



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO DE INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
CURSO ESPECIALIDAD RADIO-ONCOLOGÍA

Pruebas de función respiratoria como predictores de neumonitis severa posterior a tratamiento con quimio-radioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas

Autor:

Francisco Javier Lozano Ruiz

Médico Residente de quinto año de especialidad en Radio Oncología del Instituto Nacional de Cancerología

Asesor de Tesis:

Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez

Jefe de la unidad funcional de oncología torácica y laboratorio de medicina personalizada del Instituto Nacional de Cancerología

Contenido

Marco teórico.....	3
Definición del problema.....	7
Justificación.....	7
Hipótesis.....	8
Objetivo General	8
Objetivos Específicos.....	8
Metodología.....	9
Participantes.....	9
Consentimiento informado	10
Cronograma de visitas	11
Plan de tratamiento.....	11
Quimioterapia.....	11
Radioterapia.....	12
Definición de variables.....	13
Métodos Estadísticos.....	17
Resultados.....	20
Discusión.....	23
Tablas y figuras.....	28
Conclusiones.....	49
Referencias bibliográficas.....	50

Marco Teórico

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, según la OMS en el año 2015 hubo 1.732.185 muertes asociadas a esta neoplasia, representando el 24% de muertes por cáncer, con una incidencia de 1.987.909 de casos (17%).[1] La incidencia de esta neoplasia se ha incrementado de forma importante a partir de 1970 en los países en vías de desarrollo, lo que va asociado con un incremento en el tabaquismo, particularmente en las mujeres.[2-4] En el 2015 en México la incidencia fue de 9.252 casos (5.844 hombres y 3.408 mujeres) con una mortalidad de 8.333 (5.283 hombres y 3.049 mujeres).[1] Se espera que para el 2030 la incidencia y mortalidad se dupliquen.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado se refiere a pacientes con enfermedad locorregional con extensión a estructuras contiguas y/o ganglios mediastínicos, en etapas clínicas IIIA (T1-3N2, T4N0, T2-3N1) y IIIB (T4N2, cualquier N3). La etapa clínica IV se refiere a la presencia de enfermedad a distancia. La enfermedad oligometastásica se define como la presencia de menos de 3 sitios afectados. Debido a algunas características en pacientes con enfermedad oligometastásica estos son candidatos a recibir un tratamiento agresivo con QT/RT al igual que en la enfermedad localmente avanzada. [5, 6]

A pesar de las nuevas opciones de diagnóstico, en nuestro país el 99% presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica. Aproximadamente el 20% es localmente avanzada y el tratamiento estándar es quimioterapia +/- radioterapia (QT/RT) concomitante. [7]

El pronóstico del cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapas localmente avanzadas varía de acuerdo con el número, distribución y tamaño de los ganglios mediastínicos comprometidos, mientras que en la enfermedad metastásica además influyen en el pronóstico los órganos afectados y el número de lesiones.

La quimioradioterapia (QT/RT) radical es mejor que la radioterapia sola.[8-12] Varios estudios han demostrado la mayor efectividad de esta modalidad terapéutica.[13-16] Así por ejemplo el estudio CALGB 8433 demostró beneficios de

la combinación de quimioterapia con radioterapia (60 Gy en 6 semanas) en sobrevida global.[17] Igualmente existen metaanálisis que confirman que la combinación de ambas modalidades es superior con disminución de 10 a 20% del riesgo de muerte.[18]

Uno de los objetivos de la quimioradioterapia concomitante es erradicar la enfermedad micrometastásica y radiosensibilizar a la célula para lograr un mejor control local. El esquema de carboplatino/paclitaxel se prefiere en pacientes que no toleran las dosis completas de cisplatino/etopósido y ha demostrado tener tasas de respuesta similares con mejor tolerabilidad.[19, 20]

Las dosis de radioterapia utilizadas en cáncer de pulmón van de 60 a 74 Gy,[9] dosis de radioterapia menores o mayores a esta han demostrado no ser efectivas para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas para el control de la enfermedad. Sin embargo, las dosis de radioterapia muchas veces son limitadas por la toxicidad asociada y de acuerdo a las guías del NCCN para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas las dosis recomendadas son: V20<35% (35% o menos del volumen del pulmón una dosis de 20Gy), V5<65% (65% o menos del volumen del pulmón una dosis de 5Gy) y una dosis media del volumen pulmonar menor a 20Gy (DML 20Gy). [21]

La combinación de QT/RT es superior en sobrevida, no obstante, tiene una mayor frecuencia de efectos adversos, como la esofagitis (mucositis de esófago) y neumonitis. Por ello el abordaje con tratamiento combinado obliga a realizar una meticulosa selección de pacientes de acuerdo con su estado funcional mediante la escala de desempeño del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

0 a 1, la escala de Karnofsky > 70%, pérdida de peso menor de 5%, comorbilidades presentes, función respiratoria y edad > 70 años.

La toxicidad más importante asociada al tratamiento de QT/RT concomitante es la neumonitis, que confiere una disminución en la calidad de vida secundario al desarrollo de inflamación y fibrosis pulmonar que condiciona hipoxia y está asociada a muerte no relacionada a cáncer. La neumonitis por radioterapia es más frecuente de lo reportado ya que frecuentemente es sub diagnosticada.[22] La

incidencia de neumonitis por radioterapia va del 17-54%. La mortalidad es variable y hay reportes de ocurrencia en hasta el 50% de los casos. [23, 24]

La neumonitis puede presentarse de manera aguda, subaguda y crónica y está asociada con el desarrollo a largo plazo de fibrosis pulmonar que condiciona una disminución en la calidad de vida de los pacientes supervivientes con cáncer de pulmón localmente avanzado y oligometastásico. El mecanismo de daño pulmonar presente en la neumonitis se ha descrito a partir de respuestas moleculares de las células pulmonares a las radiaciones ionizantes. La radiación ionizante es capaz de producir daños directos e indirectos a las células del organismo por medio de la ruptura de enlaces químicos y generación de radicales libres altamente reactivos que afectan los péptidos, lípidos y moléculas ADN. El efecto citotóxico es en gran medida una consecuencia de daño en el ADN que causa la muerte clonogénica en células epiteliales normales del pulmón.

La radioterapia induce un proceso inflamatorio a nivel pulmonar que promueve la activación de citocinas (TGF- β , IL1, IL6, FGF, CD40) y reclutamiento de células como neutrófilos, macrófagos en el tejido pulmonar. El daño inducido por la radiación en el parénquima pulmonar normal puede involucrar otras estructuras dentro del tórax, además de los pulmones, generando, por ejemplo, esofagitis, cardiotoxicidad, dermatitis, fracturas costales, daño vascular pulmonar, obstrucción de la vía aérea, derrame pleural y fibrosis pulmonar en diversos grados.[25]

El diagnóstico clínico y radiológico de la lesión pulmonar inducida por la radiación a menudo se complica por la presencia de otras enfermedades, incluyendo tumores malignos (la misma enfermedad), infección, y edema pulmonar cardiogénico. Los síntomas causados por la neumonitis por radiación aguda usualmente se desarrollan entre cuatro y doce semanas después de la irradiación, mientras que los síntomas de neumonitis tardía o fibrosis por radiación se desarrollan después de seis a doce meses. Los síntomas y signos de las dos fases son similares e incluyen tos no productiva, disnea, dolor torácico y pérdida de peso, se ausculta la presencia de crepitación y/o frote pleural, a la percusión

matidez (derrame pleural, 10% de los pacientes), eritema de la piel que puede delinear el campo de la radiación, y taquipnea, cianosis, o signos de hipertensión pulmonar en casos más avanzados.[26]

El diagnóstico de neumonitis por radiación se basa en la correlación entre el inicio de los síntomas y signos radiológicos con el sitio irradiado, además de la exclusión de otras causas posibles de los hallazgos, tales como neumonía, tromboembolia pulmonar, neumonitis inducida por fármacos, pericarditis, esofagitis, o fístula traqueoesofágica.[25]

La tomografía de tórax permite el diagnóstico radiológico ya que presenta una mayor sensibilidad en comparación con la radiografía de tórax en la detección de la lesión pulmonar sutil posterior al tratamiento con radiación y a menudo se obtiene en la evaluación de un paciente con aumento de la disnea o tos.[27] En la fase inicial (3-5 meses después de la finalización de la radioterapia) se observa atenuación en vidrio despulido en el área de pulmón irradiado y, aunque generalmente se limita a la zona que rodea el tumor tratado, podría aumentar en uno o en ambos pulmones.[28, 29] La fase de organización se asocia típicamente con zonas de consolidación en parches.

El tratamiento de la neumonitis severa suele incluir esteroides una vez establecido el diagnóstico. Los esteroides reducen la inflamación, mejoran los síntomas agudos y posiblemente disminuyen el desarrollo de fibrosis pulmonar. Otros tratamientos se han probado de manera experimental o en estudios clínicos como el tratamiento con vitamina E, aminofostina,[30] pentoxifilina,[31] inhibidores del sistema renina, angiotensina y aldosterona.[32] Sin embargo, el tratamiento estándar actual incluye altas dosis de esteroides, mismos que no están exentos de complicaciones, por lo que no están indicados de forma profiláctica.

Los factores asociados a la neumonitis los podemos dividir en cuatro grupos: los factores clínicos (pérdida de volumen pulmonar, EPOC, antecedentes de tabaquismo, mal estado funcional, pobre función pulmonar), [33] los factores genéticos (polimorfismos del gen mutado ataxia telangiectasia), los factores de radioterapia (método de radiación, volumen de pulmón radiado y dosis de radiación)[34] y los factores de quimioterapia (quimioterapia concomitante y de

inducción).[35] Existe discrepancia en la literatura sobre la importancia de cada una de estas variables para predecir neumonitis por radioterapia, ya que son análisis retrospectivos con limitación en sus conclusiones. La identificación de estos factores de riesgo permitiría tener un seguimiento estrecho en pacientes con alto riesgo así como el tratamiento con esteroides de manera temprana.

Nosotros realizamos un estudio prospectivo, para estudiar el desarrollo de neumonitis en función de la evaluación clínica, dosimétrica y de pruebas de función pulmonar, que incluyeron: espirometría con broncodilatador, pletismografía corporal, oscilometría de impulso, difusión pulmonar de monóxido de carbono, medición de masa molar de CO₂, gasometría arterial en reposo, caminata de 6 minutos, medición de la fracción espirada de óxido nítrico.

En nuestro conocimiento, este es el único estudio que incluye a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (EC III, IV) y que evalúa la función pulmonar basal (previo al inicio de QT/RT), al término de la radioterapia, a las 6 semanas, a los 3, 6 y 12 meses de haber concluido el tratamiento, con el propósito de identificar factores predictores de neumonitis.

Definición del problema

No existen pruebas clínicas o paraclínicas avaladas para el tamiz y/o la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar neumonitis posterior a quimioradioterapia en cáncer de pulmón.

No existen consensos sobre características clínicas o dosimétricas para predecir o identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar neumonitis posterior a quimioradioterapia concomitante en cáncer de pulmón.

Justificación

Dado que la neumonitis asociada a radioterapia se asocia a morbimortalidad y decremento en la calidad de vida, realizamos este estudio para identificar factores predictores del desarrollo de neumonitis por radioterapia que podrían alertar al clínico, con el objetivo de prevenir e identificar de forma oportuna esta complicación.

Hipótesis

Las pruebas de funcionamiento respiratorio pueden predecir o identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar neumonitis por quimio-radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado u oligometastasicos.

Existen parámetros clínicos y dosimétricos que pueden alertar al clínico sobre pacientes en alto riesgo de desarrollar neumonitis por quimio-radioterapia concomitante en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado u oligometastasico

Objetivo general

Evaluar el efecto de la quimioradioterapia concomitante sobre la función pulmonar e identificar factores predictores de neumonitis post radioterapia en cáncer de pulmón localmente avanzado (etapas IIIA y IIIB) y oligometastásico (IV).

Objetivos específicos

1. Describir la capacidad predictiva de los parámetros clínicos y dosimétricos que se correlacionaron con el desarrollo de neumonitis post radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con quimiorradioterapia concomitante.
2. Describir la capacidad predictiva de los parámetros clínicos y dosimétricos que se correlacionaron con el desarrollo de neumonitis post radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con quimio y radioterapia concomitante.
3. Asociar las alteraciones de las pruebas de función pulmonar previas al tratamiento de quimio y radioterapia con el desarrollo de neumonitis
4. Describir las alteraciones de las pruebas de función pulmonar durante y posterior del tratamiento con quimio y radioterapia.
5. Asociar los cambios de las alteraciones de las pruebas de función pulmonar durante y después del tratamiento de quimio y radioterapia con el desarrollo de neumonitis.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, multi-institucional en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (etapa clínica IIIA y IIIB) y oligometastásico (etapa clínica IV) tratados con quimiorradioterapia concomitante desde junio de 2013 hasta julio de 2015.

Participantes

Criterios de elegibilidad:

Criterios de Inclusión:

- ⋮ Entendieron y firmaron el consentimiento informado.
- ⋮ Diagnóstico histopatológico de cáncer pulmonar localmente avanzado (IIIA- cT2N1-2, cT3N1-2, cT4N0, M0 o IIIB: cT2N3, cT3N3, cT4N1-3, M0). También podrán incluirse pacientes con enfermedad oligometastásica (M1).
- ⋮ Cualquier subtipo histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- ⋮ Estudios clínicos: conteo de leucocitos plasmáticos $\geq 3,000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$, hemoglobina ≥ 12 gr/dl, creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl, bilirrubina total $\leq 1,5$, transaminasas (TGO, TGP) $\leq 2,5$ veces el límite superior normal (LSN), fosfatasa alcalina < 5 veces el LSN.
- ⋮ Edad ≥ 18 años.
- ⋮ Estado general con puntuación según ECOG entre 0 y 2 ó con un Karnofsky $> 60\%$.
- Esperanza de vida estimada con tratamiento de al menos 24 semanas.

Criterios de exclusión:

- Enfermedades concurrentes no controladas.
- Haber recibido tratamiento previamente con radioterapia al sitio primario.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Uso de anticoagulantes a dosis terapéuticas.
- Enfermedades malignas intercurrentes, excepto carcinoma basocelular en piel inactivo, carcinoma in situ de cérvix, cáncer de colón sincrónico mientras sea T ipsilateral o T1 resecado de forma completa.
- Cáncer invasivo a no ser que el antecedente fuera de al menos 5 años y el estado libre de enfermedad.
- EPOC muy grave ($FEV_1 < 30\%$ del esperado)

Criterios de eliminación:

- Retiro del consentimiento informado.
- Falta de cumplimiento del esquema de tratamiento.

Proceso de obtención del consentimiento informado

Se entrevistó a los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado candidatos a recibir quimioradioterapia concomitante, se les informó detalladamente en qué consistía el protocolo y los beneficios que esta investigación puede proporcionar en cuanto a una adecuada valoración y seguimiento sobre su función pulmonar. También, se les hizo entrega de una copia del consentimiento informado.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado previa revisión por parte del Comité de Ética de este protocolo. Se apoyó a los pacientes con los estudios de función respiratoria necesarios para la realización de este estudio por parte del departamento de fisiología respiratoria del Instituto asociado.

Cronograma de visitas realizadas

Las visitas del estudio fueron las siguientes:

Visita	1	2	3	4	5	6
Descripción	Basal	Término de quimioradioterapia concomitante	6 semanas	3 meses	6 meses	12 meses

En cada visita se llevaron a cabo las pruebas de función respiratoria (espirometría con broncodilatador, pletismografía corporal, oscilometría de impulso, difusión pulmonar de monóxido de carbono, masa molar de CO₂, gasometría arterial, caminata de 6 minutos, fracción espirada de óxido nítrico) y se valoró la toxicidad (escalas CTCAE y RTOG).

Plan de tratamiento

Los pacientes que ingresaron al protocolo se les administró tratamiento con quimioradioterapia que se utiliza de forma convencional en los pacientes con enfermedad localmente avanzada y oligometastásica que se detalla a continuación:

Quimioterapia

Se administraron 6 ciclos de paclitaxel 50 mg/m² semanal administrados en una hora y carboplatino semanal con un AUC de 2 mg/mL/min en 30 minutos junto con radioterapia concomitante.

Radioterapia

Se administraron 6 ciclos de paclitaxel 50 mg/m² semanal administrados en una hora y carboplatino semanal con un AUC de 2 mg/mL/min en 30 minutos junto con radioterapia concomitante.

La radioterapia se administró en dosis de 50 a 66 Gy en fracciones de 180-250 cGy cada una (20-33 sesiones de tratamiento), siguiendo las restricciones de dosis volumen de pulmón (V20 <35%, V5 <65%, MLD 20Gy), medula espinal (Max 50Gy), esófago (Media <34Gy) , corazón (V40<80%, V45 <60%) y pulmón contralateral (V20 <35%, V5 <65%, MLD 20Gy) .

Todos los pacientes se trataron con rayos X de 6 y 15Mv con campos coplanares y no coplanares en campos conformados en 3D (solo dos pacientes se trataron con intensidad modulada, en estos pacientes se utilizó energía de 6Mv con campos no coplanares).

Los planes se realizaron sobre simulaciones en 3D en cortes de 3 a 5mm sin contraste. Las tomografías se realizaron desde el ángulo de la mandíbula hasta el borde inferior del hígado. El volumen tumoral grueso (GTV) se define como la masa visible en la ventana pulmonar (-700 a -500 UH), el volumen clínico (CTV) se define como el GTV más 0.5 a 1cm de margen, el volumen planeado a tratar (PTV) se define como un CTV más 0.5 a 1cm. El PET CT previo al tratamiento se fusionaba con imágenes de simulación para la planeación cuando estaba disponible.

El GTV ganglionar se define como ganglios mediastinales iguales o mayores de 1cm o reportados como positivos por PET CT, el CTV ganglionar se define como el GTV ganglionar más 0.5-1cm y el PTV ganglionar se define como el CTV ganglionar más 0.5-1cm. No se dio tratamiento ganglionar electivo en ninguno de los casos.

El plan de radioterapia fue calculado con Varian Eclipse V.11.0 con dosis corregidas para heterogeneidad de tejidos. La prescripción fue de 50Gy a 66Gy en fracciones de 180cGy a 250cGy a discreción del radio oncólogo tratante. Todos los tratamientos se administraron en aceleradores lineales, no se permitió el uso de bombas de cobalto, energías menores a 6Mv o mayores a 15Mv. Se realizó

verificación previa al plan de tratamiento con Cone beam CT cuando se encontraba disponible o con electronic portal visión imaging.

Las estructuras fueron contorneadas acorde al consenso de RTOG[36]

Parámetros histograma dosis volumen

Los siguientes parámetros fueron analizados:

- o V5 (porcentaje del pulmón que recibe >5Gy) del pulmón afectado
- o V20 (porcentaje del pulmón que recibe >20Gy) del pulmón afectado
- o V60 (porcentaje del pulmón que recibe >60Gy) del pulmón afectado
- o DML dosis media que recibe la totalidad del pulmón afectado

De forma rutinaria en consulta externa, a los pacientes se les realizó una historia clínica y un examen físico con pruebas de laboratorio en cada ciclo. Para evaluar toxicidad se utilizaron los criterios del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, versión 4.0. Las modificaciones de las dosis se realizaron en los pacientes que presenten toxicidad grado 3, reiniciando la dosis cuando la toxicidad mejoro a grado 2.

Definición de la variable de interés

Neumonitis por Radioterapia

La presencia o ausencia de neumonitis por radioterapia definida como:

- a) Presencia de síntomas respiratorios posteriores al tratamiento con quimioradioterapia.
- b) Cambios imagenológicos (TAC) compatibles con neumonitis que coinciden con los campos de tratamiento del plan de radioterapia.
- c) El grado de afectación pulmonar aguda secundaria a quimioradioterapia se mide siguiendo los estándares del Common Terminology of Adverse Events (CTCAE) versión 4.0: grado 1-asintomático, solo con hallazgos radiológicos ó tomográficos; grado 2-sintomático, no interfiere con actividades diarias; grado 3-sintomático, interfiere con actividades diarias, requiere oxígeno suplementario; grado 4-amenaza la vida, requiere apoyo ventilatorio; y grado 5-neumonitis grave

que resulta en muerte. El grado de afectación de acuerdo a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) que la clasifica en grados (del 0 al 5): grado 0-sin cambio; grado 1- asintomático o síntomas leves; 2- síntomas moderados o neumonitis (tos grave) y cambios radiográficos (parches en la radiografía); 3- síntomas severos de neumonitis, cambios radiográficos densos; 4- síntomas de insuficiencia respiratoria grave que requieren de ventilación asistida u oxígeno (O₂) continuo; 5- muerte directamente relacionada a efectos tardíos de radioterapia.

Técnicas

1. Pruebas de función respiratoria

A. Espirometría con broncodilatador: Permite medir los volúmenes o flujos pulmonares inhalados o exhalados en función del tiempo. Las principales mediciones de la espirometría son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), y el cálculo de la relación entre el FEV₁/FVC expresado como porcentaje. Los tres patrones funcionales que se pueden identificar en una espirometría son: normal, obstructivo y sugerente de restricción. La espirometría se realizó de manera basal y 20 minutos después de la administración de salbutamol vía inhalada a dosis de 400 microgramos. Se siguieron los estándares ATS/ERS 2005 para espirometría. Sólo se consideraron para el análisis aquellas espirometrías que sean calidad A, B ó C. Se utilizó un equipo EasyOne Pro (NDD. Medical Technologies, Zurich, Suiza).

B. Pletismografía corporal: Permite medir los volúmenes pulmonares estáticos. Esta medición es indispensable para confirmar procesos restrictivos así como hiperinflación pulmonar y atrapamiento aéreo. La medición crítica en la pletismografía es la obtención de la capacidad funcional residual ya que a ella se suma la capacidad inspiratoria para obtener la capacidad pulmonar total. Las pruebas se realizaron con un equipo Master ScreenBody (Jaeger, Germany) siguiendo los estándares ATS/ERS 2005.

C. Oscilometría de impulso: Prueba que evalúa la mecánica pulmonar a través de la aplicación de pequeños pulsos de presión (~1 cmH₂O) generados por una bocina los cuales producen oscilaciones de flujo a una frecuencia determinada. Los pulsos se sobreponen al patrón natural del flujo respiratorio. Los cambios resultantes son registrados por un manómetro y un neumotacógrafo permitiendo su análisis subsecuente. De esta forma se realiza la medición de impedancia (Resistencia y reactancia) a diferentes frecuencias. El reporte de la oscilometría contuvo los valores de resistencia (R) calculados a 5Hz (que manifiesta las resistencias en vía aérea periférica) y a 20Hz (que representa las resistencias en la vía aérea central); estos valores son la media de las 3 mediciones que cumplieron criterios de aceptabilidad y repetibilidad. Además, se reportó la media de la reactancia (X) y la coherencia (KoeH); ésta última en 5Hz y 10Hz cuyo valor debe ser de 0.6 y 0.9 respectivamente. Las pruebas se realizaron siguiendo los estándares ATS 2007 con un equipo CareFusion (Jaeger, Germany).

D. Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DL, CO): La difusión pulmonar de monóxido de carbono, también referida como factor de transferencia de monóxido de carbono (TL,CO), se usa para evaluar la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar hasta la hemoglobina de los eritrocitos contenidos en los capilares pulmonares. Existen varias técnicas de medición, pero la más común por su disponibilidad, facilidad y mayor estandarización es la técnica de una sola respiración (DL,CO SB). Además, durante la medición de DL,CO, se agrega un gas inerte, Helio (He), Metano (CH₃) o Neón (Ne), que sirven para calcular la ventilación alveolar (VA) y medir los volúmenes pulmonares (TLC y RV) por medio de dilución de gases. La DL,CO es la principal prueba para la evaluación del intercambio de gases a nivel pulmonar. La medición se realizó siguiendo los lineamientos ATS/ERS 2005 con un equipo Master ScreenBody (Jaeger, Germany).

E. Medición de masa molar de CO₂ en aire espirado por pletismografía ultrasónica: Prueba que mide la heterogeneidad de la ventilación alveolar.

Se mide mediante el análisis de la pendiente de la fase 3 de la medición de CO₂ espirado. Mientras mayor es la pendiente, más heterogéneo es el vaciamiento alveolar. El sensor que se utilizará es ultrasónico y mide la masa molar de CO₂ la cual se grafica en función del tiempo espiratorio. Las pruebas se realizaron con un equipo EasyOne Pro (NDD. Medical Technologies, Zurich, Switzerland).

F. Gasometría arterial en reposo: La gasometría arterial es una prueba que permite conocer el intercambio gases. Proporciona mediciones directas incluyendo: concentración de iones hidrógeno (pH), presión parcial de oxígeno (PaO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) y la saturación arterial de oxígeno (SaO₂), carboxihemoglobina (COHb) y metahemoglobinas (MetHb). Además, el equipo que procesa la muestra, realiza cálculos para conocer el nivel sérico de bicarbonato y el exceso de base efectivo. La gasometría arterial es el estándar de oro para el diagnóstico de hipoxemia. Las muestras de sangre arterial se procesaron en un gasómetro ABL flex 800 (Radiometer, Copenhagen, Denmark).

G. Caminata de 6 minutos (CSM): La caminata de seis minutos es una prueba de ejercicio que mide la distancia que un individuo puede caminar, tan rápido como le sea posible, durante un período de seis minutos, en una superficie dura y plana que generalmente es un corredor de 30 metros localizado en interiores. La CSM evalúa de manera integrada la respuesta respiratoria, cardiovascular, metabólica, músculo esquelética y neurosensorial que el individuo tiene al ejercicio submáximo. Las pruebas se realizaron siguiendo los estándares ATS 2002.

H. Medición de la fracción espirada de óxido nítrico: El óxido nítrico en aire espirado es un marcador no invasivo de inflamación de la vía aérea que se ha utilizado en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades inflamatorias pulmonares. Es una prueba sencilla que se realiza con el paciente respirando a volumen corriente en un analizador de óxido nítrico. Las mediciones se realizaron de acuerdo a los estándares ATS 2007 mediante un equipo Niox Mino (Aerocrine AB, Solna, Sweden).

2. Evaluación de seguridad

A. Toxicidad por radioterapia:

CTACE v4.0

RTOG

Tamaño de la muestra

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra para estudios descriptivos.

El tamaño de muestra se calculó tomando en cuenta lo reportado en la literatura para riesgo de neumonitis de un 15%. Proporción esperada 0.15 (+/-7.5%), una amplitud total de 0.15, con un nivel de confianza del 95%. Con estos datos, se utilizó en una tabla específica para calcular muestras en estudios descriptivos. El número total requerido fue de 26 pacientes considerando una pérdida en el seguimiento y muertes de un 20%.

Métodos estadísticos

Se estimó la mediana (p25, p75) de las diferentes variables usadas para medir la función respiratoria en cada una de las visitas (Basal; término de radioterapia; 6 semanas, 3, 6 y 12 meses de haber concluido la radioterapia). Mediante la prueba de Friedman se compararon simultáneamente las medianas a lo largo del seguimiento.

Con base en la medición de las 12 semanas después de concluir radioterapia y usando las escalas RTOG y CTCAE se clasificaron a los pacientes que desarrollaron neumonitis y los que no. En ambos casos se consideró a un paciente sin neumonitis cuando la calificación de la escala fue de 0 ó 1 (escala de 0-5), mientras que los pacientes con una calificación de 2 a 5 se consideraron que habían desarrollado neumonitis. Se consideró la temporalidad de 12 semanas porque es un tiempo adecuado para evaluar el desarrollo de la neumonitis post-radioterapia.

Se compararon las características clínicas y dosimétricas basales por estatus de neumonitis usando ambas escalas para la clasificación de los pacientes, con la

prueba exacta de Fisher cuando se trató de variables categóricas y la prueba de suma de rangos para datos no pareados de Wilcoxon para las variables continuas. La comparación de la medición basal de las variables de la función respiratoria por estatus de neumonitis se empleó la prueba de suma de rangos para datos no pareados de Wilcoxon. Mediante la prueba de rangos de Wilcoxon para datos pareados comparamos la medición basal vs 12 semanas de término de radioterapia de las variables de la función respiratoria estratificando por estatus de neumonitis. Asimismo, estimamos el cambio (Delta) de la medición basal a la visita de 12 semanas tanto para los pacientes que no desarrollaron neumonitis vs los que desarrollaron neumonitis. Este delta fue comparado mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para datos no pareados.

Se estimaron modelos de regresión logística usando como variables dependientes la clasificación dicotómica del estatus de neumonitis (RTOG y CTCAE) y como independientes las variables basales de la función respiratoria. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo. El análisis se realizó usando el paquete estadístico STATA SE v.12 (StataCorp 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 77845, USA).

El personal encargado de la evaluación clínica fue distinto del personal que evaluó las pruebas respiratorias y realizó procesamiento de captura de datos.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 52 pacientes, de los cuales 37 pacientes completaron seguimiento a un año, 17 con enfermedad localmente avanzada y 20 con enfermedad oligometastásica candidatos a tratamiento con control local al tumor primario.

La Tabla 1 muestra los pacientes analizados, el 54.1% (20) tenían antecedente de tabaquismo, la localización más frecuente del tumor fue en el lóbulo superior con un 40.5% (15) (Tabla 1). La incidencia de neumonitis difirió en función a la escala utilizada, según la escala RTOG 11 de 37 (29%) pacientes desarrollaron neumonitis, y de acuerdo a la escala CTCAE 15 de 37 (40%) pacientes desarrollaron neumonitis.

En la Tabla 2 observamos las características clínicas basales de neumonitis usando ambas escalas (RTOG y CTCAE). Solamente la edad mayor de 60 años se relacionó significativamente en ambas para desarrollar neumonitis. Otras variables que se pensaron podrían ser relevantes o que se han reportado en la literatura como predictores de toxicidad al tratamiento con radioterapia, como índice de masa corporal (IMC), cifras de albúmina o hemoglobina, la etapa clínica, el estado ganglionar, la localización del tumor (central, periférico, superior, medio o inferior) o el hábito tabáquico (historia de consumo, tabaquismo activo o índice tabáquico) no lograron poder estadístico para predecir neumonitis.

En la Tabla 3 se muestran las características dosimétricas para el desarrollo de neumonitis. Solo las dosis hipo fraccionadas (250cGy) alcanzaron poder estadístico para predecir neumonitis utilizando la escala de CTCAE. El volumen tumor grueso (GTV) o el volumen planeado a tratar (PTV), así como las dosis absolutas (>60Gy vs <60Gy) no mostraron significancia.

Las características dosimétricas para los pacientes con neumonitis se muestran en la Tabla 4. Las dosis de restricción como el PAV5 <65%, PAV20 <35%, y la DM PA <20Gy no fueron predictoras de desarrollo de neumonitis. Sin embargo, al

analizar las características clínicas y dosimétricas únicamente de los pacientes que desarrollaron neumonitis, observamos que las dosis altas a pulmón (PAV20 mayor a 35% se asoció estadísticamente significativo a la presencia de neumonitis en ambas escalas. De igual forma la neumonitis se presentó más en los pacientes con tumores en lóbulos medio-inferiores en comparación con los tumores apicales. El porcentaje alto de dosis bajas de radioterapia en el pulmón afectado (PAV5) también resultó estadísticamente significativo cuando superaba el 65%, pero únicamente en la escala de neumonitis de la RTOG, así como los volúmenes planeados a tratar (PTV) grandes, definidos como aquellos mayores a 350cc.

En la Tabla 5 detallamos todas las pruebas de función pulmonar realizadas a los 37 pacientes antes del inicio de tratamiento de quimioterapia y radioterapia concomitante, se comparó pacientes que desarrollaron con los que no desarrollaron neumonitis. De acuerdo al estudio las alteraciones basales de las pruebas de función pulmonar que predicen el desarrollo de neumonitis severa con diferencias significativas tanto en la escala de RTOG Y CTCAE son: un menor porcentaje del valor predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador (FEV1 post % del valor predicho) de 73% y 83% en quienes desarrollaron neumonitis vs 98% en los que no desarrollaron neumonitis (p: 0.02), la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total (RV/TLC) de 39% y 38 en quienes desarrollaron neumonitis vs 50% y 45% en los que no desarrollaron neumonitis (p=0.01 y p 0.02 respectivamente) y la medición de la fracción espirada de óxido nítrico (FENO) de 15 y 15 en quienes desarrollaron neumonitis vs 24 y 23 en los que no desarrollaron neumonitis (p=0.01 y p=0.04, respectivamente)

En la escala de CTCAE También se observan diferencias marginalmente significativas en TLC (L) p:0.06, TLCO (mL/min/mmHg) p:0.06 y TLCO (% del valor predicho) p=0.06. Llama la atención que para esta escala el FEV₁ basal se encontraba más bajo en los pacientes con neumonitis, y tuvieron una peor condición en la relación RV/TLC (%). En la escala de RTOG las variables

marginalmente significativas fueron FVC post (% del valor predicho) $p=0.06$, FEV1/FVC post (%) $p=0.07$ y PO₂ (mmHg) $p=0.07$.

En la Tabla 6, muestran las pruebas de funcionamiento pulmonar realizadas en los 52 pacientes basal (antes del inicio de quimioterapia y radioterapia concomitante), al término de tratamiento, a las 6 semanas, a los 3, 6 y 12 meses, se observa que todas las pruebas de función pulmonar se vieron afectados por la quimioterapia y radioterapia concomitante al termino del tratamiento de manera significativa ($p=0.01$), particularmente entre el tercer y sexto mes con una ligera recuperación a los 12 meses de haber concluido tratamiento estándar, sin embargo nunca se regresó a los niveles basales. Aunque los pacientes que desarrollaron neumonitis tuvieron un mayor deterioro en la espirometría y pletismografía, los cambios en las pruebas de función respiratoria durante las primeras 12 semanas no predijeron el desarrollo de neumonitis ($p \geq 0.05$).

En la oscilometría de impulso se observó un comportamiento fluctuante en las variables Rrs5, Rrs20, Xrs5 y AX; no obstante, al final del seguimiento se observa que las resistencias y las reactancias se incrementaron significativamente. En la difusión pulmonar de monóxido de carbono se observó un decremento tanto en TLCO (mL/min/mmHg) como en TLCO (% del valor predicho), lo que indica un deterioro en el intercambio gaseoso en los pulmones. Los resultados de la gasometría arterial en reposo mostraron que la mayor caída de PO₂ se presentó a las 48 semanas del término de la radioterapia, mientras que para pCO₂ se observó el mayor incremento con respecto a la medición basal se presentó a las 6 semanas después de haber recibido la radioterapia. En la caminata de 6 minutos se observó que a las 48 semanas del término de radioterapia se presentó la caída más pronunciada en los metros recorridos por los pacientes. La peor medición de la fracción espirada de óxido nítrico se presentó a las 6 semanas del término de la radioterapia.

En las Tablas 7 y 8 se muestra la comparación de las variables de la función respiratoria de la medición basal vs la visita de 12 semanas después de terminar la radioterapia por estatus de neumonitis usando la escala RTOG y CTCAE

respectivamente. Se observa que los pacientes que no desarrollaron neumonitis tuvieron una caída estadísticamente significativa ($p=0.001$ y $p=0.002$) en su eficiencia de la mecánica de la función pulmonar de acuerdo a los resultados de la espirometría; por otro lado, aunque en TLC (% del valor predicho) se observa una caída, ésta se mantiene en un rango adecuado.

La difusión pulmonar de monóxido de carbono mostró que estos pacientes sufrieron un deterioro en la función de intercambio gaseoso. Mientras que los pacientes con neumonitis solo presentaron una caída significativa en la variable TLCO (% del valor predicho).

Al comparar la disminución de las pruebas de función pulmonar basal y a los 3 meses entre los pacientes que desarrollaron neumonitis y los que no presentaron esta complicación se observa que no hay diferencias significativas en las alteraciones producidas en el funcionamiento pulmonar basal y a los 3 meses ($p \geq 0.05$).

Discusión

En este estudio pudimos observar que la edad tuvo una estadística significativa para predecir neumonitis, lo cual es consistente con diversas publicaciones que han documentado la edad como factor de riesgo en los tratamientos con radioterapia (REF), a diferencia de (REF) el sexo femenino o la clase funcional, que no lograron predecir dicha complicación.

La historia de tabaquismo o el tabaquismo activo ha sido reportada como factor protector (REF), sin embargo nuestro estudio no mostró tendencia alguna sobre este factor. Interesantemente la etapa clínica y el estadio ganglionar que se pensaba podría ser predictor de neumonitis (por ser pacientes con mayores volúmenes planeados a tratar) no logró mostrar tendencia en este estudio.

La obesidad en ciertos pacientes con tumores centrales, nos obligó a utilizar mayores energías de tratamiento, mayor número de campos y ocasionalmente técnicas de intensidad modulada para lograr la coberturas adecuadas, por lo que se pensó que podrían ser factores predictores, sin embargo esto también fue negativo, y la combinación de tumores centrales con obesidad, no fue analizado de forma independiente debido al número de pacientes en el presente estudio. De la misma forma, la hemoglobina, factor descrito en diversas neoplasias como condicionante a oxigenación de los tejidos, respuesta a radioterapia (REF) y que por ende se pensó podría ser predictor de neumonitis, fue negativo como predictor del mismo.

Con respecto a las variables dosimétricas de radioterapia analizadas en el estudio, se creía que a mayor volumen tumoral (GTV) y mayor volumen planeado a tratar (PTV) la incidencia de neumonitis sería mayor, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. Cabe mencionar que si existió una tendencia esperada, ya que la media del GTV de los pacientes sin neumonitis fue de 75.6cc mientras que los que si desarrollaron neumonitis fue de 135cc ($p=0.17$) acorde a la escala de RTOG y 80.8cc vs 112cc ($p=0.52$) en la escala de CTCAE, misma

tendencia encontrada en los PTV analizados 321cc vs 444cc ($p=0.14$) y 322 vs 392 ($p=0.3$) según RTOG y CTCAE respectivamente, lo que sugiere que el tamaño per se no predice neumonitis es uno de los factores que confiere débilmente riesgo para desarrollar neumonitis, o bien, que la muestra de nuestro estudio no fue lo suficientemente grande para lograr el poder estadístico.

La dosis absoluta no fue predictor de neumonitis. Los esquemas utilizados para esta investigación fueron 60Gy en fracciones de 200cGy vs 50Gy en fracciones de 250cGy, los cuales son utilizados por el instituto y en todo el mundo de forma segura, o con tasas de incidencia de neumonitis aceptable (REF), sin embargo, el hipofraccionamiento en este estudio si presentó poder estadísticamente significativo en ambas escalas como factor predictor de neumonitis, variable no esperada, por lo que recomendamos no utilizar más este fraccionamiento, aun en esquemas paliativos.

El incumplimiento de las dosis de restricción utilizadas por el instituto (PA V5 <65% PAV20 <35% y LMD <20Gy) no lograron poder estadístico para ser predictores de neumonitis, esto se atribuyó a que cada segmento pulmonar tiene un coeficiente ventilación /perfusión diferente y por ende el impacto de las pérdidas de subunidades del parénquima pulmonar analizadas desde el punto de vista únicamente dosimétrico y volumétrico, no permiten predecir la complicación. Así mismo, es práctica de la institución que al sobrepasar una dosis de restricción recomendada en el pulmón afectado, se busca reducir las dosis recibidas al pulmón contralateral, lo que podría enmascarar la incidencia de neumonitis.

En la tabla 4 se observa el análisis realizado únicamente de los pacientes que presentaron neumonitis, en este subgrupo de pacientes, se observó que tenían una o varias dosis de restricción no cumplidas ($p<0.05$), lo que confirma que el análisis dosimétrico y volumétrico aislado de un segmento pulmonar, no predice neumonitis, aunque si está fuertemente asociado al desarrollo de la misma, por lo se recomienda el apego estricto a estas recomendaciones.

Los pacientes que desarrollaron neumonitis, tenían tumores centrales, inferiores y con PTV's grandes (>350cc) como era esperado, por lo que consideramos que la neumonitis aparece en los pacientes que presentan una o más de estas características clínicas. Esto sugiere que debemos continuar el presente protocolo para lograr un análisis de subgrupos con un número mayor de pacientes que cumplan estos requisitos.

El estudio documentó que el 100% de las pruebas analizadas presentaron deterioro estadísticamente significativo, lo quiere decir que la quimioradioterapia (como se muestra en la tabla 6) tiene un efecto deletéreo en la capacidad pulmonar, sus volúmenes, velocidad de flujo aéreo y difusión de gases.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema pulmonar es una comorbilidad frecuente en el cáncer de pulmón; si bien muchos pacientes no presentan los criterios de la enfermedad, las alteraciones en la espirometría y pletismografía son frecuentes en estos pacientes, este estudio logró comparar los valores basales de estas pruebas entre los pacientes que si o no desarrollaron neumonitis (tabla 5) en ambas escalas de toxicidad utilizadas, lo que significa que los pacientes con daño estructural previo al tratamiento con alteraciones espirométricas o de pletismografía son predictores para desarrollar neumonitis por radiación.

La oscilometría de impulso, es un excelente estudio para remplazar a la espirometría en pacientes que no pueden ser sometidos a ésta, como pacientes con neumotórax o post quirúrgicos, el cual puede ser el escenario de un paciente con cáncer de pulmón, con resección incompleta o con indicación de radioterapia mediastinal post operatoria. Si bien, la oscilometría no logró predecir quienes desarrollarían neumonitis, el seguimiento de las pruebas tuvo el comportamiento esperado, encontrando que de forma estadísticamente significativa el aumento de la resistencia de la vía aérea central, grande y pequeña, así como el grado de obstrucción fue aumentando a lo largo del tiempo.

Sobre la difusión pulmonar de monóxido de carbono, también encontramos poder estadístico al comparar los factores de transferencia de CO y las predicciones esperadas del mismo, lo que es consistente con lo esperado y la fibrosis inducida por radiación sobre el parénquima pulmonar. Como era de esperarse aquellos pacientes que presentaban una difusión pulmonar de monóxido de carbono basal más bajo (16 vs 20) y porcentaje del valor predicho (91% vs 66%) de forma estadísticamente significativo desarrollaron neumonitis en ambas escalas analizadas, por lo que podemos concluir que una difusión alterada basal de monóxido de carbono predice el desarrollo de la complicación. Por otra parte, el tratamiento con quimio radioterapia exacerbará esta alteración durante y posterior al tratamiento (tabla 6, figura 4) de forma estadísticamente significativa. De igual manera, si el paciente desarrolla neumonitis, o no, su difusión de monóxido de carbono presentará deterioro, independientemente de la escala utilizada. (tablas 7-8, figura 4)

Medición molar de masa de CO₂, no logró poder estadístico para predecir la complicación, presentó deterioro paulatino progresivo en PO₂, pCO₂ y SO₂ de forma estadísticamente significativo, sin lograr recuperar sus valores iniciales (p<0.1 figura 5)

Sobre la caminata de 6 minutos, encontramos una tendencia no estadísticamente significativa como predictor de neumonitis, dada las características de la prueba que engloba factores no solo meramente ventilatorios, no esperábamos esta prueba lograra predecir que pacientes desarrollarían neumonitis, sin embargo al comparar las pruebas a lo largo del seguimiento de los pacientes, los pacientes presentaron una caída estadísticamente significativa de las medias de distancia recorrida en 6 minutos (tabla 6, figura 6), al contrario de la mayoría de las pruebas de función respiratoria que mostraron el máximo deterioro a las 12 semanas, esta prueba mostró su pico más bajo en el seguimiento a 48hrs, por ende es la prueba que menos recuperación mostró en el seguimiento de los pacientes (figura 6).

Finalmente, la fracción de exhalación de Oxido Nítrico, es uno de los hallazgos más interesantes del presente estudio, ya que de forma estadísticamente

significativa aquellos pacientes que presentaron un ppb mayor, desarrollaron neumonitis, lo que sugiere fuertemente que aquellos pacientes que ya contaban con una reacción inflamatoria basal fueron más propensos a desarrollar neumonitis posterior a la quimioradioterapia en ambas escalas (Tabla 5). Durante el seguimiento, la FeNO continuó aumentando, llegando incluso a superar el 20% en el pico máximo a las 6 semanas del tratamiento (figura 7), para posteriormente iniciar una recuperación basal, sin llegar a recuperar el valor inicial. Lo cual consideramos, es muy congruente con el proceso de daño y reparación posterior a la quimioradioterapia. Con este estudio proponemos que con la espirometria, pletismografía, difusión pulmonar de monóxido de carbono y oxidación de óxido nítrico el clínico pueda identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar neumonitis post quimioradioterapia.

Tablas y Figuras.

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes.

Variable	Pacientes Incluidos N=52 n (%)	Pacientes analizados N=37 n (%)
Edad		
≤ 60	20 (38.46)	13 (35.1)
≥ 60	32 (61.54)	24 (64.9)
Género		
Mujeres	24 (45.3)	16 (43.2)
Hombres	28 (53.8)	21 (56.8)
ECOG		
0-1	46 (88.5)	34 (91.9)
> 2	6 (11.5)	3 (8.1)
Antecedente de tabaco		
Sí	22 (42.3)	20 (54.1)
No	30 (57.7)	17 (45.9)
Tabaquismo actual		
Sí	7 (13.5)	5 (13.5)
No	46 (86.5)	32 (86.5)
Índice tabáquico [‡]	38 (0.3 - 111)	34 (0.3 - 111)
Histología		
Adenocarcinoma	35 (67.3)	25 (67.6)
Otros	17 (32.7)	12 (32.4)
Etapa clínica		
III	26 (50.0)	17 (45.9)
IV	26 (50.0)	20 (54.1)
Localización del tumor		
Superior	11 (21.1)	15 (40.5)
Medio	12 (23.1)	9 (24.3)
Inferior	29 (55.8)	13 (35.2)

[‡] Mediana y rango; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Escala de desempeño).

Tabla 2. Características clínicas basales de neumonitis usando la escala de RTOG y CTCAE (0-1 vs 2-5).

Variable	RTOG		Valor p	CTCAE		Valor p
	Sin neumonitis (n=26)	Neumonitis (n=11)		Sin neumonitis (n=22)	Neumonitis (n=15)	
Edad						
≤ 60	12 (46.2)	1 (9.1)	0.03	11 (50)	2 (13.3)	0.02
>60	14 (53.8)	10 (91.9)		11 (50)	13(86.6)	
Genero						
Femenino	14 (53.8)	3 (27.3)	0.13	11 (50)	6 (40.0)	0.4
Masculino	12 (46.12)	8 (72.7)		11 (50)	9(60.0)	
ECOG						
0-1	24 (92.3)	10 (90.9)	0.66	20 (90.9)	14 (93.3)	0.99
>2	2 (7.7)	1 (9.1)		2 (9.1)	1 (6.7)	
Historia de Tabaquismo						
Si	11 (42.3)	5 (45.5)	0.57	13 (59.1)	9 (60)	0.99
No	15 (57.7)	6 (54.5)		9 (40.9)	6 (40)	
Tabaquismo activo						
Si	2 (7.7)	3 (27.3)	0.14	20 (90.9)	12 (80)	0.38
No	24 (92.3)	8 (72.7)		2 (9.1)	3 (20)	
Índice tabáquico	30 (20, 50)	35 (11.5, 57.5)	0.97	36 (20, 60)	34 (20, 55)	0.83
Histología						
Adenocarcinoma	18 (69.2)	7 (63.6)	0.51	15 (68.2)	10 (66.7)	0.99
Otros	8 (30.8)	4(36.4)		7 (31.8)	5 (33.3)	
Etapa clínica						
III	11 (42.3)	6 (54.5)	0.37	9 (40.9)	8 (53.3)	0.52
IV	15 (57.7)	5 (45.5)		13 (59.1)	7 (46.7)	
Pulmón afectado						
Derecho	19 (73.1)	6 (60.0)	0.35	16 (72.7)	9 (64.3)	0.43
Izquierdo	7 (26.9))	4 (40.0)		6 (27.7)	5 (35.7)	
Localización						
Inferior	9 (34.6)	3 (30.0)	0.81	8 (36.4)	4 (28.6)	0.92
Medio	7 (26.9)	2 (20.0)		5 (22.7)	4 (28.6)	
Superior	10 (38.5)	5 (50.0)		9 (40.9)	6 (42.8)	
Localización						
Periférica	17 (65.4)	7 (70.0)	0.56	15 (68.2)	9 (64.3)	0.54
Central	9 (34.6)	3 (30.0)		7 (31.8)	5 (35.7)	
Ganglios						
N0	6 (23.1)	2 (20.0)	0.99	5 (22.7)	3 (21.4)	0.96
N1	4 (15.4)	2 (20.0)		3 (13.6)	3 (21.4)	
N2	12 (46.1)	4 (40.0)		10 (45.5)	6 (42.8)	
N3	4 (15.4)	2 (20.0)		4 (18.2)	2 (14.4)	
Hemoglobina						
< 12	8 (30.8)	4 (36.4)	0.51	7 (31.8)	5 (33.3)	0.99
≥ 12	18 (69.2)	7 (63.6)		15 (68.2)	10 (66.7)	
Albumina						
≤ 3.5	6 (23.1)	4 (36.4)	0.44	5 (22.7)	5 (33.3)	0.71
>3.5	20 (76.9)	7 (63.6)		17 (77.3)	10 (66.7)	
IMC						
< 25	11 (42.3)	5 (45.5)	0.99	11 (50.0)	5 (33.3)	0.5
≥ 25	15 (57.7)	6 (54.6)		11 (50.0)	10 (66.7)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Escala de desempeño); IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Características basales dosimétricas de neumonitis usando la escala de RTOG y CTCAE (0-1 vs 2-5).

Variable	RTOG			CTCAE		
	Sin neumonitis (n=26)	Neumonitis (n=11)	Valor p	Sin neumonitis (n=22)	Neumonitis (n=15)	Valor p
GTV (cm ³)	75.6 (41.3, 134)	135 (49.4, 265)	0.17	80.8 (41.3, 134)	112 (49.4, 247)	0.52
PTV (cm ³)	321 (216, 420)	444 (267,581)	0.14	322 (223, 420)	392 (211,507)	0.3
Dosis de radioterapia (Gy)						
< 60	7 (26.9)	5 (45.5)	0.43	5 (22.7)	7 (46.7)	0.12
≥ 60	19 (73.1)	6 (54.5)		17 (77.3)	8 (53.3)	
Dosis por fracción (cGy)						
180-200	20 (76.9)	5 (50.0)	0.11	18 (81.8)	7 (50.0)	0.043
250	6 (23.1)	5 (50.0)		4 (18.2)	7 (50.0)	
PAV 5 (%)	65.5 (57,77.9)	54.9 (47,69.4)	0.17	65.5 (56,78)	56.8 (48,67.4)	0.19
PAV 20 (%)	49.7 (41, 57.2)	42 (27.7, 55.5)	0.4	49.7 (39, 56.9)	44 (37, 57.6)	0.61
PA DM (Gy)	26 (19, 29)	20 (13, 30)	0.57	25.8 (18.5, 29.5)	21.4 (16, 27.9)	0.53

GTV: volumen tumoral grueso; PTV: volumen planeado a tratar; PAV 5: pulmón afectado volumen que recibe 5 Gy; PAV 20: pulmón afectado volumen que recibe 20 Gy; PA DM: pulmón afectado dosis media; Gy: Grey; cGy: centigrey; RTOG: escala de toxicidad de Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

Tabla 4. Características clínicas y dosimétricas en pacientes con neumonitis usando la escala de RTOG y CTCAE (0-1 vs 2-5).

Variable	RTOG		CTCAE		Valor p	
		Neumonitis (n = 11)	Valor p	Neumonitis (n = 15)		Valor p
GTV (cm3)	0-99.9	3 (30)	0.0736	6 (42.9)	0.44	0.52
	>100	7 (70)		8 (57.1)		
PTV (cm3)	<350	2 (25)	0.045	3 (33.3)	0.15	0.71
	>350	6 (75)		6 (66.7)		
PAV 5 (%)	0-65	2 (25)	0.045	3 (30)	0.074	0.81
	>65	6 (75)		7 (70)		
PAV 20 (%)	0-35	2 (25)	0.045	2 (20)	0.007	0.79
	>35	6 (75)		8 (80)		
PA DM (Gy)	0-20	4 (50)	0.99	5 (50)	0.99	0.99
	>20	4 (50)		5 (50)		
Localización	Periférica	3 (27.3)	0.033	5 (33.3)	0.679	0.74
	Central	8 (72.7)		10 (66.7)		
Localizacion	Superior	3 (27.3)	0.033	4 (26.7)	0.01	0.97
	Inferior	8 (72.7)		11 (73.3)		
N	0-1	4 (36.4)	0.20	6 (40)	0.27	0.85
	2-3	7 (63.6)		9 (60)		

GTV: volumen tumoral grueso; PTV: volumen planeado a tratar; PAV 5: pulmón afectado volumen que recibe 5 Gy; PAV 20: pulmón afectado volumen que recibe 20 Gy; PAV 60: pulmón afectado volumen que recibe 60 Gy; PA DM: pulmón afectado dosis media; Gy: Grey; cGy: centigrey; RTOG: escala de toxicidad de Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

Tabla 5. Comparación de los valores basales de la función pulmonar usando las escalas RTOG y CTCAE (0-1 vs 2-5).

Variable	RTOG		Valor P	CTCAE		Valor P
	Sin neumonitis (n=26) Mediana (p25, p75)	Neumonitis (n=11) Mediana (p25, p75)		Sin neumonitis (n=22) Mediana (p25, p75)	Neumonitis (n=15) Mediana (p25, p75)	
Espirometría						
FEV1 post (% del valor predicho)	98 (84, 110)	73 (60, 92)	0.02	98 (86, 110)	83 (61, 100)	0.02
FVC post (% del valor predicho)	106 (90, 114)	91 (79, 114)	0.17	109 (90, 116)	93 (79, 105)	0.06
FEV1/FVC post (%)	77 (72, 81)	65 (54, 74)	0.01	75 (70, 82)	70 (58, 79)	0.07
Pletismografía						
TLC (L)	5.1 (4.4, 6.3)	6.8 (4.8, 6.9)	0.06	5.5 (4.7, 6.3)	5.5 (4, 6.9)	0.93
TLC (% del valor predicho)	101 (88, 111)	102 (94, 113)	0.63	103 (95, 113)	99 (86, 111)	0.25
RV/TLC (%)	39 (35, 44)	50 (38, 59)	0.01	38 (34, 44)	45 (38, 56)	0.02
Oscilometría de impulso						
Rrs5 (Kpa/L/s)	0.34 (0.29, 0.41)	0.33 (0.28, 0.44)	0.98	0.34 (0.29, 0.42)	0.33 (0.28, 0.4)	0.63
Rrs20 (Kpa/L/s)	0.26 (0.22, 0.31)	0.27 (0.2, 0.31)	0.71	0.27 (0.22, 0.32)	0.26 (0.21, 0.29)	0.47

Xrs5 (Kpa/L/s)	-0.13 (-0.17, -0.1)	-0.13 (-0.17, -0.082)	0.64	-0.13 (-0.17, -0.1)	-0.13 (-0.17, -0.09)	0.67
AX (Kpa/L)	0.55 (0.45, 1.3)	0.81 (0.4, 1.2)	0.88	0.55 (0.45, 1.3)	0.67 (0.47, 1.2)	0.77
<i>Difusión pulmonar de monóxido de carbono</i>						
TLCO (mL/min/mmHg)	20 (17, 24)	16 (10, 19)	0.06	22 (18, 25)	16 (12, 19)	0.02
TLCO (% del valor predicho)	91 (76, 110)	66 (51, 98)	0.06	92 (76, 111)	71 (58, 98)	0.049
<i>Medición de masa molar de CO2</i>						
PO2 (mmHg)	66 (61, 69)	60 (52, 68)	0.14	67 (61, 70)	60 (57, 68)	0.07
pCO2 (mmHg)	29 (27, 31)	31 (26, 34)	0.17	30 (25, 32)	29 (27, 33)	0.65
SO2 (%)	92 (91, 94)	92 (87, 94)	0.32	92 (91, 94)	92 (87, 94)	0.21
<i>Caminata de 6 minutos</i>						
Distancia (m)	487 (379, 510)	429 (367, 481)	0.16	495 (369, 510)	435 (404, 482)	0.34
<i>Medición de la fracción espirada de óxido nítrico</i>						
FENO	15 (10, 18)	24 (19, 53)	0.01	15 (11, 18)	23 (16, 30)	0.04

FEV₁ post: Volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador; FVC post: capacidad vital forzada posterior a broncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; RV: Volumen residual; RV/TLC (%): porcentaje de la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total; Rrs5: resistencia a 5 hercios; Rrs20: resistencia a 20 hercios; Xrs5: reactancia a 5 hercios; AX: área de reactancia; TLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SO₂: Saturación de oxígeno; FENO: fracción espirada de óxido nítrico.

Tabla 6. Variables de función respiratoria por visita (n=52).

Variable	Visita						Valor p
	Basal mediana (p25, p75)	Término RT mediana (p25, p75)	6 semanas mediana (p25, p75)	12 semanas mediana (p25, p75)	24 semanas mediana (p25, p75)	48 semanas mediana (p25, p75)	
Espirometría							
FEV ₁ post (% del valor predicho)	97 (79, 108)	95 (81, 108)	91 (75, 98)	85 (66, 100)	86 (70, 95)	92 (71, 97)	< 0.01
FVC post (% del valor predicho)	105 (90, 116)	105 (92, 117)	100 (86, 120)	97 (74, 107)	95 (84, 113)	94 (80, 107)	< 0.01
FEV ₁ /FVC post (%)	74 (68, 81)	74 (68, 78)	70 (67, 76)	73 (69, 80)	71 (65, 77)	73 (66, 80)	< 0.01
Pletismografía							
TLC (L)	5.5 (4.4, 6.3)	5.6 (4.4, 6.6)	5.5 (4.1, 6.5)	4.8 (3.9, 5.7)	4.6 (3.9, 5.7)	4.1 (3.9, 4.9)	< 0.01
TLC (% del valor predicho)	101 (91, 111)	101 (92, 111)	97 (84, 105)	90 (82, 100)	90 (83, 97)	87 (81, 91)	< 0.01
RV/TLC (%)	43 (37, 49)	40 (36, 44)	41 (35, 47)	42 (37, 47)	40 (34, 45)	45 (39, 47)	< 0.01
Oscilometría de impulso							
Rrs5 (Kpa/L/s)	0.35 (0.29, 0.44)	0.37 (0.26, 0.46)	0.34 (0.27, 0.4)	0.34 (0.3, 0.46)	0.41 (0.3, 0.52)	0.45 (0.36, 0.5)	< 0.01

Rrs20 (Kpa/L/s)	0.27 (0.21, 0.33)	0.28 (0.22, 0.32)	0.26 (0.22, 0.32)	0.27 (0.22, 0.3)	0.28 (0.24, 0.33)	0.30 (0.27, 0.36)	< 0.01
Xrs5 (Kpa/L/s)	-0.14 (-0.19, -0.1)	-0.12 (-0.17, -0.09)	-0.15 (-0.17, -0.11)	-0.16 (-0.2, -0.12)	-0.15 (-0.22, -0.14)	-0.18 (-0.24, -0.15)	< 0.01
AX (Kpa/L)	0.75 (0.43, 1.39)	0.767 (0.48, 1.5)	0.84 (0.55, 1.28)	1.23 (0.55, 1.73)	1.43 (0.78, 2.5)	1.63 (1.19, 2.82)	< 0.01
Difusión pulmonar de monóxido de carbono							
TLCO (mL/min/mmHg)	18.2 (12.2, 22.4)	16.9 (13, 20.5)	16 (12.1, 20.9)	16.2 (10.6, 18.9)	15.3 (11.2, 19.1)	15 (11.3, 16.5)	< 0.01
TLCO (% del valor predicho)	77 (55, 103)	73 (57.5, 92.5)	65 (53, 89)	71 (52, 89)	65 (53, 84)	72 (59, 89)	< 0.01
Medición de masa molar de CO2							
PO2 (mmHg)	61.2 (56.3, 67.6)	65.4 (59.5, 68.2)	61.4 (56.9, 63.5)	62.3 (55.3, 65.6)	62.2 (57.8, 65)	59.4 (53.8, 61.5)	< 0.05
pCO2 (mmHg)	29.7 (25.8, 32.4)	28.3 (26.9, 30.7)	31.2 (26.8, 32.7)	30.4 (27, 32.9)	29.5 (27.4, 31.8)	29.9 (28, 34.3)	< 0.01
SO2 (%)	92 (89, 94)	92 (90, 94)	91 (88, 93)	91 (89, 93)	91 (90, 92)	91 (88, 92)	< 0.01
Caminata de 6 minutos							
Distancia (m)	453 (378, 500)	453 (390, 485)	479 (431, 525)	453 (397, 503)	464 (423, 502)	423 (395, 478)	< 0.01

Fracción espirada de óxido nítrico

FENO	16 (12, 20)	15 (9, 19)	20 (12, 22)	13 (9.5, 25)	17 (11, 24)	18 (14, 20)	^{<} 0.05
------	-------------	------------	-------------	--------------	-------------	-------------	--------------------------------

FEV₁ post: Volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador; FVC post: capacidad vital forzada posterior a broncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; RV: Volumen residual; RV/TLC (%): porcentaje de la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total; Rrs5: resistencia a 5 hercios; Rrs20: resistencia a 20 hercios; Xrs5: reactancia a 5 hercios; AX: área de reactancia; TLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SO₂: Saturación de oxígeno; FENO: fracción espirada de óxido nítrico.

Tabla 7. Comparación basal vs 12 semanas de las variables de la función respiratoria por estatus de neumonitis usando la escala RTOG (0-1 vs 2-5)

Variable	Sin neumonitis (n=26)*			Neumonitis (N=11)*			Delta (Basal - 12 semanas)**		Valor p
	Basal	12 semanas	Valor p	Basal	12 semanas	Valor p	Sin neumonitis	Neumonitis	
	mediana (p25, p75)	mediana (p25, p75)		mediana (p25, p75)	mediana (p25, p75)				
Espirometría									
FEV ₁ post (% del valor predicho)	98 (84, 110)	87 (76, 100)	0.001	73 (60, 92)	68 (56, 91)	0.06	7.5 (3, 17)	11 (3, 19)	0.96
FVC post (% del valor predicho)	106 (90, 114)	100 (74, 111)	0.002	91 (79, 114)	90 (77, 103)	0.06	7.5 (3, 17)	4 (0, 26)	0.89
FEV ₁ /FVC post (%)	77 (72, 81)	76 (70, 80)	0.71	65 (54, 74)	64 (56, 75)	0.21	0.93 (-2.3, 3.1)	0.97 (-0.87, 3)	0.64
Pletismografía									
TLC (L)	5.1 (4.4, 6.3)	4.7 (3.4, 5.6)	0.001	6.8 (4.8, 6.9)	6.3 (4.4, 7.8)	0.23	0.68 (0.51, 0.79)	0.14 (-0.16, 0.89)	0.14
TLC (% del valor predicho)	101 (88, 111)	88 (78, 99)	0.001	102 (94, 113)	100 (82, 110)	0.23	12 (5, 13)	2 (-2, 12)	0.12
RV/TLC (%)	39 (35, 44)	40 (37, 46)	0.98	50 (38, 59)	51 (46, 58)	0.39	-0.04 (-3.4, 3.1)	-1.2 (-1.8, 0.47)	0.77
Oscilometría de impulso									
Rrs5 (Kpa/L/s)	0.34 (0.29, 0.41)	0.35 (0.3, 0.44)	0.53	0.33 (0.28, 0.44)	0.32 (0.28, 0.47)	0.75	-0.02 (-0.04, 0.04)	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.66
Rrs20 (Kpa/L/s)	0.26 (0.22, 0.31)	0.27 (0.22, 0.31)	0.33	0.27 (0.2, 0.31)	0.25 (0.21, 0.28)	0.16	0.01 (-0.01, 0.03)	0.02 (-0.01, 0.03)	0.78

Xrs5 (Kpa/L/s)	-0.13 (-0.17, -0.1)	-0.16 (-0.22, -0.13)	0.004	-0.13 (-0.17, -0.082)	-0.15 (-0.19, -0.11)	0.18	0.03 (-0.003, 0.05)	0.03 (0.01, 0.034)	0.97
AX (Kpa/L)	0.55 (0.45, 1.3)	1.1 (0.58, 1.5)	0.08	0.81 (0.4, 1.2)	1.5 (0.51, 2.7)	0.13	-0.27 (-0.6, 0.04)	-0.26 (-0.51, -0.14)	0.7
Difusión pulmonar de monóxido de carbono									
TLCO (mL/min/mmHg)	20 (17, 24)	17 (13, 19)	0.01	16 (10, 19)	13 (8.5, 19)	0.24	3.4 (0.08, 6.4)	2.1 (-0.38, 4.6)	0.4
TLCO (% del valor predicho)	91 (76, 110)	72 (62, 95)	0.001	66 (51, 98)	48 (40, 86)	0.04	14 (0, 27)	14 (-1, 31)	0.88
Medición de masa molar de CO2									
PO2 (mmHg)	66 (61, 69)	64 (57, 67)	0.36	60 (52, 68)	55 (53, 62)	0.26	2 (-3.1, 9.4)	4.4 (-1, 6.8)	0.68
pCO2 (mmHg)	29 (27, 31)	31 (27, 32)	0.17	31 (26, 34)	31 (26, 35)	0.59	-1.8 (-4.5, 1.8)	0.9 (-1.3, 2.5)	0.12
SO2 (%)	92 (91, 94)	92 (89, 93)	0.15	92 (87, 94)	88 (86, 92)	0.44	0.6 (-1.1, 2.4)	1.1 (-0.7, 3.4)	0.81
Caminata de 6 minutos									
Distancia (m)	487 (379, 510)	464 (399, 505)	0.93	429 (367, 481)	423 (334, 464)	0.34	2 (-31, 33)	-24 (-54, -8)	0.3
Medición de la fracción espirada de óxido nítrico									
FENO	15 (10, 18)	13 (9, 21)	0.62	24 (19, 53)	22 (10, 29)	0.6	0 (-4, 8)	6 (-7, 26)	0.97

FEV₁ post: Volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador; FVC post: capacidad vital forzada posterior a broncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; RV: Volumen residual; RV/TLC (%): porcentaje de la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total; Rrs5: resistencia a 5 hercios; Rrs20: resistencia a 20 hercios; Xrs5: reactancia a 5 hercios; AX: área de reactancia; TLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SO₂: Saturación de oxígeno; FENO: fracción espirada de óxido nítrico.

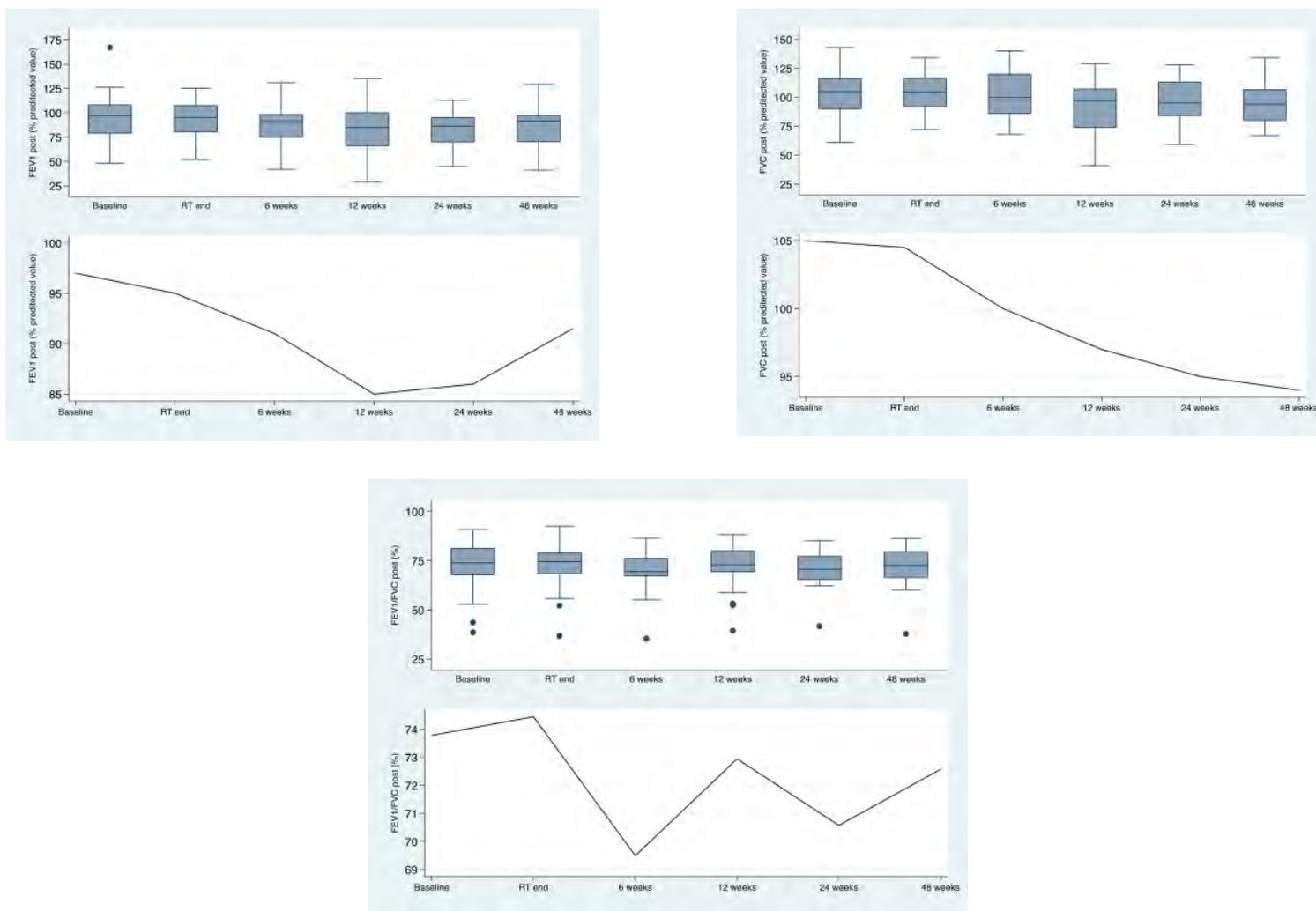
Tabla 8. Comparación basal vs 12 semanas de las variables de la función respiratoria por estatus de neumonitis usando la escala CTCAE (0-1 vs 2-5)

Variable	Sin neumonitis (n=22)			Neumonitis (N=15)			Delta (Baseline - 12 weeks)		Valor p
	Basal	12 semanas	Valor p	Basal	12 semanas	Valor p	Sin neumonitis	Neumonitis	
	mediana (p25, p75)	mediana (p25, p75)		mediana (p25, p75)	mediana (p25, p75)				
Espirometría									
FEV ₁ post (% del valor predicho)	98 (86, 110)	91 (78, 104)	0.008	83 (61, 100)	70 (56, 87)	0.007	6 (0, 17)	13 (3, 18)	0.31
FVC post (% del valor predicho)	109 (90, 116)	100 (84, 113)	0.01	93 (79, 105)	89 (69, 101)	0.008	7 (3, 15)	13 (2, 24)	0.69
FEV ₁ /FVC post (%)	75 (70, 82)	76 (70, 80)	0.73	70 (58, 79)	69 (60, 78)	0.28	0.93 (-2.3, 3.1)	0.97 (-0.96, 6)	0.64
Pletismografía									
TLC (L)	5.5 (4.7, 6.3)	4.8 (3.9, 5.7)	0.0003	5.5 (4, 6.9)	4.4 (3.4, 6.8)	0.02	0.69 (0.37, 0.79)	0.51 (0.13, 0.89)	0.26
TLC (% del valor predicho)	103 (95, 113)	93 (84, 100)	0.004	99 (86, 111)	88 (71, 107)	0.02	12 (4, 13)	9 (2, 12)	0.33
RV/TLC (%)	38 (34, 44)	40 (37, 46)	0.86	45 (38, 56)	47 (39, 54)	0.42	-0.04 (-3.4, 3.1)	-1.2 (-2.8, 0.9)	0.65
Oscilometría de impulso									
Rrs5 (Kpa/L/s)	0.34 (0.29, 0.42)	0.34 (0.3, 0.42)	0.96	0.33 (0.28, 0.4)	0.35 (0.28, 0.47)	0.32	-0.02 (-0.03, 0.07)	-0.01 (-0.04, 0.02)	0.53
Rrs20 (Kpa/L/s)	0.27 (0.22, 0.32)	0.27 (0.22, 0.29)	0.1	0.26 (0.21, 0.29)	0.25 (0.21, 0.3)	0.58	0.02 (-0.01, 0.03)	0.01 (-0.02, 0.03)	0.54

Xrs5 (Kpa/L/s)	-0.13 (-0.17, -0.1)	-0.15 (-0.2, -0.12)	0.03	-0.13 (-0.17, -0.09)	-0.17 (-0.21, -0.11)	0.02	0.02 (-0.003, 0.03)	0.04 (0.02, 0.05)	0.12
AX (Kpa/L)	0.55 (0.45, 1.3)	0.78 (0.56, 1.5)	0.35	0.67 (0.47, 1.2)	1.3 (0.64, 2.6)	0.02	-0.16 (-0.4, 0.2)	-0.36 (-0.71, -0.17)	0.12
Difusión pulmonar de monóxido de carbono									
TLCO (mL/min/mmHg)	22 (18, 25)	18 (15, 22)	0.02	16 (12, 19)	13 (8, 17)	0.04	2.3 (0.01, 5.2)	3.6 (-0.16, 6.5)	0.53
TLCO (% del valor predicho)	92 (76, 111)	75 (70, 101)	0.009	71 (58, 98)	47 (40, 72)	0.004	10 (0, 20)	24 (0, 32)	0.18
Medición de masa molar de CO2									
PO2 (mmHg)	67 (61, 70)	64 (60, 67)	0.61	60 (57, 68)	57 (53, 62)	0.13	2 (-3.8, 9.4)	4.4 (-0.4, 6.8)	0.51
pCO2 (mmHg)	30 (25, 32)	31 (27, 32)	0.31	29 (27, 33)	29 (27, 34)	0.75	-1.8 (-4.9, 2.5)	-0.4 (-1.4, 1.2)	0.29
SO2 (%)	92 (91, 94)	92 (90, 93)	0.39	92 (87, 94)	89 (86, 92)	0.1	0.5 (-1.2, 2.4)	2 (-0.3, 3.4)	0.32
Caminata de 6 minutos									
Distancia (m)	495 (369, 510)	477 (399, 505)	0.42	435 (404, 482)	426 (355, 470)	0.79	-9.5 (-39, 33)	7 (-39, 33)	0.63
Medición de la fracción espirada de óxido nítrico									
FENO	15 (11, 18)	13 (9.5, 19)	0.96	23 (16, 30)	18 (10, 29)	0.41	-0.5 (-3.5, 8)	5 (-6, 9)	0.81

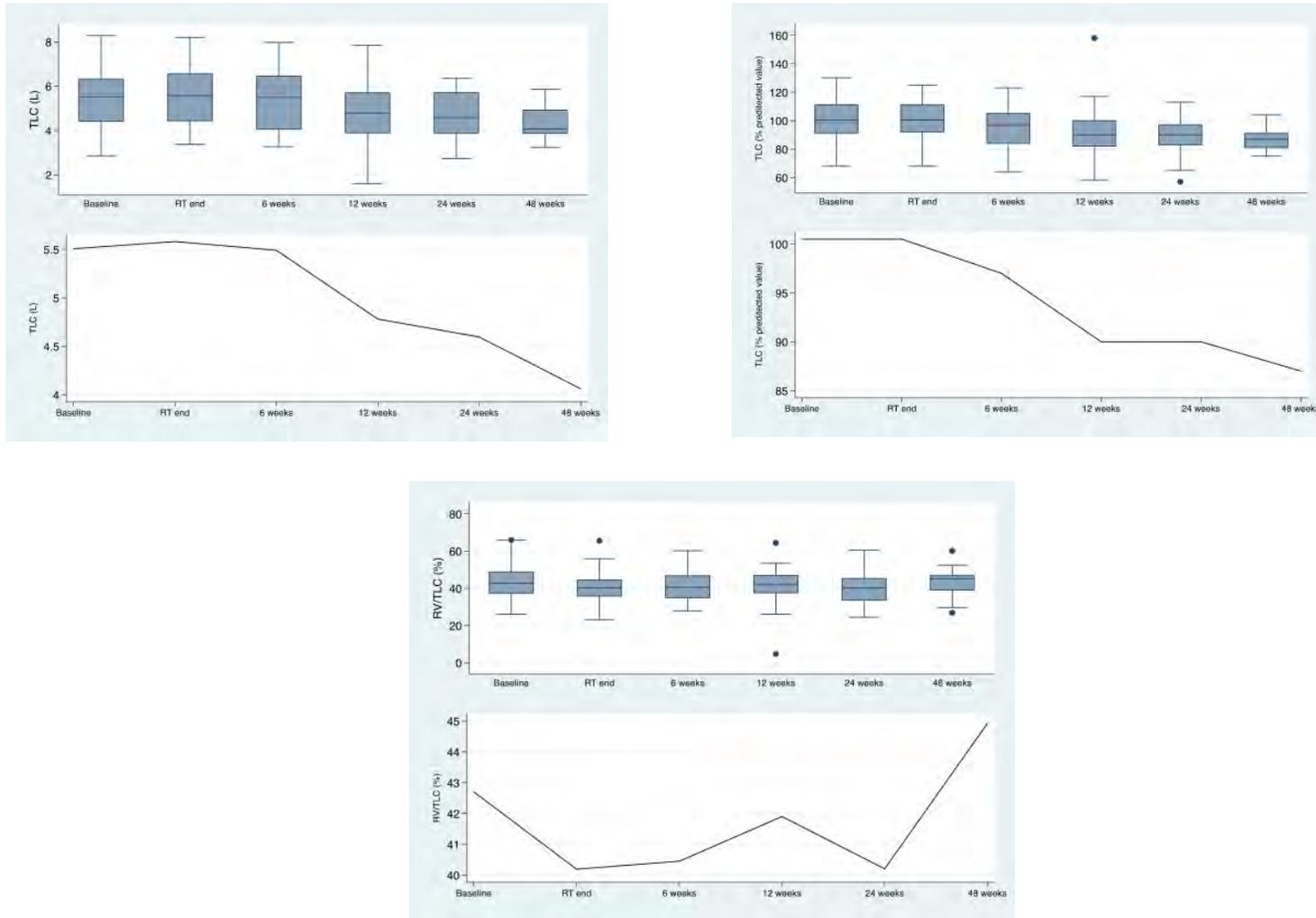
FEV₁ post: Volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador; FVC post: capacidad vital forzada posterior a broncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; RV: Volumen residual; RV/TLC (%): porcentaje de la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total; Rrs5: resistencia a 5 hercios; Rrs20: resistencia a 20 hercios; Xrs5: reactancia a 5 hercios; AX: área de reactancia; TLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SO₂: Saturación de oxígeno; FENO: fracción espirada de óxido nítrico.

Figura 1. Representación gráfica de los valores de espirometría de los pacientes durante el seguimiento del estudio.



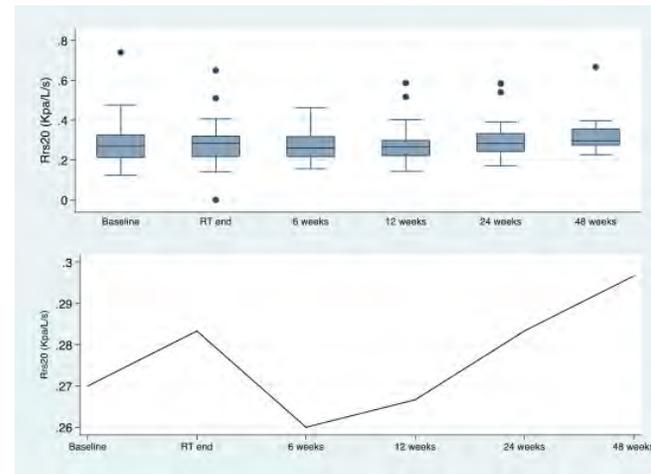
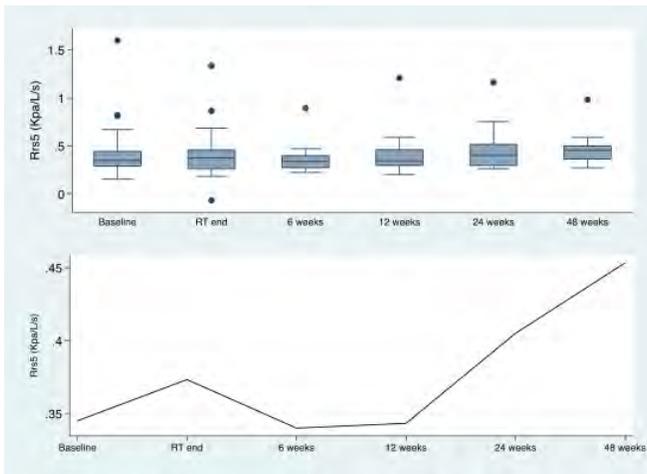
FEV₁ post: Volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador; FVC post: capacidad vital forzada posterior a broncodilatador.

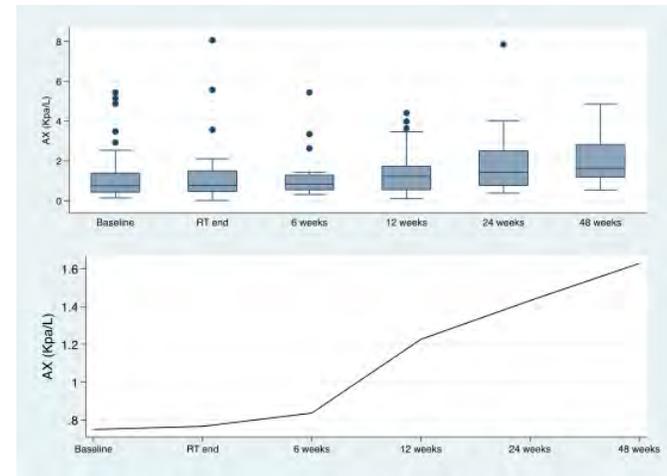
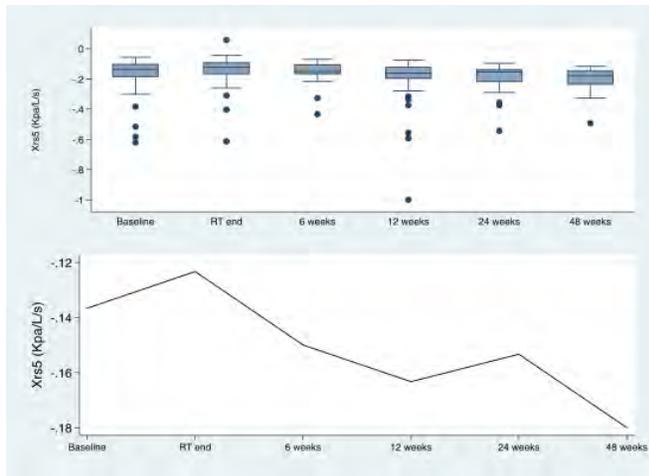
Figura 2. Representación gráfica de los valores de pletismografía de los pacientes durante el seguimiento del estudio



TLC: capacidad pulmonar total; RV: Volumen residual; RV/TLC (%): porcentaje de la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total.

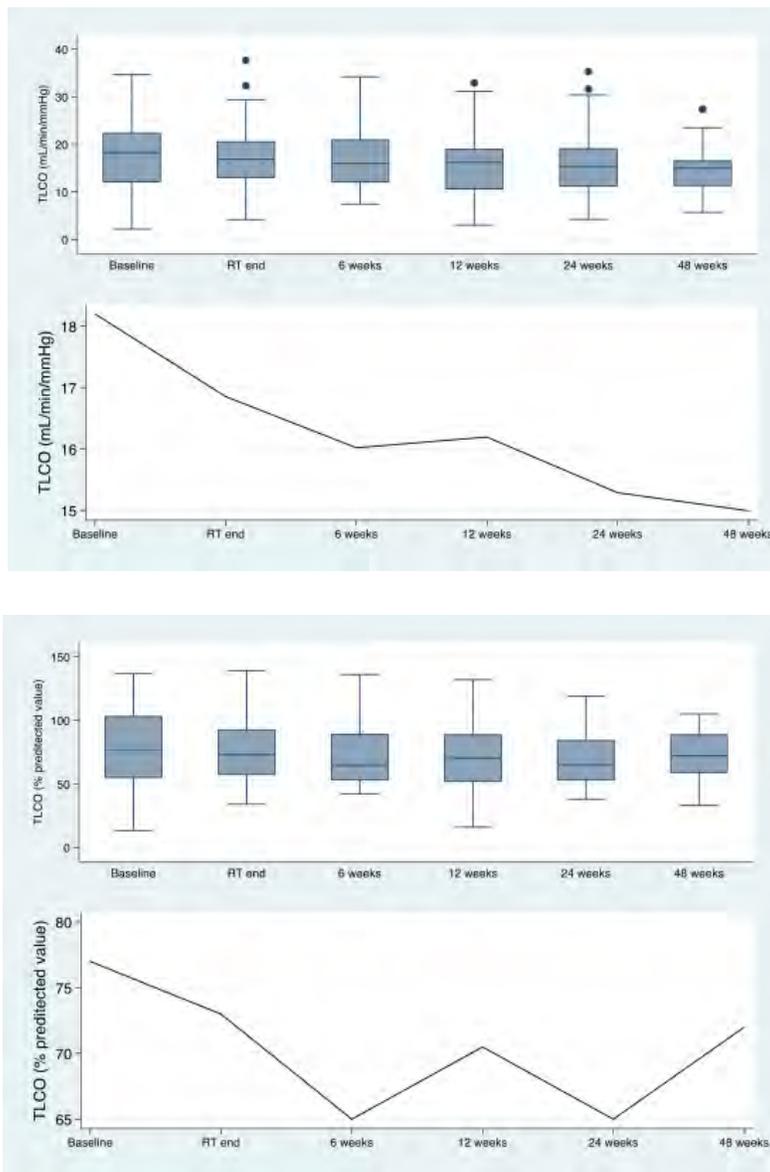
Figura 3. Representación gráfica de los valores de oscilometría de impulso de los pacientes durante el seguimiento del estudio





Rrs5: resistencia a 5 hercios; Rrs20: resistencia a 20 hercios; Xrs5: reactivancia a 5 hercios; AX: área de reactivancia.

Figura 4. Representación gráfica de los valores de Capacidad de difusión de Monóxido de Carbono de los pacientes durante el seguimiento del estudio



TLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.

Figura 5. Representación gráfica de los valores de Masa molar de Dióxido de Carbono de los pacientes durante el seguimiento del estudio



pO2: presión parcial de oxígeno; pCO2: presión parcial de dióxido de carbono; SO2: Saturación de oxígeno.

Figura 6. Representación gráfica de los valores de Caminata de 6 minutos de los pacientes durante el seguimiento del estudio

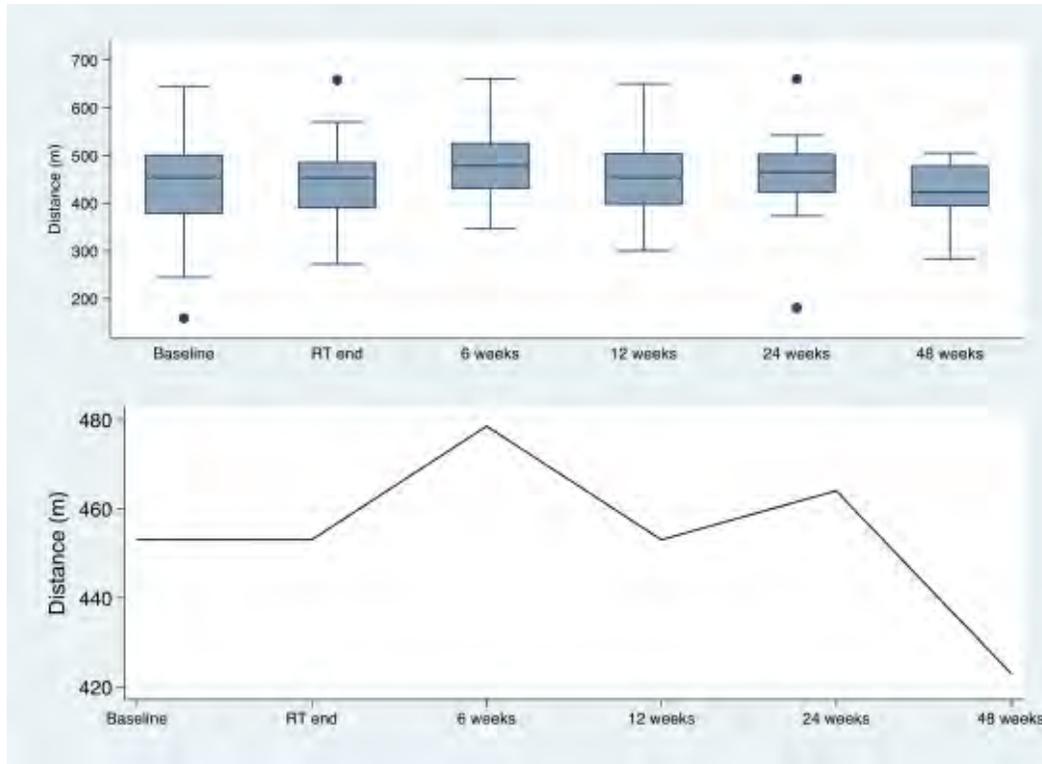
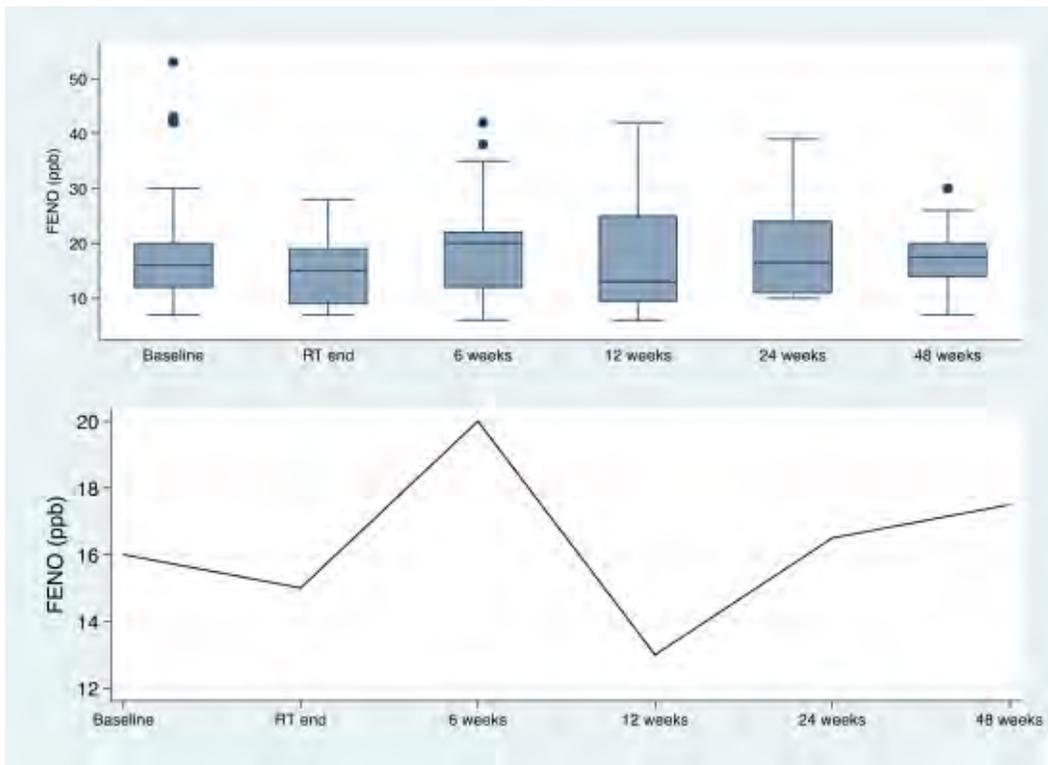


Figura 7. Representación gráfica de los valores de fracción de espiración de óxido nítrico de los pacientes durante el seguimiento del estudio



FENO: fracción espirada de óxido nítrico.

Conclusiones

Se buscaron diferentes parámetros clínicos, dosimétricos y de pruebas de función respiratoria con la finalidad de identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar neumonitis posterior a quimiorradioterapia. Encontramos que dentro de las variables clínicas, solo la edad mayor a 60 años fue factor de riesgo en ambas escalas de toxicidad exploradas (RTOG y CTCAE tabla 1). Dentro de las variables dosimétricas, solo las dosis hipofraccionadas (tabla 3) independientemente de la dosis absoluta, predijo el desarrollo de neumonitis, por lo que se recomienda suspender su uso, aun en esquemas paliativos. El resto de las variables dosimétricas analizadas de forma aislada, no lograron poder estadístico para predecir neumonitis, pero al analizar únicamente a los pacientes que si desarrollaron neumonitis, se encontró que ellos tenían volúmenes a tratar grandes (>350cc), y una o más dosis de restricción no cumplidas, por lo que consideramos, analizando el daño a las unidades funcionales del parénquima pulmonar de forma aislada, no podemos predecir neumonitis, pero la combinación de una o más, si está fuertemente asociado al desarrollo de esta complicación.

Dentro de las pruebas de función respiratoria, todas presentaron deterioro estadísticamente significativo después del tratamiento con quimiorradioterapia, si bien la mayoría presentó una recuperación, ninguna logró recuperarse hasta los valores basales, por lo que pueden ser utilizadas para el seguimiento de la función pulmonar, posterior a quimiorradioterapia pulmonar.

Por último, los pacientes que presentaron alteraciones basales en las espirometrias, pletismografías, difusión pulmonar de monóxido de carbono o exhalación de óxido nítrico de forma estadísticamente significativa, predijeron el desarrollo de neumonitis. Considerando a éstas, pruebas que pueden ser utilizadas para identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar neumonitis post quimiorradioterapia.

Referencias

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012 (Online Predictor Analysis) [http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx]
2. McCormack VA, Boffetta P: **Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011, **22**(11):2349-2357.
3. **The World Health Report 2008** [<http://www.who.int/whr/2008/en/>]
4. **Tobacco** [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>]
5. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Zamora J, Blake-Cerda M, de la Mata MD, Zavala DG, Muniz-Hernandez S, de la Garza J: **Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis treated with whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation.** *Radiation oncology* 2011, **6**:166.
6. Villarreal-Garza C, de la Mata D, Zavala DG, Macedo-Perez EO, Arrieta O: **Aggressive treatment of primary tumor in patients with non-small-cell lung cancer and exclusively brain metastases.** *Clinical lung cancer* 2013, **14**(1):6-13.
7. Arrieta O, Guzman-de Alba E: **Cáncer de pulmón de células no pequeñas**, vol. 1. Mexico City: PyDESA; 2015.
8. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Douillard JY, Laplanche A: **Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients.** *Journal of the National Cancer Institute* 1991, **83**(6):417-423.
9. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Laplanche A: **Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma.** *Lung cancer* 1994, **10 Suppl 1**:S239-244.
10. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W, Jr., Byhardt R, Dar AR *et al*: **Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group.** *Chest* 2000, **117**(2):358-364.
11. Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Laplanche A, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY: **Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small-cell lung carcinoma.** *Journal of the National Cancer Institute* 1992, **84**(1):58.
12. Marino P, Preatoni A, Cantoni A: **Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis.** *Cancer* 1995, **76**(4):593-601.
13. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S: **Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1996, **14**(4):1065-1070.
14. Blanke C, Ansari R, Mantravadi R, Gonin R, Tokars R, Fisher W, Pennington K, O'Connor T, Rynard S, Miller M *et al*: **Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1995, **13**(6):1425-1429.
15. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, Earle JD, Therneau TM, Krook JE, Elliott TE, Mailliard JA, Nelimark RA, Maksymiuk AW *et al*: **Thoracic radiation therapy alone**

- compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. A randomized, phase III trial. *Annals of internal medicine* 1991, **115**(9):681-686.
16. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A *et al*: **Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer.** *The New England journal of medicine* 1992, **326**(8):524-530.
 17. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Jr., Green MR: **Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial.** *Journal of the National Cancer Institute* 1996, **88**(17):1210-1215.
 18. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R *et al*: **Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010, **28**(13):2181-2190.
 19. Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, Williams CD, Kelley MJ, Whittle J: **Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2014, **9**(5):702-709.
 20. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, Atkins JN, Watson DM, Akerley W, Green MR *et al*: **Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007, **25**(13):1698-1704.
 21. NCCN: **Non-Small Cell Lung Cancer.** In., vol. Version4.2016: NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); 2016.
 22. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM: **Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003, **67**(3):275-283.
 23. Salinas FV, Winterbauer RH: **Radiation pneumonitis: a mimic of infectious pneumonitis.** *Seminars in respiratory infections* 1995, **10**(3):143-153.
 24. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB: **Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1995, **31**(5):1187-1203.
 25. Kocak Z, Evans ES, Zhou SM, Miller KL, Folz RJ, Shafman TD, Marks LB: **Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005, **62**(3):635-638.
 26. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P: **Pulmonary complications of radiation therapy.** *Clinics in chest medicine* 2004, **25**(1):167-177.
 27. Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, Okuma K, Haga A, Wakui R, Ohtomo K, Nakagawa K: **Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy.** *Radiation oncology* 2010, **5**:32.
 28. Kim M, Lee J, Ha B, Lee R, Lee KJ, Suh HS: **Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer.** *Radiation oncology journal* 2011, **29**(3):181-190.

29. Larici AR, del Ciello A, Maggi F, Santoro SI, Meduri B, Valentini V, Giordano A, Bonomo L: **Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer.** *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2011, **31**(3):771-789.
30. Choi NC: **Radioprotective effect of amifostine in radiation pneumonitis.** *Seminars in oncology* 2003, **30**(6 Suppl 18):10-17.
31. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M: **Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004, **58**(1):213-219.
32. Kharofa J, Cohen EP, Tomic R, Xiang Q, Gore E: **Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012, **84**(1):238-243.
33. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, Bradley JD, Kim TH, Ramella S, Marks LB *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.
34. Khan MA, Van Dyk J, Yeung IW, Hill RP: **Partial volume rat lung irradiation; assessment of early DNA damage in different lung regions and effect of radical scavengers.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003, **66**(1):95-102.
35. Parashar B, Edwards A, Mehta R, Pasmantier M, Wernicke AG, Sabbas A, Kerestez RS, Nori D, Chao KS: **Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer.** *American journal of clinical oncology* 2011, **34**(2):160-164.
36. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, Hurkmans CW, Timmerman R, Beznjak A, Bradley JD *et al*: **Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011, **81**(5):1442-1457.