



**FACTORES PREDICTORES DE  
NEUMONITIS RÁDICA EN PACIENTES  
CON CÁNCER DE PULMÓN DE  
CÉLULAS NO PEQUEÑAS, TRATADOS  
CON QUIMIORRADIOTERAPIA CON  
INTENCIÓN RADICAL**

Trabajo de Fin de Grado

Última actualización: 02/04/2019

Vicent Alonso Pons

Tutores: Virginia Morillo Macías, Ángel L. Sánchez Iglesias.

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de  
Castellón. Departamento de Medicina.

Universitat Jaume I

Facultat de Ciències de la Salut





## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** “Factores predictores de neumonitis r dica en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con quimiorradioterapia con intención radical”

**ALUMNO:** Vicent Alonso Pons

**DNI:** 53760659 - E

**PROFESORES TUTORES:** Virginia Morillo Macías,  ngel L. Sánchez Iglesias

Fdo (Tutor/a): .....

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....



## **AGRADECIMIENTOS**

A los pocos que estuvieron antes, durante y después, y me ayudaron en todo lo que necesité.

A los muchos que me han apreciado y obsequiado con su amistad y aprecio.

A mis tutores por su gran trabajo y su profesionalidad.



## Índice

<b>Resumen</b> .....	8
<b>Abstract</b> .....	9
<b>Extended Summary</b> .....	10
<b>1. Introducción</b> .....	12
1.1 Objetivo de la investigación .....	15
<b>2. Métodos</b> .....	15
2.1. Criterio de selección de estudios .....	15
2.1.1. <i>Tipos de estudio</i> .....	15
2.1.2. <i>Población a estudio</i> .....	15
2.2. Estrategia de búsqueda .....	15
2.2.1. <i>Conceptos</i> .....	15
2.2.2. <i>Bases de datos</i> .....	16
2.3. Extracción de datos .....	16
2.4. Métodos de revisión .....	17
<b>3. Resultados</b> .....	17
3.1. Resultados de búsqueda de estudios .....	17
3.1.1. <i>Estudios con nivel de evidencia 1<sup>+</sup></i> .....	18
3.1.2. <i>Estudios con nivel de evidencia 2<sup>+</sup></i> .....	18
3.1.3. <i>Estudios con nivel de evidencia 2<sup>+</sup></i> .....	20
<b>4. Discusión</b> .....	27
<b>5. Conclusión</b> .....	30
<b>6. Referencias</b> .....	30
<b>Anexo I - Figuras</b> .....	34

## **Resumen**

### **Introducción y objetivo**

Realizar una revisión sistemática sobre factores capaces de predecir el desarrollo de neumonitis rádica (NR) en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) tratados con radioquimioterapia y valorar su aplicabilidad en la práctica clínica.

### **Materiales y métodos**

Se realizó una labor de búsqueda centrada en la relación entre NR y cualquier factor pretratamiento cuantificable. Neumonitis rádica, cáncer de pulmón de células no pequeñas, factor predictivo, radioquimioterapia y sus sinónimos fueron combinados en una estrategia de búsqueda en diferentes bases de datos, libros y consultas con expertos. Diversidad de datos, resultados y conclusiones fueron extraídas de los artículos con el objetivo de acotar la búsqueda.

### **Resultados**

Se identificaron un total 391 estudios, de los cuales se seleccionaron 17. Dos de ellos incluían estudios genéticos (LIN28B y polimorfismos de un solo nucleótido), y quince se centraban en diferentes parámetros de función pulmonar, esquemas quimioterápicos, así como factores serológicos. Tras el análisis de los resultados, se pudo observar que la heterogeneidad entre los estudios era muy elevada, dificultando la comparación directa entre ellos. La mayoría de los estudios mostraron una asociación con la edad,  $V_{dose}$ , dosis media pulmonar (MLD) y esquema quimioterápico. Sin embargo, es difícil inferir resultados a causa del reducido tamaño muestral.

### **Conclusiones**

El esquema quimioterápico, edad y MLD han sido identificados como factores predictivos en la literatura médica. Además, nuevos elementos han sido reconocidos como factores de riesgo o predictores de la patología (con una evidencia menor a los anteriores), pudiendo ser la base de futuras investigaciones. Sin embargo, entre los resultados obtenidos en esta revisión, no hay ninguna variable óptima en cuanto a su papel predictor de NR y, por tanto, se requiere la realización de estudios adicionales en este campo.

**PALABRAS CLAVE:** neumonitis rádica, radioquimioterapia, cáncer de pulmón de célula no pequeña, factor predictor, RILI, MLD.



## **Abstract**

### **Background and purpose**

To perform a systematic review about factors capable of predicting the development of radiation pneumonitis (RP) in non-small cell lung cancer patients (NSCLC) treated with chemoradiation and assess its applicability in clinical practice.

### **Methods and materials**

We searched for studies assessing the relationship between RP and any pre-treatment measurable factor. Radiation Pneumonitis, non-small cell lung cancer, predictive factor, chemoradiotherapy and their synonyms were combined in a search strategy involving different databases, books and consultation with experts. A variety of data, results and conclusions were abstracted from the articles in order to narrow the search.

### **Results**

A total of 391 published studies were identified, 17 of which were selected. Two of those included genetic studies (LIN28B and Single nucleotide polymorphism), and fifteen assessed different pulmonary functional parameters, chemotherapy schedules as well as serologic factors. After analysing the results, it was seen that the heterogeneity of such studies was so high, making difficult direct comparisons between them. Most studies did show an association with age,  $V_{\text{dose}}$ , mean lung dose (MLD) and chemotherapy schedule. However, it's difficult to infer results because of the sample size.

### **Conclusions**

Chemotherapy schedules, age and MLD have been recognised as predictive factors in the medical literature. Moreover, new elements have been identified as possible risk or predictors of the pathology (with less evidence than aforementioned), being able to be the base of future research. However, among the results obtained in this review, there is no excellent variable in terms of its role as a predictor of RP and, therefore, additional studies in this field are required.

**KEYWORDS:** radiation pneumonitis, chemoradiation, non-small cell lung cancer, predictive factor, RILI, MLD.

## **Extended Summary**

The main target of this systematic review was to find evidence available in the published literature regarding factors that could allow to predict the radiation pneumonitis (RP) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemoradiation. In the same way, another primary purpose was to seek new variables which could be developed and researched deeply in the future and that could be useful for the prediction of this pathology in such kind of a patient. Secondly, we tried to create a potential RP-developing valuation algorithm which can serve as an effective classification system to predict RP.

We searched in the current literature using different electronic databases (PubMed, Scopus, WoS, Embase, Cochrane Library), references in oncology and radiotherapy books, as well as radiotherapy oncologists' consultations. Applying boolean operators and filters, 291 articles were found. The first criteria of selection (patient characteristics, treatment, etc.) was taken out from the title and the abstract. Hence, we selected seventeen studies which included one meta-analysis, one systematic review and fifteen observational studies.

The reading of the articles was evaluated using the CASPe criteria and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. It should be noted that, without doubt, the meta-analysis was the most relevant article, due to his higher evidence level. Thus, the meta-analysis has been having a higher influence in the following RP's algorithm discussion and implementation.

It should be also pointed out that, despite our study was primarily based on the chemoradiation treatment, studies without chemotherapy (only radiotherapy) were also included because of their remarkable scientific value and, moreover, because the results could be easily applied to the kind of patient studied in this review as well.

The first purpose was to identify, amongst the predictive factors that were studied most deeply, the ones with the highest correlation to the development of RP. We also aimed at a satisfying description of new factors found in the different studies. Eventually, due to variability between the studies, some factors were studied only in isolation (i.e. superoxide dismutase or exhaled nitric oxide levels).

After drawing the results and the conclusions from each article, we created a RP's risk classification protocol in order to categorize NSCLC patients treated with chemoradiation. Among the factors, we found mean lung dose (MLD), age, chemotherapy schedule and  $V_{dose}$  those with highest evidence. We should also take into account that there were some no widely studied variables, but still, they have been significantly associated to the risk of RP

development, so we considered those parameters worth to be added to the algorithm in order to give it a higher effectiveness despite the lower evidence.

Nowadays, in many pathologies, medical therapies tend to be composed of different methods and drugs that, put all together, do have a better efficacy. But we must also consider that, as therapeutic responses improve, further side effects develop as well, and they can end up with severe complications that can deteriorate quality of life.

That's why, considering the type of patients of this study, it is important to be able to advance the diagnosis before the complications and, thus, to reduce the morbidity and mortality of the pathology.

Some factors such as age are invariable at the cancer presentation, but other parameters depend mostly on the therapy applied, like the chemotherapy schemes (taxanes), or radiotherapy factors ( $V_{\text{dose}}$  or MLD). Those variables are so constant in RP developing, so they can be a nice advantage in the prediction. In a less relevant way, factors as polymorphisms for LIN28B, Performance Status 2 or higher and others, have been found as complementary factors for RP prediction, although we are still waiting for new researches.

Without doubt, the biggest problem we have met during the conduction of this study were the small population sample. Moreover, variations between sample sizes, factors studied, durations of studies and the treatments applied, created a high level of heterogeneity between the studies: this has surely complicated the comparison work we have conducted and sometimes has made it impossible. For this reason, further investigations need to be done in order to confirm the consistency of the achieved results and find new evidence, always recommending both patient and variable standardization whenever possible.

## 1. Introducción

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) supone el 80-85% de las neoplasias malignas pulmonares. Incluye los subtipos histológicos epidermoide (31%), adenocarcinoma (29%), así como el carcinoma de células grandes (11%). A su presentación, aproximadamente el 16% son estadios localizados y 22% localmente avanzados <sup>[1]</sup>. El tabaco contribuye a la aparición de gran número de ellos (80-90% en varones, 55-80% en mujeres), además de otros factores de riesgo son arsénico, asbesto o radón <sup>[2,3]</sup>.

La estadificación del CPCNP es crucial para el abordaje de esta enfermedad, generando grandes diferencias de tratamiento en los diferentes estadios. El principal sistema de estadificación usado es el TNM (8ª edición) <sup>[4]</sup>. La T se refiere a las características del tumor primario, pudiendo ser:

- Tx: Tumor primario no evaluado o no observado en imagen.
- T0: No evidencia de tumor primario.
- Tis: Carcinoma *in situ*.
- T1: Tumor  $\leq 3$  cm de diámetro, sin invasión proximal del bronquio lobar. Este estadio se puede dividir en:
  - T1mi si es un adenocarcinoma mínimamente invasivo.
  - T1a si el tumor es  $\leq 2$  cm.
  - T1b si es  $>2$  cm, pero  $\leq 3$  cm.
- T2: Tumor  $\geq 3$  cm, pero  $\leq 5$  cm, afectación del bronquio principal, sin invadir la carina; invade pleura; asociado con atelectasias, neumonitis obstructiva. En éste también se puede dividir en dos:
  - T2a si es  $\leq 4$  cm.
  - T2b si es  $> 4$  cm, pero  $\leq 5$ cm.
- T3: Tumor  $> 5$  cm, pero  $\leq 7$  cm o que invada la pared torácica, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal. También si a su vez hay existencia de nódulos tumorales separados del tumor primario en el mismo lóbulo.

- T4: Invade mediastino, diafragma, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina. También en existencia de nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente al tumor primario.

Por otro lado, la N se refiere a la presencia de ganglios linfáticos regionales, dividiéndose así en:

- Nx: Los ganglios no pueden ser evaluados.
- N0: Sin ganglios linfáticos metastásicos.
- N1: Metástasis linfáticas intrapulmonares e hiliares homolaterales y/o peribronquiales homolaterales.
- N2: Metástasis en ganglios linfáticos subcarinales y/o mediastínicos homolaterales.
- N3: Metástasis en ganglios linfáticos escalenos o supraclaviculares (tanto ipsilaterales como contralaterales), hiliares contralaterales o mediastínicos contralaterales.

Por último, la M nos indica la existencia de metástasis a distancia, clasificándose en:

- Mx: No pueden ser evaluadas.
- M1: Existen metástasis a distancia. A su vez existen tres tipos:
  - M1a si hay presencia de ganglios tumorales separados del tumor primario en un lóbulo pulmonar contralateral o tumor con ganglios pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
  - M1b si hay una única metástasis extratorácica en un órgano único.
  - M1c si hay múltiples metástasis extratorácicas en uno o varios órganos.

Es importante, como hemos dicho, clasificar a los pacientes en diferentes estadios para su futuro tratamiento. Para ello, con el TNM, se divide a los pacientes del siguiente modo:

- Carcinoma escondido: Tx, N0, M0.
- Estadio 0: Tis, N0, M0.
- Estadio IA: T1<sub>a-b-c</sub>, N0, M0.
- Estadio IB: T2<sub>a</sub>, N0, M0.
- Estadio IIA: T2<sub>b</sub>, N0, M0.
- Estadio IIB: T1 o T2<sub>a</sub>, N1, M0 / T2<sub>b</sub>, N1, M0 / T3, N0, M0.

- Estadio IIIA: T1 - T2, N2, M0 / T3, N1, M0 / T4, N0 - N1, M0.
- Estadio IIIB: T3 - T4, N2, M0 / Cualquier T1 – T2, N3, M0.
- Estadio IIIC: T3 – T4, N3, M0.
- Estadio IVA: Cualquier T, cualquier N, M1a – M1b.
- Estadio IVB: Cualquier T, cualquier N, M1c

Como hemos mencionado anteriormente, la estadificación es un elemento primordial en el CPCNP, ya que será lo que nos guíe el tratamiento. Entre el arsenal terapéutico frente a este tipo de cáncer tenemos la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, así como tratamientos biológicos o inmunoterapia. Dada la agresividad de estos tratamientos, es posible sufrir efectos adversos derivados de su empleo (complicaciones quirúrgicas, toxicidad pulmonar, etc.) siendo, en el caso de la radioterapia, la neumonitis rádica una de las complicaciones con mayor repercusión clínica.

La neumonitis rádica o neumonitis por radiación (NR) es una entidad patológica inflamatoria pulmonar relacionada con el tratamiento radioterápico. Es la complicación más frecuente (13-37%) <sup>[6]</sup> tras irradiación torácica, teniendo una gran repercusión en la morbilidad pudiendo, además, derivar en la necesidad de oxigenoterapia crónica y, por consiguiente, aumentar la mortalidad. Esta patología representa la fase aguda del desarrollo del daño pulmonar inducido por radiación (RILI), siendo la fibrosis pulmonar su fase crónica (a pesar de que en el espectro biológico se presenta como un evento continuo).<sup>[6]</sup>

La NR clínicamente relevante suele desarrollarse en, aproximadamente, el 13-40% de los pacientes que reciben radioquimioterapia (RQT) con intención radical en CPCNP. La aparición de esta complicación se presenta de 1 a 6 meses tras la finalización del tratamiento y se diagnostica mediante test de función pulmonar y pruebas de imagen pulmonar (en las que se observa opacificación confinada alrededor del campo irradiado). En cuanto a la sintomatología, estos pacientes presentan disnea, tos no productiva, hipoxemia, fiebre ocasional o dolor de pecho. El tratamiento general consiste en corticoesteroides para la disminución de la inflamación, opioides para aliviar la disnea y el malestar (en fases muy avanzadas), rehabilitación pulmonar y/o la oxigenoterapia <sup>[7]</sup>.

La NR tiene diferentes sistemas de clasificación. Estos se basan en una combinación de variaciones radiográficas y funcionales. Los sistemas de gradación más utilizados son el “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) versión 4.0, propuesto por el “National Cancer Institute” <sup>[8]</sup>, o el propuesto por el “Radiation Therapy Oncology Group”

(RTOG) (**fig. 1**)<sup>[8]</sup>. Ambos sistemas son bastante concordantes en la definición de los grados 2 y 3, en los que, además de corticoides, se recomienda oxigenoterapia.

La NR es una consecuencia directa del tratamiento con radioterapia, pero existen diferentes factores de riesgo que hacen más probable su aparición y, por tanto, su gravedad. Estos factores son: mal estado funcional (“Performance Status”), EPOC, tumor primario de localización lobar baja, función pulmonar reducida (alteración en FEV<sub>1</sub> o FEV<sub>1</sub>/FVC), amplio volumen pulmonar irradiado, elevada dosis por fracción, el uso de quimioterapia concomitante al tratamiento radioterápico y niveles altos de TGF-β1<sup>[5]</sup>.

### 1.1 Objetivo de la investigación

El objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia disponible sobre los factores predictores de la aparición de NR en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con esquema radioquimioterápico con intención radical, ya que dicha patología genera un aumento importante de morbilidad en este tipo de sujetos. Además, también se pretendió crear un algoritmo guía de valoración del potencial riesgo de desarrollo de NR en cada paciente.

## **2. Métodos**

### 2.1. Criterio de selección de estudios

#### *2.1.1. Tipos de estudio*

Los estudios seleccionados fueron de diverso tipo, incluyendo meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de cohortes (retrospectivos y prospectivos), en los cuales se incluyeran factores pronósticos asociados al desarrollo de NR en pacientes con tratamiento radioterápico y radioquimioterápico radical.

#### *2.1.2. Población a estudio*

Pacientes diagnosticados de CPCNP con tumores irresecables quirúrgicamente y tratados con radioterapia (dado que la NR es consecuencia directa de ésta) o RQT.

### 2.2. Estrategia de búsqueda

#### *2.2.1. Conceptos*

Los términos empleados en la búsqueda, además de sus sinónimos, fueron combinados mediante el operador booleano “AND”. Estos términos son los siguientes:

- “Pneumonitis”
- “Radiation”
- “Non-small cell lung cancer”
- “Chemoradiotherapy”
- “Radiotherapy”
- “Predictive factor”

La estrategia de búsqueda se aplicó en diferentes bases de datos. Los filtros utilizados fueron:

- Tipo de documento: Artículo científico (“Article”), Estudio Clínico (“Clinical Study”), Meta-análisis (“Meta-Analysis”), Estudio Observacional (“Observational Study”), Revisiones Sistemáticas (“Systematic Reviews”). Dependiendo de la base de datos los tipos de documentos a seleccionar fueron diversos.
- Tipo de muestra: Humanos (“Human”)
- Idioma: Castellano, “English” e “Italiano”

Los estudios encontrados fueron evaluados individualmente tanto por su título como por su “abstract” para poder ser considerados a la hora de realizar esta revisión sistemática.

### *2.2.2. Bases de datos*

El algoritmo de búsqueda en las bases de datos disponibles fue sistemático y siguió un orden concreto, por el cual son nombradas a continuación:

1. Bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus, WoS, Embase, Cochrane Library).
2. Referencias de estudios seleccionados en bases de datos electrónicas.
3. Referencias en libros de oncología y radioterapia.
4. Consultas a oncólogos radioterápicos.

### 2.3. Extracción de datos

Para la extracción de datos se elaboró una guía en la que se incluyó el tipo de estudio, muestra (n), población a estudio, tratamiento recibido, periodo de evaluación, resultados, conclusión (**fig. 2**).



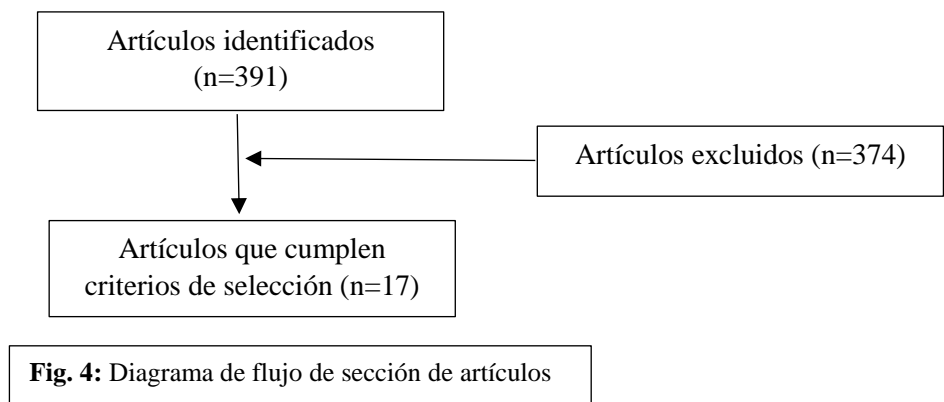
### 2.4. *Métodos de revisión*

Los artículos fueron evaluados atendiendo a los criterios CASPe <sup>[9]</sup>. Además, los estudios fueron clasificados por grado de evidencia según los criterios propuestos por el SIGN (“Scottish Intercollegiate Guidelines Network”) (fig. 3) <sup>[35]</sup>.

## 3. Resultados

### 3.1. *Resultados de búsqueda de estudios*

Usando la estrategia de búsqueda anteriormente descrita, se obtuvieron un total de 391 estudios. A continuación, se realizó una selección basándonos tanto en el título como en el abstract, para poder clasificar los artículos de interés para una posterior revisión. Fueron descartados aquellos que presentaban la cirugía como parte tratamiento, estudio de factores de riesgo asociados (no factores predictivos), o esquemas radioquimioterápicos con intención paliativa.



Finalmente se consideraron 17 artículos, los cuales fueron evaluados de manera más minuciosa, clasificándose según su nivel de evidencia. Uno de ellos fue clasificado como nivel de evidencia 1<sup>+</sup>, 3 nivel de evidencia 2<sup>++</sup> y 13 nivel de evidencia 2<sup>+</sup><sup>[35]</sup>. Tras la lectura crítica y el análisis de los estudios seleccionados, se extrajeron los principales datos y conclusiones, los cuales trataremos de explicar a continuación.

### 3.1.1. Estudios con nivel de evidencia 1<sup>+</sup>

*Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting Radiation Pneumonitis After Chemoradiation Therapy for Lung Cancer: An International Individual Patient Data Meta-analysis* <sup>[7]</sup>.

Este estudio es un meta-análisis multicéntrico internacional basado en 12 publicaciones previas, las cuales generaron una muestra total de 836 pacientes con CPCNP, tratados con quimioterapia basada en cisplatino/etopósido (38%), carboplatino/paclitaxel (26%) u otros regímenes basados en dobles con platinos o monoterapia con gemcitabina (36%). También se empleó radioterapia concomitante con dosis medias de 60 Gy (rango de 36 a 64 Gy) con un fraccionamiento convencional 1.8-2 Gy respectivamente. El tiempo medio de observación fue de 2.3 años y en el seguimiento 415 pacientes fallecieron por causas no especificadas.

De la muestra inicial, 249 pacientes presentaron neumonitis sintomática (29.78%), 16 de los cuales muy grave, grado  $\geq 3$  (1.9%). Se evaluaron los factores predictores independientes de desarrollo de toxicidad pulmonar:  $V_{20}$ , (porcentaje de volumen pulmonar que recibe, al menos, 20 Gy) con una Odds Ratio (OR) de 1.03 por cada aumento del 1% (la OR es posibilidad de que una condición se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro); el esquema quimioterápico (OR de 3.3, es decir, un riesgo 3 veces superior) para carboplatino/paclitaxel en relación con cisplatino/etopósido; la edad, la cual supone una OR de 1.24 por cada 10 años.

Fueron hallados parámetros asociados al desarrollo de neumonitis fatal (grado IV RTOG), como dosis superiores al fraccionamiento convencional ( $>2$  Gy), incrementos en el valor de  $V_{20}$  (OR 1.09 por cada aumento del 1%) y tumores localizados en lóbulos inferiores.

Con los resultados obtenidos junto con la información aportada por estudios previos, se realizó un protocolo predictor de desarrollo de toxicidad pulmonar (**Fig. 5**).

### 3.1.2. Estudios con nivel de evidencia 2<sup>++</sup>

*Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Van Dyk J. Prediction of radiation pneumonitis by dose–volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review* <sup>[5]</sup>.

En esta revisión sistemática se realizó una inclusión de estudios tanto retrospectivos como prospectivos en los que se evaluaba la relación y la capacidad de predicción del DVH (*Dose Volumen Histogram*, Histograma Dosis-Volumen) y la NR. El tipo de cohorte escogida fueron

pacientes con CPCNP tratados con radioterapia convencional radical con o sin quimioterapia concomitante.

Se incluyen 12 estudios, de los cuales se identifican tres factores asociados con el riesgo de desarrollo de toxicidad pulmonar:  $V_{dose}$  (porcentaje de volumen pulmonar que recibe la dosis prescrita o mayor) MLD (dosis media de radiación que recibe el pulmón) y NTCP (probabilidad de complicación en el tejido sano). El factor que mayor impacto presentó en dicha revisión fue la MLD.

Por otro lado, aunque estos factores están relacionados con el riesgo de padecer NR, no presentan un poder predictivo muy elevado, ya que la sensibilidad y especificidad de los tres parámetros es aún escasa para usarlas de forma individualizada en la práctica clínica diaria.

*Xiong H, Liao Z, Liu Z, Xu T, Wang Q, Liu H, et al. ATM Polymorphisms Predict Severe Radiation Pneumonitis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Definitive Radiation Therapy<sup>[10]</sup>.*

La muestra incluida en este estudio fue 832 pacientes con CPCNP en estadio III/IV, tratados con radioterapia con intención radical, de la cual fueron seleccionados 392 por disponibilidad de ADN, datos dosimétricos de su radioterapia y datos de NR.

Los polimorfismos estudiados fueron limitados, dado que su frecuencia en la muestra era baja (<3.5% de la muestra). Fueron seleccionados aquellos que habían sido relacionados con cáncer de pulmón con anterioridad.

Los resultados obtenidos fueron:

- La  $MLD \geq 19$  Gy es factor predictor de mayor correlación en el desarrollo de toxicidad pulmonar grado 1, seguido de historia de tabaquismo, esquema quimioterápico y estadio de la enfermedad.
- La NR severa ( $\geq 3$ ) es menos probable en genotipos ATM rs189037 AG o GG y rs2288950 CT o TT que en los ATM rs189037 AA y rs2288950 CC.
- ATM rs189037G/rs228590T/rs1801516G (G-T-G) tienen menor riesgo que los (A-C-G).
- Analizando por separado pacientes con  $MLD < 19$  Gy y  $MLD \geq 19$  Gy, aquellos con genotipo rs189037AA tiene un riesgo mayor de NR severa que los 189037AG/GG.

*Wen J, Liu H, Wang Q, Liu Z, Li Y, Xiong H, et al. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy* <sup>[11]</sup>.

En este estudio se estableció como muestra un conjunto de 362 pacientes con CPCNP, tratados con radioterapia radical, de los que se disponía de muestras de DNA. Este conjunto fue recogido desde Marzo de 1998 a Junio de 2009. Cabe destacar que las técnicas radioterápicas empleadas modificaron significativamente a lo largo del tiempo de reclutamiento, pudiendo ser una posible causa de sesgo en los resultados hallados. La dosis media de radiación fue de 66 Gy (rango de 50 – 87.5 Gy) y la incidencia global de NR fue del 15.5%.

Los resultados fueron:

- Genotipos LIN28B rs314280 variante AA o AA/GG se asociaron con desarrollo de NR  $\geq 3$  (en comparación con variante GG). De la misma manera, genotipos LIN28B rs314276 AA/AC se asociaron con desarrollo de NR  $\geq 3$  (comparado con variante CC).
- Por otro lado, MLD, en asociación con los genotipos nombrados anteriormente, mostró un aumento del riesgo de desarrollo de NR dos veces por encima del normal si superaba los 19 Gy.

### 3.1.3. Estudios con nivel de evidencia 2<sup>+</sup>

*Park YH, Kim J-S. Predictors of radiation pneumonitis and pulmonary function changes after concurrent chemoradiotherapy of non-small cell lung cancer* <sup>[12]</sup>.

En el estudio actual, la recogida de datos abarca el periodo comprendido entre Noviembre de 2003 y Abril de 2010, siendo una cohorte de 70 pacientes con CPCNP, 93.4% de los cuales en estadio III (resto en estadio IIB y uno en IA), con edad media de 65 años, tratados con RT con fraccionamiento 1.8-2 Gy, con una dosis media total de 66 Gy (rango 59.4 – 60 Gy). A veintiocho pacientes se les administró quimioterapia de inducción previa a la concomitante. Por otra parte, cincuenta y ocho de los pacientes fueron tratados con quimioterapia semanal concomitante (cincuenta recibieron paclitaxel-cisplatino, cuatro docetaxel y cisplatino y cuatro no se especificó el esquema terapéutico empleado).

Se identificó MLD>15 Gy con el desarrollo de NR de grado  $\geq 2$ . También se asociaron reducciones en parámetros pulmonares funcionales (FEV<sub>1</sub> o Fracción Espirada en el primer segundo; FVC o Capacidad Vital Forzada; DLCO o capacidad de difusión de monóxido de carbono) con el desarrollo de NR a lo largo del tiempo en este grupo (reflejado en la **Fig. 6**)

*Dang J, Li G, Zang S, Zhang S, Yao L. Risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent or sequential chemoradiotherapy* <sup>[13]</sup>.

La cohorte de pacientes analizada en este estudio fue de 369 pacientes con CPCNP en estadio III recogida desde Octubre de 2009 hasta Agosto de 2013, tratados con RQT.

La radioterapia consistió en 3D-CRT (radioterapia conformada tridimensional) o IMRT (radioterapia de intensidad modulada), con un rango de entre 60 y 66 Gy, administrado en fracciones de 2 a 2.2 Gy. En cuanto a la quimioterapia, 262 pacientes la recibieron de manera concomitante. Los esquemas usados para este grupo fueron dos, por un lado, uno basado en cisplatino y docetaxel, y por otro lado en cisplatino y vinorelbina. Además, 107 pacientes recibieron quimioterapia secuencial de 2 a 4 semanas después de la radioterapia siguiendo el primer esquema referido.

Los resultados del artículo fueron los siguientes:

- Tratamientos radioquimioterápicos con esquemas basados en cisplatino-docetaxel generan probabilidad casi dos veces superior de NR grado  $\geq 3$  respecto al otro esquema terapéutico (OR 1.9).
- $MLD > 17.71 \pm 3.28$  Gy y edad superior a 70 años son potentes predictores del desarrollo de NR grado  $\geq 2$ . Por otro lado,  $MLD > 21.40 \pm 3.48$  Gy y edad superior a 70 años son eficaces en la predicción del desarrollo de NR grado  $\geq 3$ .
- PTV (volumen tumoral planificado) es un parámetro formado por la suma de otros dos, el GTV (volumen tumoral macroscópico) y el CTV (volumen clínico tumoral, es decir, GTV + margen de seguridad). Este parámetro tiene correlación, pero escasa, por lo que se deberá profundizar en él como factor predictor en otros estudios.
- Una inadecuada respuesta al tratamiento oncológico (no disminución significativa del tamaño tumoral <sup>[28]</sup>) se correlacionó con una mayor probabilidad de desarrollar NR.

*Wang D, Zhu J, Sun J, Li B, Wang Z, Wei L, et al. Functional and biologic metrics for predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy* <sup>[14]</sup>.

El estudio se basó en una población de 55 pacientes en estadio IIIA y IIIB, participantes en un estudio fase II desde Marzo de 2006 a Abril de 2010. El tratamiento se administró en dos fases, una de 40 Gy con fraccionamiento convencional (2 Gy), y una segunda fase posterior empleando un esquema de radioterapia hiperfraccionada a 1.4 Gy dos veces al día, con un

intervalo mínimo de 6 horas, 10 veces por semana, hasta 14-20 fracciones semanales hasta alcanzar un rango de 19.6 – 28 Gy. Además, todos los pacientes recibieron de dos a cuatro ciclos de quimioterapia, concomitante (29.8%) o secuencial (70.2%), con administración cada 3 semanas, basada en cisplatino en combinación con alguno de los siguientes agentes: gemcitabina, docetaxel, vinorelbina o pemetrexed.

Para comprender los resultados, es importante definir la función de la superóxido dismutasa (SOD). Esta enzima, responsable de la catalización de la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido, fue incluida por ser considerada un importante antioxidante celular. Niveles de SOD > 56 u/ml, medidos en el periodo en que los pacientes recibieron 40 Gy/4 semanas (antes de iniciar la radioterapia hiperfraccionada) son predictores del desarrollo de NR.

Además, los parámetros de función pulmonar, concretamente el FEV<sub>1</sub> y la FVC, intervienen en la predicción del desarrollo de NR, por lo que se recomienda no usar el histograma de dosis-volumen (DVH) como modelo predictivo sino el histograma funcional dosis-volumen, en el cual V<sub>dose</sub> se sustituye por FV<sub>dose</sub> (igual que V<sub>dose</sub>, pero el volumen calculado es el funcional, no el pulmonar total).

Por último, se estudió la asociación de la toxicidad pulmonar con la perfusión pulmonar, siendo mayor la incidencia en el grupo con buena perfusión. Por otro lado, se observó que, en pacientes con función pulmonar basal pobre (FVC ≤ 2.41 litros y/o FEV<sub>1</sub> ≤ 1.81 litros), el riesgo también era mayor. Por lo tanto, en pacientes con función basal pobre, la presencia de una perfusión pulmonar adecuada aumentaría el riesgo de manera importante, por lo que en este caso se debería emplear técnicas altamente conformadas, en las que se reduzca la dosis que reciben los OAR (órganos a riesgo), en este caso pulmón.

*Torre-Bouscoulet L, Muñoz-Montaño WR, Martínez-Briseño D, Lozano-Ruiz FJ, Fernández-Plata R, Beck-Magaña JA, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer<sup>[15]</sup>.*

Los pacientes incluidos en el estudio fueron 52 en estadio III y IV tratados con RQT desde Junio del 2013 hasta Junio de 2015.

El esquema quimioterápico consistió en monoterapia con paclitaxel semanal durante 6 semanas. En cuanto al tratamiento radioterápico, dosis fraccionada de 2 Gy o bien hipofraccionada de 2.5 Gy, con rango de dosis de 50 a 66 Gy.

En este estudio se concluyó que, una edad superior a 60 años, PTV > 350 cm<sup>3</sup> y dosis hipofraccionadas de 2.5 Gy, se consideraron como factores de riesgo de la NR (considerando

como ésta las neumonitis estadio de 2 a 4 de la escala RTOG <sup>[8]</sup> y 2 a 5 de la escala CTCAE <sup>[8]</sup>. Además,  $FEV_1 \leq 9$  L, fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO)  $\geq$  a 18.5 partes por billón (ppb) (en el sistema de estadificación RTOG) y 17.5 ppb (en el sistema de estadificación CTCAE, versión 4.0) son factores predictivos para el desarrollo de NR. Cabe destacar que para éste último se necesitarán más estudios y de mayor tamaño muestral, ya que es un parámetro que puede resultar muy útil por su papel como marcador de inflamación pulmonar, pudiéndose obtener de manera no invasiva.

*Agrawal S, Kumar S, Lawrence A, Das MJ, Kumar S. Ipsilateral lung dose volume parameters predict radiation pneumonitis in addition to classical dose volume parameters in locally advanced NSCLC treated with combined modality therapy <sup>[16]</sup>.*

Un total de 52 pacientes con CPCNP en estadio IIB, IIIA y IIIB fueron seguidos desde Enero de 2008 hasta Diciembre de 2010. De ellos, 37 recibieron RQT concomitante y 21 de manera secuencial. El esquema de radioterapia incluyó un rango de dosis de 45 a 66 Gy.

En este estudio se concluyó que la radioterapia secuencial tiene una menor incidencia de NR que la administrada concomitantemente con quimioterapia. Además, parámetros dosis-volumen (sobre todo  $V_5 \geq 65$  %, siendo éste el porcentaje de volumen que recibe al menos 5 Gy) pueden ser buenos predictores de NR.

*Mörth C, Kafantaris I, Castegren M, Valachis A. Validation and optimization of a predictive model for radiation pneumonitis in patients with lung cancer <sup>[17]</sup>.*

Para la realización de este estudio se reclutó a 71 pacientes con CPCNP en estadio localmente avanzado, en tratamiento con RQT, recogiendo sus datos desde Enero de 2008 hasta Diciembre del 2012.

El esquema de tratamiento consistió en radioterapia con fraccionamiento de 2 Gy, alcanzando un rango de dosis de 48 a 68 Gy, además de quimioterapia concomitante en monoterapia con paclitaxel o con doblete basado en platinos (cisplatino/carboplatino – vinorelbina)

Entre los resultados obtenidos se encontró:

- STRIPE score (grupos de riesgo estratificados según tipo de quimioterapia, edad, MLD y  $V_{20}$ ) está asociada con el desarrollo de NR, siendo éste un parámetro evaluado en estudios previos, pero ratificada su utilidad clínica en el estudio mencionado.

*Lee YH, Choi H-S, Jeong H, Kang KM, Song JH, Lee WS, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and a dosimetric factor for predicting symptomatic radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy <sup>[18]</sup>.*

Estudio retrospectivo en el que se incluyen 61 pacientes con CPCNP en estadio IIIA o IIIB y que fueron tratados con radioterapia, con un rango de 60-66 Gy suministrada en fracciones de 1.8-2 Gy.

Los parámetros encontrados en relación con la predicción de la NR fueron:

- NLR (ratio neutrófilos/linfocitos) > 6 y  $V_{20} > 30\%$  se pueden asociar para mejorar la predicción del desarrollo de NR.
- Si aparecen signos de NR de manera precoz, presentan una mayor severidad o gravedad.
- Los niveles de PCR (proteína C reactiva) > 25 mg/L en pacientes con signos radiológicos de NR (pero con ausencia de síntomas) son un factor predictor para el desarrollo de NR sintomática.
- Se podría relacionar PCR y NLR para obtener una predicción más precisa de la NR.

*Moreno M, Aristu J, Ramos LI, Arbea L, López-Picazo JM, Cambeiro M, et al. Predictive factors for radiation-induced pulmonary toxicity after three-dimensional conformal chemoradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer <sup>[19]</sup>.*

En este estudio, 80 pacientes con CPCNP en estadio IIIA (20%) y IIIB (80%) fueron elegidos entre los periodos de Abril de 1995 y Marzo de 2002. Todos siguieron un esquema de tratamiento quimioterápico basado en triplete con cisplatino, gemcitabina y paclitaxel o cisplatino, vinorelbina y paclitaxel, además de radioterapia secuencial (dosis media 69.6 Gy, hiperfraccionada 1.2 Gy, administrada dos veces al día con un tiempo de espera mínimo de 6 horas, 5 días a la semana, 6 semanas).

Entre los resultados obtenidos en este estudio, encontramos que, el riesgo de desarrollar  $NR \geq 3$  es 10 veces mayor en EPOC (por tanto, hay que poner especial atención a estos pacientes por su mayor susceptibilidad). Además, el riesgo de desarrollar  $NR \geq 3$  es 10 veces mayor en pacientes con  $NTCP \geq 30\%$  en el modelo de Kwa et al. <sup>[20]</sup>, hallando por tanto el NTCP de este último estudio como el más útil para la predicción de NR en la muestra de la cohorte del estudio actual y por tanto demostrando una reproducibilidad mayor.



*Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined Analysis of V20, V5, Pulmonary Fibrosis Score on Baseline Computed Tomography, and Patient Age Improves Prediction of Severe Radiation Pneumonitis After Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer* <sup>[21]</sup>.

En el presente artículo se estudió retrospectivamente los datos de 122 pacientes con CPCNP en estadio IIIA o IIIB, desde Noviembre de 2001 hasta Diciembre de 2008, tratados con RQT, con una dosis máxima de 50 Gy fraccionados en 1.8-2 Gy. El esquema quimioterápico consistió en carboplatino y paclitaxel o cisplatino y vinorelbina.

En este estudio se evidenciaron resultados y conclusiones importantes, como:

- Una edad  $\geq 68$  años, PFS (grado de fibrosis pulmonar)  $>2$ ,  $V_{20} \geq 26$ ,  $V_{s5}$  (volumen pulmonar absoluto que recibe, al menos, 5 Gy)  $< 1500$  cc son factores predictores independientes de NR grado  $\geq 3$

- Se realiza un nuevo score predictor de riesgo (PRS):

$$PRS = 3 (si > 68 a.) + 5 (si PFS \geq 2) + 3 (si V20 \geq 26\%) + 6 (si Vs5 < 1500 cc)$$

Siendo un valor de PRS  $\geq 9$  un factor de riesgo elevado para el desarrollo de NR (riesgo 75%).

*Dang J, Li G, Ma L, Diao R, Zang S, Han C, et al. Predictors of grade  $\geq 2$  and grade  $\geq 3$  radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy* <sup>[22]</sup>.

Los participantes del presente estudio fueron 214 pacientes con CPCNP, recogidos desde Octubre de 2009 hasta Octubre de 2011, los cuales recibieron tratamiento quimioterápico, radioterápico o ambos. En cuanto al tratamiento quimioterápico (administrado secuencialmente en 18 de ellos, y a 107 de manera concomitante). Los esquemas concomitantes se basaron en vinorelbina y cisplatino, mientras que los secuenciales en docetaxel y cisplatino.

Las conclusiones expuestas por este estudio fueron:

- La edad  $\geq 70$  años es un factor de riesgo (FR) para el desarrollo de NR  $\geq 3$  (18.5% de los pacientes), aunque también lo es para NR  $\geq 2$ , aunque con menor incidencia (8.1%). Por otro lado, el tratamiento con quimioterapia también se muestra como un FR.

- Histograma dosis volumen global (DVH-CV) cardíaco y pulmonar fueron factores asociados al desarrollo de NR. También lo fue MLD, MHD (dosis media cardíaca) y PTV/VPT (volumen pulmonar total).

· Se observó que los valores de referencia del estudio en cuanto a la MLD y de PTV/VPT disminuían notablemente en el grupo de edad  $\geq 70$  años (**Fig. 7**).

*Ramella S, Trodella L, Mineo TC, Pompeo E, Stimato G, Gaudino D, et al. Adding Ipsilateral V20 and V30 to Conventional Dosimetric Constraints Predicts Radiation Pneumonitis in Stage IIIA–B NSCLC Treated With Combined-Modality Therapy [23].*

Se estudió una cohorte recogida entre Junio de 2002 y Diciembre de 2006, incluyendo a 97 pacientes diagnosticados de CPCNP en estadio IIIA o IIIB, tratados con RQT. Los esquemas quimioterápicos se basaron en la concomitancia de cisplatino la primera y la última semana de radioterapia y gemcitabina semanal. En cuanto al tratamiento radioterápico, la dosis media fue de 59.4 Gy con fraccionamiento a 1.8 Gy/día.

Los investigadores decidieron estudiar al pulmón como un órgano compuesto por dos subunidades pulmonares, es decir, se calcularon los valores del DVH para cada pulmón de manera aislada. Éste es un proceso infrecuente dado que las restricciones se realizan como una única entidad. Con esta estrategia de investigación se encontró que, calculando  $V_{20}$  y  $V_{30}$  y MLD del pulmón ipsilateral, se podía dividir a los pacientes en alto y bajo riesgo de desarrollo de NR. Estos valores fueron:

- $V_{20 \text{ ipsi}} \leq 52\%$ ,  $V_{30 \text{ ipsi}} \leq 39\%$  y  $MLD_{\text{ipsi}} \leq 22$  Gy para el grupo de bajo riesgo.
- $V_{20 \text{ ipsi}} > 52\%$ ,  $V_{30 \text{ ipsi}} > 39\%$  y  $MLD_{\text{ipsi}} > 22$  Gy para el grupo de alto riesgo.

Cabe destacar que estos valores son de interés siempre que los valores del DVH (de ambos pulmones) sean  $V_{20} \leq 31\%$  y  $V_{30} \leq 18\%$  y  $MLD \leq 20$ Gy.

*Wang D, Sun J, Zhu J, Li X, Zhen Y, Sui S. Functional dosimetric metrics for predicting radiation-induced lung injury in non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy [24].*

Para este estudio se escogió una cohorte de 57 pacientes con CPCNP en estadio localmente avanzado (IIIA y IIIB), incluidos desde Marzo de 2006 hasta Abril de 2010. En estos se estudiaron los FDVH (parámetros funcionales dosis-volumen, los cuales miden la función pre-RT y la compara con la presente post-RT) y su capacidad predictiva en la aparición de RILI.

El tratamiento recibido constó de un esquema radioterápico con un objetivo de  $V_{20}$  limitado a 37%, PTV de 40 Gy con fraccionamiento de 2 Gy (5 veces por semana). En una segunda fase, la dosis fue de 1.4 Gy dos veces diarias con una dosis total de 59.6-68 Gy. Además, se les

administró un tratamiento secuencial (70.2%) o concomitante (29.8%) de quimioterapia, basado en cisplatino.

Los resultados hallados en el estudio revelan que los FDVH y los DHV tienen un uso similar para la predicción del desarrollo de RILI, aunque para dosis de 5 a 40 Gy, los DHV son mejores predictores, mientras los funcionales son más satisfactorios en dosis de 40 a 60 Gy.

*Tucker SL, Li M, Xu T, Gomez D, Yuan X, Yu J, et al. Incorporating Single-nucleotide Polymorphisms Into the Lyman Model to Improve Prediction of Radiation Pneumonitis. <sup>[25]</sup>.*

Para la realización de este estudio se incluyó 141 pacientes con CPCNP, en cualquier estadio, tratados con radioterapia con una media de 63 Gy, con o sin tratamiento quimioterápico (sin especificar esquema).

El modelo de Lyman calcula la probabilidad de complicación de un tejido sano, entendiendo como complicación el desarrollo de RILI (dentro de este modelo, DVH es uno de los factores más destacados). En esta investigación se propuso añadir 5 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) (TGF $\beta$ , VEGF, TNF $\alpha$ , XRCC1 y APEX1) a dicho modelo predictor, con el objetivo de aumentar su precisión, ya que se ha demostrado que estos funcionan como genotipo de riesgo para el desarrollo de NR.

La adición de los SNPs al parámetro MLD (en comparación con MLD de manera aislada) genera un aumento de la capacidad de predicción del mismo. Otro dato interesante aportado por este estudio es que, en presencia de alelos desfavorables, la aparición de NR se produce a niveles de MLD más bajas.

Por último, cabe destacar que cada uno de los SNPs provoca un efecto de manera independiente.

## **4. Discusión**

En la presente revisión de la literatura publicada en relación con los factores que pueden ayudar a la predicción del desarrollo de la NR en pacientes con CPCNP tratados con RQT, se han identificado principalmente la MLD, la edad, el esquema quimioterápico empleado y el V<sub>20</sub> como los principales parámetros útiles en este aspecto. Además de los anteriormente enumerados, la diversidad de los estudios analizados ha permitido encontrar otros factores relacionados con el desarrollo de NR, como ciertos polimorfismos, genotipos asociados a MLD o niveles de SOD en sangre.

La MLD es, con diferencia, el parámetro más útil en la predicción de NR. En todos los trabajos en los que se incluyó MLD como parámetro a estudio, la relación entre éste y el desarrollo de RILI fue significativa. Para cuantificar el riesgo, sin tener en cuenta el grado de severidad, el nivel de MLD >15 Gy es un punto de corte en su predicción. Cabe destacar que, dado que este parámetro ha sido definido desde hace bastante tiempo, publicaciones sucesivas lo han podido incluir entre sus variables a estudio, reafirmado así el papel del mismo como factor predictor. Además, se han estudiado elementos que, asociados a este parámetro, dan mayor validez en la predicción, como son la edad (>10 Gy en mayores de 65 años se clasifica como alto riesgo; también ayuda a clasificar a los pacientes en riesgo de desarrollo de NR  $\geq 2$ ) o, ciertos genotipos (>19 Gy asociado a LIN28B rs314280 variante AA o AA/GG o a LIN28B rs314276 AA/AC, aumenta el riesgo de NR grado  $\geq 3$  dos veces por encima de la normalidad).

En el caso de  $V_{20}$ , una dosis mayor del 25-26% (50-52% en caso de calcularse sólo con el volumen del pulmón ipsilateral) se evidencia como un factor predictor en la aparición de NR. Además, su aumento genera, de manera directamente proporcional, un incremento del riesgo de desarrollo de la enfermedad (OR 0.03 por cada aumento del 1%).

En cuanto al esquema quimioterápico, es importante remarcar que, destaca el carboxiplatino-placlitaxel como factor de riesgo para desarrollo de NR (OR 3.33). También se observa en otros estudios que terapias con cisplatino-docetaxel aumentan el desarrollo de la patología en grado  $\geq 3$  (OR 1.9). Cabe destacar que el tratamiento quimioterápico recomendado se basa en un doblete basado en platino; por tanto, se concluye que tratamientos basadas en taxanos tienen mayor riesgo de desarrollo de NR.

A propósito de los resultados obtenidos de la revisión y análisis de los artículos seleccionados, se puede observar que los parámetros son muy diversos, como puede ser la edad, el esquema quimioterápico o la dosis de radiación recibida. Por ello es importante tener en cuenta el máximo número de parámetros que nos puedan resultar útiles, con el propósito de afinar la predicción del desarrollo de la NR de la manera más precisa posible. En relación con lo expuesto, podemos destacar dos artículos en los que se proponen dos estrategias de estadificación de riesgo. Por un lado, el meta-análisis <sup>[7]</sup> nos propone un protocolo de clasificación de pacientes, en el que se incluye el esquema quimioterápico seguido, la edad, la MLD y el  $V_{20}$ . Por otro lado, el estudio realizado de *Tsujino K. et al.* <sup>[21]</sup>, propuso un “score” (puntuación de riesgo) muy útil en el que se añan tanto edad, PFS,  $V_{20}$  como  $V_{s5}$  (suponiendo PRS  $\geq 9$  un riesgo de desarrollar NR del 75%).

$$PRS = 3 \text{ (si } > 68 \text{ a.)} + 5 \text{ (si PFS } \geq 2) + 3 \text{ (si } V_{20} \geq 26\%) + 6 \text{ (si } V_{s5} < 1500 \text{ cc)}$$

Es importante la aplicabilidad de los resultados obtenidos en la práctica clínica habitual, tanto a nivel práctico como a nivel logístico, es decir, parámetros derivados de mediciones fácilmente

realizables (como MLD,  $V_{20}$ , edad, etc.) son muy útiles, en comparación con, por ejemplo, test genéticos (detección de polimorfismos, genotipos asociados a mayor riesgo, etc.), dado su alto coste económico y consumo de recursos. Es por eso por lo que, según los resultados obtenidos y el criterio práctico, podemos elaborar un esquema guía para la predicción de NR en pacientes con CPCNP tratados con RQT con intención radical (**Fig. 8**). En ésta se tiene en cuenta tanto el esquema quimioterápico, la edad, la MLD,  $V_{20}$  y PRS. Además, para los pacientes clasificados en alto riesgo podemos reclasificarlos en alto riesgo y muy alto riesgo en base a su genotipo (**Fig. 9**).

A parte de los parámetros usados en el esquema anterior, hay resultados que vale la pena comentar, dado su interés como factores predictores, a pesar de tener evidencia limitada a un estudio. Éste sería el caso de los niveles de SOD o el de los niveles de FeNO en aire expirado. Quizás podrían ser de utilidad en casos en los que los parámetros medidos en el algoritmo que hemos empleado nos clasifiquen al paciente en el límite de dos grupos diferentes. Es importante destacar que sería muy interesante estudiar estos factores en relación con la NR, dado que su cálculo es sencillo y económico, pudiendo ser muy útiles en la predicción de la enfermedad.

Entre los estudios seleccionados, los resultados son muy heterogéneos debido a que el tamaño muestral, en ocasiones, es reducido.

Cabe destacar que existen una serie de factores de confusión que en muchos estudios no se han tenido en cuenta, como puede ser el consumo de tabaco, comorbilidades o función pulmonar pretratamiento. También sería interesante valorar el aporte nutricional adecuado como factor de predicción, ya que algunos de los efectos secundarios de la quimioterapia, son tanto náuseas, vómitos como pérdida del apetito. Además, entre los estudios analizados, los tiempos de recogida de datos fueron bastante dispares, no se detallan las características individuales de cada tumor y, en ciertos estudios, la realización de análisis multivariantes con los parámetros estudiados es escasa. Asimismo, la inclusión de estudios en pacientes tratados con radioterapia y no con RQT, con esquemas radio y quimioterápicos diversos, pacientes en diferentes estadios, etc., genera un grado elevado de heterogeneidad entre ellos, no siendo posible inferir resultados.

Amén de los resultados obtenidos, nuevas hipótesis han sido generadas para posibles estudios futuros, como es el ejemplo del papel protector tisular de la amifostina en pacientes con sensibilidad mutagénica mayor.

Es por ello importante extrapolar los resultados obtenidos a una cohorte de mayor tamaño y comprobar su consistencia.

## 5. Conclusión

La elección de terapias dirigidas, menos agresivas en cuanto a daño pulmonar se refiere, en pacientes con alto riesgo de desarrollo de NR, son de importancia vital. Esta revisión sistemática sugiere que, en pacientes en tratamiento con RQT con intención radical para CPCNP, los factores que pueden ayudar a la predicción del desarrollo de NR son el régimen quimioterápico, la edad, la MLD y el  $V_{20}$ , además de, en cierto tipo de pacientes, el genotipo LIN28B y el PRS.

Son necesarios en un futuro estudios que valoren dichos resultados en nuevas cohortes, con mayor tamaño muestral, así como nuevas líneas de investigación para el descubrimiento de nuevos predictores de NR.

## 6. Referencias

- [1] SEER 18 2008-2014, All Races, Both Sexes by SEER Summary Stage 2000
- [2] Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.
- [3] Donado J.R., Paz-Ares L., Bartolomé A., Calzas J., Cortés-Funes H., Díaz-Hellín V., García-Donas J., Jiménez A., Jurestche M.A., López-Encuentra A., López-Ríos F., López A., Madrigal L., Martín de Nicolás J.L., Perpiñá A., Rodríguez M.P. Guía Clínica de diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Pulmón. OncoSur. España 2007
- [4] International association for the study of lung cancer. 8<sup>th</sup> Edition Lung Cancer TNM classification for Lung Cancer.
- [5] Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Van Dyk J. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;71(2):127-138.
- [6] Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncologica*. 2012;51(8):975-983.
- [7] Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting Radiation Pneumonitis After Chemoradiation Therapy for Lung Cancer: An International Individual Patient Data Meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;85(2):444-450.
- [8] Jain V, Berman AT. Radiation Pneumonitis: Old Problem, New Tricks. *Cancers*. 2018;10(7):222-238.

- [9] Cabello López JB. *Lectura crítica de la evidencia clínica*. Barcelona: Elsevier España; 2015.
- [10] Xiong H, Liao Z, Liu Z, Xu T, Wang Q, Liu H, et al. ATM Polymorphisms Predict Severe Radiation Pneumonitis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with definitive radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;85(4):1066-1073.
- [11] Wen J, Liu H, Wang Q, Liu Z, Li Y, Xiong H, et al. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *European Journal of Cancer*. 2014;50(10):1706-1716.
- [12] Park YH, Kim J-S. Predictors of radiation pneumonitis and pulmonary function changes after concurrent chemoradiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology Journal*. 2013;31(1):34-40.
- [13] Dang J, Li G, Zang S, Zhang S, Yao L. Risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent or sequential chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*. 2014;9(1):172-178.
- [14] Wang D, Zhu J, Sun J, Li B, Wang Z, Wei L, et al. Functional and biologic metrics for predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Clinical and Translational Oncology*. 2012;14(12):943-952.
- [15] Torre-Bouscoulet L, Muñoz-Montaña WR, Martínez-Briseño D, Lozano-Ruiz FJ, Fernández-Plata R, Beck-Magaña JA, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer. *Respiratory Research*; 19-29. 2018.
- [16] Agrawal S, Kumar S, Lawrence A, Das MJ, Kumar S. Ipsilateral lung dose volume parameters predict radiation pneumonitis in addition to classical dose volume parameters in locally advanced NSCLC treated with combined modality therapy. *South Asian Journal of Cancer*. 2014;3(1):13-15.
- [17] Mörth C, Kafantaris I, Castegren M, Valachis A. Validation and optimization of a predictive model for radiation pneumonitis in patients with lung cancer. *Oncology Letters*. 2016;12(2):1144-1148.
- [18] Lee YH, Choi H-S, Jeong H, Kang KM, Song JH, Lee WS, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and a dosimetric factor for predicting symptomatic radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(3):1264-1273.
- [19] Moreno M, Aristu J, Ramos LI, Arbea L, López-Picazo JM, Cambeiro M, et al. Predictive factors for radiation-induced pulmonary toxicity after three-dimensional



- conformal chemoradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* de 2007;9(9):596-602.
- [20] Kwa SLK, Lebesque JV, Theuws JCM, et al. Radiation pneumonitis: a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 PTs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;28:575–581.
- [21] Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined Analysis of V20, VS5, Pulmonary Fibrosis Score on Baseline Computed Tomography, and Patient Age Improves Prediction of Severe Radiation Pneumonitis After Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2014;9(7):983-990.
- [22] Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined Analysis of V20, VS5, Pulmonary Fibrosis Score on Baseline Computed Tomography, and Patient Age Improves Prediction of Severe Radiation Pneumonitis After Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2014;9(7):983-990.
- [23] Ramella S, Trodella L, Mineo TC, Pompeo E, Stimato G, Gaudino D, et al. Adding Ipsilateral V20 and V30 to Conventional Dosimetric Constraints Predicts Radiation Pneumonitis in Stage IIIA–B NSCLC Treated With Combined-Modality Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2010;76(1):110-115.
- [24] Wang D, Sun J, Zhu J, Li X, Zhen Y, Sui S. Functional dosimetric metrics for predicting radiation-induced lung injury in non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Radiation Oncology.* 2012;7(1):69-78.
- [25] Tucker SL, Li M, Xu T, Gomez D, Yuan X, Yu J, et al. Incorporating Single-nucleotide Polymorphisms Into the Lyman Model to Improve Prediction of Radiation Pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2013;85(1):251-257.
- [26] Ettinger DS, Govindan R, Patel SP. *NCCN Guidelines Index Table of Contents.* 2018;212.
- [27] Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- [28] Macari M, Balthazar EJ. CT of Bowel Wall Thickening. *American Journal of Roentgenology.* 1 de mayo de 2001;176(5):1105-1116.
- [29] Yamamoto T, Kadoya N, Morishita Y, Sato Y, Matsushita H, Umezawa R, et al. Assessment and agreement of the CT appearance pattern and its severity grading of radiation-induced lung injury after stereotactic body radiotherapy for lung cancer. Ahmad A, editor. *PLoS One.* 2018;13(10): e0204734.



- [30] Burnet NG. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*. 2004;4(2):153-161.
- [31] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010;76-88.
- [32] Sánchez-Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula Abierta*, Vol. 38, núm. 2, pp. 53-64. ICE. Universidad de Oviedo 2010.
- [33] Perestelo-Pérez L. Standards on how to develop and report systematic reviews in Psychology and Health. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2013: 49-57.
- [34] Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. Toxicity and Response Criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
- [35] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN grading system 1999 – 2012.
- [36] Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (CPCNP): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17:473-483

## ANEXO I - FIGURAS

<b>Criterio</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Grado 5</b>
<b>CTCAE version 4.0</b>	Asintomático	Sintomático, intervención médica necesaria o limitación para la vida diaria	Síntomas severos, indicación de oxigenoterapia, limitación severa para la vida diaria	Disfunción respiratoria con riesgo para la vida	Muerte
<b>RTOG</b>	Síntomas leves	Síntomas persistentes que requieren tratamiento	Síntomas severos con posible requerimiento intermitente de oxigenoterapia o esteroides	Síntomas severos que requieren oxigenoterapia continua o ventilación asistida	

**Fig. 1:** CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) <sup>[8]</sup>; RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) <sup>[8]</sup>

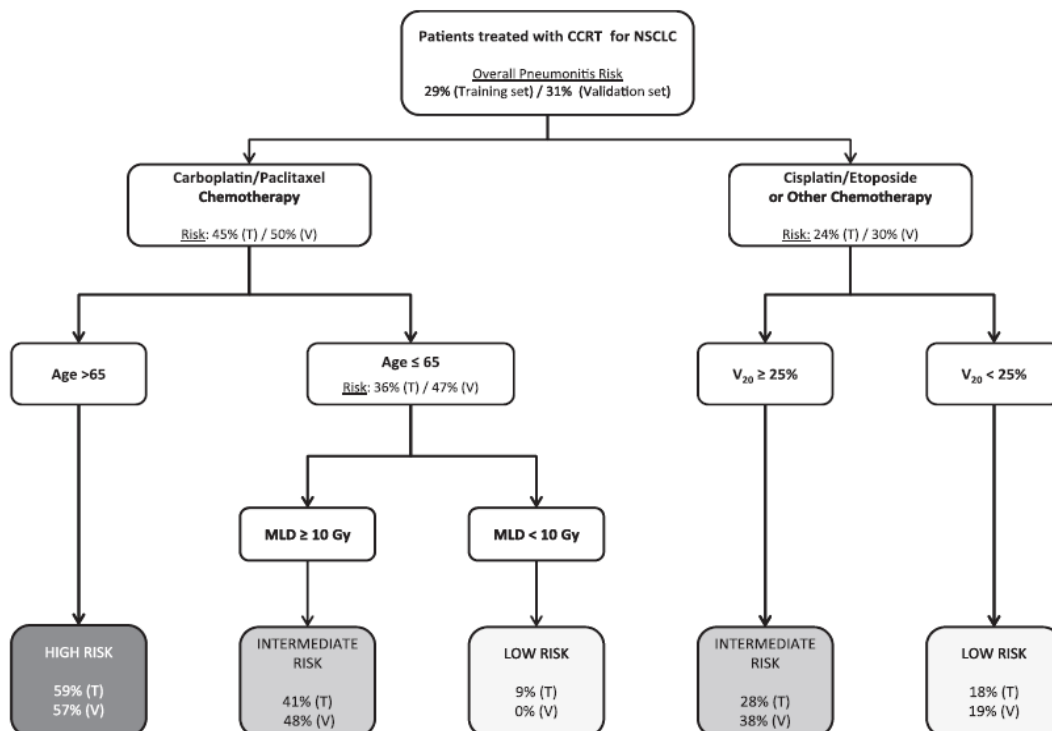
### PLANTILLA DE EXTRACCIÓN DE DATOS

<b>Título</b>	
<b>Tipo de estudio</b>	
<b>Muestra (n)</b>	
<b>Población a estudio</b>	
<b>Tratamiento recibido</b>	
<b>Periodo de evaluación</b>	
<b>Resultados</b>	
<b>Conclusión</b>	

**Fig. 2:** Plantilla extracción de datos

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
<b>1a</b>	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
<b>1b</b>	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
<b>1c</b>	Práctica clínica.
<b>2a</b>	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
<b>2b</b>	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad.
<b>2c</b>	“Outcome research”, estudios ecológicos.
<b>3a</b>	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
<b>3b</b>	Estudio de casos y controles.
<b>4</b>	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad.
<b>5</b>	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en fisiología, “bech research” o “first principles”.

**Fig. 3:** Criterios de evidencia SIGN (“Scottish Intercollegiate Guidelines Network”) [35]



**Fig. 5:** Protocolo de clasificación de pacientes tratados con radioquimioterapia por riesgo de desarrollo de neumonitis rádica. CCRT (radioquimioterapia concomitante), NSCLC (cáncer de pulmón de célula no pequeña), T (grupo de ensayo), V (grupo de validación), MLD (tasa de radiación pulmonar media), V<sub>20</sub> (porcentaje de volumen pulmonar receptor de, al menos 20 Gy).

	<b>FVC</b>	<b>FEVI</b>	<b>DLCO</b>
<b>3 MESES POST-RT</b>	9.7%	15.7%	23.3%
<b>6 MESES POST-RT</b>	4.6%	17.9%	22.1%
<b>12 MESES POST-RT</b>	16.7%	24.2%	20.1%

**Fig. 6:** Porcentaje de reducción de los parámetros funcionales (en pacientes NR ≤ 2) respecto a la su capacidad funcional pulmonar de base. FVC (capacidad vital forzada), FEVI (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), DLCO (capacidad de difusión del monóxido de carbono).

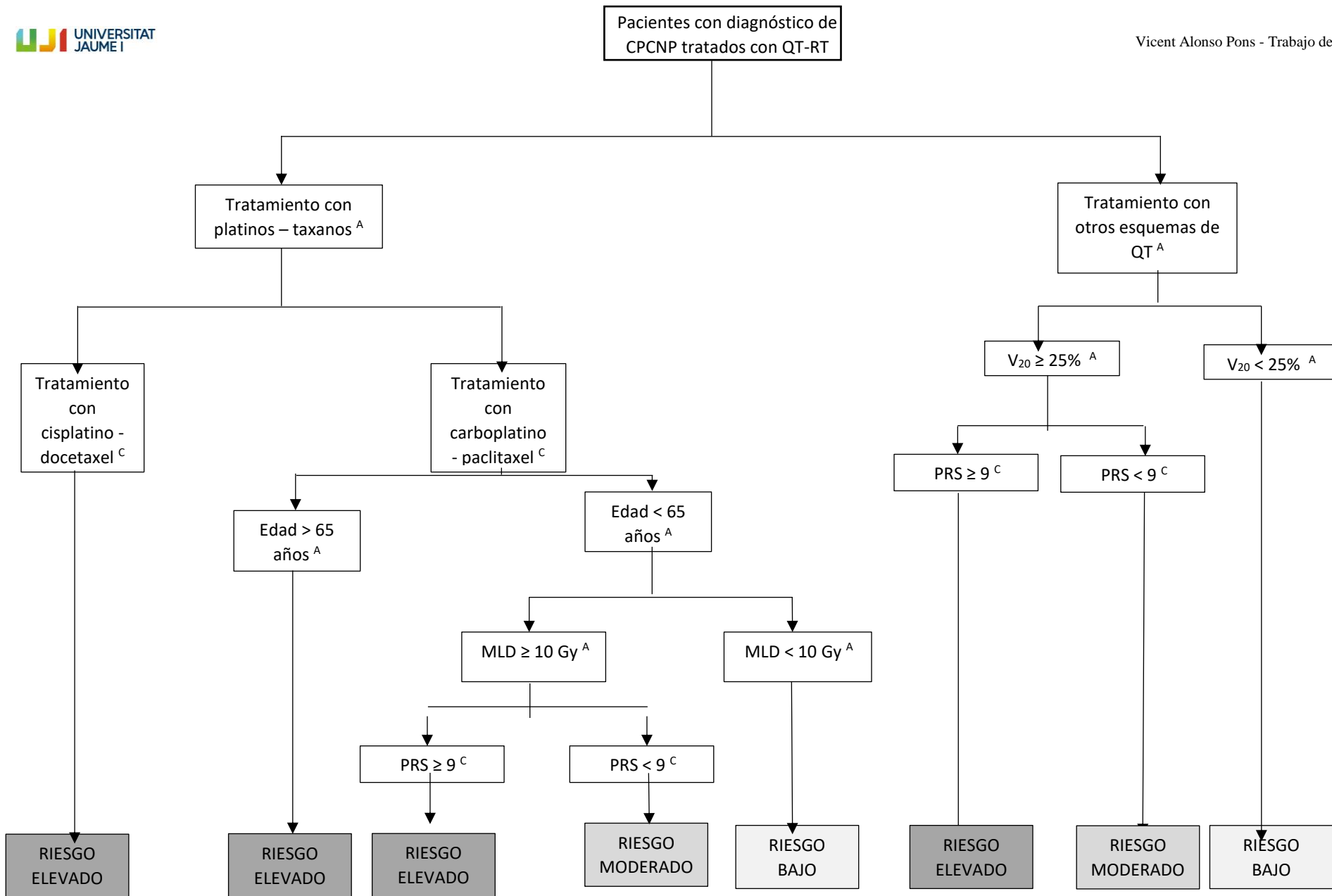
**NR ≥ 2**

	<b>EDAD ≥ 70 AÑOS</b>	<b>EDAD &lt; 70 AÑOS</b>
<b>MLD</b>	18.24 ± 3.38	20.30 ± 4.27
<b>PTV/VPT</b>	0.13 ± 0.04	0.17 v 0.05

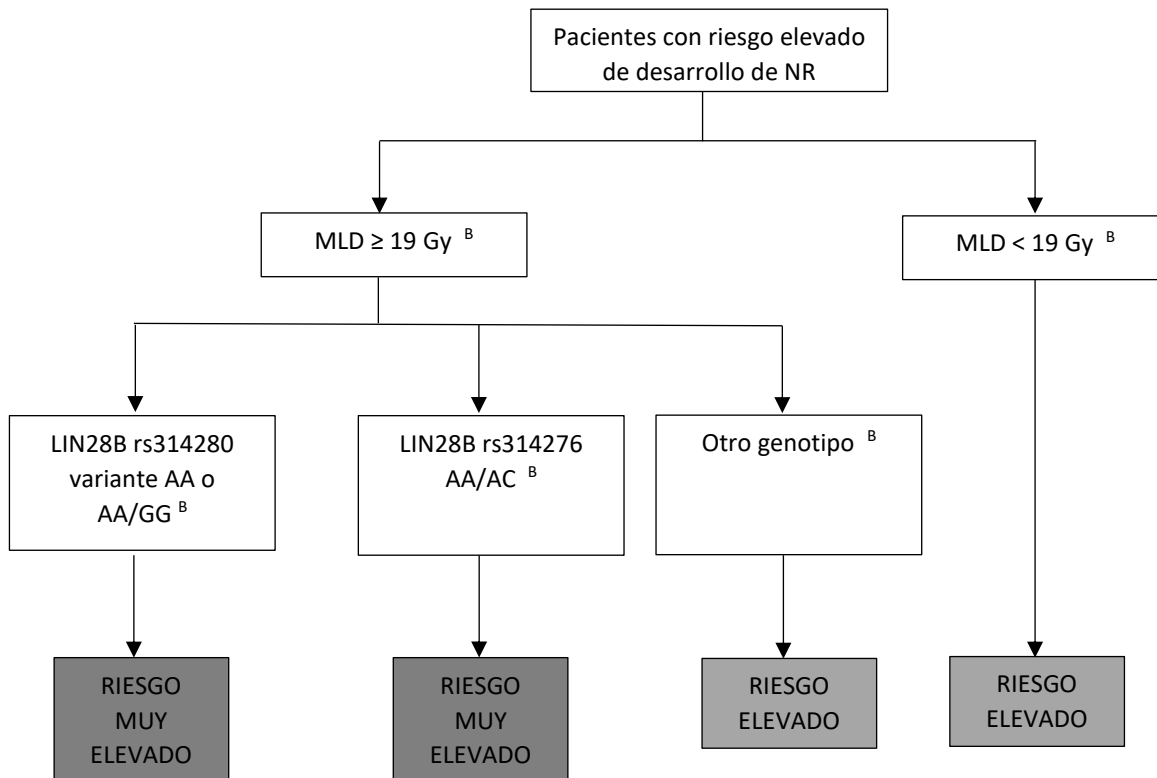
**NR ≥ 3**

	<b>EDAD ≥ 70 AÑOS</b>	<b>EDAD &lt; 70 AÑOS</b>
<b>MLD</b>	19.35 ± 2.38	24.60 ± 2.60
<b>PTV/VPT</b>	0.14 ± 0.03	0.19 ± 0.07

**Fig. 7:** Dosis de parámetros predictivos del desarrollo de NR. MLD (dosis pulmonar media), PTV (volumen del objetivo en pulmón), VPT (volumen pulmonar total).



**Fig. 8:** Esquema de predicción de riesgo de desarrollo de NR (neumonitis rádica) en pacientes con CPCNP (cáncer de pulmón de célula no pequeña) tratados con QT-RT (quimiorradioterapia). PRS (score predictor de riesgo), V<sub>20</sub> (volumen pulmonar receptor de radiación ≥ 20 Gy). Las letras asociadas son indicadores del nivel de evidencia.



**Fig. 9:** Esquema de predicción de riesgo de desarrollo de NR (neumonitis rádica) en pacientes con riesgo elevado de desarrollo de NR. MLD (tasa de radiaci3n pulmonar media). Las letras asociadas son indicadores del nivel de evidencia.