

Factores predictivos y pronósticos asociados a supervivencia estadio III CNPNC tratados con QT-RT

Amezcuca Hernández V 1, Doello González K 1, Mesas Hernández C 2, Delgado Pérez JR 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

2 Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.

*Corresponding author: Victor Amezcuca Hernández, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: euroncame@gmail.com

Introducción

El cáncer de pulmón, es una patología muy frecuente. Desgraciadamente es el líder en causa de muerte por cáncer de manera global. Pese a las progresivas estrategias de diagnóstico precoz, en torno a un 70% de los casos son diagnosticados de manera avanzada. Si analizamos la frecuencia de los distintos tipos histológicos, la cuota que supone el tumor pulmonar de no células pequeñas (NSCLC) es del 85% de los casos. En datos obtenidos de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), sobretodo de lo consignado en su 7a edición, el estadio III (englobando indistintamente tanto el estadio IIIA como el IIIB) corresponde al 20-25% del total de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón. El pronóstico de estos pacientes, sobretodo si no se pueden operar (por cuestiones de resecabilidad o por operabilidad), no sobrepasa una supervivencia del 15-25% a los 5 años. [1]

De manera general, el estadio III del NSCLC se beneficia de tratamiento multimodal. La mayoría de las elecciones terapéuticas se toman en el marco de comités multidisciplinarios. En ellos se toman decisiones ajustándose a la situación real y personal del paciente.

Aquellos individuos diagnosticados de un

NSCLC estadio IIIA, pueden someterse a cirugía o por el contrario a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o con quimiorradioterapia. Previamente, se debe de haber catalogado al paciente como operable (a la luz de los resultados de las pruebas funcionales respiratorias completas) y como resecable (valoración individual de la comorbilidad, ubicación anatómica de la neoplasia y relaciones con estructuras del entorno y posibles complicaciones posteriores).

Si se cataloga como un tumor irreseccable, el tratamiento indicado, es la quimiorradioterapia definitiva. Dependiendo del estado general del paciente y del volumen target para RT, puede realizarse tratamiento de manera simultánea (QTRT concurrente) o de manera secuencial. No obstante, a pesar del tratamiento multimodal, la posibilidad de fallar tanto a distancia como de manera local es posible. La probabilidad se incrementa en aquellos pacientes con NSCLC localmente avanzado irreseccable.

Por esta razón, hay una necesidad no cubierta en la búsqueda de factores pronósticos y predictivos que permitan una mejor elección de la terapia necesaria para cada paciente. [2,3]

Tradicionalmente, se han considerado como factores pronósticos y predictivos para el NSCLC el estadio de la enfermedad (a mayor estadio, peor pronóstico), performance status /ECOG, sexo, edad, subtipo histológico, tamaño tumoral y si había o no infiltración mediastínica.

Factores pronósticos generales del cáncer de pulmón estadio III

De manera general, de acuerdo con los datos del proyecto Staging de la IASLC, el factor pronóstico más importante es la catalogación de la extensión tumoral por el sistema TNM.

Como se conoce, el descriptor T describe la extensión del tumor primario, el N la extensión a los ganglios linfáticos y el descriptor M describe si hay o no diseminación a distancia. Tras asignarle una puntuación determinada a cada indicador, permite a las guías de estadificación separar adecuadamente y reportar información sobre los pronósticos de supervivencia según el estadio.

Los tumores catalogados por la AJCC como estadio III -que por otra parte son los que nos ocupan en el presente trabajo- son el subgrupo más heterogéneo. Abarca desde presentaciones de tumores de poco tamaño con implicación de los ganglios del mediastino, o mediastino limpio asociado a tumores de gran tamaño. Igualmente, en este estadio se incluirían tumores que contactan con grandes vasos, corazón o incluso nódulos dentro de un mismo pulmón. Tradicionalmente, ha supuesto un desafío proponer un algoritmo básico de tratamiento en este subgrupo, debido a la ya comentada heterogeneidad.

Los resultados en supervivencia, varían ampliamente dentro del este subgrupo. La invasión de mediastino, cómo responda el tumor a la neoadyuvancia o la radiación y la posibilidad ulterior quirúrgica, hacen que los pronósticos sean diferentes íntercasos [1].

Se estima, que se diagnostican en estadio IIIA un 11.7% de los casos y en estadio IIIB un 5.6% de los casos. [4]

La IASLC tiene una base de datos que alberga hasta un total de 81.015 casos de cáncer de pulmón, recogiendo información pronóstica independiente de los descriptores T,N,M. Igualmente, se hace un análisis de los tiempos de supervivencia medios y tasas de supervivencia global a los 4 años.

Se ha encontrado igualmente, que hay diferencias entre las estimaciones pronósticas dependiendo si utilizamos los estadios patológicos o clínicos. Sí que se conoce, que la presencia de cualquier diseminación linfática, per se, es indicador de mal pronóstico.

La presencia clínica de enfermedad nodal (N1), está asociada con una mediana de supervivencia de 23 meses, permaneciendo vivos a los 5 años un 29% de los pacientes. Igualmente, para este mismo contexto, si se determina un N1 patológico podemos encontrarnos una mediana de supervivencia de 34 meses y un 38% pacientes vivos a los 5 años.

Si se cataloga clínicamente la enfermedad como un N2, los datos de supervivencia son peores, demostrando una mediana de supervivencia de 14 meses y solo un 16% de pacientes vivos a los 5 años. Si atendemos al N2 patológico, los datos son ligeramente mejores, representando una mediana de supervivencia de 21 meses y un 22% de los pacientes vivos a los 5 años.

El pronóstico, aún en ausencia de metástasis, se ensombrece notablemente cuando catalogamos al paciente como un N3. Si la catalogación es clínica, su mediana de supervivencia son 9 meses y un 7% de pacientes vivos a los 4 años y si es patológica, 12 meses de supervivencia y un 6% de pacientes vivos a 5 años. [5]

Factores clínicos y demográficos que afectan al pronóstico del estadio III

Aparte del estadio TNM, otros factores han demostrado tener implicación en el pronóstico de los pacientes. Se incluyen el grado tumoral, sexo, edad en general, edad superior a 65 años, estatus de fumador, estado general (performance status, ECOG), comorbilidad, tipo de resección pulmonar practicada y número de casos que tenga el hospital. [6].

En una revisión reciente de la Clínica Mayo [7], en 5018 pacientes con NSCLC, lo siguiente en orden pronóstico al TNM fue el grado tumoral, con un 70-80% de riesgo mayor de morir si el paciente tiene un tumor pobremente diferenciado o indiferenciado, después de controlar los factores de riesgo por edad, sexo, estatus de fumador, estadio tumoral, tipo histológico celular y tratamiento.

Otros estudios, determinan que para el contexto del estadio III, siempre realizados de cara a arrojar luz en este grupo tan heterogéneo, además del grado de diferenciación, están asociados con peor pronóstico a largo plazo, el género masculino, edad aumentada, alto descriptor pT, y el performance status [7,8].

El subtipo histológico, también puede llegar a ser factor pronóstico en NSCLC. Se encuentra una mejor supervivencia en pacientes con histología escamosa en algunos estudios, aunque en muchos casos, un análisis multivariante falla a la hora de identificar un subtipo histológico como marcador pronóstico.

El análisis de comorbilidad, medido y objetivado mediante la utilización del score de Charlson, si es alto (mayor o igual a 3), está asociado con un 80% de probabilidad de morir a un año, lo que demuestra que la comorbilidad en sí misma, supone un factor pronóstico. [9].

Desglosando las posibles patologías que pueden suponer comorbilidad, especialmente, las cardiovasculares, pueden demostrar un incremento de muerte por cáncer de pulmón del 30%, la diabetes un 20%, igual que la enfermedad vascular cerebral y de manera más práctica, la posibilidad de existir un NSCLC de manera simultánea a un EPOC, desciende la supervivencia a 5 años en un 20%. [10]. Si bien, recientes estudios, comentan que de lo comentado anteriormente, en el análisis multivariante, únicamente el performance status, suponía un factor pronóstico significativo que afectaba la supervivencia [11].

En cuanto al hábito tabáquico, cesar el consumo de cigarrillos fundamentalmente en estadios precoces, aunque extrapolable al resto- mejora el pronóstico. Aquellos pacientes que perseveran en el consumo de tabaco, tienen una mortalidad incrementada (HR 2.94), comparados con aquellos pacientes que dejan de fumar tras el diagnóstico [12].

Del mismo modo, el análisis de los pacientes que permanecen en la cola de los largos supervivientes, manteniéndose vivos pese al diagnóstico a los 5 años y más, se desprende que hay factores predictores significativos, como puede ser tener un tumor de menos de 3 cm, tener menos de 60 años, ser mujer, tumores localizados en el pulmón derecho, histología no escamosa y haberse realizado una cirugía radical como lobectomía o neumonectomía.

De forma coherente con lo anterior, se catalogan como pobres factores de respuesta, histología escamosa y cirugías parciales. [13].

En este último punto, comentar que el tipo de cirugía es un factor determinante pronóstico y sus complicaciones postoperatorias. Se aprecia un peor pronóstico entre los pacientes que requieren una

neumonectomía, con incremento de la mortalidad a los 30 días de la cirugía, y entre los pacientes de más de 85 años. Igualmente, el tener comorbilidad con un score superior a 3 y ser operado en un hospital con bajo volumen de resecciones al año (menos de 47 resecciones/año), también impacta negativamente en el pronóstico.

Estos hallazgos tan heterogéneos, nos dan información de que la determinación de factores pronósticos que permitan hacer correctamente una estimación de la supervivencia de los pacientes es una tarea por resolver.

Biomarcadores e indicadores pronósticos genéticos

El incremento y la sofisticación de la tecnología ha arrojado una gran cantidad de información sobre los tumores de manera general y sobre los pacientes con tumor de manera particular. Pueden venir a completar al sistema TNM a la hora de estimar pronóstica, redefiniendo los datos anatómicos crudos que hasta ahora se tenían.

Se han publicado una ingente cantidad de estudios identificando biomarcadores pronósticos como proteínas específicas, mRNA, miRNA o oncogenes que puedan funcionar como driver. Sin embargo, todavía, el avance de la biología molecular no ha aportado un biomarcador con entidad suficiente como para ser usado de manera rutinaria en la práctica clínica diaria.

La inmunohistoquímica (IHC) como arma capaz de identificar sobreexpresión de proteínas, sirve para identificar y evaluar potenciales marcadores pronósticos, pero los datos son inconsistentes entre estudios, debido en parte a la heterogeneidad metodológica, distintos anticuerpos y distintos puntos de corte para las determinaciones.

Las mutaciones de EGFR son encontradas en mayor tasa en determinados fenotipos epidemiológicos, como población asiática con adenocarcinoma de pulmón. Aproximadamente esto pasa en un 13% de los pacientes previamente no tratados diagnosticados de NSCLC. Se estima que los pacientes con mutación del gen EGFR, tienen mejores datos de supervivencia de manera intrínseca, con independencia del tratamiento y respuestas mejoradas a los tratamientos dirigidos para este gen mutado. No obstante, al igual que en ejemplos anteriores, análisis multivariantes posteriores ajustados para controlar otros factores pronósticos, no llegan a concluir que el EGFR sea un factor pronóstico. Por lo que el papel de la mutación de este gen, permanece desconocida [13,14]

La presencia de resultados contradictorios en numerosos trabajos, se repite en el caso de alteraciones genéticas en principio prometedoras como BCL2, KRAS y TP53 [15, 16].

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), sobretodo su sobreexpresión, ha sido asociada con un peor pronóstico. Se encontró que la expresión incrementada es un factor pronóstico deletéreo sobretodo en NSCLC en global y particularmente en el adenocarcinoma [17].

Dependiendo de la histología, un mismo hallazgo anatomopatológico puede ser factor predictivo positivo o negativo. En el contexto de adenocarcinoma, un alto Ki 67 está asociado como un factor pronóstico negativo independiente y sin embargo un Ki67 alto, marca buen pronóstico en el contexto del escamoso [18].

Igualmente, y de manera reciente, se ha despertado mucho interés por su baja invasividad y por la cantidad de información que aporta, la biopsia líquida. Es capaz de detectar células tumores circulantes o DNA libre circulante en sangre periférica. Por sí

misma, la detección de CTC es un indicador pronóstico desfavorable en múltiples histologías. En el NSCLC, una disminución de CTC, está correlacionada con una regresión de la enfermedad como consecuencia de una respuesta al tratamiento y lo contrario, un aumento, con una progresión por pruebas de imagen [19]. Lo mismo ocurre con la cantidad de DNA circulante. En NSCLC estadio III, un nivel de DNA circulante incrementado está correlacionado con una supervivencia global corta y una supervivencia libre de progresión también corta.

Firmas génicas analizadas, estudios de microarray y también estudios de comportamiento epigenético de los tumores, últimamente están arrojando datos interesantes. En concreto, si se detecta una hipermetilación global del DNA, se asocia con peor pronóstico. En el contexto del estadio I, la hipermetilación de 5 genes concretos (HIST1H4F, PDCHGB6, NPBWR1, ALX1, HOXA9) está asociada con un intervalo más corto de supervivencia libre de recaída. Nos puede servir para dividir a los pacientes en altos y bajos riesgos de recaída. Sin embargo, muchos de los estudios con firmas génicas que analizan la metilación, están aún pendientes de pasar la validez externa en los pacientes reales.

No obstante, la recomendación general en el contexto del NSCLC es interpretar todos estos resultados con cautela y esperar a la validación en cohortes de pacientes reales de la práctica clínica para evitar incurrir en errores pronósticos.

Biomarcadores predictivos de respuesta en el estadio III del NSCLC

Del mismo modo que existe interés de la comunidad científica de saber qué, cómo y cuánto influye un factor determinado en la supervivencia, lo existe en predecir la respuesta al tratamiento. En este sentido, en el NSCLC, hay menos

estudios. Se testó la herramienta VeriStat para predecir la respuesta a los TKI de primera generación contra el EGFR, fracasando.

En el mismo sentido, hay un metanálisis que ensalza el papel predictivo como biomarcador de la expresión de la proteína BRCA1. Se conoce que en pacientes tratados con quimioterapia basada en platino o en paclitaxel, bajos niveles de BRCA1 están asociados con mayores respuestas a la quimioterapia y mejor supervivencia global.[20]

Igualmente, también se ha estudiado el papel productivo de la ribonucleótido redactada M1 (RRM1) que puede arrojar alguna información predictiva sobre la gemcitabina. Un metanálisis con datos de 1243 pacientes, demostraron que un bajo nivel de RRM1, está asociado con una mejor respuesta a regímenes basados en gemcitabina y mejora de la supervivencia [21].

Factores pronósticos asociados a la inmunoterapia

El cambio de paradigma asociado a la inmunoterapia, asociado a una mayor supervivencia, respuesta y a la posibilidad de aparecer largos supervivientes antes no vistos, ha obligado a la comunidad a replantearse determinados factores pronósticos.

Actualmente, de subanálisis preplaneados o post-hoc con los anti PD1, antiPDL1, o antiCTLA4 se ha obtenido información que puede ser interesante. El receptor de PD1, funciona como inmunomodulador y está expresado en la superficie de los linfocitos T CD4, TCD8, Linfocitos B y Natural Killers. Su ligando, PDL1, está upregulado en muchos tumores sólidos, incluyendo el NSCLC, fomentando la evasión del reconocimiento por el sistema inmune del huésped la localización del tumor.

En un metanálisis reciente, los pacientes que demostraban una expresión positiva de

PDL1, está significativamente asociado con una histología de peor diferenciación y también, una alta expresión de PDL1 está correlacionada con una supervivencia global corta. Igualmente, otro estudio, encontró alta expresión de PDL1 en adenocarcinoma (en detrimento del escamoso) con mutaciones drivers de EGFR. Este estudio, demostró también que en tumores resecaados están asociados con un acortamiento significativo de la supervivencia global y son indicadores pronósticos negativos. [22]

Cuando se analizan los datos de los ensayos clínicos pivotaes con los principales fármacos anti eje PD1-PDL1, demuestran su escaso valor como biomarcador. Se han detectado incluso, respuestas robustas en pacientes con baja expresión de PDL1 e incluso se ha demostrado -por ejemplo en el contexto de escamoso- se demostró que la expresión de PDL1 no era ni factor pronóstico ni predictivo. [23]

Comentar que CTLA4 está expresado en un 51-87% de los NSCLC y su expresión está asociado con histología adenocarcinoma, pacientes mayores y con tumor pobremente diferenciado. Sin embargo, ninguno de los estudios actuales, han demostrado que CTLA4 sea un factor pronóstico independiente de supervivencia global ni predictivo de respuesta al tratamiento. [24]

Factores asociados con la mortalidad en pacientes con NSCLC estadio III tratados co QT-RT

El tratamiento concurrente con quimioterapia y radioterapia (simultáneo), es un estándar de tratamiento para el NSCLC localmente avanzado como hemos ido comentando. Se ha demostrado un incremento porcentual de la supervivencia, si bien ha estado asociado a un incremento paralelo de la toxicidad. Aplicado en un ambiente práctico, el inicio de tratamiento que es vital en este contexto, puede demorarse en torno a 6-8 semanas en administrarse, lo que puede tener de manera secundaria un impacto

negativo en supervivencia.

Cuando atendemos a este contexto concreto (estadio III con QT-RT), observamos una tasa de mortalidad en los primeros 6-12 meses muy relevante. En muchas ocasiones, la ventaja en supervivencia es atenuada por la tasa tan incrementada de toxicidades severas relacionadas con el tratamiento.

Conocer qué puede influenciar en ella, es vital para la comunidad científica debido a que permite un buen balance riesgo beneficios e indicar estrategias que maximicen la probabilidad de cura con una reducción paralela del riesgo de complicaciones.

La mayoría de los protocolos de la RTOG y de sociedades de radioterapia, utilizan la supervivencia a 180 días como marcador para diseñar fraccionamientos. No se tiene claro el fraccionamiento apropiado.

Parece que no hay diferencias significativas en supervivencia entre un fraccionamiento intermedio (>64 Gy en 32 fracciones o <74 Gy en 37 fracciones), comparados con el fraccionamiento estándar (60-66 Gy en 30-32 fracciones).

Últimamente, un protocolo de la RTOG (0617) incorporando técnicas modernas de radioterapia, asocia a una mediana global de supervivencia menor y supervivencia global a los 18 meses peor a la dosis escalada de 74 Gy comparada con la dosis estándar de 60 Gy que se viene haciendo. [25, 26]

Otros estudios que examinan los factores que influyen en la supervivencia a los 180 días [27], estratificó un importante número de hallazgos clínicos.

Pacientes con tumores de alto volumen (GTV mayor o igual a 100 cm³) combinados con una función pulmonar buena (FEV1 superior al 80%) tienen un rendimiento comparable en términos de supervivencia a los 180 días, 3

años y 5 años a aquellos pacientes con menor volumen tumoral (GTV). Si bien, el primer grupo de pacientes, tienen un mayor riesgo de mortalidad en los 2 primeros años tras recibir la radioterapia.

Si atendemos al seguimiento completo, el grupo de paciente que tiene peor pronóstico, sin aquellos que reúnen un tumor grande (GTV superior a 100 cm³) y una baja función pulmonar (FEV < 80%). Es el grupo de peor pronóstico sin duda, incluso si lo comparamos con pacientes que solo tienen un factor y no el otro, incrementándose el riesgo de mortalidad en 3 veces (21% vs 7).

El racional que proponen para este hecho, es que es posible que los pacientes con mejor función pulmonar, pueden poseer una mejor tolerancia a tumores de mayor tamaño, así como un tumor de mayor volumen impide un incremento de la exposición pulmonar a RT (V20), lo que previene el impacto negativo en la supervivencia y toxicidad de la dosis de RT escalada. Igualmente, el prevenir al pulmón de una toxicidad actínica, va a preservar la función pulmonar y a la postre, mejorar el pronóstico de los pacientes por también evitar daños indirectos por incremento de la mortalidad. [28].

Se consolidan por tanto ambos dos factores pronósticos: GTV y FEV. Aspectos como la localización anatómica, fundamentalmente la presencia de ganglios linfáticos afectados subcarinales, tienen impacto negativo en la supervivencia [35]. Esto último puede estar asociado a una mayor esofagitis secundaria a RT y a una interrupción del tratamiento. Muchos pacientes, por esta razón y por ajustes de dosis para preservar los nervios laríngeos, se someten a menos dosis Target, con el consiguiente impacto en supervivencia. No obstante, hay que decir, que la mejora de la tecnología (IMRT), hace que haya menos complicaciones en este contexto y de menos severidad.

Atendiendo a otras variables de la función pulmonar que pueden incrementar la mortalidad, al margen de las comentadas anteriormente. Estudios que optimizan pruebas de función respiratoria, FEV1 > 2 litros, ha sido reportada como un factor útil para determinar pronóstico, con una aplicabilidad similar al GTV > 100 y FEV1 >80 comparado con FEV1 <80 [29].

Los avances en pletismografía, hacen que se haya catalogado también la DLCO, poniendo el punto de corte en el 80% como factor pronóstico. También la DLCO se ha posicionado como valor predictivo pretratamiento de neumonitis. Se sabe que tanto la FEV1 como la DLCO están influenciadas por la radioterapia, sin embargo la DLCO se afecta de una manera más extensa, porque la pérdida de superficie funcional alveolar reflejada por la DLCO, no es reversible después del daño por radioterapia [36]. Una disminución superior al 60% de la DLCO está asociada con una interrupción del tratamiento y los pacientes que padecen una interrupción del tratamiento y daño en la DLCO tienen una pobre mediana de supervivencia, de entorno a unos 11.4 meses [37].

Igualmente, se consolida como factor pronóstico el performance status [30]. Se han necesitado numerosos estudios, a consecuencia de que en los estudios de análisis multivariante donde se posicionan a favor de GTV y FEV1, se elegía como endpoint de supervivencia (mortalidad precoz vs OS), por lo que el performance status se veía afectado por la significación.

De manera paralela, en el marco de la valoración del estado general, otro factor importante es la pérdida de peso. Una disminución, produce una especial vulnerabilidad que deviene en detenciones del tratamiento, falta de cumplimiento, ingresos hospitalarios e impacto negativo en supervivencia. Se preconiza en el NSCLC localmente avanzado en pacientes con una

importante pérdida de peso la utilización de QT-RT secuencial. Incluso atendiendo a estos dos parámetros bien conocidos y eligiendo correctamente a los pacientes, la supervivencia es variable entre ellos.

Se ha estudiado otros factores que pueden impactar en el pronóstico como la edad [31] han sido estudiados. Tener más de 75 años, y la vulnerabilidad de los ancianos para tener toxicidad, hace que la indicación de quimioterapia y radioterapia en este contexto sea controvertida. Si bien, correctamente elegidos, con valoraciones geriátricas integrales, hacen que puedan observarse pocas diferencias en toxicidad con población más joven. En este sentido, no se aprecian diferencias en toxicidad esofágica > grado 3, pero sí se observa un incremento de la toxicidad pulmonar. [35]. Este último hecho viene a corroborar la importancia de una correcta selección de los pacientes en este contexto.

Así mismo se han estudiado, arrojando resultados positivos en términos de impacto en pronóstico los niveles de hemoglobina [32], estatus de fumador [30], calidad de vida global medida mediante el cuestionario QLQ-C30, así como el nivel de captación de FDG en el PET [33].

De manera más novedosa, recientemente, variables rutinarias como el ratio neutrofilos-linfocitos o el ratio plaquetas linfocitos y el número total de leucocitos han sido sugeridas como factores pronósticos [38].

Templeton et al condujeron un metanálisis de 100 estudios con un total de 40599 pacientes, y demostraron que un alto ratio neutrófilos linfocitos estaba asociado con una pobre supervivencia global en múltiples tumores sólidos [39]. Lo mismo ocurre con el ratio plaquetas linfocitos.

Son marcadores fáciles de obtener y la correlación de ambos con impacto en supervivencia puede estar soportado con la

intervención de los neutrófilos en crecimiento tumoral promovido por neutrófilos a consecuencia de la interacción de la angiogénesis estimulándola, inhibiendo apoptosis y asociando inflamación tumoral permitiendo un daño en el DNA por especies reactivas de oxígeno ROS o de nitrógeno.

Igualmente participan en la regulación de la inmunidad adaptativa, expresando ácido nítrico óxido nítrico (iNOS) o Arginasa 1 e inhibe CD8+ y la respuesta antitumoral mediada por linfocitos T. [40,41,42].

Las plaquetas, están asociadas con crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis [43].

La linfopenia puede reflejar un bajo número de linfocitos T y por lo tanto una respuesta inmune mediada por linfocitos más pobre. [44]. Por lo tanto, se concluye que el ratio neutrófilos linfocitos y su cambio después de la QTRT está asociado con un pronóstico pobre de supervivencia. Igualmente un incremento de este ratio, puede ser un identificador de futuro y posible fallo de tratamiento [45]

De cara a facilitar su aplicación en el día a día, se han intentado implementar modelos pronósticos.

Conocido es el de Dehring- Oberige [34] para pacientes de este contexto, pero tenía la limitación que este estudio incluía también pacientes con estadios I y II y combinaciones variables de quimioterapia y radioterapia.

No obstante, huelga comentar las limitaciones de estos estudios.

Conclusiones

La toxicidad severa y la interrupción de tratamiento en el contexto del NSCLC estadio III, fundamentalmente cuando se realiza un tratamiento multimodal con QTRT, impacta negativamente en los pacientes empobreciendo notablemente su pronóstico.

Este hecho depende de múltiples factores. La identificación y el análisis de factores de riesgo asociados con mortalidad pueden ayudar a identificar correctamente a los pacientes y elegir la estrategia personalizada mejor. No obstante, la evidencia científica disponible, procede la mayoría son observaciones retrospectivos, con alta heterogenicidad en la forma de administrar RT y en la elección de los pacientes.

Por ello, el mayor acervo científico debe provenir de ensayos clínicos randomizados controlados, con mayor tiempo de seguimiento y un mejor reporte de la toxicidad y su influencia.

Convendría hacerlos para saber de una forma metodológicamente uniforme qué es lo que influye en la supervivencia y realizar una optimización pretratamiento de la función pulmonar y del estado general.

Igualmente, tras la revisión bibliográfica, se destaca la necesidad de una validación prospectiva de todos los factores predictivos o pronósticos que se identifiquen, de cara a diseñar herramientas predictivas válidas para la práctica clínica asistencial diaria.

Bibliografía

1. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3:127–38.
2. Vrankar M, Stanic K. Long-term survival of locally advanced stage III non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy and perspectives for the treatment with immunotherapy. *Radiol Oncol.* 2018;52:281–8.
3. National Comprehensive Cancer Network . Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; c2018.

[citada 22/02/ 2020].

4. Chen VW, Ruiz BA, Hsieh MC, Wu XC, Ries LA, Lewis DR (2014) Analysis of stage and clinical/ prognostic factors for lung cancer from SEER registries: AJCC staging and collaborative stage data collection system. *Cancer* 120(Suppl 23): 3781–3792.
5. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT (2009) The new lung cancer staging system. *Chest* 136(1): 260–271.
6. Kuo SW, Chen JS, Huang PM, Hsu HH, Lai HS, Lee JM (2014) Prognostic significance of histologic differentiation, carcinoembryonic antigen value, and lymphovascular invasion in stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*148(4):1200–1207, e1203.
7. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C et al (2006) Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131(5):1014–1020.
8. Shao W, Xiong X, Chen H et al (2014) Longterm survival outcomes of video-assisted thoracic surgery for patients with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer (Res =Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu)* 26(4):391–398.
9. Iachina M, Jakobsen E, Moller H et al (2015) The effect of different comorbidities on survival of non-small cells lung cancer patients. *Lung* 193(2):291–297.
10. Zhai R, Yu X, Shafer A, Wain JC, Christiani DC (2014) The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. *Chest* 145(2):346–353.
11. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT et al

- (2015) Prognosis in advanced lung cancer—a prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer* (Amsterdam, Neth)
12. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P (2010) Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ (Clin Res ed.)* 340:b5569
13. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC et al (2005) Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol* 23(25):5900–5909
14. Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T (2009) Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol Official Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 4(1): 22–29
15. Anagnostou VK, Lowery FJ, Zolota V et al (2010) High expression of BCL-2 predicts favorable outcome in non-small cell lung cancer patients with non squamous histology. *BMC Cancer* 10:186
16. Grossi F, Loprevite M, Chiaramondia M et al (2003) Prognostic significance of K-ras, p53, bcl-2, PCNA, CD34 in radically resected nonsmall cell lung cancers. *Eur J Cancer (Oxford, Engl* 1990) 39(9):1242–1250
17. Zheng CL, Qiu C, Shen MX et al (2015) Prognostic impact of elevation of vascular endothelial growth factor family expression in patients with non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 16(5):1881–1895
18. Warth A, Cortis J, Soltermann A et al (2014) Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer: a critical reappraisal of its prognostic role. *Br J Cancer* 111(6):1222–1229
19. Wang J, Wang K, Xu J, Huang J, Zhang T (2013) Prognostic significance of circulating tumor cells in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis. *PLoS ONE* 8(11):e78070
20. Yang Y, Xie Y, Xian L (2013) Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) predict clinical outcome in platinum- and taxol-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: a system review and metaanalysis. *J Exp Clin Cancer Res CR* 32:15
21. Gong W, Zhang X, Wu J et al (2012) RRM1 expression and clinical outcome of gemcitabine containing chemotherapy for advanced nonsmall- cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer (Amsterdam, Neth)* 75(3):374–380
22. Azuma K, Ota K, Kawahara A et al (2014) Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol Official J Eur Soc Med Oncol/ESMO* 25(10):1935–1940
23. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New Eng J Med* 373(2):123–135
24. Salvi S, Fontana V, Boccardo S et al (2012) Evaluation of CTLA-4 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother CII* 61(9):1463–1472

25. Rodrigues, G., Senan, S., Oberije, C. et al, Is intermediate radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer beneficial?: A multi-institutional propensity-score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:S654
26. Bradley, J.D., Paulus, R., Komaki, R. et al, Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIa or IIIb nonsmall- cell lung cancer (RTOG 0617): A randomized, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:187–199
27. Warner A, Dahele M et al. Factors associated with early mortality in patients treated with concurrent chemoradiation therapy for locally advanced non small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol 94, No 3, pp. 612-620, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.irobp.2015.11.030>
28. Cox, J.D. Are the results of RTOG 0617 mysterious?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1042–1044
29. De Petris, L., Lax, I., Sirzén, F. et al, Role of gross tumor volume on outcome and of dose parameters on toxicity of patients undergoing chemoradiotherapy for locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Med Oncol.* 2005;22:375–381
30. Kawaguchi, T., Takada, M., Kubo, A. et al, Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: A comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5:620–630
31. Lara, M.S., Brunson, A., Wun, T. et al, Predictors of survival for younger patients less than 50 years of age with non-small cell lung cancer (NSCLC): A California Cancer Registry analysis. *Lung Cancer.* 2014;85:264–269
32. Ademuyiwa, F.O., Johnson, C.S., White, A.S. et al, Prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2007;8:478–482
33. Machtay, M., Duan, F., Siegel, B.A. et al, Prediction of survival by (18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: Results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3823–3830
34. Dehing-Oberije C , Yu S, De Ruyscher Det al. Development and external validation of prognostic model for 2-year survival of nonsmall- cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2009;74:355–62
35. Yong K et al. Predictive factors for survival and correlation to toxicity in advanced Stage III nonsmall cell lung cancer patients with concurrent chemoradiation. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 46, Issue 2, February 2016, Pages 144–151, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv174>
36. Lopez Guerra JL , Gomez D, Zhuang Yet al. Change in diffusing capacity after radiation as an objective measure for grading radiation pneumonitis in patients treated for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2012;83:1573–9
37. Videtic GM , Stitt LW, Ash RB et al. . Impaired diffusion capacity predicts for decreased treatment tolerance and survival in limited stage small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Lung*

38. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106 dju124

39. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:431–46

40. Nozawa H, Chiu C, Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:12493–8

41. Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with locally advanced (stage IIIA and IIIB) non-small cell lung cancer treated with combined modality therapy. *Oncologist.* 2017;22:737–42

42. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:2362–7.

43. Tong YS, Tan J, Zhou XL, Song YQ, Song YJ. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2017;15:221.

44. Eun YP et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol J.* 2019 Sep; 37(3): 166–175.