



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

FACTORES CLÍNICOS, DOSIMÉTRICOS Y FUNCIONALES
RESPIRATORIOS PREDICTORES DE NEUMONITIS POR
RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN LOCALMENTE AVANZADO
Y OLIGOMETASTÁSICO TRATADOS CON QUIMIO Y RADIOTERAPIA
CONCOMITANTE.

PARA REALIZAR:

MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

DRA. WENDY ROSSEMARY MUÑOZ MONTAÑO

TUTOR

VoBo.....

DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ

MEDICO ADSCRITO AL ÁREA DE ONCOLOGÍA MÉDICA
JEFE DE LA CLÍNICA DE PULMÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



MÉXICO, D. F.

JUNIO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



I. DATOS GENERALES

2. PROYECTO

Nombre del proyecto

Factores clínicos, dosimétricos y funcionales respiratorios predictores de neumonitis por radioterapia en cáncer de pulmón localmente avanzado u oligometastásico tratados con quimio y radioterapia concomitante.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Tipo de investigación
(Marque con una X)

<input type="checkbox"/>	Básica	<input type="checkbox"/>	Exploratoria
<input checked="" type="checkbox"/>	Clínica	<input type="checkbox"/>	Propositiva Experimental
<input type="checkbox"/>	Mixta	<input type="checkbox"/>	Comparativa

Origen
(Marque con una X)

<input checked="" type="checkbox"/>	Interno x
<input type="checkbox"/>	Externo
<input type="checkbox"/>	Tesis de Grado

4. INSTITUCIONES PARTICIPANTES

(Se deberá anexar una carta de apoyo firmada por el director de cada instituto participante)

Nombre Institución I	Instituto Nacional de Cancerología
Nombre Institución II	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Tipo de apoyo
(Marque con una X el tipo de ayuda proporcionado)

	Tipo de ayuda			
	Infraestructura	Personal	Material	Equipo
Nombre Institución I	x	x		x
Nombre Institución II				
Nombre Institución III				
Nombre Institución IV				
Nombre Institución V				

CONTENIDO:

SINTESIS DEL PROYECTO.....	4
ANTECEDENTES DEL PROYECTO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	15
HIPOTESIS.....	16
ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIÓN.....	53
REFERENCIAS.....	54

II. SINTESIS DEL PROYECTO

Antecedentes:

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte a nivel mundial y en nuestro país. En México más del 98% de los casos se presentan en una etapa localmente avanzada o metastásica. La quimioradioterapia al tumor primario es el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado, y una opción de control local en pacientes seleccionados con enfermedad metastásica.

La neumonitis es la complicación más importante en los pacientes que reciben quimioradioterapia concurrente en cáncer de pulmón y está asociada a síntomas graves que deterioran la calidad de vida, generan fibrosis pulmonar a largo plazo y en ocasiones provoca la muerte del paciente. Existen factores asociados al desarrollo de neumonitis bien definidos, como lo son la dosis de radioterapia y el tamaño del tumor. Sin embargo, es controversial el papel de las alteraciones de la función pulmonar previa, y hasta el momento la mayor parte de los estudios son análisis retrospectivos y cuentan con un número limitado de estudios funcionales.

Objetivo:

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).

Metodología:

Realizamos un estudio prospectivo multicéntrico desde junio de 2013 a julio de 2015, en pacientes con quimioradioterapia concomitante al tumor primario en cáncer de pulmón de células no pequeñas, evaluando de manera completa la función pulmonar a través de espirometría con broncodilatador, pletismografía corporal, oscilometría de impulso, difusión pulmonar de monóxido de carbono, masa molar de CO₂, gasometría arterial, caminata de 6 minutos y fracción espirada de óxido nítrico. La valoración se realizó de manera basal (previo a la quimioradioterapia) y a las 6 semanas, a los 3, 6 y 12 meses (al término de la quimioradioterapia). Este protocolo fue aprobado por los comités de ética de los institutos participantes y fue registrado en clinicaltrials.gov (NCT01580579). El estudio recibió apoyo del CONACYT (180466).

Resultados:

Se incluyeron en el estudio 52 pacientes, de los cuales 37 pacientes completaron un seguimiento a un año, 17 con enfermedad localmente avanzada y 20 con enfermedad oligometastásica candidatos a tratamiento con control local al tumor primario. De acuerdo a los criterios de la RTOG y de la CTCAE V.4.0: 11 de 37 (29%) y 15 de 37 (40%) desarrollaron neumonitis severa (grado 2 a 4).

Los únicos factores asociados a neumonitis en ambas escalas fue la edad y la dosis por fracción (>250cGy). Sin embargo, los pacientes que desarrollaron neumonitis, tuvieron en mayor frecuencia tumores centrales e inferiores, con porcentaje de pulmón afectado irradiado con 20Gy mayor de 35% (PA V20>35%) y 5Gy mayores a 65% (PA V5 >65%)

Las alteraciones de las pruebas de función pulmonar previas al tratamiento que de acuerdo al estudio predicen el desarrollo de neumonitis severa, para ambas escalas, fueron: un menor volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador (FeV1, $p = <0.02$), la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total (RV/TLC, $p = <0.02$) y la medición de la fracción espirada de óxido nítrico (FENO, $p = <0.04$).

Todas las pruebas de función pulmonar se vieron afectadas por la quimiorradioterapia al término del tratamiento, particularmente entre el tercer y sexto mes del tratamiento, con una ligera recuperación a los 12 meses, sin recuperar los valores 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.

Conclusiones:

Las alteraciones en volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador (FeV1 post), la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total (RV/TLC) y la fracción espirada de óxido nítrico (FENO), previo a la quimiorradioterapia concomitante predicen el desarrollo de neumonitis severa en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Este estudio sugiere que todos los pacientes que reciben quimiorradioterapia a pulmón deben realizarse espirometría, pletismografía y prueba de fracción espirada de óxido nítrico (FENO) con la finalidad de identificar pacientes de alto riesgo para el desarrollo de neumonitis, y tener un seguimiento estrecho con un inicio temprano (al inicio de los síntomas) de esteroides para reducir complicaciones a largo plazo.

III. ANTECEDENTES DEL PROYECTO

INTRODUCCIÓN.-

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Según la OMS en el año 2007 hubo 1.4 muertes asociadas a esta neoplasia a nivel global, representando el 17.7% del total de muertes por cáncer (1). La incidencia de esta enfermedad se ha incrementado de forma muy 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 México se presentaron 6,697 muertes por esta enfermedad (5).

El cáncer de pulmón en la mayoría de las ocasiones se asocia con exposición al tabaco (85-90%), por lo cual es considerada una causa prevenible de cáncer (4). En nuestro país un factor de riesgo importante es la exposición a humo de leña (6).

La detección oportuna de cáncer pulmonar es poco frecuente y generalmente esta enfermedad se detecta cuando la enfermedad se encuentra avanzada (ver cuadro 1), lo que limita las opciones de curación en este grupo de pacientes.

Cuadro 1: etapa clínica al diagnóstico y SV a 5 años.

TNM	EC	SV5a	Enfermedad
T1 N0	IA	61%	Temprana
T2a N0	IB	38%	
T1-2a N1 T2b N0	IIA	34%	
T2b N1 T3 N0	IIB	24%	
T4 N0 T3-4 N1 T1-3 N2	IIIA	13%	Localmente Avanzada
T4 N2 cT N3	IIIB	5%	
cT cN M1	IV	1%	Metastásica

A diferencia de etapas más tempranas en el cáncer de pulmón donde la cirugía es el tratamiento definitivo de estos tumores, seguido o no de tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia, los pacientes que se encuentran en etapas III cuentan con una amplia variedad de opciones terapéuticas. Este tipo de enfermedad se considera “localmente avanzada”, ya que presenta afección a estructuras extrapulmonares y a ganglios mediastinales, sin presentar enfermedad a distancia.

El cáncer de pulmón que se encuentra en etapa III se subdivide en dos grupos generalmente IIIA y IIIB (ver cuadro 1). Esta división según la séptima edición del AJCC radica principalmente en que los tumores IIIA presentan metástasis a ganglios ipsilaterales (N1 y N2, aunque cabe mencionar que dentro de esta clasificación se contemplan a los tumores T4 N0) y los IIIB presentan metástasis a ganglios mediastinales contralaterales (N3, aunque a su vez en este grupo se contemplan a tumores T4, N1-N2) (7).

Los tumores IIIA pueden también subdividirse en dos grupos clínicos: enfermedad voluminosa y no voluminosa. Esta división está basada en las dimensiones de los ganglios afectados (< o >2 cm), la presencia de múltiples ganglios pequeños o bien la afección de 2 o más estaciones ganglionares (8). Esta subdivisión clínica es de utilidad para identificar a pacientes que puedan ser llevados a un tratamiento neoadyuvante y posterior resección a diferencia de los que requerirán únicamente un tratamiento no quirúrgico multimodal definitivo.

Desde el punto de vista quirúrgico se consideran irresecables los tumores localmente avanzados que involucran ganglios contralaterales. Cuando los ganglios (N1 y N2) afectados pueden ser extirpados durante una toracoscopía o toracotomía se consideran como resecables desde el punto de vista quirúrgico (9,10). También es importante considerar que un grupo importante de estos pacientes no son considerados resecables médicamente debido a comorbilidades. En el cuadro 2 se muestra de forma general y somera el tratamiento de cáncer de pulmón según la etapa clínica de diagnóstico.

Cuadro 2: Conductas terapéuticas

TNM	EC	Tratamiento Estándar
T1 N0	IA	Cirugía → Observación
T2a N0	IB	Cirugía → Observación ó QT (T ≥ 4cm)
T1-2a N1 T2b N0	IIA	Cirugía → QT Adyuvante
T2b N1 T3 N0	IIIB	
T4 N0 T3-4 N1 T1-3 N2	IIIA	Resecable → Cirugía → QT ± RT No Resecable → QTRT → Cirugía?
T4 N2 cT N3	IIIB	QTRT definitiva → Cirugía?
cT cN M1	IV	QT paliativa → Cirugía?

El pronóstico de pacientes (ver cuadro 1) en etapa III que son tratados con mejor cuidado de soporte, la sobrevida a un año es del 14% (11). Aquellos pacientes tratados con radioterapia únicamente (60 Gy) tuvieron una sobrevida a 5 años del 4-6% y una mediana de sobrevida de 9-11 meses (12-17). Los pacientes que fueron tratados con la combinación de quimioterapia y radioterapia tuvieron una sobrevida a 5 años del 15-17%, con una mediana de sobrevida de 13-17

meses (18). Debido a estos resultados, en pacientes en etapa III que cuentan con buen estado funcional (ECOG 0-1), buena función respiratoria (FEV1 >800-1000 cc) y adecuada función renal, hematológica y hepática, el tratamiento estándar es la combinación de quimioterapia con radioterapia (19).

Existen diferentes formas para administrar el tratamiento combinado de quimioterapia con radioterapia. Inicialmente el estudio que mostró beneficios de esta combinación, administrada de forma secuencial, comparativamente con pacientes que recibieron únicamente radioterapia sola fue el CALGB 8433 (12). Este estudio sorteó a 155 pacientes a recibir radioterapia (60 Gy en 6 semanas) o quimioterapia con cisplatino y vinblastina por dos ciclos seguido de el mismo esquema de radioterapia (RT). La sobrevida media fue de 13.7 meses versus 9.6 meses ($p=0.012$) y una sobrevida a 5 años de 17% versus 6% a favor del tratamiento combinado. Posteriormente el estudio de intergrupo (14) y un meta-análisis (20) mostraron resultados que favorecían el tratamiento combinado comparativamente con la radioterapia (administrada de forma convencional o hiperfraccionada).

Es debido a estos hallazgos que posteriormente se hicieron estudios de quimioradioterapia concomitante, con la búsqueda de erradicar la enfermedad micrometastásica y proveer de sensibilización a la radiación para mejorar el control local. En un estudio realizado por la EORTC donde compararon tres brazos: 1) Radioterapia sola (dos semanas se administraban 3 Gy, posteriormente se daba un descanso de tres semanas y posteriormente se continuaba con 2 semanas con administración de 2.5 Gy en 10 sesiones) 2) Cisplatino 30 mg/m² administrado de forma semanal combinado con RT (mismo esquema) y 3) Cisplatino diario combinado con RT (mismo esquema) (21). La sobrevida fue mejor en el grupo que recibió cisplatino diario comparado con radioterapia, con sobrevida de 54% vs 46% a un año y 16 vs 2% a los 3 años ($p=0.009$). El tratamiento con cisplatino semanal tuvo resultados intermedios entre ambos grupos, sin significancia estadística.

Los diferentes estudios en donde se han comparado el tratamiento con quimioradioterapia concomitante con el tratamiento secuencial, el mayor beneficio obtenido ha sido a favor del tratamiento con quimioradioterapia concomitante. De estos estudios el más grande fue el RTOG 94-10 (22), en donde se sortearon a 610 pacientes en etapas II y III a uno de tres brazos: 1) Quimioterapia de inducción con cisplatino 100 mg/m² y vinblastina 5 mg/m² seguido de radioterapia 60 Gy, 2) Quimioterapia concurrente con radioterapia (mismos esquemas) y 3) Radioterapia hiperfraccionada 69.6 Gy combinada con cisplatino 50 mg/m² y etoposido oral 50 mg/m² dos veces al día. La sobrevida mejoró en el grupo concomitante que recibió la radioterapia de forma convencional, con una mediana de sobrevida de 17.1 meses versus 14.6 meses y sobrevida a 4 años de 21 versus 12% comparado con el tratamiento secuencial ($p=0.046$).

En el estudio CALGB 39801 se sortearon 366 pacientes a recibir quimioterapia de inducción con carboplatino (AUC 2) con paclitaxel (50 mg/m²) administrados de forma semanal junto con radioterapia (60 Gy) administrados de forma concomitante o a recibir 2 ciclos de inducción con carboplatino (AUC 6) con paclitaxel (200 mg/m²) seguidos por el mismo esquema de quimioradioterapia concomitante, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos, aunque el grupo que recibió la quimioterapia de inducción presentó mayor toxicidad (23). El esquema de carboplatino con paclitaxel se prefiere en pacientes que no pueden tolerar dosis completas de cisplatino y etoposido.

Estudios que buscan explorar consolidación con quimioterapia posterior al tratamiento con quimioradioterapia concomitante no han mostrado beneficio (24-31).

Respecto a la lesión pulmonar inducida por radiación fue descrito por primera vez en 1898, poco después del desarrollo de radiografías [32].

La toxicidad pulmonar asociada a radioterapia se divide en toxicidad aguda (neumonitis) y toxicidad tardía (fibrosis)(33,34). La distinción entre los dos tipos de lesión pulmonar inducida por la radiación, se realizó en el año 1925 [35]. El daño inducido por la radiación a parénquima pulmonar normal sigue siendo el factor limitante de la dosis en la radioterapia torácica.

Existe basta información en la literatura que describe las características histopatológicas, bioquímicas y las respuestas moleculares de las células del pulmón a la radiación ionizante [36-40]. Sin embargo, el diagnóstico clínico de la lesión pulmonar inducida por la radiación a menudo se complica por la presencia de otras enfermedades, incluyendo tumores malignos, infección y edema pulmonar cardiogénico [41].

Desde el punto de vista patogénico la radiación ionizante produce la liberación localizada de energía suficiente para romper los enlaces químicos fuertes y generar especies de radicales libres altamente reactivos. Moléculas celulares que incluyen péptidos, lípidos y ADN pueden ser afectadas directa o indirectamente a través de la interacción de la radiación ionizante con agua de los tejidos. El efecto citotóxico es en gran medida una consecuencia del daño en el ADN que causa la muerte clonogénico en células epiteliales de pulmón normales, aunque las vías de apoptosis también son inducidas por la radiación. El desarrollo de la neumonitis y/o fibrosis que pueden comprometer la función pulmonar está mediado por citosinas [42-46].

La neumonitis asociada a radiación se puede presentar entre el 17-30% de los pacientes tratados con radioterapia y su diagnóstico se basa en la relación cronológica a la radiación y el inicio de las manifestaciones clínicas (47).

Hay muchos factores que afectan el desarrollo de la enfermedad pulmonar inducida por radiación.

a) Método de irradiación –

La toxicidad pulmonar asociada a radiación depende de la técnica utilizada. Las técnicas más especializadas de radioterapia conformacional (CRT) incluyen radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia corporal estereotáctica (utilizada en nuestro centro).

El aumento de la precisión de los modelos más nuevos de radiación parece reducir medidas globales de la irradiación pulmonar y neumonitis por radiación [48].

El impacto de estos cambios técnicos no se ha notificado con frecuencia. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de quimiorradioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, se compararon las tasas de neumonitis. Los pacientes tratados con IMRT tenían un volumen significativamente menor de pulmón que reciben más de 20 Gy (V20) y una menor dosis media pulmonar (MLD), por lo tanto tenían menos probabilidades de desarrollar neumonitis que los pacientes tratados con CRT-3D.

b) Volumen de pulmón irradiado -

El riesgo de lesión inducida por la radiación está directamente relacionada con el volumen de pulmón irradiado [49-52].

c) La dosis de radiación –

La dosis de radiación recibida por el pulmón es un factor crítico para determinar si se producirá un perjuicio [51,53-56]. Como se señaló anteriormente, la media de dosis puede ser un predictor del riesgo de neumonitis por radiación, al igual que el V20, que se define como el volumen de pulmón normal (planificación, menos volumen total objetivo del volumen pulmonar para la radioterapia) que recibe más de 20 Gy.

d) Factor de dosis Tiempo –

En una revisión sistemática, el uso de fraccionamiento dos veces al día parece reducir el riesgo de lesión pulmonar de radiación en comparación con la administración de la misma dosis diaria total como una sola fracción [57]. Sin embargo, en un estudio de 37 pacientes que recibieron radioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, 14 desarrollado neumonitis por radiación, lo que sugiere ningún beneficio para el régimen de fraccionamiento dos veces al día [58]. Debido a la falta de un claro beneficio y el aumento de las dificultades logísticas, se utiliza muy poco fraccionamiento de la dosis dos veces al día.

e) Quimioterapia concomitante.–

La quimioterapia concomitante en lugar de secuencial parece aumentar el riesgo, especialmente en las mujeres que reciben quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas y radioterapia para el cáncer de mama [59,60].

Varios agentes quimioterapéuticos son conocidos sensibilizadores a la radioterapia, incluyendo doxorubicina, taxanos, dactinomicina, bleomicina, ciclofosfamida, vincristina, mitomicina, gemcitabina, el interferón-alfa recombinante, y bevacizumab [38,61-64]. Los pacientes que reciben estos fármacos tienen un mayor riesgo de desarrollar una lesión pulmonar inducida por la radiación (RILI). Además, varios de los propios fármacos están asociados con lesión pulmonar.

Por el contrario, otros fármacos (ciclofosfamida, bleomicina, taxanos y agentes platinados) pueden sensibilizar células tumorales a los efectos de la radiación sin un aumento en la lesión pulmonar [65].

f) La quimioterapia de inducción .–

El uso de la quimioterapia de inducción antes de la quimio-radioterapia puede aumentar el riesgo de neumonitis por radiación [62,66,67].

g) Otros factores .–

Irradiación torácica previa, pérdida de volumen debido al colapso pulmonar o enfermedad pulmonar previa, historia de tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sexo femenino, la terapia endocrina para el cáncer de mama, y la abstinencia de glucocorticoides durante la radioterapia se han informado que tienen mayor riesgo de neumonitis por radiación [38,61,68-70].

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 la neumonitis tardía o fibrótica se desarrolla después de seis a doce meses.

Los síntomas y signos de las dos fases son similares, aunque la fiebre es menos probable que ocurra en la fase fibrótica.

Los siguientes síntomas se han descrito [71,72]:

- Tos no productiva.- Puede ocurrir durante la terapia como una manifestación de la lesión de la mucosa bronquial o más tarde como una manifestación de fibrosis.

- Disnea.- Puede ocurrir solamente con el esfuerzo, o puede ser descrito como una incapacidad para tomar una respiración profunda.
- Fiebre.- Es generalmente de bajo grado, pero puede ser más pronunciada en los casos graves.
- Dolor en el pecho.- Puede ser pleurítico o subesternal y puede representar pleuritis, patología esofágica, o fractura de costilla.
- Se puede observar malestar y pérdida de peso.

Los signos físicos incluyen los siguientes:

- Las crepitaciones o un roce pleural pueden ser escuchados; en algunos casos, la auscultación es normal.
- La matidez a la percusión puede ser detectada como resultado de un pequeño derrame pleural; esto ocurre en alrededor del 10 por ciento de los pacientes. Los derrames a menudo son asintomáticas y pueden remitir espontáneamente. A diferencia de los derrames malignos, derrames inducidos por la radiación no aumentan de tamaño después de un período de estabilidad observada.
- Eritema de la piel puede delinear el portal de la radiación, pero no es un factor predictivo de la aparición o la gravedad de la neumonitis por radiación.
- La taquipnea, cianosis, o signos de hipertensión pulmonar pueden ser vistos en casos más avanzados.

El diagnóstico de neumonitis por radiación se basa en la correlación entre el inicio de los síntomas y signos con el momento de la irradiación, los cambios radiográficos y la exclusión de otras causas posibles de los hallazgos, tales como la neumonía, tromboembolia pulmonar, neumonitis inducida por fármacos, pericarditis, esofagitis, o fístula traqueoesofágica [41].

Los estudios de imagen. - alteraciones radiológicas de tórax después de la irradiación torácica deben distinguirse de otras enfermedades pulmonares, como la infección, la extensión linfática o directa del tumor, neumonitis inducida por fármacos, tromboembolismo, hemorragia y edema cardiogénico [41].

Radiografía de tórax - Radiografía de tórax pueden ser normales en sujetos con síntomas durante la fase subaguda de la neumonitis por radiación, o pueden mostrar la evolución de los patrones radiográficos en función de la fase de la lesión pulmonar (por ejemplo, exudativa aguda, organizar y fibrótico).

- nebulosidad perivascular es una anormalidad inducida por la radiación temprano en la radiografía de tórax, a menudo progresa hasta densidades de llenado alveolares parcheadas.
- Las radiografías tomadas durante la fase crónica de la neumonitis por radiación pueden mostrar pérdida de volumen con reticular grueso u opacidades densas.
- derrames pleurales pequeños y fracturas de costillas se pueden ver, pero linfadenopatía no se produce.

Pocos casos han sido reportados de anormalidades radiográficas atribuidas a la neumonitis por radiación fuera del área de la irradiación, e incluso en el pulmón contralateral [69,73]. Esto puede ser debido a la dispersión de radiación, obstrucción linfática, o inmunológica.

Tomografía computada - La tomografía computarizada (TC) es más sensible que la radiografía de tórax en la detección de la lesión pulmonar sutil después del tratamiento de radiación y, a menudo se obtiene en la evaluación de un paciente con aumento de la disnea o tos después de la radioterapia [74].

Sin embargo, una tomografía computarizada del tórax no se requiere para hacer el diagnóstico de la lesión pulmonar inducida por irradiación.

De manera similar a la radiografía de tórax, tomografía computarizada la aparición de neumonitis por radiación se correlaciona con la fase de la lesión pulmonar [75,76].

- La fase inicial, que ocurre de 3-5 meses después de la finalización de la radioterapia, suele mostrar atenuación en vidrio despulido en el área de pulmón irradiado.
- La fase de organización se asocia típicamente con zonas parcheadas de consolidación que se unen para formar un borde relativamente afilado que se ajusta a los portales de radioterapia en lugar de las estructuras anatómicas. Estas áreas desiguales a veces aparecen lesiones nodulares.
- Las opacidades asociadas con la fase de organización se pueden resolver con una cicatriz mínima o pueden evolucionar hacia una fase fibrótica, que se caracteriza en la TC por opacidades lineales (cicatrización) o un área de consolidación densa y pérdida de volumen. El área de consolidación típicamente se corresponde estrechamente con el puerto de radiación, produciendo un efecto de borde recto no anatómica.

Las pruebas pulmonares.- Después de la radiación pueden mostrar una disminución en el FEV1 y DLCO entre los tres y seis meses posradiación(77). Esta alteración de las pruebas de función respiratoria parece continuarse 2-8 años pos-radioterapia (78).

Las pruebas de función pulmonar en general demuestra una reducción de los volúmenes pulmonares (TLC, FVC, RV), la capacidad de difusión [79,80]. El volumen corriente también se reduce, y la frecuencia respiratoria puede estar aumentada. La resistencia de la vía aérea suele ser normal o ligeramente elevada. Al igual que con otras causas de enfermedad pulmonar fibrótica, hay una presión parcial arterial normal o baja de oxígeno y dióxido de carbono con un mayor gradiente de oxígeno alveolar-arterial. En los casos tempranos o leves, la oxigenación anormal sólo puede manifestarse cuando los gases en sangre arterial se realizan durante el ejercicio.

La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO o factor de transferencia) generalmente está deprimida en pacientes con daño pulmonar inducido por la radiación [81], pero este hallazgo no es específico.

Un ensayo mostró que la no recuperación de la DLCO después del nadir tras la quimioterapia mieloablativa estaba más estrechamente asociado con el riesgo de disfunción pulmonar progresiva posterior a la irradiación [82].

Es por lo antes señalado que el diagnóstico de neumonitis posradiación es un diagnóstico clínico y por ello es importante descartar diagnósticos como pueden ser la progresión de la misma enfermedad, infección, tromboembolia pulmonar, enfermedad cardíaca y anemia.

La neumonitis responde generalmente bien con esteroides (prednisona 40-60 mg cada 24 hrs por dos semanas, seguido de una reducción de 10 mg en una a dos semanas) (34). La mayoría de los pacientes se recuperan, pero en ocasiones la enfermedad puede ser lo suficientemente seria para requerir oxígeno suplementario, hospitalización e inclusive en casos graves la mortalidad puede alcanzar al 50% de los pacientes.

La toxicidad tardía es detectada generalmente en estudios radiográficos y usualmente es asintomática (34). Si se presentan síntomas son frecuentemente de difícil control (disnea) y requieren tratamiento con esteroides por largos períodos, oxígeno y/o rehabilitación.

Hasta el momento, no se conocen con precisión los factores que predisponen al desarrollo de neumonitis por radiación; sin embargo, se han analizado de forma aislada factores clínicos, dosimétricos y funcionales pulmonares que pudieran predecir el desarrollo de esta complicación. Hasta ahora, es complicado predecir a los pacientes que podrían desarrollar neumonitis posradiación. Los factores que se han asociado con una mayor probabilidad de desarrollarla son el estado funcional (83), tumores del lóbulo inferior(84,85), así como la función pulmonar previa a la radiación(83,86). También citocinas y factores como el TGF beta se han asociados, pero aún se requiere mayor información al respecto (87-89).

También han existido varias asociaciones con los parámetros dosimétricos incluyendo la dosis media pulmonar y el porcentaje del pulmón que recibe una cantidad específica de radiación (90-99).

La radioterapia administrada con técnicas conformacionales en 3D (3D-CRT) o la administración de radioterapia de intensidad modulada han permitido que la dosis de radioterapia dirigida al tórax se haya incrementado, ya que permite dirigir mejor la dosis de radiación hacia la lesión tumoral y disminuir la dosis de radiación a tejidos sanos (100). La dosis radical recomendada debe ser superior a 60-63 Gy para garantizar su efecto tumoricida (101,102). El tejido pulmonar puede sufrir daño subletal a partir de 5-10 Gy, e inclusive presentar fibrosis a partir de 20 Gy, por lo que una adecuada planeación es de vital importancia.

IV. 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.

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Evaluar el efecto de la quimiorradioterapia 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.
 6. Evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón que recibieron quimiorradioterapia.
-

VI. HIPOTESIS O LINEAMIENTOS

Hip6tesis

Es un estudio descriptivo, no requiere hip6tesis.

VII. ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN

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 quimioradioterapia 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 ispsilateral 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 post quimioradioterapia	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 quimiorradioterapia 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, medula espinal, esófago, corazón y pulmón contralateral.

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.

La enfermedad 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:

- V5 (porcentaje del pulmón que recibe >5Gy) del pulmón afectado
- V20 (porcentaje del pulmón que recibe >20Gy) del pulmón afectado
- V60 (porcentaje del pulmón que recibe >60Gy) del pulmón afectado
- 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 superponen 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.

VIII. 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 ($p \geq 0.05$).

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						0.99
Adenocarcinoma	18 (69.2)	7 (63.6)	0.51	15 (68.2)	10 (66.7)	
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)	
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)	

0.92

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 (cm3)	75.6 (41.3, 134)	135 (49.4, 265)	0.17	80.8 (41.3, 134)	112 (49.4, 247)	0.52
PTV (cm3)	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			
		Neumonitis (n = 11)	Valor p	Neumonitis (n = 15)	Valor p	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)		
Localización	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			CTCAE		
	Sin neumonitis (n=26)	Neumonitis (n=11)	Valor P	Sin neumonitis (n=22)	Neumonitis (n=15)	Valor P
	Mediana (p25, p75)	Mediana (p25, p75)		Mediana (p25, p75)	Mediana (p25, p75)	
Espirometría						
FEV ₁ 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
FEV ₁ /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
Difusión pulmonar de monóxido de carbono						

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
Medición de masa molar de CO2						
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
Caminata de 6 minutos						
Distancia (m)	487 (379, 510)	429 (367, 481)	0.16	495 (369, 510)	435 (404, 482)	0.34
Medición de la fracción espirada de óxido nítrico						
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 semans)**		Valor p
	Basal	12 semanas	Valor p	Basal	12 semanas	Valor p	Sin neumonitis	Neumonitis	
	mediana (p25, p75)	mediana (p25, p75)		mediana (p25, p75)	median (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

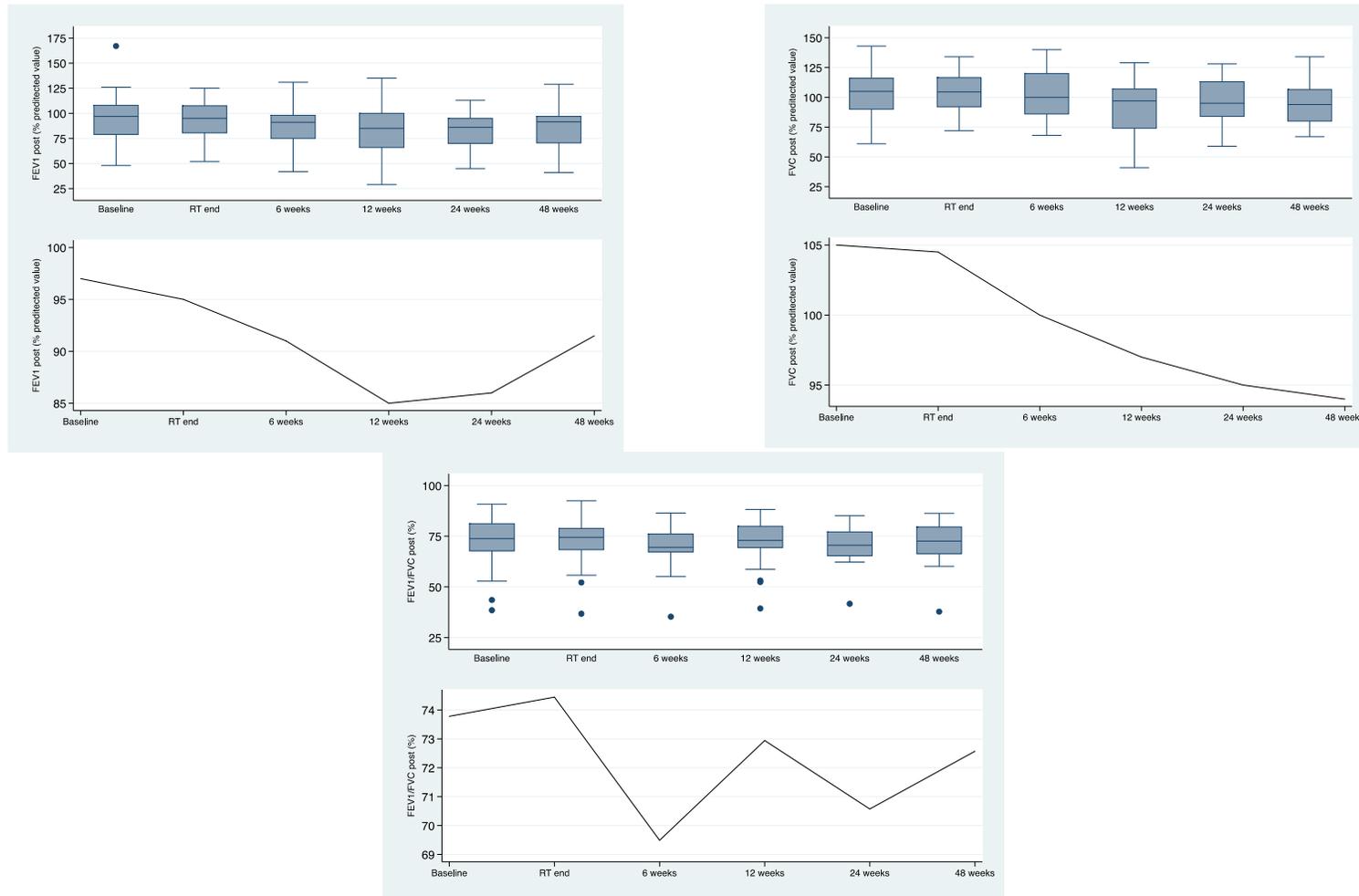
Tabla 8. Comparación basal vs 12 semanas de las variables de la función respiratoria por estatus de neumonitis usando la escala CTCAE (0-1 vs 2-5)

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)	0.000 3	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

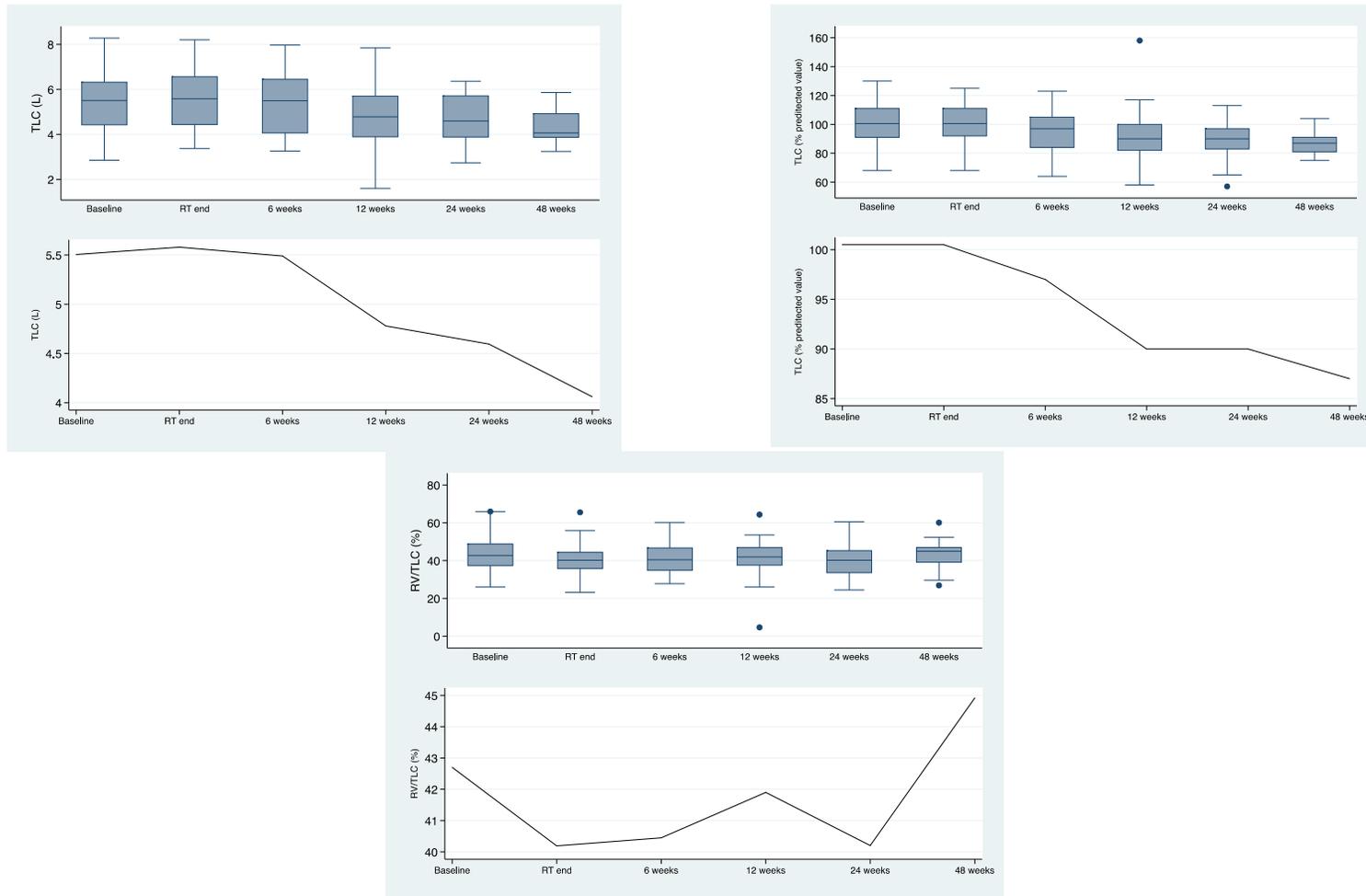
FEV₁ post: Volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador; FVC post: capacidad vital forzada posterior a broncodilatador; TLC: capacidad pulmonar total; RV: Volumen residual; RV/TLC (%): porcentaje de la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total; Rrs5: resistencia 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.



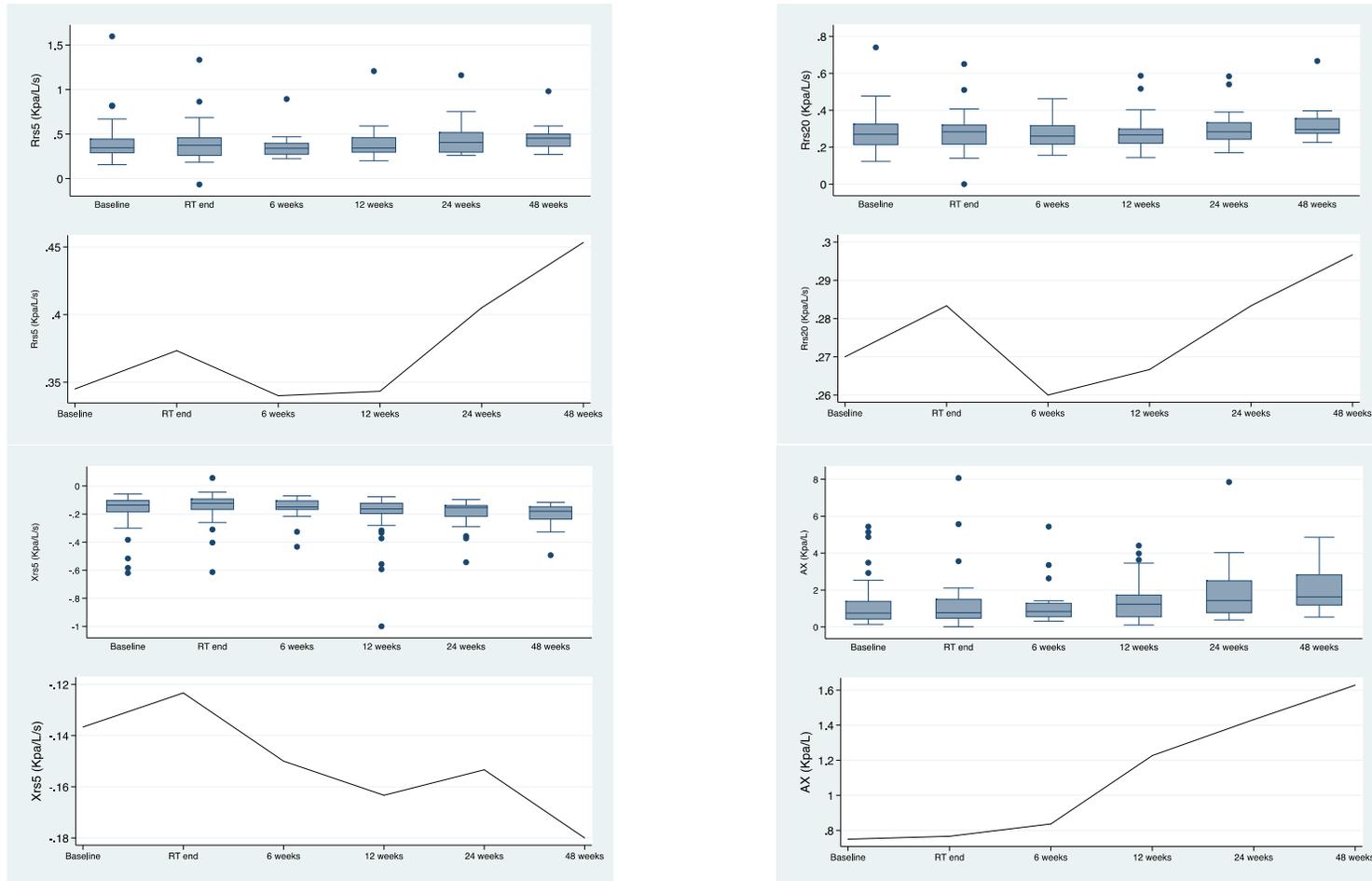
FEV₁ post: Volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador; FVC post: capacidad vital forzada posterior a broncodilatador.

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



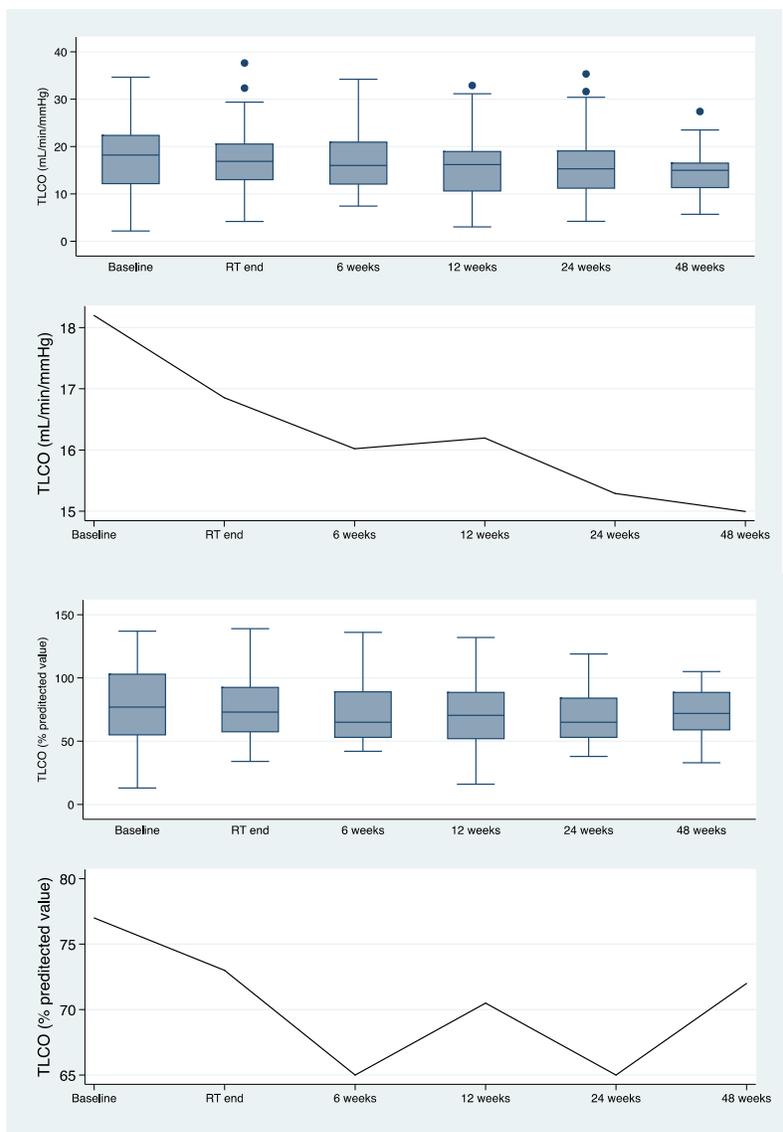
TLC: capacidad pulmonar total; RV: Volumen residual; RV/TLC (%): porcentaje de la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total.

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



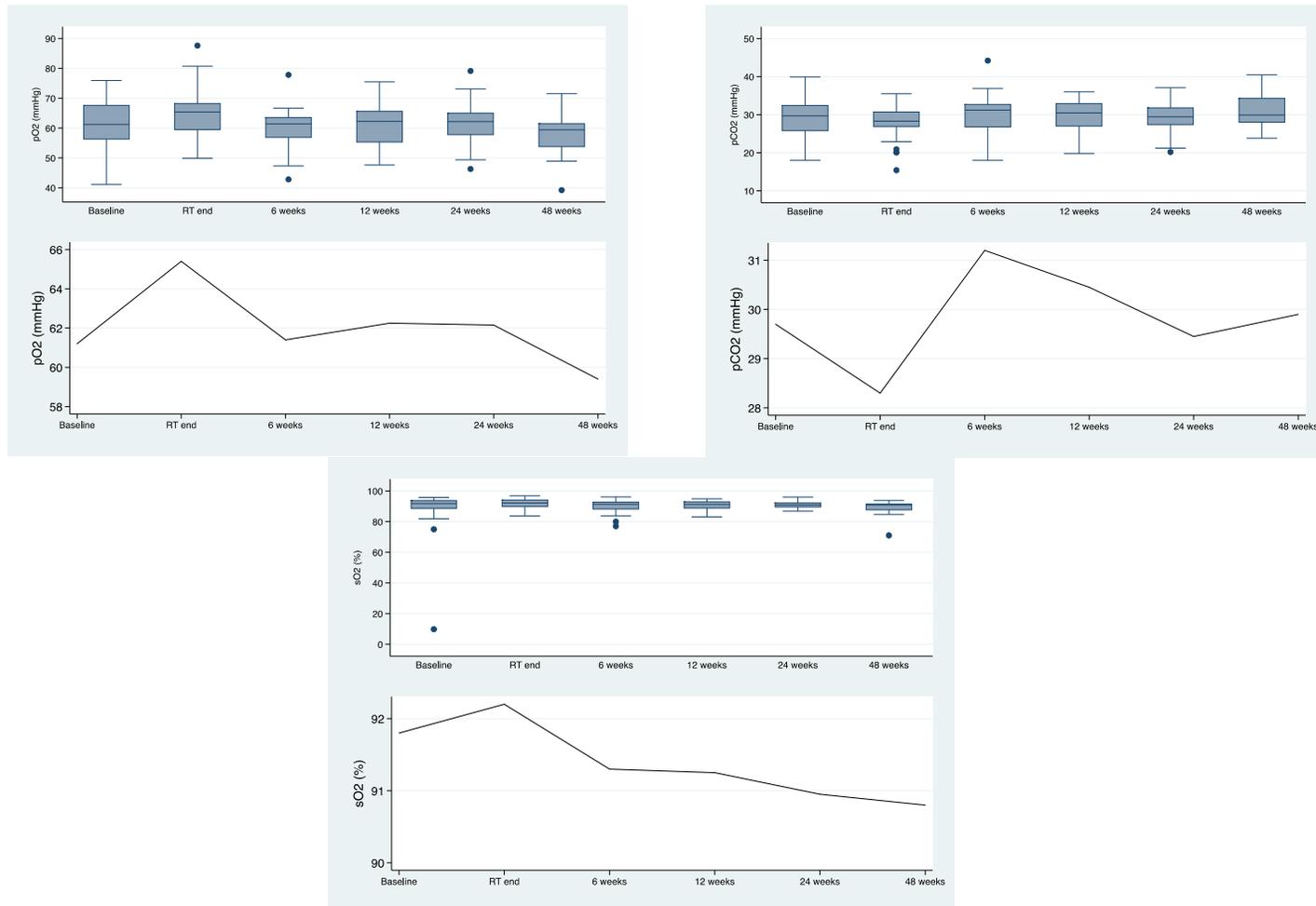
Rrs5: resistencia a 5 hercios; Rrs20: resistencia a 20 hercios; Xrs5: reactivancia a 5 hercios; AX: área de reactivancia.

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

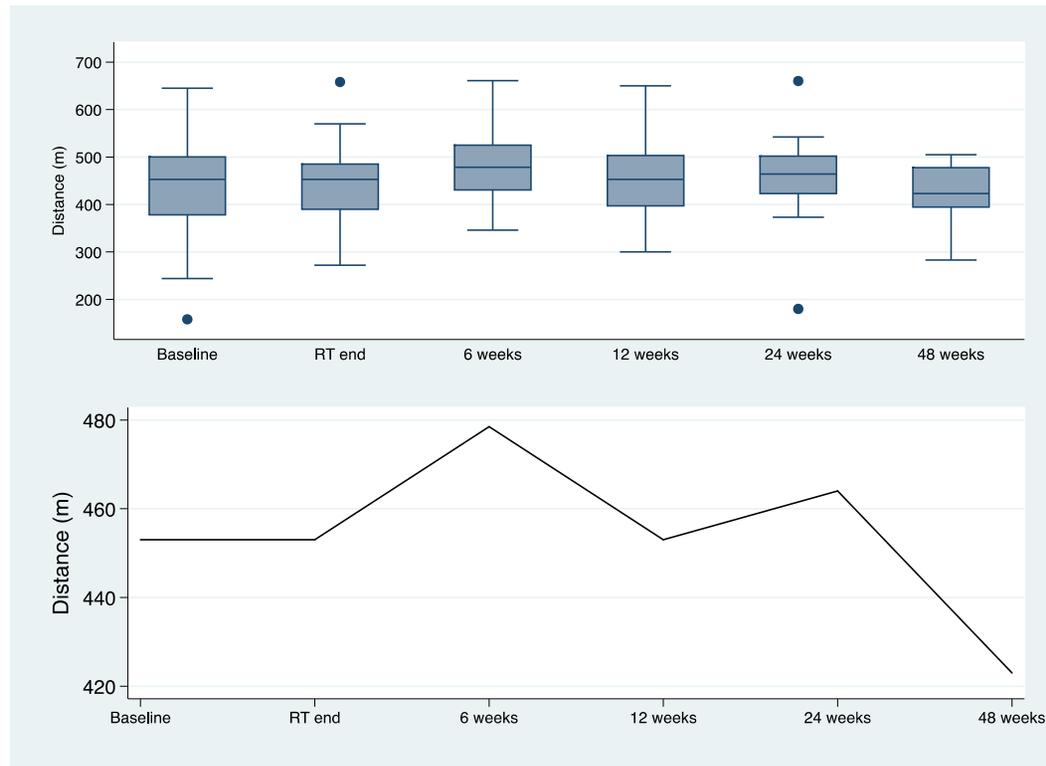
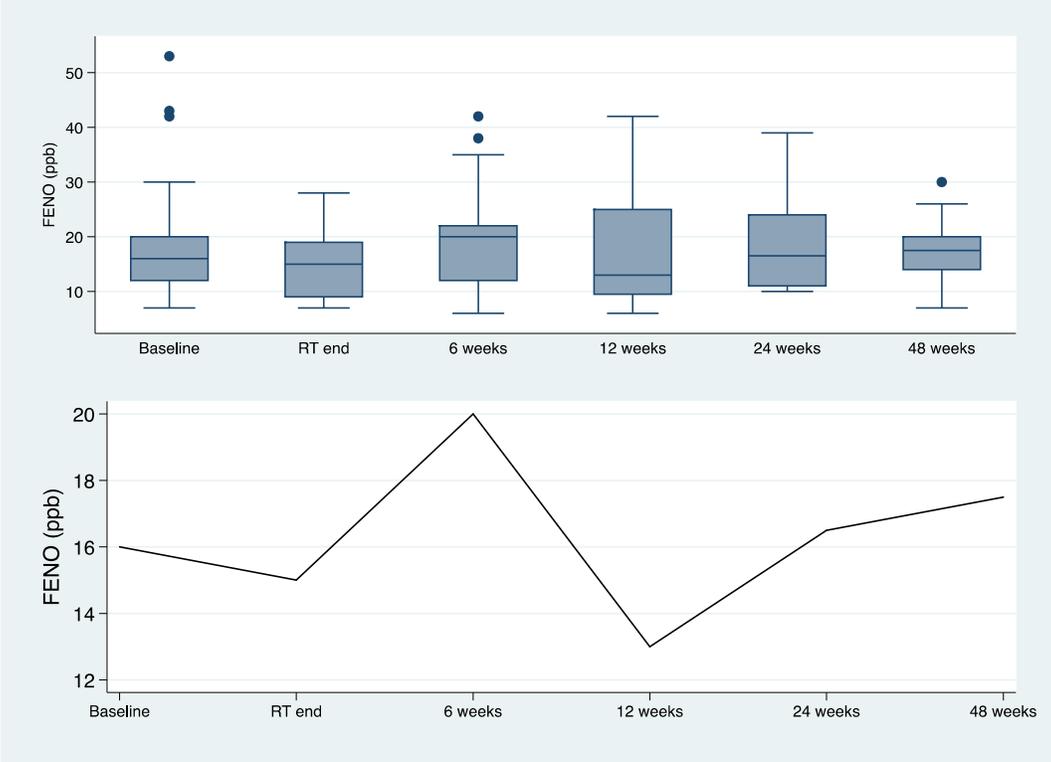


Figura 7. Representación gráfica de los valores de fracción de espiración de óxido nítrico de los pacientes durante el seguimiento del estudio



FENO: fracción espirada de óxido nítrico.

IX. DISCUSIÓN:

Conocer las alteraciones en las pruebas de función pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzados u oligometastásicos tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante que ayudan a predecir que pacientes desarrollaran neumonitis es de suma importancia ya que pueden ayudar a tomar decisiones clínicas para evitar complicaciones fatales o que afecten la calidad de vida de nuestros pacientes. Sin embargo, por desgracia hay una escasez de literatura en la descripción de pautas clínicas, dosimétricas y funcionales respiratorias claras para la toma de decisiones clínicas en pacientes con cáncer de pulmón.

Desde el punto de vista clínico, en nuestra cohorte de pacientes, solo la edad tuvo significancia estadística para predecir neumonitis, lo que es consistente con diversas publicaciones que han documentado la edad como factor de riesgo en los tratamientos con radioterapia (103), a diferencia de el sexo femenino, la clase funcional, la historia de tabaquismo o el tabaquismo activo no lograron predecir dicha complicación(103). Interesantemente la etapa clínica y el estadio ganglionar que se pensaba podría ser predictor de neumonitis (por ser pacientes con volúmenes planeados mayores) no logro mostrar significancia estadística en nuestro artículo. La obesidad en ciertos pacientes con tumores centrales obliga a los autores de este artículo a utilizar mayores energías de tratamiento y ocasionalmente técnicas de intensidad modulada para lograr la cobertura adecuada, por lo que se pensó que podrían ser factores predictores, sin embargo esto también fue negativo. De la misma forma la hemoglobina, factor condicionante de oxigenación a los tejidos y respuesta a radioterapia (104) y que por ende se pensó podría ser predictor de neumonitis fue negativo como predictor del mismo.

En nuestro estudio al igual que el realizado por Marks et al. Todas las pruebas de función pulmonar se vieron afectadas por la quimioradioterapia al término del tratamiento, aunque estos cambios no fueron significativos. Observamos que el deterioro en las pruebas de función pulmonar fue particularmente mayor entre el tercer y sexto mes del tratamiento, con una ligera recuperación a los 12 meses. A diferencia del estudio realizado por Duman et al. Que evaluó las alteraciones en las pruebas de función respiratoria, así como la relación entre la función pulmonar, y la calidad de vida en 23 pacientes que recibieron quimioterapia concomitante a radioterapia en el tórax, los valores de las pruebas de función respiratoria

realizadas antes del inicio del tratamiento eran relativamente bajas observándose que había una mejoría en la pruebas de función respiratoria y la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento (sin significancia estadística). Gopal et al. evaluó los efectos de la radioterapia torácica y diferentes combinaciones de quimioterapia con PFRs realizadas antes y después de la radioterapia, y demostraron que la función respiratoria se deterioró con el tratamiento (Gopal et al., 2003). En estos estudios, se evaluó la función respiratoria usando los controles pre y post-tratamiento. Nuestro estudio es el primero en hacer una evaluación amplia y completa de la función respiratoria antes y hasta 12 meses después del término de tratamiento, observándose que un menor volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador, la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total y la medición de la fracción espirada de óxido nítrico realizadas previo al tratamiento predicen el desarrollo de neumonitis severa.

Debido a la sensibilidad exquisita de los pulmones a los efectos dañinos de la radiación, se han buscado parámetros dosimétricos y de planificación fácilmente disponibles para decidir la “bondad” de un plan de tratamiento con respecto al desarrollo de neumonitis. De las variables dosimétricas de radioterapia analizadas en el estudio, nosotros suponíamos que entre mayor volumen tumoral (GTV) y mayor volumen planeado a tratar (PTV) la incidencia de neumonitis sería mayor, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo, ya que la media del GTV y PTV de los pacientes sin neumonitis fueron menores en comparación de los que si desarrollaron neumonitis, lo que sugiere que si bien el tamaño per se no predice neumonitis es uno de los factores a tomar en cuenta al momento de la selección de pacientes para este tipo de tratamiento.

Respecto a la dosis absoluta, como es esperado no fue predictor de neumonitis. Sin embargo, el hipofraccionamiento fue estadísticamente significativo como factor predictor de neumonitis, por lo que recomendamos no utilizar mas este fraccionamiento, aun en esquemas paliativos.

Las dosis de restricción utilizadas por nuestro instituto PA V5 <65% PAV20 <35% y LMD <20Gy no lograron poder estadístico para ser predictores de neumonitis, esto nosotros lo atribuimos a que sabemos cada segmento pulmonar tiene un coeficiente ventilación perfusión diferente, y por ende el impacto de las pérdidas de las subunidades del parénquima pulmonar analizadas desde el punto de vista únicamente dosimétrico y volumétrico no tendría por qué predecir la complicación. Además es práctica de nuestra institución que cuando se sobrepasa una dosis de restricción recomendada en el pulmón

afectado se busca reducir las dosis recibidas al pulmón contralateral.

Interesantemente los pacientes que desarrollaron neumonitis si tenían tumores centrales, inferiores y con PTV's grandes (>350cc) lo que nos traduce que de forma aislada si bien no predicen el desarrollo de neumonitis, si son variables asociadas al desarrollo de esta complicación. Consideramos más estudios centrados a analizar este subgrupo de pacientes son necesarios.

X. **CONCLUSIÓN:**

La radioterapia ocasiona cambios significativos en todos los parámetros de las pruebas de función pulmonar con un deterioro mayor entre los 3 y 6 meses de inicio de tratamiento. Los cambios en las pruebas de función pulmonar no predicen el desarrollo de neumonitis clínica. Sin embargo las alteraciones en volumen espiratorio forzado en un segundo posterior a broncodilatador (FEV_1 post % del valor predicho), la razón del volumen residual entre la capacidad pulmonar total (RV/TLC) y la fracción espirada de óxido nítrico (FENO) antes del inicio de la quimioterapia y radioterapia concomitante a pulmón predicen el desarrollo de neumonitis severa en cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzados u oligometastásicos.

Este estudio sugiere que todos los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia a pulmón deben de realizarse espirometría, pletismografía y prueba de fracción espirada de óxido nítrico (FENO) previo al inicio del tratamiento con la finalidad de identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar neumonitis, para un seguimiento estrecho e inicio temprano de esteroides y así evitar y/o reducir complicaciones a largo plazo y por lo tanto mejorar la calidad de vida del paciente.

Por otro lado, este estudio confirma que para la neumonitis post quimiorradioterapia concomitante se debe tomar en cuenta la edad, la localización del tumor (central y basal) y evitar las dosis hipofraccionadas (≥ 250 cGy) de radioterapia.

X. REFERENCIAS:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*;61:69-90.
2. World Health Organization. Tobacco. Fact sheet N°339, July 2011. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html> consultado el 4 de enero del 2012
3. McCormack VA, Boffetta P. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Oncol* 2011;22:2349-2357
4. The World Health Report 2008 - primary Health Care (Now More Than Ever). World Health Organization. <http://www.who.int/whr/2008/en/index.html>
5. Secretaría de Salud, Sistema Nacional de Información en Salud; 2008
6. Arrieta O, Martínez-Barrera L, Trevino S, et al. Wood-smoke exposure as a response and survival predictor in erlotinib-treated non-small cell lung cancer patients: an open label phase II study. *J Thorac Oncol* 2008;3:887-93.
7. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14
8. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243S-65S.
9. Patel V, Shrager JB. Which patients with stage III non-small cell lung cancer should undergo surgical resection? *Oncologist* 2005;10:335-44.
10. Caglar HB, Baldini EH, Othus M, et al. Outcomes of patients with stage III nonsmall cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation with and without surgery. *Cancer* 2009;115:4156-66.
11. Roswit B, Patno ME, Rapp R, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968;90:688-97.
12. 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. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-5.
13. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:198-205.
14. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, 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;117:358-64.
15. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-23.
16. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:33-8.
17. Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M, et al. Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:58.
18. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
19. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
20. 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;76:593-601.
21. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
22. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Long term Benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410(abstract 2499). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22
23. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, 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. *J Clin Oncol* 2007;25:1698-704.
24. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004-10.
25. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8:116-21.
26. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755-60.
27. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450-6.
28. Davies AM, Chansky K, Lau DH, et al. Phase II study of consolidation paclitaxel after concurrent chemoradiation in poor-risk

- stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S9712. *J Clin Oncol* 2006;24:5242-
29. Jain AK, Hughes RS, Sandler AB, et al. A phase II study of concurrent chemoradiation with weekly docetaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by consolidation chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2009;4:722-7.
 30. Reck M, Macha HN, Del Barco S, et al. Phase II study of oral vinorelbine in combination with carboplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine as single-agent in unresectable localized or metastatic non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2009;64:319-25.
 31. Sekine I, Nokihara H, Sumi M, et al. Docetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:810-5.
 32. Bergonie J, Teissier J. Rapport sur l'action des rayons X sur la tuberculose. *Arch Electr Med* 1898; 6:334.
 33. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1281-93.
 34. Salinas FV, Winterbauer RH. Radiation pneumonitis: a mimic of infectious pneumonitis. *Semin Respir Infect* 1995;10:143-53.
 35. Evans, WA, Leucutia, T. Intrathoracic changes induced by heavy irradiation. *AJR* 1925; 13:203.
 36. Abratt RP, Morgan GW. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 35:103.
 37. Coggle JE, Lambert BE, Moores SR. Radiation effects in the lung. *Environ Health Perspect* 1986; 70:261.
 38. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1187.
 39. Molls M, Herrmann Th, Steinberg F, Feldmann HJ. Radiopathology of the lung: experimental and clinical observations. *Recent Results Cancer Res* 1993; 130:109.
 40. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997; 111:1061.
 41. Kocak Z, Evans ES, Zhou SM, et al. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:635.
 42. Xiong H, Liao Z, Liu Z, et al. ATM polymorphisms predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:1066.
 43. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:1029.
 44. Anscher MS, Marks LB, Shafman TD, et al. Risk of long-term complications after TFG-beta1-guided very-high-dose thoracic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:988.
 45. Mazon R, Etienne-Mastroianni B, Pérol D, et al. Predictive factors of late radiation fibrosis: a prospective study in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:38.
 46. Chen Y, Williams J, Ding I, et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:26.
 47. Marks LB, Fan M, Clough R, et al. Radiation-induced pulmonary injury: symptomatic versus subclinical endpoints. *Int J Radiat Biol* 2000;76:469-75
 48. Bradley JD, Hope A, El Naqa I, et al. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:985.
 49. Pang Q, Wei Q, Xu T, et al. Functional promoter variant rs2868371 of HSPB1 is associated with risk of radiation pneumonitis after chemoradiation for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:1332.
 50. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:361.
 51. Respiratory system. In: *Clinical Radiation Pathology*, Rubin P, Casseratt GW (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1968. p.423.
 52. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S70.
 53. Kimsey FC, Mendenhall NP, Ewald LM, et al. Is radiation treatment volume a predictor for acute or late effect on pulmonary function? A prospective study of patients treated with breast-conserving surgery and postoperative irradiation. *Cancer* 1994; 73:2549.
 54. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005; 235:208.
 55. Carruthers SA, Wallington MM. Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *Br J Cancer* 2004; 90:2080.
 56. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1.
 57. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:323.
 58. Roach M 3rd, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995; 13:2606.
 59. Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:137.
 60. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003; 67:275.
 61. Kobayashi H, Uno T, Isobe K, et al. Radiation pneumonitis following twice-daily radiotherapy with concurrent carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40:464.
 62. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003; 67:275.
 63. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1806.

64. Urbanic JJ, Lally B, Blackstock AW. "The best-laid plans ... often go awry ...". *J Thorac Oncol* 2009; 4:783.
65. Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:e104.
66. Zinner RG, Komaki R, Cox JD, et al. Dose escalation of gemcitabine is possible with concurrent chest three-dimensional rather than two-dimensional radiotherapy: a phase I trial in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:119.
67. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol* 2008; 26:2457.
68. Mao J, Kocak Z, Zhou S, et al. The impact of induction chemotherapy and the associated tumor response on subsequent radiation-related changes in lung function and tumor response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1360.
69. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:89.
70. Monson JM, Stark P, Reilly JJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82:842.
71. Leung TW, Lau WY, Ho SK, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial ⁹⁰yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:919.
72. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977; 86:81.
73. Theise ND, Henegariu O, Grove J, et al. Radiation pneumonitis in mice: a severe injury model for pneumocyte engraftment from bone marrow. *Exp Hematol* 2002; 30:1333.
74. Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, et al. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010; 5:32.
75. Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:765.
76. Park KJ, Chung JY, Chun MS, Suh JH. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics* 2000; 20:83.
77. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:5-24.
78. Miller KL, Zhou SM, Barrier RC, Jr., et al. Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:611-5.
79. Robbins ME, Brunso-Bechtold JK, Peiffer AM, et al. Imaging radiation-induced normal tissue injury. *Radiat Res* 2012; 177:449.
80. Cudkovic L, Cunningham M, Haldane EV. Effects of mediastinal irradiation upon respiratory function following mastectomy for carcinoma of breast. A five-year follow-up study. *Thorax* 1969; 24:359.
81. Wohl ME, Griscom NT, Traggis DG, Jaffe N. Effects of therapeutic irradiation delivered in early childhood upon subsequent lung function. *Pediatrics* 1975; 55:507.
82. Lopez Guerra JL, Gomez D, Zhuang Y, et 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.
83. Monson JM, Stark P, Reilly JJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer* 1998;82:842-50.
84. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-9.
85. Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I, et al. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:112-24.
86. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, McKenna MG, Algazy KM, McKenna WG. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:89-94.
87. Anscher MS, Kong FM, Jirtle RL. The relevance of transforming growth factor beta 1 in pulmonary injury after radiation therapy. *Lung Cancer* 1998;19:109-20.
88. Anscher MS, Murase T, Prescott DM, et al. Changes in plasma TGF beta levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:671-6.
89. Fu XL, Huang H, Bentel G, et al. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:899-908.
90. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-9.
91. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1-9.
92. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005;235:208-15.
93. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1075-86.
94. Oetzel D, Schraube P, Hensley F, Sroka-Perez G, Menke M, Flentje M. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:455-60.
95. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003;67:275-83.
96. Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:110-5.

97. Willner J, Jost A, Baier K, Flentje M. A little to a lot or a lot to a little? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3-D conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2003;179:548-56.
 98. Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH, Foote T, Garces YI. Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose-volume correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:410-6.
 99. Uno T, Isobe K, Kawakami H, et al. Dose-volume factors predicting radiation pneumonitis in patients receiving salvage radiotherapy for postlobectomy locoregional recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2006;11:55-9.
 100. Bradley JD, Bae K, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010; 28:2475-2480
 101. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al.; British Thoracic Society; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65 Suppl 3:iii1-27.
 102. Dang J, Li G, Lu X, Yao L, Zhang S, Yu Z. Analysis of related factors associated with radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136:1169-1178
 103. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.*, Vol 76, No3, Supplement, pp S70-S76, 2010
 104. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.*, Vol. 91, No1, pp. 196-205, 2015
-