así una alta dosis limitada en el volumen objetivo, con una bajada drástica en los márgenes.

Con la finalidad de poder minimizar la radiación que reciben los tejidos y órganos sanos colindantes, la técnica SBRT utiliza un sistema de planificación 3D antes de cada fracción de tratamiento. Este está compuesto por imágenes de alta resolución, como son el TC, la RMN o el TC-3D que buscan identificar con precisión la localización del tumor y proporcionar una guía detallada para la administración de la radiación. Estas imágenes son obtenidas en un número diverso de fases respiratorias. Para adquirirlas se utiliza una señal de referencia externa que registra los movimientos de ascenso y descenso del abdomen del paciente, se coloca una caja con reflectores infrarrojos sobre el abdomen superior, y los movimientos de este dispositivo son capturados por una cámara infrarroja. Posteriormente, las proyecciones axiales de las imágenes tomográficas se seleccionan haciendo una reconstrucción en imágenes de TC-3D en varias fases del ciclo respiratorio. Se utilizan por lo general 10 fases espaciadas por igual para describir el movimiento temporal de la caja torácica.

Estas 10 fases se analizan en conjunto por diversos sistemas, y se traza una imagen integrada del volumen blanco interno (ITV), la cual se utilizará para la planificación, tomando en cuenta el movimiento de los órganos y de la deformación del blanco.<sup>(30,34,35)</sup>

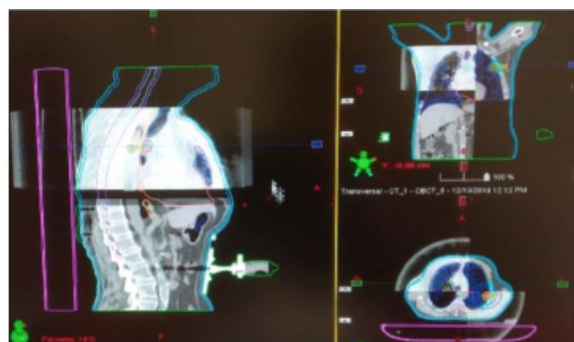
**Figura 4:** Ejemplo de Tomografía Computacional (TC) con el que se realiza la comprobación de posicionamiento denominada "Cone Beam CT" (CBCT). Extraído del Hospital Universitari Sant Joan de Reus (HUSJR) del servicio de oncología radioterápica.



Una vez obtenida la imagen de planificación se procederá a la realización de la sesión con SBRT. En ésta, múltiples haces de radiación incidentes, modulados con un sistema multiláminas, se dirigen al tumor desde diferentes ángulos, dirigiendo y administrando así una dosis alta de radiación al tejido tumoral mientras se minimiza la exposición de los tejidos sanos circundantes.<sup>(31,32,33)</sup>

El efecto biológico de la SABR se basa en una muerte celular directa en el volumen objetivo; este efecto es mayor en caso de células hipóxicas<sup>4</sup> y actúa a nivel estromal y microvascular, aunque la radiosensibilidad viene determinada por la histología del tumor primario. A la vez, se activa la respuesta inmune adaptativa, que será importante tenerla en cuenta en el momento de establecer la terapia sistémica (TS), si fuera necesaria, para el control tumoral.

**Figura 5:** Sistema de inmovilización mediante compresión abdominal con un marco específico para el tratamiento de metástasis pulmonares. Extraída del Hospital Universitari Sant Joan de Reus (HUSJR) del servicio de oncología radioterápica.



Existe una gran variedad de literatura en los esquemas de fraccionamiento, las técnicas utilizadas para controlar la motilidad del tumor y la dosimetría utilizada, en función de cada órgano y localización específica. Según [Corbin et al.]<sup>(36)</sup> mediante la SBRT se puede conseguir un buen control local de las metástasis, que representa entre un 67 y 95%, así como mayor tiempo libre de progresión; tratándose de una técnica segura con pocos efectos secundarios y buena tolerabilidad.

#### 1.4.2. Tratamiento en metástasis óseas y pulmonares

El tratamiento de las metástasis óseas es multidisciplinar y tiene como objetivos prevenir la destrucción ósea, proporcionar analgesia y evitar y tratar fracturas para mantener la calidad de vida del enfermo y aumentar su supervivencia. La decisión de este vendrá determinada por las características del cáncer primario, de si es

<sup>4</sup> Se definen como células hipóxicas tumorales aquellas que han sido privadas de oxígeno debido a un rápido crecimiento tumoral que produce una región donde la concentración de oxígeno es menor en comparación a los tejidos sanos.

hormonosensible o quimiosensible, así como de si las metástasis se encuentran exclusivamente en los huesos o en otros órganos a distancia.<sup>(37)</sup>

Respecto al tratamiento farmacológico, destacan los bifosfonatos. Alivian el dolor óseo metastásico con la consiguiente mejoría de la calidad de vida y reducen a largo plazo las tasas de morbilidad esquelética. Además, gracias a su elevado poder antirresortivo son una opción excelente para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral.<sup>(37,38)</sup>

La opción de tratamiento quirúrgico en metástasis óseas se contempla cuando ésta suponga un beneficio en relación con el tratamiento conservador. Está indicada en prevención o en caso de fractura patológica en extremidades. Las principales modalidades de tratamiento quirúrgico incluyen la resección, estabilización de la fractura patológica y artroplastia. Asimismo, como tratamiento de consolidación postquirúrgica o antiálgica, puede emplearse la radioterapia CRT-3D.<sup>(23)</sup>

En cuanto al tratamiento con radioterapia, se ha visto que pacientes con metástasis única ósea tratada mediante la técnica de SABR tienen mayor supervivencia que aquellos con localización única hepática o pulmonar. Las condiciones necesarias para indicar tratamiento con SBRT vertebral incluyen que haya un máximo de dos vértebras consecutivas afectas, un máximo de 3 vértebras afectas si están separadas por 2 vértebras entre ellas, tolerabilidad del paciente para la posición de tratamiento, ausencia de compresión medular y síndrome de cauda equina, es decir, ausencia de déficit neurológico secundario a la presencia de metástasis ósea vertebral.<sup>(39)</sup> Por último, se puede realizar una vertebroplastia, que consiste en la inyección de cemento en el hueso fracturado mediante incisión.

En cuanto al tratamiento de las metástasis pulmonares, este vendrá determinado por el estado evolutivo en el que se hayan diagnosticado y por el tipo de cáncer que las haya originado. A su vez, la clasificación por grupos pronósticos según los criterios de reseccabilidad del tumor y el número de metástasis, se correlacionan significativamente con la expectativa de supervivencia con independencia de la histología del tumor primario.<sup>(40)</sup>

En pacientes seleccionados con metástasis limitadas, la cirugía completa, es un procedimiento terapéutico y diagnóstico con baja mortalidad y buena supervivencia. No obstante, las recurrencias tanto locales como sistémicas permanecen como el principal fallo después de la cirugía. Comparando estudios que emplean la resección quirúrgica y otros evaluando la respuesta completa a tratamiento sistémico, no se han observado grandes diferencias de supervivencia global. Presentando una supervivencia global a los 5 años de entre 38.5-53%.

Con regímenes dobles de quimioterapia (cisplatino y docetaxel), solo un 30% de los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar responden con una media de supervivencia a partir del diagnóstico de 1 año. Peor aún es la respuesta a la segunda línea de tratamiento quimioterapéutico, donde se documentan resultados tan bajos como un 7 a 11 % y una media de supervivencia de 8 meses.<sup>(41)</sup>

Como opción terapéutica mínimamente invasiva en aquellos pacientes no candidatos a cirugía, puede emplearse el tratamiento con SBRT. Es un procedimiento bien tolerado, con una tasa de complicaciones aceptable. Según la localización hay que tener en cuenta los órganos de riesgo y las dosis limitantes que estos puedan recibir. A diferencia del tratamiento con cirugía y tratamientos sistémicos, el control local a los 2 años es del 80%, y la supervivencia a los 2 años del 50%.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

El cáncer en estadio oligometastásico (<5 localizaciones metastásicas) supone un reto ya que puede ofrecer a los pacientes un nuevo escenario de tratamiento oncológico planteado con una intención curativa. Es necesario una individualización de las estrategias terapéuticas en cada caso, teniendo en cuenta el tumor primario, la localización metastásica, las comorbilidades y los tratamientos oncológicos del paciente. Uno de los tratamientos que se disponen para tratar pacientes con cáncer y pocas metástasis es la radioterapia ablativa estereotáctica (SABR) que se administra sobre las metástasis. Es una técnica no invasiva y novedosa, en la que se

administra radioterapia en altas dosis con gran precisión sobre las metástasis, minimizando así la radiación que reciben los tejidos sanos circundantes.

Actualmente, existen estudios que han demostrado un beneficio de dicha técnica en comparación a otras, obteniéndose mejores resultados en cuanto a supervivencia y efectos secundarios. En línea con estos estudios, nuestro trabajo pretende estudiar si la respuesta de la SABR en pacientes con oligometastasis tratados en el servicio de oncología radioterápica está relacionada con su supervivencia.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La hipótesis sobre la que se realiza el presente trabajo de fin de grado es:

*Existe una relación entre la respuesta en la prueba de imagen después de recibir el tratamiento SABR y el estado final del paciente.*

Objetivo principal:

- Estudiar si existe una respuesta radiológica favorable en pacientes con cáncer oligometastásico sometidos a tratamiento con radioterapia estereotáctica ablativa.

A partir del objetivo principal, se definen los siguientes objetivos secundarios:

- Identificar la presencia de toxicidad aguda y crónica del tratamiento SABR.
- Observar qué variables secundarias suponen un peor pronóstico en cuanto a la supervivencia.
- Estudiar si existe diferencia de supervivencia en función de la localización metastásica.
- Evaluar si existe diferencia de supervivencia en función de la neoplasia primaria.

A pesar de no ser objeto de este estudio, se comparará con la literatura científica la seguridad que presenta el tratamiento con SABR frente a otros tratamientos empleados para el manejo de OC. También será descrita la utilidad de la radiómica como herramienta para predecir la respuesta y evolución individualizada de cada paciente a partir del TC, la RMN o el TC-3D de planificación realizado previamente al inicio de tratamiento con SABR.

### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **4.1. Descripción del estudio y base de datos**

Se ha realizado un estudio multicéntrico, retrospectivo controlado de revisión de serie de casos en pacientes diagnosticados de cáncer oligometastásico tratados mediante SABR. En este punto se procede a describir qué datos han sido revisados y recopilados para la realización de una base de datos mediante la cual se pretende obtener unos resultados que respondan a los objetivos establecidos al inicio del estudio.

Para poder acceder a la historia clínica de los pacientes seleccionados disponible en el programa informático "Hnet" en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus, se obtuvieron unas credenciales exclusivamente para la realización de este estudio con el compromiso de hacer un uso ético y responsable de dicha herramienta.

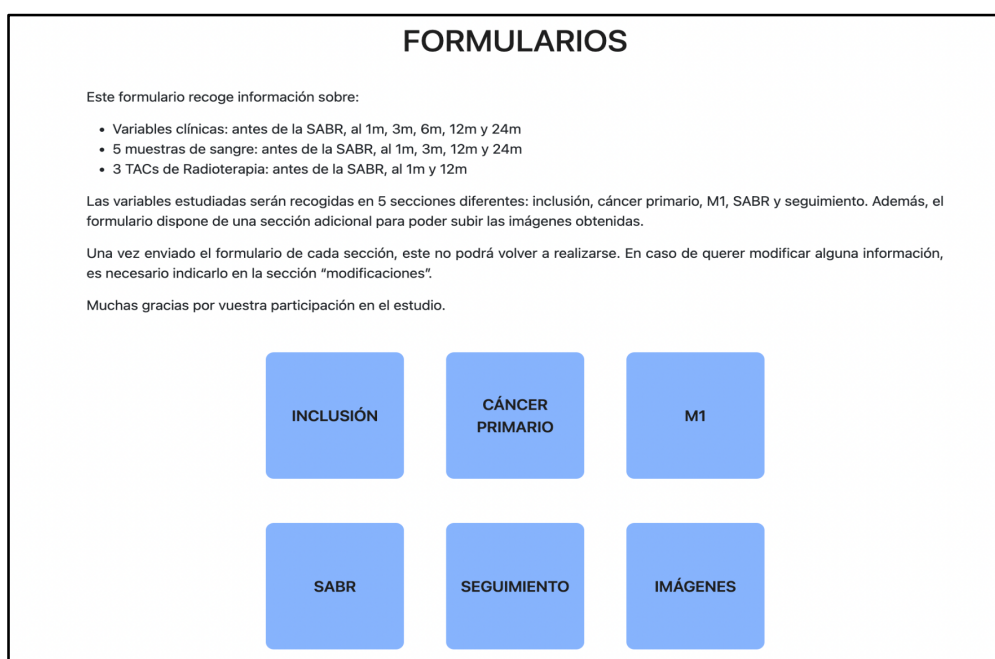
De acuerdo con las normas establecidas en el Horizonte 2020 y el Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer 2021-27, nuestro Plan de Gestión de Datos ha sido diseñado para que los datos sean totalmente localizables, accesibles y reutilizables. El presente estudio recibió la aprobación del Comité de Ética Local del centro donde se realiza el tratamiento con SABR, teniendo en cuenta la anonimización, la desidentificación de los datos y que todos los pacientes estudiados firmaron el consentimiento informado (Anexo 1). Para su recopilación, a cada paciente se le asignó un PPID único (ID del paciente del proyecto) que se almacenó únicamente con fines de trazabilidad; cada PPID se emparejó con los datos generados en el estudio.

Estos últimos datos incluyen la información epidemiológica y clínica que se describe a continuación como son la edad, mediciones antropométricas, enfermedades médicas, variables de cáncer (tipo de tumor, el

estadio, el subtipo molecular, entre otros factores pronósticos), los tratamientos oncológicos previos y las características de la técnica de tratamiento de SABR (la respuesta clínica y radiológica de metástasis estudiadas a partir de imágenes como imágenes de Tomografía Computarizada (TC) y PET-CT DICOM, la toxicidad y el seguimiento). En un futuro se almacenarán datos ómicos y de muestras biológicas.

Por lo que respecta al intercambio de datos, los resultados obtenidos serán publicados, cuando sea factible o conveniente, en revistas científicas de acceso abierto.

Cabe destacar que, durante el proceso de creación y revisión de los pacientes, fueron diseñados formularios (Anexo 3) por expertos bioinformáticos, los cuales ayudaron a que el reclutamiento de información se hiciera de manera más eficiente. Estos formularios constan de diferentes pantallas ya establecidas para la introducción de la información necesaria en cada momento determinado de la evaluación del paciente, ya sea el momento del diagnóstico del tumor primario, de la metástasis, o del tratamiento con SABR.



**Figura 6:** Se muestra la pantalla principal de los formularios que han sido desarrollados por el equipo de bioinformática para ayudar al reclutamiento de información de manera más eficiente.

Antes de dicho registro, se definieron las variables a estudio:

#### 4.1.1. Variable principal

Se ha definido como variable principal el estadio de la neoplasia del paciente en el momento de la revisión de su historia clínica, siendo esta una variable cualitativa dividida según:

- |                                |                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Vivo sin enfermedad         | 3. Vivo con enfermedad en progresión |
| 2. Vivo con enfermedad estable | 4. Muerto                            |

#### 4.1.2. Variables secundarias

Entre las variables de interés comunes a los cuatro tipos de tumores se encuentran:

- |   |   |
|---|---|
| - Fecha de nacimiento                     | - IMC: peso y estatura                                    |
| - Fecha de diagnóstico del tumor primario | - Comorbilidades: DM, HTA, DLP, cardiopatía y neumopatía. |
| - Edad en el momento del diagnóstico      | - Neoplasias previas                                      |
| - Sexo (masculino o femenino)             | - Historia familiar oncológica                            |
| - Hábitos tóxicos: enol y tabaco          |   |

- Tumor primario
- Anatomía patológica
- Grado histológico
- Tratamientos previos a SABR: QT, RT, HT, IQ
- Diagnóstico de metástasis (sincrónica o metacrónica)
- Intervalo libre de enfermedad
- Número de metástasis
- Pruebas pre SABR
- Marcadores tumorales
- Último control
- Seguimiento
- Estado actual

Dentro del tratamiento con SABR se ha evaluado:

- Tratamiento pre SABR
- Localización de SABR
- Anatomía patológica de la M1
- Dosis total
- Fraccionamiento
- Número de sesiones
- Fecha de fin SABR
- Toxicidad aguda: grado y tipo (astenia, tos, disnea u otras)
- Toxicidad crónica: grado y tipo (astenia, tos, disnea u otras)
- Pruebas de imagen post SABR (TC, PET, PET-TC)
- Respuesta al tratamiento (parcial, completa, estable, progresión o desconocida)
- Tratamientos post SABR (QT, RT, IT, HT, IQ o no)

Según el cáncer primario, se han añadido algunas variables de interés:

1. Cáncer de mama: RE%, RP%, HER2, Ki67, cTNM (clínico) y pTNM (patológico).
2. Cáncer de próstata: valor del PSA en el momento del diagnóstico, Gleason, grupo de riesgo y TNM.
3. Cáncer de pulmón: valores de PDL-1 y el cTNM (clínico).
4. Cáncer CCR: cTNM (clínico), QT neoadyuvante, RT neoadyuvante y cirugía.

## **4.2. Selección de los sujetos**

### **4.2.1. Tamaño previsto de la muestra**

A partir del mes de julio de 2022, se recogieron de forma retrospectiva los pacientes que habían sido tratados con SABR en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus (HUSJR) desde el año 2019 hasta el 2022. La última revisión que se hizo del estado actual del paciente fué el 24 de abril de 2023. Al inicio, se partía de un tamaño de la muestra de 57 sujetos con metástasis óseas y 60 con metástasis pulmonares de entre un total de 112 metástasis tratadas con SABR.

### **4.2.2. Criterios de inclusión**

En la base de datos de la estadística recogida en este trabajo, se han incluido aquellos pacientes que han sido diagnosticados de cáncer primario de mama, próstata, pulmón y CCR, con progresión oligometastásica en localizaciones pulmonares, óseas, cerebrales, ganglionares, hepáticas y otros, que hayan sido tratados mediante SABR.

Este estudio retrospectivo engloba todos aquellos pacientes procedentes de hospitales de la provincia de Tarragona (Hospital Joan XXIII, Pius de Valls, Santa Tecla, Hospital Verge de la Cinta de Tortosa, Vendrell u otros) que han realizado tratamiento con SABR en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus (HUSJR) a partir del 2019 y han firmado el consentimiento para participar en el estudio, ya que el servicio de oncología radioterápica es centro de referencia para el tratamiento radioterápico de la provincia de Tarragona.

### **4.2.3. Criterios de exclusión**

Se excluyen los pacientes que no dieron su aprobación mediante el documento de consentimiento informado. Así como aquellos que lo revocaron durante la realización del estudio. De igual manera, fueron excluidos aquellos que presentaban más de 5 metástasis ya que no se considera oligometastásico y por tanto no eran candidatos a recibir tratamiento con SABR.

### **4.3. Análisis estadístico**

El análisis tanto para la estadística univariante como para la estadística descriptiva se ha realizado con la última versión del programa informático R-4.3.0.

#### **4.3.1. Estadística descriptiva**

Para la estadística descriptiva se ha utilizado la herramienta estadística “*table one*” realizando en primer lugar un estudio general de toda la muestra y seguidamente para cada subtipo tumoral: mama, próstata, pulmón y CCR, en base a las variables comunes más relevantes que son las siguientes: enolismo, tabaco, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), número de metástasis, respuesta clínica y radiológica al tratamiento con SABR, entre otras.

#### **4.3.2. Estadística univariante**

En el caso de la estadística univariante, se ha realizado mediante “*comper groups*”, una herramienta que permitió la obtención de los resultados. De igual forma que con la estadística descriptiva, inicialmente se realiza sobre la muestra total de pacientes y posteriormente por cada subtipo tumoral.

Para las variables cuantitativas primero se estudia su normalidad, de tal forma que aquellas que cumplen estos criterios se utiliza un test paramétrico “T de Student”, mientras que las que no son normales, se usa un test no paramétrico “Mann-Whitney-Wilcoxon”. Y para las variables cualitativas se realiza la prueba  $X^2$  excepto en el estudio del subtipo tumoral de mama y CCR en que, al ser el número de muestras bajo, se utiliza la prueba exacta de Fisher; y en los casos en que se haya analizado más de una categoría se emplea el  $X^2$  multi categórico.

Cabe destacar que, tal y como se ha descrito anteriormente, la variable principal que se ha tenido en cuenta es la variable cualitativa de supervivencia, categorizada en 4 grupos, por lo que para poder extraer el análisis estadístico univariante se ha clasificado en 2 grupos, codificados según 0 y 1. Siendo 0 aquellos que han muerto o están vivos con enfermedad en progresión y 1 los que están vivos sin enfermedad o con enfermedad estable. En base a esta dicotomía se realizan los diferentes tests explicados para ver la influencia de las variables secundarias.

#### **4.3.3. Análisis factorial de datos mixtos**

El análisis factorial de datos mixtos (FAMD) ayuda a visualizar los datos mediante una selección por subgrupos de información relevante de todo el computo global muestral. En este caso como subgrupos se ha elegido la variable principal de supervivencia (0 y 1) y variables secundarias de sexo (hombre o mujer), tipo tumoral (mama, pulmón, próstata y CCR), localización metastásica (pulmonar, ósea u otros), dosis de SABR y respuesta (completa, estable, parcial, progresión o desconocida).<sup>(42)</sup>

Con la finalidad de poder obtener un imagen global más clara y representativa, respecto a la localización metastásica, se diferenciaron 3 grupos, siendo estos pulmonares, óseas y otros. En este último se engloban metástasis cerebrales, ganglionares y hepáticas. Esto permite el estudio global de una forma más clara a la vez que facilita la comprensión de los resultados de forma visual.

#### **4.3.4. Análisis gráfico**

##### **4.3.4.1. Estado de los pacientes según neoplasia primaria**

A partir de la base de datos creada con la plataforma excel, se seleccionan los datos de pacientes muertos o vivos con enfermedad en progresión (codificados como 0) y los vivos con enfermedad estable o sin ella (codificados como 1), según la localización metastásica ósea o pulmonar. Se incluyen aquellos con metástasis óseas y pulmonares y se excluyen los que tuvieran otras como podían ser ganglionares, hepáticas o cerebrales.

Tomando en consideración esta información, se distinguen gráficamente de forma numérica y porcentual los pacientes vivos con enfermedad en progresión o muertos tanto de las metástasis óseas como pulmonares según los diferentes tipos de neoplasia primaria.

#### **4.3.4.2. Toxicidad a la SABR**

Partiendo de los datos de toda la población de estudio que fueron recogidos en la plataforma de excel, se realizó un análisis numérico y representación gráfica sobre los tipos de toxicidad aguda y crónica. Entendiendo por toxicidad aguda, síntomas de aparición en los 3 primeros meses post tratamiento con SABR y toxicidad crónica aquellos que se presentaron a partir de los 6 meses.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Pacientes elegidos y características clínicas**

Se han estudiado un total de 112 pacientes. La población analizada predominantemente es de sexo masculino, siendo 82 hombres (73.2%) y 30 mujeres (26.8%). La mediana de edad es de 67 años, y el rango oscila desde los 34 años hasta los 94 años.

Se han analizado algunos factores de riesgo que son importantes en el impacto del desarrollo tumoral, entre ellos el tabaco y el alcohol. En cuanto al consumo de enol, principalmente fueron pacientes que no consumían alcohol, siendo estos un 74.1% frente un 25.9% que sí presentaban hábito enólico. En cambio, un 54.4% eran fumadores versus un 45.5% que no. Se han estudiado también antecedentes patológicos de DM, DLP, HTA entre otros. Un 76.8% de pacientes no padecen DM frente a un 33.2% que sí. Un 60.7% sufren de HTA frente a un 39.3% que no, y por último se ha observado que la DLP aparece en un 48.2%, por lo que en un 51.8% no.

Entre la muestra de pacientes clasificada por tipo tumoral se destaca una clara predominancia de sujetos con cáncer pulmonar, siendo estos un total de 66 (58.9%), seguido de cáncer prostático con un total de 26 (23.2%), cáncer CCR 11 (9.8%), cáncer de mama 9 (8%). De todos ellos, el número de metástasis de mediana es de 1, siendo el mínimo 0 en los casos que se realizó SABR sobre el tumor primario, en concreto el tumor primario de pulmón, y el máximo 4. Después del tratamiento con SABR, en la prueba de imagen de control, se vió que 37 (33%) desarrollaban una respuesta estable, 28 (25.0%) parcial, 25 (22.3%) progresión, 19 (17%) completa y solo hubo 3 pacientes que no se pudo constatar.

#### **5.1.1. Presentación de la muestra del estudio**

A continuación, se describe detalladamente en las siguientes tablas, la información obtenida de las variables edad, género, hábitos de consumo de alcohol y tabaco, antecedentes médicos de DM, DLP, HTA, cardiopatía, neumopatía, neoplasia previa, si había metástasis en el momento del diagnóstico, el número de metástasis, la localización, la dosis de SABR recibida, las sesiones, las fracciones, el tratamiento concomitante, la respuesta, la prueba de imagen con la que se ha objetivado la valoración de la respuesta, el tratamiento post SABR y el estado actual. De la muestra de 112 pacientes del estudio, 66 tenían cáncer de pulmón metastásico, 26 pacientes cáncer de próstata, 9 pacientes cáncer de mama y 11 pacientes con cáncer CCR metastásico.

Total mama n=9					
Edad	Mean (SD)	51.4 (13.3)	Fx	Mean (SD)	9.11 (1.27)
	Media [Min, Max]	47.0 [34.0, 73.0]		Media [Min, Max]	9.00 [6.00, 10.0]
Sexo	F	9 (100%)	Sesiones	Mean (SD)	3.22 (0.667)
	M	0 (0%)		Media [Min, Max]	3.00 [3.00, 5.00]
Neoplasia previa	No	8 (88.9%)	Tto concomitante	HT	4 (44.4%)
	Piel	1 (11.1%)		Ninguno	3 (33.3%)
Enolismo	No	7 (77.8%)		QT	1 (11.1%)
	Si	2 (22.2%)	RT	1 (11.1%)	
Tabaco	No	6 (66.7%)	Valoración de respuesta	CT	1 (11.1%)
	Si	3 (33.3%)		GGO	2 (22.2%)
M	Metacrónica	8 (88.9%)		PET	5 (55.6%)
	Sincrónica	1 (11.1%)	RM	1 (11.1%)	
Nº de M	Mean (SD)	1.33 (0.707)	Respuesta	Completa	3 (33.3%)
	Media [Min, Max]	1.0 [1.00, 3.00]		Estable	4 (44.4%)
DM	No	9 (100%)		Parcial	2 (22.2%)
	Si	0 (0%)		Progresión	0 (0%)
HTA	No	7 (77.8%)	Tto post SABR	HT	2 (22.2%)
	Si	2 (22.2%)		HT+IQ	1 (11.1%)
DLP	No	6 (66.7%)		HT+QT	2 (22.2%)
	Si	3 (33.3%)		No	1 (11.1%)
Neumopatía	EPOC	1 (11.1%)	QT	3 (33.3%)	
	No	8 (88.9%)	Estado actual	0	3 (33.3%)
Cardiopatía	No	9 (100%)		1	6 (66.7%)
Localización	Ósea	9 (100%)			
DT	Mean (SD)	28.7 (1.58)			
	Media [Min, Max]	30.0 [27.0, 30.0]			

**Tabla 1:** Muestra de los pacientes estudiados con cáncer de mama metastásico. Por lo que a las siglas se refiere *M* hace referencia a la presencia de metástasis al diagnóstico del cáncer primario; *Nº de M*: número de metástasis; *DM*: diabetes mellitus; *HTA*: hipertensión arterial; *DLP*: dislipemia; *EPOC*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *DT*: dosis; *Fx*: fracciones; *HT*: hormonoterapia; *QT*: quimioterapia; *RT*: radioterapia; *IQ*: intervención quirúrgica; *CT*: tomografía computarizada; *GGO*: gammagrafía ósea; *PET*: tomografía por emisión de positrones; *RM*: resonancia magnética.

Total pulmón n=66						
Edad	Mean (SD)	68.8 (11.3)	Localización	Cerebral	1 (1.5%)	
	Media [Min, Max]	71 [41.0,94.0]		Ósea	14 (21.2%)	
Sexo	F	15 (22.7%)	DT	Otros	2 (3.0%)	
	M	51 (77.3%)		Pulmonar	49 (74.2%)	
Neoplasia previa	CCR	6 (9.1%)	Fx	Mean (SD)	48.0 (13.2)	
	Ginecológica	1 (1.5%)		Media [Min, Max]	50.00 [7.00,66]	
	Mama	1 (1.5%)	Sesiones	Mean (SD)	10	
	No	36 (54.5%)		Media [Min, Max]	7.5 [1.00,30]	
	Otros	16 (24.2%)	Tto concomitante	Mean (SD)	7.91 (5.43)	
	Piel	2 (3.0%)		Media [Min, Max]	8.00 [1.00,33.0]	
	Enolismo	Próstata	1 (1.5%)	Valoración de la respuesta	IT+QT	2 (3.0%)
Pulmón		3 (4.5%)	Ninguno		60 (90.9%)	
Tabaco	No	46 (69.7%)	QT		2 (3.0%)	
	Si	20 (30.3%)	QT+RT		1 (1.5%)	
M	No	16 (24.2%)	Respuesta	RT	1 (1.5%)	
	Si	50 (75.8%)		CT	54 (88.8%)	
Nº de M	Metacrónica	43 (65.2%)		Tto post SABR	PET	11(16.7%)
	Sincrónica	23 (34.8%)			RM	1(1.5%)
DM	Mean (SD)	0.848 (0.932)	Estado actual		Completa	5 (7.6%)
	Media [Min, Max]	1.0 [0.0,3.0]			Estable	27 (40.9%)
HTA	No	48 (72.7%)		Parcial	19 (28.8%)	
	Si	18 (27.3%)		Progresión	15 (22.7%)	
DLP	No	24 (36.4%)	Tto post SABR	IQ	3 (4.5%)	
	Si	42 (63.6%)		IT	3 (4.5%)	
Neumopatía	No	32 (48.5%)		IT+RT+QT	1 (1.5%)	
	Si	34 (51.5%)		No	46 (69.7%)	
	Bronquitis	1 (1.5%)	QT	9 (13.6%)		
Cardiopatía	EPOC	41 (62.1%)	QT+IT	1 (1.5%)		
	No	24 (36.4%)	QT+RT	1 (1.5%)		
	AVC	2 (3.0%)	RT	2 (3.0%)		
	FA	3 (4.5%)	Estado actual	0	36 (54.5%)	
	IAM	7 (10.6%)		1	30 (45.5%)	
	ICC	7 (10.6%)				
	No	41 (62.1%)				
	Otros	6 (9.1%)				

**Tabla 2:** Muestra de los pacientes estudiados con cáncer de pulmón metastásico.

Por lo que a las siglas se refiere CCR: *cáncer colorrectal*; M *hace referencia a la presencia de metástasis al diagnóstico del cáncer primario*; N° de M: *número de metástasis*; DM: *diabetes mellitus*; HTA: *hipertensión arterial*; DLP: *dislipemia*; EPOC: *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*; AVC: *accidente cerebrovascular*; FA: *fibrilación auricular*; IAM: *infarto agudo de miocardio*; ICC: *insuficiencia cardíaca congestiva*; DT: *dosis*; Fx: *fracciones*; HT: *hormonoterapia*; QT: *quimioterapia*; RT: *radioterapia*; IQ: *intervención quirúrgica*; IT: *inmunoterapia*; CT: *tomografía computarizada*; PET: *tomografía por emisión de positrones*; RM: *resonancia magnética*.

Total próstata n=26					
Edad	Mean (SD)	63.1 (7.44)	RT	No	4 (15.4%)
	Media [Min, Max]	65.5 [49.0, 76.0]		Si	22 (84.6%)
Sexo	F	0	Localización	Ósea	25 (96.2%)
	M	26 (100%)		Otros	1 (3.8%)
Neoplasia previa	No	24 (92.3%)	DT	Mean (SD)	29.0 (2.07)
	Otros	2 (7.7%)		Media [Min, Max]	30.0 [21.0, 30.0]
Enolismo	No	20 (76.9%)	Fx	Mean (SD)	8.65 (2.59)
	Si	6 (23.1%)		Media [Min, Max]	10.0 [3.00, 10.0]
Tabaco	No	20 (76.9%)	Sesiones	Mean (SD)	3.92 (2.06)
	Si	6 (23.1%)		Media [Min, Max]	3.00 [3.00, 9.00]
M	Metacrónica	23 (88.5%)	Tto concomitante	HT	20 (76.9%)
	Sincrónica	3 (11.5%)		IT	1 (3.8%)
N° de M	Mean (SD)	1.46 (0.948)		Ninguno	5 (19.2%)
	Media [Min, Max]	1.00 [0, 4.00]	Valoración de la respuesta	CT	3(11.5%)
DM	No	19 (73.1%)		GGO	3(11.5%)
	Si	7 (26.9%)		PET	18 (69.2%)
HTA	No	9 (34.6%)		No	2 (7.7%)
	Si	17 (65.4%)	Respuesta	Completa	10 (38.5%)
DLP	No	13 (50.0%)		Desconocido	2 (7.7%)
	Si	13 (50.0%)		Estable	5 (19.2%)
Neumopatía	EPOC	1 (3.8%)		Parcial	5 (19.2%)
	No	25 (96.2%)		Progresión	4 (15.4%)
Cardiopatía	Angina	1 (3.8%)	Tto post SABR	Ninguno	1 (3.8%)
	FA	4 (15.4%)		HT	19 (73.1%)
	IAM	1 (3.8%)		No	3 (11.5%)
	No	20 (76.9%)		QT	3 (11.5%)
QT	No	24 (92.3%)	Estado actual	0	7 (26.9%)
	Si	2 (7.7%)		1	19 (73.1%)

**Tabla 3:** Muestra de los pacientes estudiados con cáncer de próstata metastásico. Por lo que a las siglas se refiere M *hace referencia a la presencia de metástasis al diagnóstico del cáncer primario*; N° de M: *número de metástasis*; DM: *diabetes mellitus*; HTA: *hipertensión arterial*; DLP: *dislipemia*; EPOC: *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*; FA: *fibrilación auricular*; IAM: *infarto agudo de miocardio*; DT: *dosis*; Fx: *fracciones*; HT: *hormonoterapia*; QT: *quimioterapia*; RT: *radioterapia*; IT: *inmunoterapia*; CT: *tomografía computarizada*; GGO: *gammagrafía ósea*; PET: *tomografía por emisión de positrones*.

Total CCR n=11						
Edad	Mean (SD)	62.9 (15.1)	Localización	Ganglionar	1 (9.1%)	
	Media [Min, Max]	66.0 [35.0, 81.0]		Hepática	1 (9.1%)	
Sexo	F	6 (54.5%)		Ósea	6 (54.5%)	
	M	5 (45.5%)		Pulmonar	3 (27.3%)	
Neoplasia previa	No	9 (81.8%)		DT	Mean (SD)	38.7 (12.1)
	Otros	2 (18.2%)			Media [Min, Max]	30.0 [27.0, 60.0]
Enolismo	No	10 (90.9%)		Fx	Mean (SD)	10.2 (3.74)
	Si	1 (9.1%)			Media [Min, Max]	10.0 [5.00, 18.0]
Tabaco	No	9 (81.8%)		Sesiones	Mean (SD)	3.82 (1.33)
	Si	2 (18.2%)			Media [Min, Max]	3.00 [3.00, 7.00]
M	Metacrónica	6 (54.5%)	Valoración de la respuesta	CT	3 (27.3%)	
	Sincrónica	5 (45.5%)		No	1 (9.1%)	
Nº de M	Mean (SD)	1.27 (0.647)		PET	5 (45.5%)	
	Media [Min, Max]	1.0 [1.00, 3.00]		RM	2 (18.2%)	
DM	No	10 (90.9%)	Tto concomitante	Ninguno	5 (45.5%)	
	Si	1 (9.1%)		QT	5 (45.5%)	
HTA	No	4 (36.4%)		RT	1 (9.1%)	
	Si	7 (63.6%)	Respuesta	Completa	1 (9.1%)	
DLP	No	7 (63.6%)		Desconocido	1 (9.1%)	
	Si	4 (36.4%)		Estable	1 (9.1%)	
Neumopatía	No	11 (100%)		Parcial	2 (18.2%)	
Cardiopatía	FA	1 (9.1%)		Progresión	6 (54.5%)	
	IAM	2 (18.2%)	Tto post SABR	No	4 (36.4%)	
	No	7 (63.6%)		QT	3 (27.3%)	
	Otros	1 (9.1%)		QT+IT	2 (18.2%)	
QT-NA	No	8 (72.7%)		RT	2 (18.2%)	
	Si	3 (27.3%)	Estado actual	0	6 (54.5%)	
RT QT-Ady	No	2 (18.2%)		1	5 (45.5%)	
	Si	9 (81.8%)				

**Tabla 4:** Muestra de los pacientes estudiados con cáncer CCR metastásico. Por lo que a las siglas se refiere *M* hace referencia a la presencia de metástasis al diagnóstico del cáncer primario; Nº de M: número de metástasis; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; QT-NA: quimioterapia neoadyuvante; RT QT-Ady: radioterapia y quimioterapia adyuvante; DT: dosis; Fx: fracciones; CT: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IT: inmunoterapia.

## 5.2. Supervivencia de pacientes según análisis univariante

### 5.2.1. Supervivencia de pacientes analizados

Tal y como se muestra en la Tabla 5, en cuanto a la variable principal de supervivencia del total de los pacientes estudiados, predominan aquellos que no tienen enfermedad o la enfermedad está estable, siendo estos últimos 60 frente a 52 que están vivos con progresión de la enfermedad o muertos.

En función de ésta se analiza la influencia de las variables secundarias. A destacar con una significación estadística, siendo el p valor < 0.05 el antecedente de neoplasia previa, el número de metástasis y la respuesta analizada con pruebas de imagen radiológicas post tratamiento SABR.

La variable cualitativa de neoplasia previa es muy variable, pero entre el total de pacientes muertos o con progresión de la enfermedad se ha visto que la mayoría, un 61.5%, no padecían neoplasia previa, un 26.9% padecían neoplasias previas que no eran las definidas entre las más frecuentes que se definieron, un 7.69% tuvieron una neoplasia CCR, un 1.92% tumores ginecológicos o de piel y ninguno padeció cáncer de mama o pulmonar. Mientras que en el grupo de pacientes vivos sin enfermedad o con enfermedad estable, un 75% no presentaban neoplasias previas, 10% tenían otras, 3.33% tenían cáncer CCR o de piel, un 1.67% cáncer de mama y ninguno tuvo previamente una neoplasia ginecológica.

Relacionado con el número de metástasis, se ha obtenido un p valor de 0.009, en que en el grupo de pacientes muertos o en progresión de la enfermedad desarrollan una media de metástasis de 1.57, y en el de pacientes sin enfermedad o con ésta estable tienen una media de 1.16; por lo que se puede concluir que aquellos con más número de metástasis tienen una peor supervivencia.

En cuanto a la respuesta analizada con pruebas de imagen radiológicas post tratamiento con SABR se obtiene un p valor < 0.001, también significativo. De entre los que hacen una respuesta completa, la mayoría se encuentran sin enfermedad o con enfermedad estable, representando un 26.7% mientras que un 5.77% la enfermedad progresa o mueren. De manera similar sucede en el grupo de aquellos con respuesta estable, un 43.3% se encuentran sin enfermedad o con enfermedad estable y un 21.2% la enfermedad ha progresado o han fallecido. Por el contrario, los pacientes que presentaron respuesta parcial, un 30.8% murieron o se encuentran en progresión y un 20% sin enfermedad o con ésta controlada. Y por último la no respuesta al tratamiento con SABR un 40.4% han fallecido o están en progresión y un 6.67% sin enfermedad o con enfermedad estable.

Por contra, no se ha visto una significación, siendo el p valor > 0.05, para las variables de edad, sexo, enolismo, tabaco, peso, DM, HTA, DLP, neumopatías, cardiopatías, historia familiar oncológica, tipo tumoral, metástasis en el momento del diagnóstico, localización metastásica, dosis recibida y toxicidad, tanto aguda como crónica.

**Tabla análisis univariante a partir de 'Estado Actual'**

	0 N=52	1 N=60	p.valor
Edad:	66.5 (13.5)	64.7 (10.7)	0.442
Sexo:			0.807
F	15 (28.8%)	15 (25.0%)	
M	37 (71.2%)	45 (75.0%)	
Enolismo:			0.396
No	41 (78.8%)	42 (70.0%)	
Si	11 (21.2%)	18 (30.0%)	
Tabaco:			1.000
No	24 (46.2%)	27 (45.0%)	
Si	28 (53.8%)	33 (55.0%)	

Peso	74.8 (13.2)	74.6 (13.4)	0.927
DM:			1.000
No	40 (76.9%)	46 (76.7%)	
Si	12 (23.1%)	14 (23.3%)	
HTA:			0.127
No	16 (30.8%)	28 (46.7%)	
Si	36 (69.2%)	32 (53.3%)	
DLP:			0.194
No	23 (44.2%)	35 (58.3%)	
Si	29 (55.8%)	25 (41.7%)	
Neumopatía:			0.623
Bronquitis	1 (1.92%)	0 (0.00%)	
EPOC	21 (40.4%)	22 (36.7%)	
No	30 (57.7%)	38 (63.3%)	
Cardiopatía:			0.379
Angina	1 (1.92%)	0 (0.00%)	
AVC	1 (1.92%)	1 (1.67%)	
FA	4 (7.69%)	4 (6.67%)	
IAM	6 (11.5%)	4 (6.67%)	
ICC	5 (9.62%)	3 (5.00%)	
No	30 (57.7%)	46 (76.7%)	
Otros	5 (9.62%)	2 (3.33%)	
Neoplasia previa:			0.048
CCR	4 (7.69%)	2 (3.33%)	
Ginecológico	1 (1.92%)	0 (0.00%)	
Mama	0 (0.00%)	1 (1.67%)	
No	32 (61.5%)	45 (75.0%)	
Otros	14 (26.9%)	6 (10.0%)	
Piel	1 (1.92%)	2 (3.33%)	
Próstata	0 (0.00%)	1 (1.67%)	
Pulmón	0 (0.00%)	3 (5.00%)	
Historia familiar:			0.869
No	40 (76.9%)	48 (80.0%)	
Si	12 (23.1%)	12 (20.0%)	
Tipo:			0.124
CCR	6 (11.54%)	5 (8.34%)	
Mama	3 (5.77%)	6 (10.0%)	
Próstata	7 (13.5%)	19 (31.7%)	
Pulmón	35 (69.22%)	30 (50.0%)	

Mx al diagnóstico:			0.787
Metacrónica	36 (69.2%)	44 (73.3%)	
Sincrónica	16 (30.8%)	16 (26.7%)	
Número de metástasis	1.57 (1.06)	1.16 (0.69)	0.009
Localización:			0.951
Ósea	24 (46.2%)	30 (50.0%)	
Otros	3 (5.77%)	3 (5.00%)	
Pulmonar	25 (48.1%)	27 (45.0%)	
DT	41.9 (14.7)	40.5 (13.2)	0.603
Toxicidad aguda:			0.225
Astenia	15 (28.8%)	15 (25.0%)	
Derrame	1 (1.92%)	0 (0.00%)	
Disfagia	0 (0.00%)	1 (1.67%)	
Disnea	2 (3.85%)	9 (15.0%)	
Dolor	4 (7.69%)	2 (3.33%)	
Esofagitis	1 (1.92%)	0 (0.00%)	
No	28 (53.8%)	29 (48.3%)	
Radiodermatitis	0 (0.00%)	2 (3.33%)	
Tos	1 (1.92%)	2 (3.33%)	
Toxicidad crónica:			0.623
Astenia	4 (7.69%)	7 (11.7%)	
Disnea	4 (7.69%)	3 (5.00%)	
Dolor	4 (7.69%)	4 (6.67%)	
Neumonitis	2 (3.85%)	0 (0.00%)	
No	35 (67.3%)	41 (68.3%)	
Otros	2 (3.85%)	1 (1.67%)	
Tos	1 (1.92%)	4 (6.67%)	
Respuesta:			<0.001
Completa	3 (5.77%)	16 (26.7%)	
Desconocido	1 (1.92%)	2 (3.33%)	
Estable	11 (21.2%)	26 (43.3%)	
Parcial	16 (30.8%)	12 (20.0%)	
Progresión	21 (40.4%)	4 (6.67%)	

**Tabla 5:** Análisis univariante de la muestra total de pacientes analizados (N=112) en el estudio, relacionando la variable principal de estado actual con las variables secundarias. Por lo que a las siglas se refiere *F: femenino; M: masculino; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AVC: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; CCR: cáncer colorrectal; Mx al diagnóstico representa si las metástasis han sido diagnosticadas de manera sincrónica o metacrónica; DT: dosis.*

### 5.2.2. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón

La supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón se muestra en la Tabla 6, siendo 36 los pacientes muertos o vivos con enfermedad en progresión y 30 los que están vivos con enfermedad estable o sin enfermedad.

En función de ésta se analiza la influencia de las variables secundarias. A destacar con una significación estadística, siendo el p valor < 0.05, el antecedente de neoplasia previa, el tratamiento con RT, el número de metástasis, la toxicidad aguda y la respuesta analizada con pruebas de imagen radiológicas post tratamiento SABR. Mientras que el resto de las variables se obtuvo un p valor > 0.05, siendo no significativas.

En cuanto a la historia de neoplasia previa se obtuvo un p valor de 0.026 donde se mostró que un 47,2% de los pacientes actualmente muertos o vivos con enfermedad en progresión no habían presentado una neoplasia previa a la actual frente al 63.3% de los pacientes actualmente vivos sin enfermedad o con enfermedad estable que no habían sufrido una neoplasia previa, por lo que cabe destacar que el hecho de tener historia de neoplasia previa fue más frecuente en el grupo de pacientes con una mala evolución.

Por otro lado, del tratamiento con RT previo a la realización de la SABR, se ha obtenido un p valor de 0.041. De entre los que la enfermedad había progresado o estaban muertos, un 61.1% no recibieron RT frente a un 38.9% que sí la habían recibido previamente; en el grupo de pacientes sin enfermedad o con enfermedad estable un 86.7% no recibieron tratamiento frente a un 13.3% que sí lo habían recibido. Así pues, pese a la significación estadística no se puede correlacionar el efecto de la RT frente a la mala evolución de la enfermedad pudiendo ser causada porque un estadio más avanzado de enfermedad y con un peor pronóstico requirió más tratamiento como en este caso la RT.

La variable cuantitativa numérica referente al número de metástasis, con un p valor de 0.042 mostró que el grupo con mala evolución de la enfermedad que incluso fallecieron, obtuvieron un promedio de más de 1 metástasis, pudiendo ser un posible factor de mala evolución.

Por último, la respuesta a la SABR estudiada con pruebas de imagen radiológicas, con un p valor de 0.035, mostró que en el 66.66% de los pacientes muertos o con enfermedad en progresión presentaban signos de respuesta parcial o de progresión radiológica, mientras que un 67.7% de los pacientes vivos sin enfermedad o con enfermedad estable se observó una respuesta completa o estable.

**Tabla análisis univariante a partir de 'Estado Actual' Pulmón**

	0 N=36	1 N=30	p.valor
Edad	69.2 (13.0)	68.2 (9.09)	0.710
Sexo:			0.437
F	10 (27.8%)	5 (16.7%)	
M	26 (72.2%)	25 (83.3%)	
Enolismo:			0.448
No	27 (75.0%)	19 (63.3%)	
Si	9 (25.0%)	11 (36.7%)	
Tabaco:			0.656
No	10 (27.8%)	6 (20.0%)	
Si	26 (72.2%)	24 (80.0%)	
Peso	72.9 (11.7)	70.7 (12.1)	0.456
DM:			0.860
No	27 (75.0%)	21 (70.0%)	
Si	9 (25.0%)	9 (30.0%)	

HTA:			0.183
No	10 (27.8%)	14 (46.7%)	
Si	26 (72.2%)	16 (53.3%)	
DLP:			0.637
No	16 (44.4%)	16 (53.3%)	
Si	20 (55.6%)	14 (46.7%)	
Neumopatía:			0.373
Bronquitis	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
EPOC	20 (55.6%)	21 (70.0%)	
No	15 (41.7%)	9 (30.0%)	
Cardiopatía:			0.378
AVC	1 (2.78%)	1 (3.33%)	
FA	1 (2.78%)	2 (6.67%)	
IAM	5 (13.9%)	2 (6.67%)	
ICC	5 (13.9%)	2 (6.67%)	
No	19 (52.8%)	22 (73.3%)	
Otros	5 (13.9%)	1 (3.33%)	
Neoplasia previa:			0.026
CCR	4 (11.1%)	2 (6.67%)	
Ginecológico	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
Mama	0 (0.00%)	1 (3.33%)	
No	17 (47.2%)	19 (63.3%)	
Otros	13 (36.1%)	3 (10.0%)	
Piel	1 (2.78%)	1 (3.33%)	
Próstata	0 (0.00%)	1 (3.33%)	
Pulmón	0 (0.00%)	3 (10.0%)	
Historia familiar:			0.719
No	31 (86.1%)	27 (90.0%)	
Si	5 (13.9%)	3 (10.0%)	
AP:			0.876
ADC	21 (58.3%)	14 (46.7%)	
CPNCP	1 (2.78%)	1 (3.33%)	
ESCAMOSO	13 (36.1%)	13 (43.3%)	
NO ESP	1 (2.78%)	1 (3.33%)	
OAT CELL	0 (0.00%)	1 (3.33%)	
QT:			0.190
No	21 (58.3%)	23 (76.7%)	
Si	15 (41.7%)	7 (23.3%)	
RT:			0.041
No	22 (61.1%)	26 (86.7%)	

Si	14 (38.9%)	4 (13.3%)	
Mx al diagnóstico:			1.000
Metacrónica	23 (63.9%)	20 (66.7%)	
Sincrónica	13 (36.1%)	10 (33.3%)	
Número de metástasis	1.41 (1.01)	1.16 (0.77)	0.042
Localización:			0.399
Cerebral	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
Ósea	9 (25.0%)	5 (16.7%)	
Otros	2 (5.56%)	0 (0.00%)	
Pulmonar	24 (66.7%)	25 (83.3%)	
DT	46.8 (14.4)	49.6 (11.5)	0.376
Fx	3762 (12626)	7.90 (3.74)	0.083
Sesiones	7.42 (4.07)	8.50 (6.74)	0.445
Tratamiento concomitante:			1.000
Ninguno	31 (86.1%)	29 (96.7%)	
QT	1 (2.78%)	1 (3.33%)	
QT + IT	2 (5.56%)	0 (0.00%)	
QT + RT	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
RT	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
Toxicidad aguda:			0.035
Astenia	10 (27.8%)	9 (30.0%)	
Derrame	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
Disfagia	0 (0.00%)	1 (3.33%)	
Disnea	2 (5.56%)	9 (30.0%)	
Dolor	2 (5.56%)	1 (3.33%)	
Esofagitis	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
No	19 (52.8%)	8 (26.7%)	
Tos	1 (2.78%)	2 (6.67%)	
Grado toxicidad aguda:	0.56 (0.65)	0.80 (0.55)	0.104
Toxicidad crónica:			0.435
Disnea	4 (11.1%)	3 (10.0%)	
Neumonitis	2 (5.56%)	0 (0.00%)	
No	27 (75.0%)	22 (73.3%)	
Otros	2 (5.56%)	1 (3.33%)	
Tos	1 (2.78%)	4 (13.3%)	
Grado toxicidad crónica:	0.25 (0.44)	0.27 (0.45)	0.880
Valoración de respuesta:			0.624
CT	28 (77.8%)	26 (86.7%)	
PET	7 (19.4%)	4 (13.3%)	
RM	1 (2.78%)	0 (0.00%)	

Respuesta:			0.035
Completa	2 (5.56%)	3 (10.0%)	
Estable	10 (27.8%)	17 (56.7%)	
Parcial	12 (33.3%)	7 (23.3%)	
Progresión	12 (33.3%)	3 (10.0%)	
Tratamiento post SBRT:			0.084
IQ	1 (2.78%)	2 (6.67%)	
IT	3 (8.33%)	0 (0.00%)	
IT + RT + QT	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
QT	7 (19.4%)	2 (6.67%)	
QT + IT	0 (0.00%)	1 (3.33%)	
QT + RT	1 (2.78%)	0 (0.00%)	
RT	2 (5.56%)	0 (0.00%)	

**Tabla 6:** Análisis univariante de la muestra de pacientes analizados de cáncer pulmonar (N=66) en el estudio, relacionando la variable principal de estado actual con las variables secundarias. Por lo que a las siglas se refiere *F: femenino; M: masculino; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AVC: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; AP: anatomía patológica; ADC: adenocarcinoma; CPNCP: carcinoma pulmonar no célula pequeña; NO ESP: no especificado; OAT CELL: carcinoma de células pequeñas; DT: dosis; Fx: fracciones; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IT: inmunoterapia; IQ: intervención quirúrgica; Mx al diagnóstico representa si las metástasis han sido diagnosticadas de manera sincrónica o metacrónica; CT: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética.*

### 5.2.3. Supervivencia de pacientes con cáncer de próstata

De acuerdo con la Tabla 7 de la muestra de pacientes con cáncer de próstata se observa que 19 pacientes han muerto o siguen vivos con enfermedad en progresión y 7 están vivos con enfermedad estable o sin enfermedad. Como resultados estadísticamente significativos, destacan el número de metástasis, la presencia de cardiopatía y la toxicidad aguda.

Respecto a los antecedentes de cardiopatías, un 89.5% de los pacientes vivos o sin enfermedad no presentaban ninguna cardiopatía. Mientras que, en el otro, un 57.2% padecían FA, angina o IAM. Esto sugiere que el antecedente cardiológico puede contribuir de manera negativa en la evolución de la patología o en el desenlace del paciente.

Así mismo, también se observa que hay diferencias significativas en el número de metástasis con un p valor de 0.037 y un promedio de 2.29 en el grupo de los vivos con enfermedad en progresión o fallecidos. Esto sugiere que un mayor número de metástasis pueda tener un papel relevante en el pronóstico.

Finalmente se obtuvo un p valor 0.004 en referencia a la respuesta obtenida objetivada mediante prueba de imagen posterior al tratamiento de SABR siendo más frecuente la respuesta completa con un 47.4% en el grupo de pacientes actualmente vivos sin enfermedad o con enfermedad estable frente al 14.3% en los pacientes actualmente muertos o con enfermedad que ha progresado y mostrando que un 57.1% de los pacientes actualmente muertos o con enfermedad en progresión ya mostraron signos de progresión en el momento de la prueba de imagen.

**Tabla análisis univariante a partir de 'Estado Actual' Próstata**

	0 N=7	1 N=19	p.valor
Edad	64.6 (9.57)	62.6 (6.73)	0.626
Sexo: M	7 (100%)	19 (100%)	.
Enolismo:			1.000
Noí	6 (85.7%)	14 (73.7%)	
Si	1 (14.3%)	5 (26.3%)	
Tabaco:			0.146
No	7 (100%)	13 (68.4%)	
Si	0 (0.00%)	6 (31.6%)	
Peso	81.0 (15.8)	82.3 (10.8)	0.850
DM:			0.340
No	4 (57.1%)	15 (78.9%)	
Si	3 (42.9%)	4 (21.1%)	
HTA:			0.357
No	1 (14.3%)	8 (42.1%)	
Si	6 (85.7%)	11 (57.9%)	
DLP:			0.378
No	2 (28.6%)	11 (57.9%)	
Si	5 (71.4%)	8 (42.1%)	
Neumopatía:			0.269
EPOC	1 (14.3%)	0 (0.00%)	
No	6 (85.7%)	19 (100%)	
Cardiopatía:			0.028
Angina	1 (14.3%)	0 (0.00%)	
FA	2 (28.6%)	2 (10.5%)	
IAM	1 (14.3%)	0 (0.00%)	
No	3 (42.9%)	17 (89.5%)	
Neoplasia previa:			0.474
No	6 (85.7%)	18 (94.7%)	
Otros	1 (14.3%)	1 (5.26%)	
Historia familiar:			1.000
No	5 (71.4%)	15 (78.9%)	
Si	2 (28.6%)	4 (21.1%)	
Grado:			0.551
0	1 (14.3%)	4 (21.1%)	
I	2 (28.6%)	1 (5.26%)	
II	1 (14.3%)	4 (21.1%)	
III	3 (42.9%)	10 (52.6%)	

PSA dx	16.4 (6.35)	11.3 (7.40)	0.107
Grupo derecho	2.71 (1.38)	3.00 (1.49)	0.655
Grupo izquierdo	2.43 (1.27)	2.32 (1.49)	0.852
HT:			0.065
No	2 (28.6%)	0 (0.00%)	
Si	5 (71.4%)	19 (100%)	
QT:			0.474
No	6 (85.7%)	18 (94.7%)	
Si	1 (14.3%)	1 (5.26%)	
RT:			1.000
No	1 (14.3%)	3 (15.8%)	
Si	6 (85.7%)	16 (84.2%)	
Mx al diagnóstico:			0.540
Metacrónica	7 (100%)	16 (84.2%)	
Sincrónica	0 (0.00%)	3 (15.8%)	
Número de metástasis:	2.29 (1.11)	1.16 (0.69)	0.037
Localización:			1.000
Ósea	7 (100%)	18 (94.7%)	
Otros	0 (0.00%)	1 (5.26%)	
DT	28.7 (1.60)	29.1 (2.25)	0.677
Fx	8.71 (2.56)	8.63 (2.67)	0.944
Sesiones	3.86 (2.27)	3.95 (2.04)	0.928
Tratamiento concomitante:			0.705
HT	5 (71.4%)	15 (78.9%)	
IT	0 (0.00%)	1 (5.26%)	
Ninguno	2 (28.6%)	3 (15.8%)	
Toxicidad aguda:			0.105
Astenia	2 (28.6%)	3 (15.8%)	
Dolor	2 (28.6%)	1 (5.26%)	
No	3 (42.9%)	15 (78.9%)	
Grado toxicidad aguda	0.71 (0.76)	0.28 (0.46)	0.192
Toxicidad crónica:			1.000
Astenia	2 (28.6%)	6 (31.6%)	
Dolor	0 (0.00%)	2 (10.5%)	
No	5 (71.4%)	11 (57.9%)	
Grado toxicidad crónica	0.43 (0.79)	0.47 (0.61)	0.894
Valoración de respuesta:			0.285
CT	0 (0.00%)	3 (15.8%)	
GGO	2 (28.6%)	1 (5.26%)	
No	0 (0.00%)	2 (10.5%)	

PET	5 (71.4%)	13 (68.4%)	
Respuesta:			0.004
Completa	1 (14.3%)	9 (47.4%)	
Desconocida	0 (0.00%)	2 (10.5%)	
Estable	0 (0.00%)	5 (26.3%)	
Parcial	2 (28.6%)	3 (15.8%)	
Progresión	4 (57.1%)	0 (0.00%)	
Tratamiento post SBRT:			0.517
HT	4 (57.1%)	15 (78.9%)	
No	1 (14.3%)	3 (15.76%)	
QT	2 (28.6%)	1 (5.26%)	

**Tabla 7:** Análisis univariante de la muestra de pacientes analizados de cáncer de próstata (N=26) en el estudio, relacionando la variable principal de estado actual con las variables secundarias. Por lo que a las siglas se refiere M: masculino; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; Grados 0, I, II y III: grado desconocido, bajamente diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado respectivamente; PSA dx: antígeno prostático específico en el momento del diagnóstico; HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IT: inmunoterapia; Mx al diagnóstico representa si las metástasis han sido diagnosticadas de manera sincrónica o metacrónica; DT: dosis; Fx: fracciones; CT: tomografía computarizada; GGO: gammagrafía ósea; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética.

#### 5.2.4. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama

Los resultados se muestran en la Tabla 8. En este caso, se obtuvo un total de 3 pacientes con enfermedad en progresión o muertos y 6 pacientes con enfermedad estable o resuelta. Dado el pequeño tamaño muestral no se ha obtenido ningún p valor < 0.05 y con ello ninguna significación estadística en relación con la variable principal y las variables secundarias.

**Tabla análisis univariante a partir de 'Estado Actual' Mama**

	0 N=3	1 N=6	p.valor
Edad	53.0 (11.3)	50.7 (15.2)	0.805
Sexo: F	3 (100%)	6 (100%)	.
Enolismo:			0.500
No	3 (100%)	4 (66.7%)	
Si	0 (0.00%)	2 (33.3%)	
Tabaco:			0.464
No	3 (100%)	3 (50.0%)	
Si	0 (0.00%)	3 (50.0%)	
Peso	74.7 (4.62)	75.0 (18.6)	0.965
HTA:			1.000
No	2 (66.7%)	5 (83.3%)	
Si	1 (33.3%)	1 (16.7%)	

DLP:			1.000
No	2 (66.7%)	4 (66.7%)	
Si	1 (33.3%)	2 (33.3%)	
Neumopatía:			1.000
EPOC	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
No	3 (100%)	5 (83.3%)	
Cardiopatía: No	3 (100%)	6 (100%)	.
Neoplasia previa:			1.000
No	3 (100%)	5 (83.3%)	
Piel	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
Historia familiar:			1.000
No	1 (33.3%)	1 (16.7%)	
Si	2 (66.7%)	5 (83.3%)	
Grado:			1.000
II	3 (100%)	5 (83.3%)	
III	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
R. Estrógeno	90.0 (17.3)	85.8 (32.3)	0.809
R. Progesterona	23.3 (40.4)	40.8 (38.4)	0.568
HER2:			0.500
Negativo	3 (100%)	4 (66.7%)	
Positivo	0 (0.00%)	2 (33.3%)	
Ki67:			0.762
10	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
13	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
15	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
25	0 (0.00%)	2 (33.3%)	
30	1 (33.3%)	1 (16.7%)	
31	1 (33.3%)	0 (0.00%)	
40-50	1 (33.3%)	0 (0.00%)	
QT:			0.500
No	0 (0.00%)	2 (33.3%)	
Si	3 (100%)	4 (66.7%)	
RT:			0.333
No	1 (33.3%)	0 (0.00%)	
Si	2 (66.7%)	6 (100%)	
HT: Si	3 (100%)	6 (100%)	.
Mx al diagnóstico:			1.000
Metacrónica	3 (100%)	5 (83.3%)	

Sincrónica	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
Número de metástasis:	2.00 (1.00)	1.00 (0.00)	0.225
Localización: Ósea	3 (100%)	6 (100%)	.
DT	28.0 (1.73)	29.0 (1.55)	0.449
Fx	8.00 (1.73)	9.67 (0.52)	0.234
Sesiones	3.67 (1.15)	3.00 (0.00)	0.423
Tratamiento concomitante:			0.786
HT	1 (33.3%)	3 (50.0%)	
Ninguno	1 (33.3%)	2 (33.3%)	
QT	1 (33.3%)	0 (0.00%)	
RT	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
Toxicidad aguda:			0.714
Astenia	2 (66.7%)	2 (33.3%)	
No	1 (33.3%)	2 (33.3%)	
Radiodermatitis	0 (0.00%)	2 (33.3%)	
Grado toxicidad aguda:	0.67 (1.15)	0.83 (0.75)	0.836
Toxicidad crónica:			1.000
Dolor	1 (33.3%)	1 (16.7%)	
No	2 (66.7%)	5 (83.3%)	
Grado toxicidad crónica:	0.33 (0.58)	0.17 (0.41)	0.685
Valoración de respuesta:			0.762
CT	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
GGO	0 (0.00%)	2 (33.3%)	
PET	3 (100%)	2 (33.3%)	
RM	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
Respuesta:			0.143
Completa	0 (0.00%)	3 (50.0%)	
Estable	1 (33.3%)	3 (50.0%)	
Parcial	2 (66.7%)	0 (0.00%)	
Tratamiento post SBRT:			1.000
HT	1 (33.3%)	1 (16.7%)	
HT+ I Q	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
HT + QT	1 (33.3%)	1 (16.7%)	
No	0 (0.00%)	1 (16.7%)	
QT	1 (33.3%)	2 (33.3%)	

**Tabla 8:** Análisis univariante de la muestra de pacientes analizados de cáncer de mama (N=9) en el estudio, relacionando la variable principal de estado actual con las variables secundarias. Por lo que a las siglas se refiere F: *femenino*; HTA: *hipertensión arterial*; DLP: *dislipemia*; EPOC: *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*; Grados II y III: *grado moderadamente diferenciado e indiferenciado*

respectivamente; R. Estrógeno y R. Progesterona hace referencia a receptores de estrógeno y progesterona respectivamente. HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IQ: intervención quirúrgica;; Mx al diagnóstico representa si las metástasis han sido diagnosticadas de manera sincrónica o metacrónica; DT: dosis; Fx: fracciones; CT: tomografía computarizada; GGO: gammagrafía ósea; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética.

### 5.2.5. Supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal

En cuanto a los resultados de la Tabla 9 de la muestra de pacientes con cáncer CCR, se observa que 6 pacientes han muerto o siguen vivos con enfermedad en progresión y 5 están vivos con enfermedad estable o sin enfermedad.

Dado el pequeño tamaño muestral no se ha obtenido ningún p valor < 0.05 y con ello ninguna significación estadística en relación con la variable principal y las variables secundarias. En la variable secundaria de respuesta post SABR analizada con pruebas de imagen se obtuvo un p valor de 0.054, siendo en el grupo de pacientes muertos o con enfermedad en progresión, un 83.3% con progresión de respuesta; y el grupo de pacientes con enfermedad estable o sin ella, un 40% con respuesta parcial.

**Tabla análisis univariante a partir de 'Estado Actual' CCR**

	0 N=6	1 N=5	p.valor
Edad	58.7 (16.6)	68.0 (13.0)	0.323
Sexo:			0.242
F	2 (33.3%)	4 (80.0%)	
M	4 (66.7%)	1 (20.0%)	
Enolismo:			1.000
No	5 (83.3%)	5 (100%)	
Si	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
Tabaco:			0.455
No	4 (66.7%)	5 (100%)	
Si	2 (33.3%)	0 (0.00%)	
Peso	79.3 (19.9)	68.5 (13.8)	0.317
DM:			0.455
No	6 (100%)	4 (80.0%)	
Si	0 (0.00%)	1 (20.0%)	
HTA:			0.545
No	3 (50.0%)	1 (20.0%)	
Si	3 (50.0%)	4 (80.0%)	
DLP:			0.545
No	3 (50.0%)	4 (80.0%)	
Si	3 (50.0%)	1 (20.0%)	
Neumopatía: No	6 (100%)	5 (100%)	.
Cardiopatía:			0.152
FA	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
IAM	0 (0.00%)	2 (40.0%)	
No	5 (83.3%)	2 (40.0%)	

Otros	0 (0.00%)	1 (20.0%)	
Neoplasia previa:			0.182
No	6 (100%)	3 (60.0%)	
Otros	0 (0.00%)	2 (40.0%)	
Historia familiar:			0.182
No	3 (50.0%)	5 (100%)	
Si	3 (50.0%)	0 (0.00%)	
AP:			1.000
ADC	5 (83.3%)	5 (100%)	
Otros	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
Grado:			1.000
I	2 (33.3%)	3 (60.0%)	
II	3 (50.0%)	2 (40.0%)	
III	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
QT-Neoadyuvante:			1.000
No	4 (66.7%)	4 (80.0%)	
Si	2 (33.3%)	1 (20.0%)	
Cirugía:			1.000
No	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
Si	5 (83.3%)	5 (100%)	
RT QT-Adyuvante:			1.000
No	1 (16.7%)	1 (20.0%)	
Si	5 (83.3%)	4 (80.0%)	
Mx al diagnóstico:			1.000
Metacrónica	3 (50.0%)	3 (60.0%)	
Sincrónica	3 (50.0%)	2 (40.0%)	
Número de metástasis	1.50 (0.84)	1.00 (0.00)	0.203
Localización:			0.177
Ganglionar	0 (0.00%)	1 (20.0%)	
Hepática	0 (0.00%)	1 (20.0%)	
Ósea	5 (83.3%)	1 (20.0%)	
Pulmonar	1 (16.7%)	2 (40.0%)	
DT	35.0 (12.2)	43.2 (11.6)	0.285
Fx	10.8 (2.04)	9.40 (5.32)	0.594
Sesiones	3.17 (0.41)	4.60 (1.67)	0.128
Tratamiento concomitante:			1.000
Ninguno	3 (50.0%)	2 (40.0%)	
QT	2 (33.3%)	3 (60.0%)	

RT	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
Toxicidad aguda:			1.000
Astenia	1 (16.7%)	1 (20.0%)	
No	5 (83.3%)	4 (80.0%)	
Grado toxicidad aguda:	0.33 (0.82)	0.20 (0.45)	0.740
Toxicidad crónica:			1.000
Astenia	2 (33.3%)	1 (20.0%)	
Dolor	2 (33.3%)	1 (20.0%)	
No	2 (33.3%)	3 (60.0%)	
Grado toxicidad crónica:	0.67 (0.52)	0.40 (0.55)	0.432
Valoración de respuesta:			1.000
CT	1 (16.7%)	2 (40.0%)	
No	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
PET	3 (50.0%)	2 (40.0%)	
RM	1 (16.7%)	1 (20.0%)	
Respuesta:			0.054
Completa	0 (0.00%)	1 (20.0%)	
Desconocida	1 (16.7%)	0 (0.00%)	
Estable	0 (0.00%)	1 (20.0%)	
Parcial	0 (0.00%)	2 (40.0%)	
Progresión	5 (83.3%)	1 (20.0%)	
Tratamiento post SBRT:			0.740
No	2 (33.3%)	2 (40.0%)	
QT	1 (16.7%)	2 (40.0%)	
QT + IT	1 (16.7%)	1 (20.0%)	
RT	2 (33.3%)	0 (0.00%)	

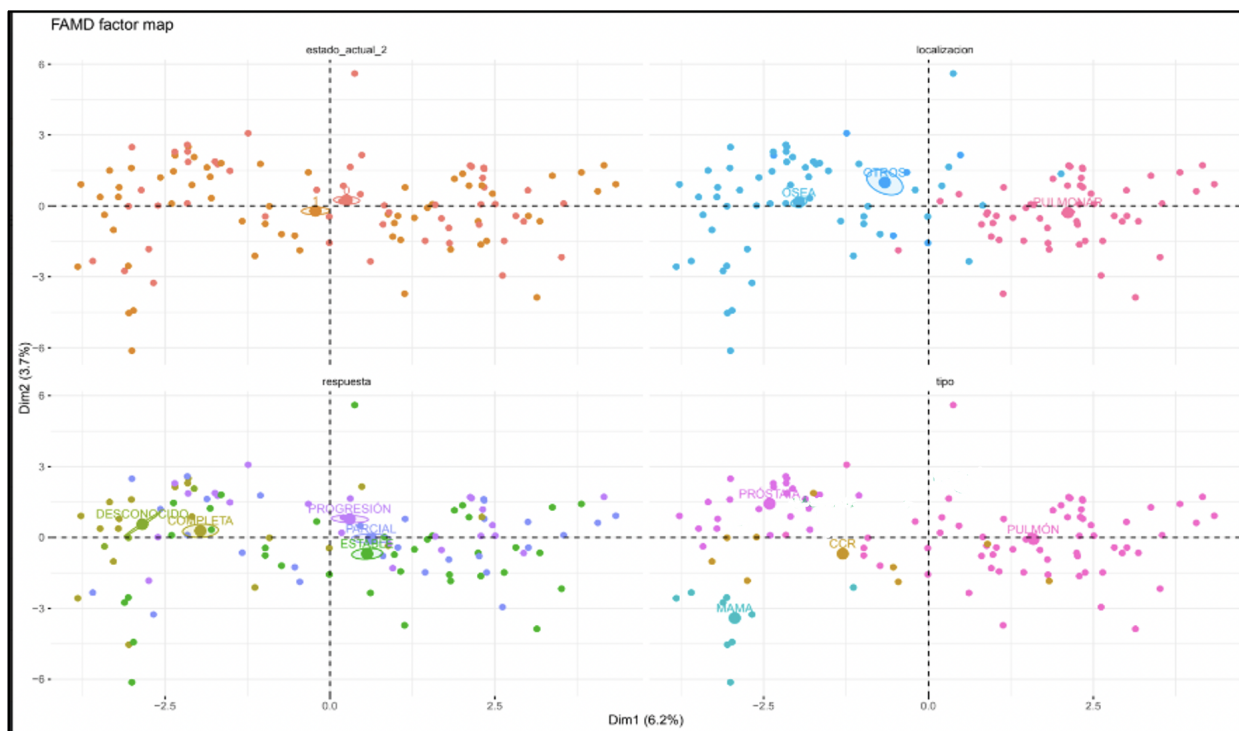
**Tabla 9:** Análisis univariante de la muestra de pacientes analizados de cáncer CCR (N=11) en el estudio, relacionando la variable principal de estado actual con las variables secundarias. Por lo que a las siglas se refiere F: *femenino*; M: *masculino*; DM: *diabetes mellitus*; HTA: *hipertensión arterial*; DLP: *dislipemia*; EPOC: *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*; FA: *fibrilación auricular*; IAM: *infarto agudo de miocardio*; ICC: *insuficiencia cardíaca congestiva*; AP: *anatomía patológica*; ADC: *adenocarcinoma*; Grados I, II y III: *grado bajamente diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado respectivamente*; QT: *quimioterapia*; RT: *radioterapia*; IT: *inmunoterapia*; Mx al diagnóstico representa si las metástasis han sido diagnosticadas de manera sincrónica o metacrónica; DT: *dosis*; Fx: *fracciones*; CT: *tomografía computarizada*; PET: *tomografía por emisión de positrones*; RM: *resonancia magnética*.

### 5.3. Supervivencia de pacientes según análisis factorial de datos mixtos

En la Figura 7 de análisis factorial de datos mixtos que se muestra a continuación, se comparan los grupos de las variables estado actual del paciente, codificado como 0 y 1; tipo de tumor primario tanto mama, próstata, pulmón y CCR; localización metastásica si es ósea, pulmonar u otra y valoración de respuesta por pruebas de imagen si es completa, parcial, estable o si hay progresión.

Partiendo de la variable estado actual, se observa cómo los pacientes vivos con enfermedad estable o sin enfermedad, situados en el cuadrante inferior izquierdo mayoritariamente padecen cáncer primario de próstata, CCR o mama con metástasis óseas u en otras localizaciones (ganglionar, cerebral o hepática). Al mismo tiempo, y tal como se ha visto en el análisis estadístico univariante, la respuesta analizada con pruebas de imagen radiológicas es mayoritariamente completa.

Por lo contrario, los pacientes con enfermedad en progresión o muertos, situados en el cuadrante superior derecho, mayoritariamente padecen cáncer primario pulmonar con metástasis pulmonares. Siendo en este grupo la valoración de la respuesta más variable.



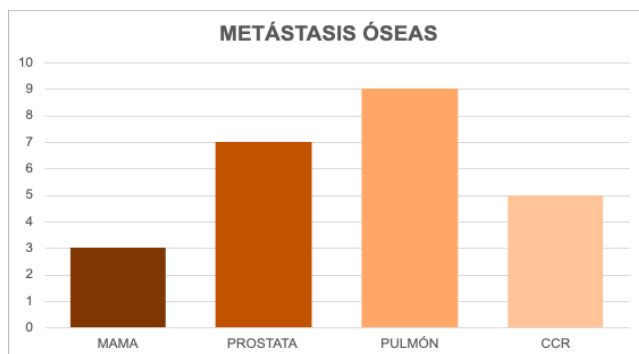
**Figura 7:** Análisis factorial de datos mixtos (FAMD) que correlaciona los grupos de la variable estado actual del paciente, tipo de tumor primario, localización metastásica y la valoración de la respuesta por pruebas de imagen radiológicas.

## 5.4. Análisis gráfico

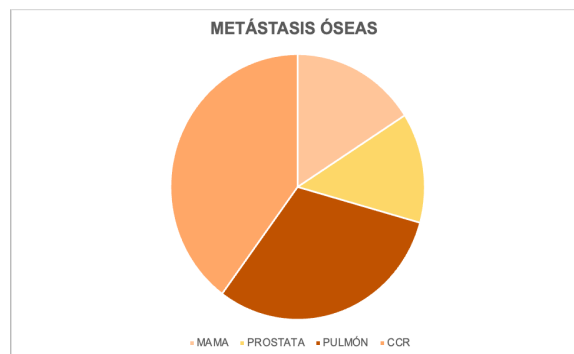
### 5.4.1. Estado de los pacientes según neoplasia primaria

#### 5.4.1.1. Metástasis óseas

Murieron o tienen enfermedad en progresión un 46% de los pacientes que presentaban metástasis óseas, siendo estas más frecuentes en la neoplasia primaria de próstata con un total de 25 pacientes de los 26 estudiados, pero de los cuales murió o tiene enfermedad en progresión un 32%. Por otro lado, se destaca que 14 de los 66 pacientes con tumor primario de pulmón presentaban metástasis óseas, pero hasta un 64% de ellos se encuentra con enfermedad en progresión o muerto. Un 46% del total de pacientes con metástasis ósea se encuentra con enfermedad en progresión o muertos. (Anexo 4).



**Figura 8:** Número de pacientes con metástasis óseas en función de la neoplasia primaria que actualmente están con enfermedad en progresión o muertos.



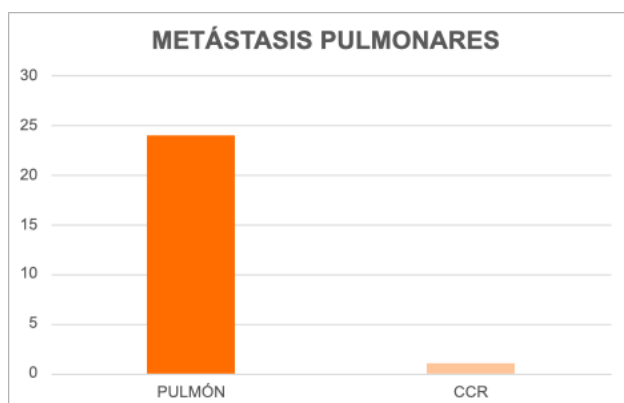
**Figura 9:** Porcentaje de pacientes con metástasis óseas en función de su neoplasia primaria que actualmente están con enfermedad en progresión o muertos.

#### 5.4.1.2. Metástasis pulmonares

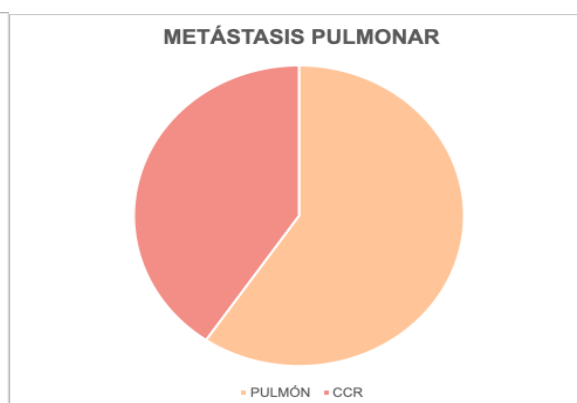
En cuanto a las metástasis pulmonares, cabe destacar que, de los pacientes estudiados, únicamente los pacientes con neoplasia de pulmón o CCR presentaron metástasis de localización pulmonar. Como se puede observar en la Tabla del Anexo 4, de los 66 pacientes revisados con neoplasia primaria de pulmón 49 presentaron metástasis pulmonar sobre la que se realizó tratamiento con SABR, y de estos el 49% se encuentra con enfermedad en progresión o muertos. Por otro lado, entre los 11 pacientes estudiados con CCR primario, únicamente 3 presentaron metástasis pulmonar de los cuales un 33% se encuentra con enfermedad en progresión o muertos. Un 52% de los pacientes con metástasis pulmonar se encuentra en estado de progresión o muerte.

Así pues, se observa que la mala evolución global de los 54 pacientes estudiados con metástasis óseas fue del 44,4% respecto al 48,07% en las metástasis pulmonares independientemente de su neoplasia primaria.

En cuanto a los pacientes con neoplasia primaria de pulmón y metástasis óseas un 64,30% tuvieron una mala evolución frente el 49% de pacientes con neoplasia primaria de pulmón con la misma localización metastásica. Finalmente, los pacientes con neoplasia primaria CCR y metástasis óseas un 80% tuvieron una mala evolución frente el 33,3% de los pacientes con metástasis pulmonar y localización del tumor primario CCR.



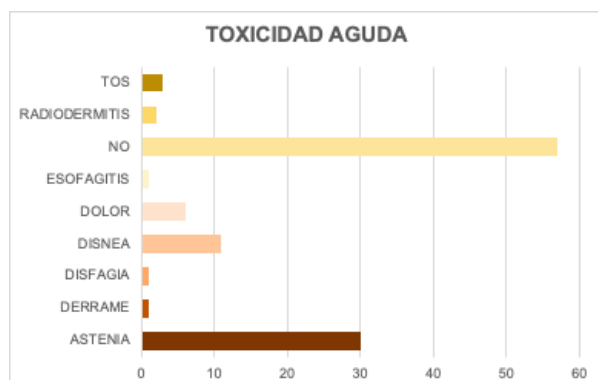
**Figura 10:** Número de pacientes con metástasis pulmonar en función de la neoplasia primaria que actualmente están con enfermedad en progresión o muertos.



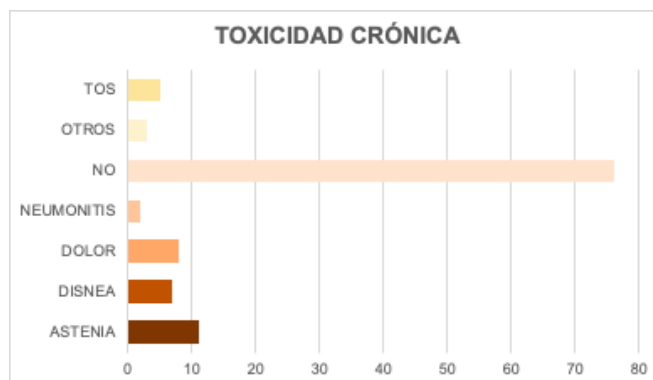
**Figura 11:** Porcentaje de pacientes con metástasis pulmonar en función de su neoplasia primaria que actualmente están con enfermedad en progresión o muertos.

### 5.4.2. Toxicidad de la SABR

En la Figura 12 se destaca la ausencia de toxicidad aguda en la mayoría de pacientes tratados mediante SABR, siendo la astenia el tipo de toxicidad más frecuente en un grado leve, síntoma que mayoría de los casos. De igual forma en la toxicidad crónica representada en la Figura 13 la mayoría de los pacientes puede estar también relacionado con la patología subyacente, seguida de la disnea también en un grado leve en la tes refirió no presentar ningún tipo de toxicidad más allá de los 3 meses posteriores al tratamiento, siendo la toxicidad crónica más frecuente la astenia en un grado leve seguida del dolor también en grado leve.



**Figura 12:** Representación del tipo de toxicidad aguda presente en los pacientes estudiados



**Figura 13:** Representación de los tipos de toxicidad crónica presentes en los pacientes estudiados.

## 6. DISCUSIÓN

En nuestro estudio multicéntrico, retrospectivo controlado de revisión de serie de casos en pacientes diagnosticados de cáncer oligometastásico tratados mediante radioterapia estereotáctica existe una relación entre la respuesta observada en las pruebas de imagen radiológicas de control realizadas post tratamiento con SABR y el estado final del paciente. En cuanto a la respuesta analizada con pruebas de imagen radiológicas post tratamiento con SABR se obtiene un p valor < 0.001, estadísticamente significativo, afirmando que existe relación entre el estado final del paciente y la respuesta observada en la prueba de imagen después de recibir el tratamiento SABR, por lo que se corrobora la hipótesis planteada.

Los pacientes con respuesta completa y aquellos con respuesta estable experimentan en su mayoría un buen control de la enfermedad. En cambio, en los pacientes con respuesta parcial, predomina el grupo de pacientes que experimentan progresión. En el caso de los pacientes que no responden al tratamiento con SABR, un 40.4% muere o experimenta progresión de la enfermedad, esto sugiere que la falta de respuesta al tratamiento se asocia con un pronóstico desfavorable en la mayoría de los casos. Estos datos además de confirmar la hipótesis planteada orientan a que la respuesta observada en la prueba de imagen de los pacientes tratados con SABR podría ser un factor predictor importante de cuál será el estado final del paciente.

Es importante destacar que en un estudio revisado se menciona la dificultad de establecer un correcto diagnóstico de progresión o estabilidad en los pacientes tratados mediante SABR a nivel pulmonar, ya que el propio tratamiento genera cierto grado de fibrosis por lo que cabe la posibilidad de que algunos pacientes etiquetados como pacientes con enfermedad en progresión en la revisión realizada a partir de las pruebas de imagen, fuera realmente una imagen producida por la fibrosis y no por progresión de la enfermedad.<sup>(43)</sup>

La mayoría de los pacientes analizados no presentaron toxicidad ni a los 3 ni a los 6 meses; algunos presentaban astenia grado leve. Por tanto, podemos afirmar que la SABR es un tratamiento oncológico radioterápico con poca toxicidad aguda, subaguda y crónica. Esto mismo se corrobora en la revisión sistemática y metaanálisis sobre la toxicidad asociada a pacientes oligometastásicos tratados con radioterapia estereotáctica <sup>(43)</sup>, en donde se objetivó que la SABR

parece ser relativamente segura en pacientes con cáncer oligometastásico, con tasas clínicamente aceptables de efectos tóxicos agudos y tardíos de grado 3 a 5 inferiores al 13%. Esto se ve reforzado en otra revisión acerca de las indicaciones de la SABR en pacientes con tumores primarios y oligometástasis<sup>(44)</sup>, donde se objetivó que este tratamiento aplicado sobre las localizaciones de próstata, hepáticos, renales, columna vertebral, ginecológicos, ganglionares y pulmonares, presentaron bajos niveles de toxicidad. Por último, un estudio internacional multicéntrico randomizado de fase II, el estudio COMET 2, donde participaron 10 centros, se dividió a los pacientes en 3 ramas: brazo control, brazo de pacientes sometidos a RT convencional y el brazo de los sometidos a SBRT, destaca la baja toxicidad que presentan los pacientes tratados con SBRT, ya que solo un 29% presentó una toxicidad igual o mayor a un grado 2.<sup>(47)</sup>

Respecto a la toxicidad y eficacia de la SABR en comparación con otras técnicas terapéuticas, no se ha podido objetivar en el estudio, ya que una de las limitaciones con las que cuenta es el hecho de no poder realizar una comparación entre grupos dada la inexistencia del grupo control. A pesar de ello, debido a que es un dato de interés científico para el futuro de la práctica clínica, se ha revisado bibliografía que lo contrasta. Según [la revisión de las indicaciones de la SBRT] elaborado por el ministerio de sanidad en 2014<sup>(44)</sup>, se describe que en pacientes con cáncer de próstata esta técnica presenta beneficios tanto a nivel clínico, como económico, en comparación a otras técnicas como son la RT convencional y la cirugía.

La tasa de supervivencia en pacientes tratados con SBRT que padecen neoplasia primaria pulmonar en estadio I es favorable en comparación al uso de RT convencional. En los casos de oligometástasis pulmonares la tasa de supervivencia es menor, a pesar de ello, es importante identificar los pacientes que se pueden beneficiar de la SABR. Esto mismo se respalda en la guía NHS UK 2011<sup>(45)</sup> la cuál expone la superioridad de la técnica SBRT en comparación a la RT convencional en cuanto al control local y supervivencia en pacientes con neoplasia pulmonar o metástasis óseas vertebrales. Por otro lado, Yu y cols<sup>(46)</sup> publican un análisis retrospectivo en que se comparan pacientes con neoplasia pulmonar tratados con cirugía versus SBRT, siendo la toxicidad aguda o crónica, las complicaciones y la mortalidad menor en la SBRT que en la cirugía. Además, los pacientes operados requieren hospitalización mientras que los tratados con SBRT sólo requieren manejo ambulatorio. Finalmente, en el estudio COMET 2 mencionado previamente, estableció un seguimiento medio de 51 meses y durante estos, un 73% de los pacientes del grupo control murió frente un 53% de los pacientes tratados mediante SBRT; las tasas de supervivencia global a los 5 años fueron de 17,7% y 42,3% respectivamente, independientemente de la neoplasia primaria.<sup>(47)</sup>

Uno de los objetivos que se definió, fue el de examinar la influencia de las diferentes variables estudiadas, relacionando la evolución de la enfermedad y la implicación de cada una en base a la supervivencia libre de enfermedad. Se evidencia que los factores de peor pronóstico y que por tanto suponen una progresión de la enfermedad son: haber presentado neoplasias previas al diagnóstico del tumor primario, un mayor número de metástasis y la no respuesta en las pruebas de imagen radiológicas realizadas post tratamiento con SABR. Esto se ha objetivado tanto en la neoplasia de próstata como en la de pulmón. En cambio, ni en la neoplasia primaria de mama ni en CCR se puede hacer una correlación; esto se debe a la falta de significación estadística por el pequeño tamaño muestral en estos dos casos.

En relación al número de metástasis, una revisión sistemática de pacientes con cánceres ginecológicos oligometastásicos tratados con SABR, en la que el criterio de inclusión era que presentasen una única lesión metastásica, describió tasas favorables de respuesta y control local,<sup>(48,51)</sup> mientras que en estudios con criterios de inclusión menos restrictivos respecto a factores pronóstico, como son pacientes con más de 5 metástasis o con enfermedad extratorácica, se ha observado que tienden a reportar tasas de supervivencia más pobres.<sup>(50)</sup> Estos datos revelan la importancia de tener en cuenta el número de metástasis que tiene el paciente a fin de poder identificar aquellos que se pueden beneficiar más de la técnica de SABR.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que sí existen diferencias en la supervivencia de los pacientes tratados con SABR en función de la neoplasia primaria y la localización metastásica. La localización metastásica ósea es la que presenta la menor tasa de enfermedad en progresión o muerte. Un estudio publicado en 2015 por Song *et al*<sup>(50)</sup> que incluyó pacientes con metástasis de diferentes tipos de cáncer, observó que los pacientes con metástasis óseas tratados con SBRT presentaban buen control local y una mejoría significativa en los síntomas, así como una supervivencia global significativamente mayor en comparación con aquellos con metástasis en otros órganos.

En relación a las neoplasias primarias, los tumores pulmonares son los que presentan mayor riesgo de diseminación pulmonar, en cambio el cáncer de próstata y de mama presentan mayor riesgo de metástasis óseas presentando mayor supervivencia como se reporta en la literatura.<sup>(50)</sup> En la investigación de Tree *et al* <sup>(48)</sup> se compararon los resultados de la SBRT en pacientes con oligometástasis pulmonares según el cáncer primario que las originan y se obtuvieron mejores resultados en aquellos pacientes cuyo cáncer primario era de próstata o cáncer de mama, en comparación con otros cánceres.<sup>(48)</sup> Así mismo, el estudio COMET II <sup>(47)</sup> confirma que los pacientes con una neoplasia primaria de mama, próstata y riñón son los que obtienen más beneficios del tratamiento con SBRT con una mayor supervivencia a largo plazo.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. El reducido tamaño de la muestra dificulta obtener valores estadísticamente significativos que puedan ser extrapolables a la población oncológica. Por otro lado, una limitación importante ha sido no disponer de un grupo control para poder establecer una comparativa entre la eficacia del tratamiento con SABR frente otros tratamientos. Un estudio randomizado aportaría más peso a los resultados obtenidos.

Nos gustaría resaltar la importancia de este estudio retrospectivo. Es una semilla y base de futuros estudios que pueden ser de gran relevancia científica. Entre ellos, estudios en los que la radiómica tenga un papel importante, ya que como disciplina puede ayudarnos a disponer de biomarcadores predictivos de respuesta a la radioterapia y de supervivencia.

La radiómica, es una herramienta con gran potencial para obtener algoritmos a partir del análisis de pruebas de imagen médicas realizadas para la planificación de la SBRT. Este proceso no invasivo, puede emplearse para identificar las características del tumor, teniendo en cuenta su heterogeneidad temporal y espacial. Mediante la extracción de características cuantitativas que se analizan en relación con las variables biológicas y clínicas del paciente, esta ciencia podría ser útil como biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento de SBRT en la práctica asistencial oncológica, ayudando a discernir aquellos pacientes que responderán y los que no y así redirigir estos últimos a otros tratamientos oncológicos

Esto puede complementarse con el presente estudio que relaciona la respuesta de imagen posterior al tratamiento con SBRT y el estado actual del paciente.<sup>(49)</sup> La radiómica podría ser de gran ayuda para valorar la respuesta a la SABR de manera más precisa.

## 7. CONCLUSIONES

La radioterapia estereotáctica ablativa es un tratamiento efectivo en pacientes con cáncer oligometastásico. Nuestro estudio multicéntrico retrospectivo demuestra que existe una relación favorable entre la respuesta radiológica después del tratamiento con SABR y el estado final del paciente. Siendo los pacientes con respuesta completa los que tienen un mejor control de la enfermedad, mientras que aquellos con respuesta parcial o sin respuesta, experimentan peor evolución. Así mismo, nuestros resultados confirman que es un tratamiento seguro y con poca toxicidad.

Entre las variables clínicas con mala respuesta y peor pronóstico a la SABR, destacan un mayor número de metástasis, la presencia de neoplasias previas y la falta de respuesta o progresión observada mediante las pruebas de imagen radiológicas posteriores al tratamiento con SABR.

En relación con la localización metastásica, las metástasis pulmonares presentan peor pronóstico que las óseas. Respecto al cáncer primario, el cáncer de mama y próstata presentan mejor supervivencia respecto al de pulmón.

Las conclusiones de este trabajo confirman resultados publicados en la literatura, pero supone la base para futuros estudios que serán de gran relevancia en el campo de la oncología radioterápica ya que se ha iniciado un análisis de variables radiómicas para la búsqueda de biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Poitevin-Chacón, A. *La radioterapia. El Arma Invisible contra el Cáncer*. Scielo México, Gac. mex. oncol. [Internet] 2021 Sep. [citado el 21 de abril de 2023]; 20(3).
2. De la Pinta C. *SBRT in non-spine bone metastases: a literature review*. Med Oncol. [Internet] 2020 Nov. [citado el 21 de abril de 2023]; 37(12):119.
3. Huynh E, Coroller TP, Narayan V, Agrawal V, Romano J, Franco I, Parmar C, Hou Y, Mak RH, Aerts HJ. *Associations of Radiomic Data Extracted from Static and Respiratory-Gated CT Scans with Disease Recurrence in Lung Cancer Patients Treated with SBRT*. PLoS One [Internet] 2017 Jan. [citado 29 de mayo de 2023]; 3(12):1.
4. Catherine Sánchez N. *Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer*. Rev. Médica Clín. Las Condes. [Internet]. 2013 [citado 23 de abril de 2023];24(4):553-562.
5. Defunciones por causas, sexo y grupos de edad [Internet]. [citado 30 de mayo 2023].
6. Miranda-Filho A, Bray F, Charvat H, Rajaraman S, Soerjomataram I. *The world cancer patient population (WCPP): An updated standard for international comparisons of population-based survival*. Cancer Epidemiol. [Internet]. 2020. [citado 23 de abril de 2023]; 69:101-802.
7. Las cifras del cáncer en España 2022. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2022. [citado 23 de abril de 2023].
8. Bayo J. *Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer*. [Internet] SEOM. 2017. [citado 23 de abril de 2023]
9. Ashford, R.U., Randall, R.L. *Bone Metastases: Epidemiology and Societal Effect*. In: Randall, R. (eds) *Metastatic Bone Disease*. Springer, New York, NY. [Internet]. 2016. [citado 23 de abril de 2023]; 1553:3-11.
10. Garbayo A.J., Villafranca E., Blas A. de, Tejero A., Eslava E., Manterola A. et al . *Enfermedad metastásica ósea: Diagnóstico y tratamiento*. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2004 [citado 06 de marzo de 2023].
11. Huang JF, Shen J, Li X, et al. *Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study*. Ann Transl Med. [Internet]. 2020 [citado 06 de marzo de 2023]; 8(7):482.
12. Díaz T., Sánchez P. *Epidemiología e historia natural de las metástasis óseas en los tumores sólidos*. Dialnet. [Internet]. 2013 [citado 06 de marzo de 2023]; 27(4):0213-8573.
13. Gerull WD, Puri V, Kozower BD. *The epidemiology and biology of pulmonary metastases*. J Thorac Dis. [Internet]. 2021 [citado 06 de marzo de 2023]; 13(4):2585-2589.
14. Gaillard F, Weerakkody Y, Hacking C, et al. *Pulmonary metastases*. Reference article, Radiopaedia.org [citado 06 de marzo de 2023].
15. Hirakata K, Nakata H, Nakagawa T. *CT of pulmonary metastases with pathological correlation*. Semin Ultrasound CT MR. [Internet]. 1995 Oct. [citado 06 de marzo de 2023 Mar 06] 16(5):379-94.
16. Sánchez C. *Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer*. Revista Médica Clínica Las Condes. [Internet]. 2013. [citado 08 de marzo de 2023] 24(4):553-562.
17. Douglas H, Weinberg R. *The Hallmarks of cancer*. Cell. [Internet]. 2000. [citado 08 de marzo de 2023]. 100(1):57-70.
18. Mitrus I., Bryndza E., Sochanik A. et al. *Evolving models of tumor origin and progression*. Tumor Biol. [Internet] 2012. [citado 08 de marzo de 2023]. 33:911–917.
19. Weitzel J., Blazer K., MacDonald D., Culver JO., Offit K. *Genetics, genomics and cancer risk assessment*. ACS Journals. [Internet] 2011 Aug. [citado 11 de marzo de 2023] 61(5):327-359.
20. Loeb L. *Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting*. Nat Rev Cancer. [Internet] 2011. [citado 11 de marzo de 2023]. 11:450–457.
21. Forrester HB, Li J, Hovan D, Ivashkevich AN, Sprung CN. *DNA repair genes: Alternative transcription and gene expression at the exon level in response to the DNA damaging agent, ionizing radiation* [Internet]. Public Library of Science. 2012 [citado 11 de marzo de 2023].
22. Anders V. *Metástasis*. Met [Internet]. [citado 15 de mayo de 2023].
23. Garbayo A.J., Villafranca E., Blas A. de, Tejero A., Eslava E., Manterola A. et al. *Enfermedad metastásica ósea: Diagnóstico y tratamiento*. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2004 [citado 2023 Mayo 30];27(3):137-153.

24. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, et al. *Systems Biology of Cancer Metastasis*. Cell Syst [Internet] 2019 [citado 2023 Mayo 30];9(2):109-127.
25. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, et al. *Bone Metastases: An Overview*. Oncol Rev. [Internet] 2017 May [citado 2023 Mayo 30];11(1):321.
26. Krishnan K, Khanna C, Helman LJ. *The molecular biology of pulmonary metastasis*. Thorac Surg Clin. [Internet] 2006 [citado el 27 de 2023 mayo de 2023];16(2):115-124.
27. *Metástasis Pulmonares: Síntomas, Diagnóstico y tratamiento*. Cáncer clínica universidad de navarra [Internet]. [citado 31 de mayo de 2023].
28. Fernández I, Herrero J.L., Jiménez E. *Manejo del pulmón metastásico*. [Internet]. Neumosur. [citado el 31 de mayo de 2023].
29. Jiménez E, Rodríguez OG, Gómez Á, Trigos LA. *Metástasis a pulmón: manejo Individualizado* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado el 31 de mayo de 2023].
30. Urdaneta L N, Vera G A, Ruan S L, Dávila J, Ott S, Salcedo E et all . *Radioterapia estereotáctica extracraneal un nuevo paradigma en terapéutica oncológica experiencia preliminar*. Rev. venez. oncol. [Internet]; 2011 Dic. [citado el 21 de abril de 2023]; 23(4): 214-237.
31. Diccionario de cáncer del NCI. *Cáncer* [Internet]. NIH. [citado el 21 de abril de 2023].
32. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, Kshitiz. *Systems Biology of Cancer Metastasis*. Cell Syst. [Internet] 2019 Aug. [citado el 21 de abril de 2023]; 28(2):109-127.
33. García Rodríguez ME, Armas Pérez B, Armas Moredo K, Álvarez Escalante G. *Oligometástasis y oligorreurrencia en el cáncer del pulmón: ¿estados cercanos a la muerte?*. Rev Cubana Cir [Internet]. 2014 Jun. [citado 23 de abril de 2023]; 53(2):213-225.
34. Urdaneta N, Vera A, Ruan L, Dávila J, Ott S, Salcedo E et all. *Radioterapia estereotáctica extracraneal un nuevo paradigma en terapéutica oncológica experiencia preliminar*. Rev. venez. oncol. [Internet]. 2011 Dic. [citado 20 de mayo de 2023]; 23(4):214-237.
35. Maverick T. *Radioterapia estereotáctica corporal: estrategias actuales y desarrollo futuro*. [Internet]. 2016 julio [citado 9 de mayo de 2023]; 8(6): 517–527.
36. Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. *Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy*. s.l. : J Clin Oncol, 2013. Vols. 10; 31(11):1384-90.
37. Major P. *Optimal management of metastatic bone disease*. Eur J Oncol Nurs. [Internet] 2007 Sep. [citado 21 de abril de 2023];11 Suppl 2:S32-7.
38. Kohno, N., Aogi, K., Minami, H., Nakamura, S., Asaga, T., Iino, Y., Watanabe, T., Goessl, C., Ohashi, Y., Takashima, S. *Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial*. Journal of Clinical Oncology. [Internet] 2005. [citado 21 de abril de 2023]; 23:3314–3321.
39. Manual práctico de oncología radioterápica. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2013. [citado 23 de abril de 2023].
40. Pagés C, Ruiz J, Simón C, Cueto A, Sánchez-Palencia A, Díez J.M. *Tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares: estudio de supervivencia*. Archivos de Bronconeumología. [Internet]. 2000. [citado 21 de abril de 2023]; 36(10):569-573.
41. García M.E., Armas B, Armas K, Álvarez G. *Oligometástasis y oligorreurrencia en el cáncer de pulmón: ¿estados cercanos a la muerte?*. Rev Cubana. [Internet]. 2014 Abr. [citado 21 de abril de 2023];53(2):213-255.
42. Sayadi S, Geffard E, Südholt M, Vince N, Gourraud P.A. *Secure distribution of factor analysis of mixed data (FAMD) and its application to personalized medicine of transplanted patients*. University of Nantes. [Internet]. 2021. [citado 27 de mayo de 2023];225:507-518.
43. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, Siva S, Meng MB, Tchelebi L, Zaorsky NG. *Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol. [Internet] 2021 Jan 1. [citado 30 de mayo de 2023]; 7(1):92-106.

44. Maceira M.C, Salvador N. *Revisión de las indicaciones de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis*. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. [Internet] 2014. [citado 30 de mayo de 2023].
45. National Radiotherapy Implementation Group Report. *Stereotactic Body Radiotherapy: Guidelines for Commissioners, Providers and Clinicians in England*. London: NHS. [Internet]. 2011. [citado 30 de mayo de 2023]
46. Yu JB, Soulos PR, Cramer ID, Decker RH, Kim AQ, Gross CP. *Comparative Effectiveness of Surgery and Radiosurgery for Stage I non-Small Cell Lung Cancer*. *Cancer*. [Internet] 2015 [citado 30 de mayo de 2023]; 121: 2341-9.
47. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. *Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-comet phase II randomized trial*. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet] 2020 [citado 30 de mayo de 2023];38(25):2830–8.
48. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. *Stereotactic body radiotherapy for oligometastases*. *The Lancet Oncology*. 2013;14(1).
49. Malicki J, Piotrowski T, Guedea F, Krengli M. *Treatment-integrated imaging, radiomics, and personalised radiotherapy: The future is at hand*. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2022.
50. Song X, Wei J, Sun R, Jiang W, Chen Y, Shao Y, et al. *Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in pain relief for bone metastases: A systematic review and meta-analysis*. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2023;115(4):909–21.
51. Yegya-Raman N, Cao CD, Hathout L, Girda E, Richard SD, Rosenblum NG, Taunk NK, Jabbour SK. *Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic gynecologic malignancies: A systematic review*. *Gynecol Oncol*. 2020 Nov;159(2):573-580 .

## 9. ANEXOS

### *Anexo 1: Consentimiento informado*

#### **Estudio de serie de casos en pacientes con metástasis óseas y pulmonares tratados con radioterapia estereotáctica (SBRT)**

##### **APÉNDICE B. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

**Título del estudio:** Estudio de serie de casos en pacientes con metástasis óseas y pulmonares tratados con radioterapia estereotáctica (SBRT)

Yo,.....(nombre y apellidos en mayúsculas) he leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido realizar preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con ..... estudiante de 6º de medicina (nombre del investigador en mayúsculas)

Comprendo que:

1. Mi participación en este estudio es voluntaria.
2. Que este análisis no me supone ningún beneficio ni ningún riesgo.
3. Que la no aceptación de participar en este estudio no repercutirá en mi atención médica.
4. Que la información obtenida en este estudio es confidencial.

Así pues, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y autorizo a que mis datos obtenidos del estudio sean procesados y revisados tal y como se describe en la hoja de información al paciente.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha .....

Fecha .....

## **Anexo 2: Hoja de información al paciente**

### **Estudio de serie de casos en pacientes con metástasis óseas y pulmonares tratados con radioterapia estereotáctica (SBRT)**

#### **APÉNDICE A. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

##### **Título del estudio**

Estudio de serie de casos en pacientes con metástasis óseas y pulmonares tratados con radioterapia estereotáctica (SBRT).

##### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

##### **Objetivo**

El objetivo de este documento es ofrecer información detallada sobre el estudio que se realizará para poder establecer la eficacia de la radioterapia estereotáctica en pacientes con cáncer oligometastásico.

##### **Descripción de los procedimientos**

Una vez leído y comprendido el estudio, si acepta participar de forma voluntaria, se le pedirá que firme el impreso de consentimiento informado. Algunos de los datos de su historia clínica como son las toxicidades a corto y largo plazo, entre otros, serán transferidos y recopilados en una base de datos construida con dicha finalidad, de forma anónima bajo una codificación, de manera que únicamente el médico y los estudiantes dispondrán de los mismos.

##### **Beneficios y riesgos**

Los beneficios de la investigación radican en poder demostrar la eficacia de la radioterapia estereotáctica en pacientes con cáncer oligometastásico. A corto plazo no se prevé que los resultados favorezcan directamente al participante sino que puedan ser empleados en beneficio de futuros pacientes oncológicos.

Los datos obtenidos a través de la historia clínica no serán utilizados con finalidad empresarial o que implique la obtención de beneficios económicos.

Además, dicha participación carece de riesgo para el paciente ya que todos los datos necesarios están recogidos en la historia clínica.

##### **Participación voluntaria**

Se garantiza que la decisión de colaboración en el proyecto, no influirá en la relación médico-paciente ni en la calidad de su atención sanitaria. Así mismo podrá revocar su consentimiento en cualquier momento si así lo considera conveniente.

##### **Confidencialidad**

Si usted acepta formar parte de la investigación, se le solicitará que firme el consentimiento, lo que comporta su conformidad en participar. Así como que no tiene objeciones en que los datos necesarios de su historia clínica puedan ser revisados por personal autorizado para los propósitos del estudio manteniendo la confidencialidad de los mismos.

Estos procedimientos están sujetos a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD) y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Si se publican los resultados del estudio, su identidad se mantendrá confidencial. En el caso de necesitar presentar resultados únicamente se le identificará por el número de paciente asignado.

##### **Información adicional**

Si le surge alguna duda sobre el estudio, la responsable del mismo, la Dra Meritxell Arenas le brindará toda la información complementaria que desee.

## Anexo 3: Formularios

### FORMULARIOS

Este formulario recoge información sobre:

- Variables clínicas: antes de la SABR, al 1m, 3m, 6m, 12m y 24m
- 5 muestras de sangre: antes de la SABR, al 1m, 3m, 12m y 24m
- 3 TACs de Radioterapia: antes de la SABR, al 1m y 12m

Las variables estudiadas serán recogidas en 5 secciones diferentes: inclusión, cáncer primario, M1, SABR y seguimiento. Además, el formulario dispone de una sección adicional para poder subir las imágenes obtenidas.

Una vez enviado el formulario de cada sección, este no podrá volver a realizarse. En caso de querer modificar alguna información, es necesario indicarlo en la sección "modificaciones".

Muchas gracias por vuestra participación en el estudio.

INCLUSIÓN

CÁNCER  
PRIMARIO

M1

SABR

SEGUIMIENTO

IMÁGENES

## M1

### Datos M1

#### 1. Identificador

El número debe estar comprendido entre 1 y 9999

#### 2. Diagnóstico M1

- Sincrónico  
 Metacrónico

#### 3. Fecha M1

dd/mm/aaaa

#### 5. Número de M1

#### 6. Órganos afectados

- Ósea  
 Pulmonar  
 Ganglionar  
 Cerebral  
 Hepático  
 Otros

Siguiente

# SABR

## 1. Identificador

El número debe estar comprendido entre 1 y 9999

## 2. Número de SABR

1

## Localización 1

### Localización SABR

- Ósea
- Pulmonar
- Ganglionar
- Cerebral
- Hepática
- Otros

### Localización exacta

### Fecha de inicio SABR

dd/mm/aaaa



### Fecha de fin SABR

dd/mm/aaaa



### Dosis total

En caso de tener más de un PTV indicar la dosis más alta

Unidades: Gy

## Anexo 4: Tablas para estudio de evolución de los pacientes con metástasis óseas y pulmonares

### METÁSTASIS ÓSEAS

	MALA EVOLUCIÓN	BUENA EVOLUCIÓN	TOTAL	% MALA EVOLUCIÓN
MAMA	3	6	9	33,30%
PRÓSTATA	7	18	25	28,00%
PULMÓN	9	5	14	64,30%
CCR	5	1	6	83%
TOTAL	24	30	54	44,40%

Tabla 10: Resumen del número de pacientes con metástasis óseas en función de su tumor primario y su evolución.

### METÁSTASIS PULMONARES

	MALA EVOLUCIÓN	VIUS	TOTAL	% MALA EVOLUCIÓN
PULMÓN	24	25	49	49%
CCR	1	2	3	33,30%
TOTAL	25	27	52	48,07%

Tabla 11: Resumen del número de pacientes con metástasis pulmonares en función de su tumor primario y su evolución.