



# VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Medicina  
Doctorado en Medicina

## **Tesis doctoral**

**Doctorando:** Vicente Palomar Abril

**Título:** Valoración de los parámetros inflamatorios como factores de riesgo independiente para supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado (estadio III) diagnosticados en el Hospital Universitario de Valencia Dr. Peset en el intervalo de tiempo comprendido entre 2010 y 2015.

### **Tutor y directoras:**

Prof. D. José López Torrecilla  
Dra. D<sup>a</sup> Inmaculada Maestu Maiques  
Prof. D<sup>a</sup> Sonia Tarazona Campos.

**Depósito:** Abril 2021

**INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Director (es) / Codirector (es):**

---

1.- Apellidos y nombre: Inmaculada Maestu Maiques N.I.F. 24330054X,  
Departamento/Instituto: Jefa de Servicio de Oncología Médica Centro:  
Hospital Universitario Doctor Peset

2.- Apellidos y nombre: Sonia Tarazona Campos N.I.F 20815653D,  
Departamento/Instituto: Departamento de Estadística e Investigación  
Operativa Aplicadas y Calidad Centro: Universitat Politècnica de València

3.- Apellidos y nombre: José López Torrecilla N.I.F. 12214257S,  
Departamento/Instituto:  
Jefe de Servicio Oncología Radioterápica-ERESA. Profesor Asociado  
Universidad de Valencia  
Hospital General Universitario


**Tutor o tutora (si procede)**

Apellidos y nombre: José López Torrecilla N.I.F. 12214257S,  
Departamento/Instituto: Profesor Asociado de Radiología y Medicina Física  
– Departamento de Medicina Centro: Universitat de València.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: “Valoración de los Parámetros Inflamatorios como Factores de Riesgo Independiente para Supervivencia en los pacientes con Cáncer de Pulmón no microcítico localmente avanzado (estadio III) diagnosticados en el Hospital Universitario de Valencia Dr Peset en el intervalo de tiempo comprendido entre 2010 y 2015”

de D/Dña. Vicente Palomar Abril, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 28/04/2021



Fdo.: Inmaculada Maestu  
Maiques  
Directora



Fdo.: Sonia Tarazona  
Campos  
Directora



Fdo.: José López  
Torrecilla  
Director y Tutor

**ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

*Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Blasco Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173*

*email: doctorado.medicina@uv.es*

*Web: www.uv.es/doctoratmedicina*

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis, a la doctora Inmaculada Maestu por hacerme dar el paso y embarcarme en este proyecto, a la doctora Sonia Tarazona por todas las horas de zoom que hemos pasado desarrollando los resultados y al doctor José Torrecilla por su inestimable ayuda.

Quiero agradecer también a todo el servicio de oncología y hospital de día del Hospital Universitario Doctor Peset empezando por el doctor Daniel Almenar con el que di mis primeros pasos como oncólogo y acabando por Mónica Tallón, por toda la ayuda en este trabajo y en mil cosas más.

Me gustaría también agradecer a todo el servicio de oncología y hospital de día del Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, donde he crecido como oncólogo, empezando por la doctora Amparo Oltra, que me acogió con los brazos abiertos “en mitad de la montaña” desde el primer día que llegué y acabando por Elena Iriarte, por leérsela antes que nadie y hacerme sonreír en los momentos complicados.

Quiero agradecerérselo a mis padres, por ser un referente en mi vida, porque siempre han estado ahí, siempre me han apoyado en las decisiones complicadas que he tomado y porque gracias a ellos, pude llegar a ser médico y convertir mi vocación en mi profesión. También al resto de mi familia, sobre todo a los que ya no están, siempre recordaré la frase de mi abuelo diciéndome: “Vicente, siempre que trates a una persona mayor como yo, trátala con cariño”.

A todos mis amigos, tanto a los que mantengo desde pequeño, como a los que he ido encontrándome por el camino, ya que sin ellos, no sería la persona que soy hoy.

También quería recordar a todos aquellos que alguna vez han perdido un segundo de su tiempo en preguntarme, animarme o apoyarme en este proyecto.

Y por último, pero no por ello menos importante, a Teresa Soria, por su gran apoyo y porque sin su ayuda esto habría sido, sin duda, mucho más complicado.

# Índice

---

<b>Resumen</b> .....	13
<b>Abreviaturas</b> .....	20
<b>1. Introducción</b> .....	25
1.1. Cáncer: generalidades .....	26
1.2. El cáncer de pulmón .....	27
1.2.1. Epidemiología.....	27
1.2.2. Subtipos histológicos.....	29
1.2.3. Estadio del cáncer de pulmón no microcítico .....	31
1.2.4. Particularidades del cáncer de pulmón no microcítico estadio III .....	35
1.3. Fisiopatología de los procesos inflamatorios y carcinogénesis..40	
1.3.1. Concepto .....	40
1.3.2. La inflamación como determinante del cáncer .....	44
1.3.3. Impacto de la inflamación en el desarrollo del cáncer de pulmón.....	50
1.4. El estado nutricional .....	52
1.4.1. Conceptos de caquexia y precaquexia.....	52
1.4.2. Fisiopatología de la caquexia en pacientes con cáncer. .56	

1.4.3. Relación entre caquexia cancerosa e inflamación .....	61
1.4.4. Marcadores nutricionales en cáncer de pulmón.....	63
1.5. Índices inflamatorio-nutricionales.....	65
1.5.1. Desarrollo de los índices inflamatorio-nutricionales .....	65
1.5.2. Definición de índices inflamatorio-nutricionales .....	66
1.5.2. Impacto de los índices inflamatorio-nutricionales en el cáncer de pulmón no microcítico.....	69
1.6. Justificación del estudio .....	73
<b>2. Hipótesis y objetivos .....</b>	<b>75</b>
2.1. Hipótesis .....	76
2.2. Objetivo principal y objetivos secundarios .....	76
<b>3. Material y métodos .....</b>	<b>78</b>
3.1. Ámbito y diseño del estudio .....	79
3.1.1. Ámbito espacial y temporal .....	79
3.1.2. Diseño del estudio .....	79
3.2. Población de estudio y selección de pacientes.....	80
3.2.1. Criterios de inclusión .....	80
3.2.2. Criterios de exclusión .....	80



3.2.3. Selección de la muestra .....	81
3.3. Fuentes de obtención de la información .....	83
3.4. Descripción de las variables .....	83
3.4.1. Variables demográficas .....	84
3.4.2. Hábitos tóxicos .....	84
3.4.3. Características clínicas del paciente .....	85
3.4.4. Características clínicas del tumor.....	88
3.4.5. Parámetros analíticos.....	89
3.4.6. Índices inflamatorio-nutricionales .....	90
3.4.7. Variables derivadas del tratamiento recibido.....	92
3.4.8. Variables referentes a la toxicidad del tratamiento.....	96
3.4.9. Variables para la evaluación de la respuesta y supervivencia.....	96
3.5. Metodología estadística .....	98
3.6. Aspectos éticos .....	101
<b>4. Resultados.....</b>	<b>103</b>
4.1. Análisis descriptivo de la muestra.....	104
4.1.1. Características sociodemográficas.....	104

4.1.2. Datos clínicos .....	107
4.1.3. Características del tumor (histopatológicas y estadio) ..	110
4.1.4. Tratamientos recibidos .....	112
4.2. Análisis descriptivo de los parámetros analíticos e índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales de la muestra .....	115
4.3. Relación entre variables clínicas y parámetros inflamatorios y nutricionales .....	121
4.3.1. Relaciones bivariantes .....	121
4.3.2. Análisis de componentes principales .....	131
4.4. Evaluación de la respuesta al tratamiento .....	138
4.5. Evaluación de la recaída .....	144
4.6. Análisis de la respuesta, patrón de recaída y toxicidad en el subgrupo tratado con quimiorradioterapia .....	151
4.6.1. Evaluación de la repuesta .....	153
4.6.2. Evaluación del patrón de recaída .....	156
4.6.2. Evaluación de la toxicidad .....	159
4.7. Análisis de supervivencia de la muestra .....	168
4.7.1. Análisis univariable de supervivencia .....	169
4.7.2. Análisis multivariable de supervivencia .....	185

4.8. Análisis multivariable de supervivencia del conjunto de pacientes tratados con QRT con respecto a la variación de los índices inflamatorios-nutricionales pretratamiento y postratamiento.....	193
4.8.1. Análisis univariable de supervivencia en los pacientes tratados con QRT .....	193
4.8.2. Análisis multivariable de supervivencia en los pacientes tratados con QRT.....	203
<b>5. Discusión .....</b>	<b>209</b>
5.1. Población del estudio .....	210
5.2. Correlación entre parámetros e índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales y variables clínicas pronósticas clásicas en cáncer de pulmón.....	212
5.2.1. ECOG .....	212
5.2.2. Pérdida de peso y situación nutricional .....	213
5.2.3. Estadio tumoral.....	214
5.3. Asociación entre parámetros clínicos y analíticos con la respuesta al tratamiento y el patrón de recaída.....	215
5.4. Asociación entre parámetros clínicos y analíticos con la toxicidad al tratamiento .....	219
5.5. Asociación entre parámetros inflamatorios e inflamatorio-nutricionales y la supervivencia .....	223

5.5.1. Análisis univariable de la muestra general .....	224
5.5.2. Análisis multivariable de la muestra general .....	231
5.6. Análisis en la subpoblación que recibió tratamiento con QRT .....	237
5.7. Limitaciones del estudio .....	242
5.8. Fortalezas del estudio .....	244
<b>6. Conclusiones</b> .....	246
<b>7. Contribuciones científicas derivadas de la tesis doctoral</b> .....	250
7.1. Comunicaciones científicas en congresos nacionales e internacionales .....	251
7.2. Publicaciones en revistas científicas.....	256
<b>8. Bibliografía</b> .....	257
<b>9. Lista de tablas y figuras</b> .....	312
<b>10. Anexos</b> .....	334
10.1. Resolución del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doctor Peset.....	335
10.2. Cuaderno de recogida de datos.....	336

## Resumen

**Antecedentes:** El cáncer de pulmón sigue siendo la causa principal de muerte por cáncer en nuestro medio. En concreto, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) supone un 80% de los casos y el pronóstico, incluso en enfermedad localmente avanzada sigue siendo pobre, con una supervivencia en torno al 20% en estadio III. Además, la enfermedad localmente avanzada supone un subgrupo heterogéneo, en el que las opciones terapéuticas y la evolución pueden ser muy dispares, y puede incluir tanto la cirugía, como el tratamiento con quimiorradioterapia (QRT), con o sin tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia, y el tratamiento paliativo.

En este escenario cobra especial importancia la búsqueda de biomarcadores, fundamentalmente séricos, que permitan predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Por ello, y dada la conocida relación entre la progresión tumoral y la inflamación, existe un creciente interés en el estudio de parámetros inflamatorios e inflamatorio-nutricionales como factores predictivos y pronósticos en cáncer de pulmón.

**Objetivo principal:** Validar los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales como factores pronósticos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en los pacientes con CPNM estadio III. Estos índices son: ratio neutrófilos/linfocitos (NLR)

y su parámetro derivado (dNLR), ratio plaquetas/linfocitos (PLR), índice inmune de inflamación sistémica (SII), índice pronóstico nutricional (PNI), escala pronóstica de Glasgow (GPS) y la escala modificada (mGPS), índice pronóstico pulmonar inmune (LIPI) y índice de inflamación del cáncer de pulmón avanzado (ALI).

**Objetivos secundarios:** Estudiar la correlación entre los parámetros clínicos del paciente y las variables analíticas e inflamatorias. También examinar los parámetros, clínicos, nutricionales, inflamatorios e inmunológicos como factores predictivos de respuesta y de toxicidad. Por último, determinar en el subgrupo de pacientes con CPNM estadio III que recibieron tratamiento con QRT, si los marcadores inflamatorios e inflamatorio-nutricionales, tras finalizar la terapia tienen impacto en la evolución de la enfermedad.

**Metodología:** Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de la población diagnosticada de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado (estadio III). Se seleccionaron los pacientes que se diagnosticaron de CPNM estadio III entre 2010 y 2015 en el Hospital Universitario Dr Peset, que cumplieron criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los pacientes fueron excluidos en caso de presentar enfermedades autoinmunes o infecciosas, así como si estaban recibiendo tratamiento inmunomodulador. Se incluyeron variables demográficas, clínicas, analíticas, parámetros relacionados con el tumor, así como variables relacionadas con el tratamiento, la

respuesta y toxicidad al mismo, y relativas a la supervivencia de los pacientes.

Respecto a la metodología estadística, en primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Para analizar las relaciones entre las variables continuas se aplicó un Análisis de Componentes Principales (PCA). En cuanto al análisis de respuesta, patrón de recaída y toxicidad, se utilizaron dos modelos diferentes según las características de la variable a predecir. En caso de que la variable, pudiera considerarse ordinal, se trató dicha variable como variable numérica y se aplicó un modelo de regresión multivariante basado de nuevo en variables latentes: regresión en mínimos cuadrados parciales (PLS); y para las variables respuesta de tipo binario, se aplicó un modelo de regresión logística clásico. Finalmente, se analizó la supervivencia, tanto de forma univariante (mediante el estimador Kaplan-Meier) como multivariante (mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox).

**Resultados:** En cuanto a la correlación de variables, los pacientes con mayor ECOG así como los pacientes con tumores de mayor estadio (IIIB), presentaron niveles más altos de PCR y clasificaciones más altas en la escala mGPS, de forma estadísticamente significativa. Además, la pérdida de peso se relacionó con niveles más altos de NLR y SII, y más bajos de PNI y ALI ( $p$  valores  $< 0.05$ ). Estas relaciones se confirman también mediante el PCA.

Por otro lado, la clasificación en función de la escala mGPS demostró un impacto en la respuesta de los pacientes con CPNM (coeficiente

de regresión = 0.06, p valor <0.05). Del mismo modo, dNLR influyó en el patrón de recaída, de manera que los pacientes con dNLR mayor tuvieron mayor riesgo de recaída a distancia (tanto en el conjunto de pacientes con CPNM estadio III, como en aquellos que recibieron QRT; coeficiente de regresión = 0.11 (IC 95% = 0.07 – 0.13) y 0.09 (IC 95% = 0.04 – 0.10), respectivamente).

De las principales toxicidades en los pacientes a los que se administró QRT (toxicidad hematológica, toxicidad neumológica y neurotoxicidad), se han hallado como factores predictores de riesgo de desarrollo de neumonitis, los valores elevados de PLR y NLR (odds ratio (OR) 1.05 y 7.20, respectivamente, p valor <0.05), así como la edad avanzada (OR = 1.18, p valor = 0.01). No se han encontrado otros predictores inflamatorio-nutricionales para la toxicidad hematológica o neurotoxicidad.

Por último, se realizó el análisis univariante para SLP y SG, en el que las variables ECOG, prácticamente todos los índices inflamatorio-nutricionales (salvo PLR, SII, mGPS, ALI y LIPI para la SG), así como el tratamiento recibido, mostraron impacto en la supervivencia. A partir de los datos del análisis univariante, se realizó el diseño del estudio multivariable de supervivencia. Además de las variables clínicas ECOG y pérdida de peso previa, se incluyeron factores relacionados con el tumor (histología y estadio), tratamiento recibido, así como parámetros analíticos (PCR, leucocitos, neutrófilos y linfocitos), y los índices y escalas derivados de los mismos. De este análisis se dedujo que el factor más relevante en cuanto a la SLP es el tratamiento recibido, de modo que, los pacientes sometidos a cirugía tuvieron una



mejor evolución en cuanto a la SLP (*hazard ratio* (HR) 0.05, IC95% 0.01-0.18), y los pacientes que recibieron QRT, menor riesgo de recaída frente al grupo de tratamiento paliativo (HR 0.18, IC 95% 0.07-0.48). Además, los pacientes con CPNM escamoso presentaron menos riesgo de recaída en nuestra muestra (HR 0.3, IC 95% 0.16 – 0.57), frente a los casos con CPNM no escamoso. En cuanto a las variables inflamatorio-nutricionales que resultaron tener un impacto estadísticamente significativo (como PLR o SII), tuvieron un valor de la HR muy cercano al valor nulo (1), por lo que su implicación clínica resultó menos evidente. Lo mismo ocurre para el valor de PCR (HR 1.01), de los neutrófilos (HR 0.99) o de los linfocitos (HR 0.99). Otras variables inflamatorio-nutricionales cuyo valor de HR no resultó estadísticamente significativo podrían tener impacto clínico, ya que su valor fue claramente >1 (HR para dNLR = 1.51, IC95% 0.9 – 2.54; para GPS = 2.08, IC 95% 0.97 – 4.48), pero esto debe ser confirmado en otros estudios.

En cuanto a la SG, se observó que, además del tratamiento recibido (cuyo impacto en SG fue análogo al que se obtuvo en SLP), la variable que cobra mayor importancia fue GPS. De modo que, los pacientes con GPS elevado (1 o 2), presentaron un riesgo de muerte 2.88 veces mayor que los pacientes con GPS bajo (=0) de forma estadísticamente significativa (HR 2.88, IC 95% 1.32 – 6.28). Así mismo, existió una tendencia en los pacientes con mayor dNLR, a presentar un mayor riesgo de muerte, aunque estadísticamente no significativa (HR 1.38, IC 95% 0.99 – 1.92, p valor = 0.05). También de forma similar a lo observado en el caso de la SLP, mayores niveles de PCR o SII, implicaron un mayor riesgo de muerte, pero con un valor de HR muy

cercano a 1, lo que indicó que su impacto clínico fue mucho menor que el de GPS. También PLR presentó una HR <1 con p valor <0.05 (lo que indicaría que pudo tratarse de un factor protector), pero de nuevo con un mínimo impacto clínico.

Este mismo análisis se realizó en el subgrupo de pacientes que recibieron QRT (n = 86 pacientes), pero en este caso se incluyeron también los índices inflamatorios basados en parámetros celulares (NLR, dNLR, PLR y SII) 4-6 semanas post-tratamiento. En el análisis univariable los hallazgos fueron superponibles a los descritos en la población global, no obstante destaca el papel pronóstico de los índices obtenidos post-tratamiento. En el análisis multivariable de SLP y SG del subgrupo de pacientes que recibieron QRT, los principales factores pronósticos fueron dNLR post-tratamiento (HR = 26.2 (IC95% 2.86 – 239.82) y 93.06 (IC 95% 7.66 – 1130.61), respectivamente, p valor < 0.001) y ALI al diagnóstico (categorizada en 2 grupos) (HR 0.26, IC 95% 0.096 – 0.68, p valor = 0.006).

**Conclusiones:** Los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales NLR y dNLR, PLR, SII, PNI, GPS y mGPS, LIPI, ALI, considerados de forma individual, tienen un impacto en SLP siendo peor en los pacientes con NLR, dNLR, PLR, SII, GPS, mGPS y LIPI elevados y/o PNI y ALI bajos. En cuanto a la SG, se ha demostrado impacto de NLR, dNLR, PNI y GPS. Globalmente, las variables GPS y PCR al diagnóstico podrían emplearse como factores pronósticos en pacientes con CPNM localmente avanzado. Además, dNLR determinado tras el tratamiento con QRT ha demostrado también su

impacto pronóstico. Por otro lado, mGPS podría constituirse como un factor predictivo de respuesta. Del mismo modo, dNLR debería considerarse como factor predictivo del patrón de recaída. Y por último, NLR, PLR, junto con la edad avanzada constituyen factores predictivos del desarrollo de neumonitis tras QRT.

## Abreviaturas

A continuación, se detallan todas las abreviaturas empleadas ordenadas alfabéticamente:

ActRIIB – Receptor de activina tipo IIB

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AKT – Proteína kinasa B

ALI – Índice de inflamación del cáncer de pulmón avanzado

ALP – Vía de autofagia lisosomal

ATGL – Lipasa adipocítica de triglicéridos

ATP – Adenosín trifosfato

COX2 – Ciclooxygenasa 2

CPCNP – Cáncer de Pulmón de Célula No Pequeña

CPCP – Cáncer de Pulmón de Célula Pequeña

CPNM – Cáncer de Pulmón No Microcítico

CTCAE – *Cancer Therapy Terminology Criteria for Adverse Events*

CTV – *clinical target volume*

DLCO – Capacidad de difusión del monóxido de carbono.

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

dNLR – Derivado de la ratio neutrófilos / linfocitos.

EBUS – Ecografía endobronquial

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

EE – Enfermedad estable

EOR – Especies reactivas de oxígeno

EPOC – Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV1 – Volumen espiratorio forzado en el 1º segundo

FIVC – Capacidad vital inspiratoria forzada

FOXO – Factor de transcripción de la familia *box forkhead O*

FVC – Capacidad vital forzada

GPS – Escala pronóstica de Glasgow

GSK-3b – Glucógeno sintasa kinasa 3 beta

GTV – *gross tumor volume*

Gy – Grays

HR – *Hazard Ratio*

HSL – Lipasa sensible a hormonas

IC 95% - Intervalo de confianza del 95%

IET – Índice de exposición tabáquica

IGF-1 – Factor de crecimiento insulina-*like*

IGRT – radioterapia guiada por la imagen

IL – Interleuquina

IMC – Índice de masa corporal

IV – Intravenoso

LIPI – Índice pronóstico pulmonar inmune

LPS – Lipoprotein-lipasa

mGPS – Escala pronóstica de Glasgow modificada

mTOR – Diana de rapamicina en células de mamífero

NF-κB – Factor nuclear κB

NLR – Ratio neutrófilos / linfocitos

OMS – Organización Mundial de la Salud

PCA – Análisis de componentes principales

PCR – Proteína C reactiva

PD-1 – *Programmed Dead Cell – 1*

PE – Progresión de enfermedad

PET – Tomografía por Emisión de Positrones

PFR – Pruebas funcionales respiratorias

PGC-1alfa – Coactivador de proliferación del peroxisoma 1alfa

PI3K – Fosfatidilinositol 3-kinasa

PLR – Ratio plaquetas / linfocitos

PLS – *Partial Least Squares Regression*

PNI – Índice pronóstico nutricional

PS – *Performance Status*

PTV – *planning target volume*

QRT – Quimiorradioterapia

QT - Quimioterapia

RC – Respuesta completa

RECIST – Criterios de Evaluación de la Respuesta de Tumores Sólidos

RM – Resonancia Magnética

RNS – Especies reactivas nitrógeno

RO – Respuesta objetiva

RP – Respuesta parcial

RT – Radioterapia

SG – Supervivencia global

SLP – Supervivencia libre de progresión

Smad – proteínas homólogas madre contra decapentaplégico  
(*mothers against decapentaplegic*)

STAT3 – Activador de la transcripción y señal de transducción 3

TAC – Tomografía Axial Computerizada

TAMs – Macrófagos asociados al tumor

TGF- $\beta$  – Factor de crecimiento tumoral beta

TILs – Linfocitos infiltrantes del tumor

TNF- $\alpha$  – Factor de necrosis tumoral alfa

TNM – *Tumor, Node, Metastasis*

UCPs – Proteínas de “desacoplamiento” (*uncoupling proteins*)

UPS – Sistema proteasoma ubiquitina



# Introducción

---

# 1. Introducción

## 1.1. Cáncer: generalidades

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es un término genérico que describe un gran número de enfermedades caracterizadas por el crecimiento de células anormales más allá de sus límites habituales y que puede invadir estructuras adyacentes del cuerpo humano y/o extenderse a otros órganos [1].

Los mecanismos que facilitan esta evolución desde una célula con características fenotípicas normales a una célula maligna, fueron descritas en el año 2000 y reevaluadas en 2011 por Hanahan y Weinberg [2] (figura 1).

Inicialmente se propusieron 6 rasgos distintivos diferentes: activación de señales de proliferación persistente, evasión de factores supresores, resistencia a la muerte, inducción de la angiogénesis, replicación mantenida y capacidad de invasión y metástasis.

Recientemente, se ha descubierto que estos rasgos no solo existen en las células en sí, sino que las características del microambiente circundante tienen un papel fundamental en el desarrollo de carcinogénesis, por lo que se añadieron como nuevos determinantes: la evasión del sistema inmune y la reprogramación del metabolismo celular, así como dos características que favorecen el desarrollo tumoral y que son la inestabilidad genómica y la inflamación.



*Figura 1. Determinantes del cáncer. Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell [Internet]. 2011;144(5):646–74.*

El conocimiento de estos rasgos distintivos del cáncer ha permitido hallar una serie de biomarcadores pronósticos y predictivos, descubrir factores de riesgo asociados a las neoplasias y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

## **1.2. El cáncer de pulmón**

### **1.2.1. Epidemiología y factores de riesgo**

Se considera que uno de los principales problemas de salud a nivel mundial es la patología tumoral. En concreto, en España representa la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares con un 26,7% de los fallecimientos en 2017 [3];

además provoca una alta tasa de morbilidad, siendo esperable el ascenso en los próximos años.

Entre los tumores más frecuentes, el cáncer de pulmón es el responsable del mayor número de muertes por neoplasias en España, con un 20,55% del total (alrededor de 20000 fallecimientos). La incidencia estimada para 2020 fue de aproximadamente 29500 nuevos casos[4] y la prevalencia en 2018, de 28.833 individuos. Además, la incidencia del cáncer de pulmón aumenta con la edad, situándose la edad media de diagnóstico alrededor de los 70 años [5].

El principal factor de riesgo es el consumo de tabaco, siendo el responsable de entre un 60 y 85% del total de diagnósticos [6]. De este modo, el patrón de incidencia del cáncer de pulmón refleja el hábito tabáquico de las décadas previas, existiendo, por ejemplo, en nuestro país actualmente una tendencia al alza en el diagnóstico del cáncer de pulmón en las mujeres, dado el aumento del hábito tabáquico en los últimos años en esta población. Aunque con menor relevancia, la inhalación pasiva del humo del tabaco también se ha relacionado con un aumento del riesgo de sufrir cáncer de pulmón de entre el 1,14 y 5,2 respecto a la población no expuesta [7].

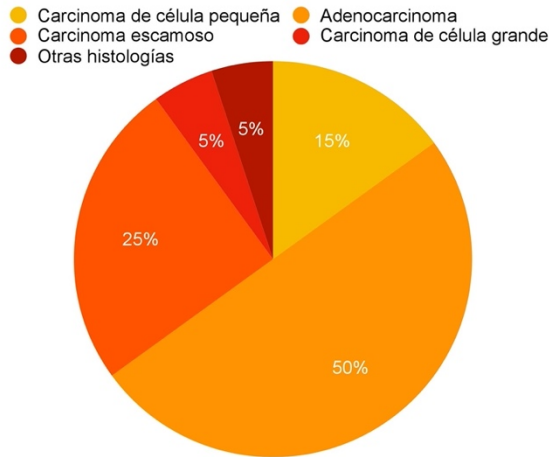
Otros agentes relacionados con el cáncer de pulmón son la contaminación ambiental, la exposición laboral a carcinógenos y la radiación. Así mismo, algunos procesos inflamatorios crónicos como la fibrosis pulmonar o la infección por VIH también se han postulado como factores de riesgo para esta enfermedad (aunque existe

controversia en el caso de la infección por VIH por la alta incidencia de fumadores en esta población) [8].

Además de los factores ambientales, se ha estudiado también la susceptibilidad genética para el desarrollo del cáncer de pulmón. Aunque se ha observado agregación familiar, el papel de los factores genéticos de esta enfermedad es por el momento poco conocido; y ,en general, se atribuye a la combinación de distintas mutaciones de protooncogenes, genes supresores de tumores y genes relacionados con la reparación del ADN [9].

### **1.2.2. Subtipos histológicos**

Tradicionalmente la clasificación histológica en el cáncer de pulmón se había dividido en dos grandes grupos: carcinoma de célula pequeña (CPCP) o microcítico con un porcentaje aproximado del 15-20% y carcinoma de célula no pequeña (CPCNP) o no microcítico 80-85%, debido a las diferencias en cuanto a su evolución y estrategias terapéuticas empleadas [10]. Dentro del grupo de célula no pequeña encontramos 3 subtipos principales: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o escamoso y carcinoma de célula grande (figura 2).



*Figura 2. Representación aproximada de los porcentajes de los subtipos más frecuentes de cáncer de pulmón.*

En 2015, la OMS publicó una nueva clasificación de las neoplasias pulmonares [11], haciendo hincapié en las características clínicas, radiológicas, histopatológicas y moleculares del tumor para el diagnóstico diferencial entre tumores epiteliales, mesenquimales, linfohistiocíticos, tumores de origen ectópico y metástasis.

Dentro del grupo de neoplasias epiteliales, que comprende la mayoría de tumores primarios pulmonares, encontramos el adenocarcinoma, el carcinoma escamoso, el carcinoma de células grandes, el carcinoma sarcomatoide y los tumores neuroendocrinos, donde se incluyen el tumor de células pequeñas, el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el tumor carcinoide.

### **1.2.3. Estadio del cáncer de pulmón no microcítico**

Para completar el diagnóstico del cáncer de pulmón no microcítico, además del estudio histológico, es imprescindible conocer su extensión anatómica ya que esto ha demostrado tener implicación pronóstica además de determinar el plan terapéutico.

Las actualizaciones de estadificación se han hecho en base al pronóstico de la enfermedad: a partir de mediados del siglo XX se desarrolló una clasificación por imagen que tenía en cuenta el tamaño del tumor primario (T), la afectación ganglionar o nodal (N) y las lesiones metastásicas a distancia (M).

Esta organización se ha ido depurando con el paso de los años según los datos epidemiológicos obtenidos mediante bases de datos intentando ser lo más precisa posible en cuanto al pronóstico se refiere. La 7ª edición de la clasificación TNM ("*Tumor, Node, Metastasis*") fue publicada en 2012 [12] y actualizada recientemente en 2016 con la 8ª edición [13]. No obstante, la 7ª clasificación ha estado vigente hasta 2018 (tablas 1A y 1B).

Tabla 1A. Descriptores T (tamaño), N (afectación ganglionar) y M (afectación metastásica). Adaptación de la 7ª clasificación del “Tumor, Node, Metastasis classification system by the American Joint Committee on Cancer (AJCC)”.

<b>Descriptor T</b>	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario, o bien se han encontrado células tumorales en esputo o lavado broncoalveolar, pero no se visualiza la lesión primaria mediante técnicas de imagen y/o broncoscopia.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor de $\leq 3$ cm de diámetro máximo sin invasión bronquial.
T1a	Tumor $\leq 2$ cm.
T1b	Tumor $> 2$ cm pero $\leq 3$ cm.
T2	Tamaño $> 3$ cm y $\leq 7$ cm o con alguna de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasión del bronquio principal a <math>&gt; 2</math> cm de la carina.</li> <li>• Invasión de la pleura visceral.</li> <li>• Atelectasia o neumonitis obstructiva segmentaria/hiliar.</li> </ul>
T2a	Tumor $>3$ cm pero $\leq 5$ cm.
T2b	Tumor $> 7$ cm pero $\leq 7$ cm.



T3	<p>Tumor &gt; 7 cm o con invasión de alguna de las siguientes estructuras: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, bronquio principal a <math>\leq 2</math> cm de la carina (sin invasión de la misma).</p> <p>O bien asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva de la totalidad del pulmón.</p>
T4	<p>Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina.</p> <p>O presencia de nódulos en otro lóbulo ipsilateral.</p>
<b>Descriptor N</b>	
Nx	No se pueden evaluar las adenopatías regionales.
N0	Sin afectación de adenopatías regionales.
N1	Metástasis en ganglios ipsilaterales peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares (incluyendo la afectación por contigüidad).
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales mediastínicos y/o subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares.

<b>Descriptor M</b>	
Mx	No puede determinarse la presencia de metástasis.
M0	No existen metástasis.
M1	Presencia de metástasis a distancia.
M1a	Presencia de nódulos pulmonares contralaterales, implantes pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Presencia de metástasis a distancia.

*Tabla 1B. Grupos pronósticos definidos mediante la 7ª clasificación del “Tumor, Node, Metastasis classification system by the American Joint Committee on Cancer (AJCC)”.*

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>M1 (cualquier N)</b>
<b>T1a</b>	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
<b>T1b</b>	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
<b>T2a</b>	IB	IIA	IIIA	IIIB	IV
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IV

A partir del año 2017, se estableció una nueva versión de la clasificación del TNM en cáncer de pulmón (8ª edición), en la cual se incluyeron algunas modificaciones, de entre las cuales destaca en el

caso de la enfermedad localmente avanzada la creación del estadio IIIC (cT3-4 N3 M0) [14]. Estos pacientes se clasificaban previamente como IIIB. En nuestro estudio, empleamos la 7ª edición porque todos los pacientes incluidos fueron diagnosticados antes de 2017 y por tanto ésta fue la que determinó el tratamiento de los pacientes de nuestra muestra.

#### ***1.2.4. Particularidades del cáncer de pulmón no microcítico estadio III***

El estadio III del cáncer de pulmón se caracteriza por un grupo heterogéneo de pacientes que incluye desde tumores de gran volumen o con afectación de estructuras vecinas (T4) sin afectación ganglionar, hasta tumores de pequeño tamaño con extensa afectación adenopática (N3).

Para determinar el estadio de estos tumores se requiere el uso de tomografía por emisión de positrones (PET) asociada a una imagen anatómica detallada obtenida mediante tomografía axial computarizada de alta resolución (TAC) y la realización de resonancia magnética cerebral (RM) para descartar la presencia de afectación metastásica a ese nivel [6,15]. Además, si existe sospecha de afectación ganglionar mediante el estudio de PET-TC o por criterios clínicos (tumor central o  $\geq 3$  cm, cN1 o adenopatía  $\geq 1$  cm en TC a pesar de no presentar aumento de metabolismo en PET); ésta debe confirmarse, preferiblemente mediante métodos endoscópicos: punción-aspiración con aguja fina transbronquial guiada mediante

ecografía endobronquial (EBUS). Si persisten dudas, debe corroborarse el estadio con técnicas quirúrgicas (mediastinoscopia o mediastinotomía) [16,17].

Por esto podríamos considerar que el cáncer de pulmón no microcítico estadio III o localmente avanzado, se trata de un amplio espectro de enfermedades, con un manejo complejo. De hecho, el tratamiento puede variar desde la resección completa asociada a tratamiento neo-adyuvante, a la quimiorradioterapia radical (QRT) o al tratamiento sistémico de forma exclusiva, dependiendo del tamaño y afectación ganglionar que presente la enfermedad [13], así como de las características y preferencias de los pacientes. Es importante destacar, que la evaluación diagnóstica y la planificación terapéutica va a requerir la intervención de neumólogos, radiólogos, especialistas en medicina nuclear, patólogos, cirujanos torácicos, oncólogos médicos y oncólogos radioterapeutas, en el ámbito de comités multidisciplinares [18].

La evaluación exhaustiva en el contexto del CPNM localmente avanzado es necesaria ya que el objetivo del tratamiento en muchos casos es la curación, lo que conlleva tratamiento multimodal con un riesgo de toxicidad no desdeñable. Por este motivo, la comorbilidad de los pacientes debe ser considerada, y en especial, la patología cardíaca y respiratoria, la capacidad funcional pulmonar mediante espirometría y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)[19], así como el estado funcional, *Performance Status*, (PS) según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)[20], que ha demostrado ser un factor pronóstico en el CPNM estadio III.

Esto, todavía tiene mayor relevancia en el grupo de pacientes mayores de 70 años, habitualmente infrarrepresentados en los ensayos clínicos y con una mayor variabilidad en cuanto a situación funcional y comorbilidades. En este aspecto, las últimas recomendaciones señalan la importancia de la valoración geriátrica integral como elemento a considerar en la toma de decisiones [21,22].

Como se ha detallado previamente, dentro del CPCNP localmente avanzado existen en la 7ª clasificación TNM, que será la utilizada en el presente trabajo, dos subtipos, que difieren no sólo en cuanto a su pronóstico, sino también en cuanto a sus opciones terapéuticas: el estadio IIIA y IIIB [12] No obstante, se debe tener en cuenta que muchos de los estudios en esta enfermedad, se realizaron antes del uso extendido de PET-TC y EBUS como métodos de estadificación; además de los cambios en la clasificación TNM (actualmente en la 8ª edición) y los avances en las técnicas quirúrgicas y de radioterapia. Todo esto comporta una mayor dificultad a la hora de extrapolar los resultados de los ensayos clínicos disponibles a la práctica clínica.

En el caso del estadio IIIA, se incluyen tumores de mayor tamaño con escasa o nula afectación ganglionar (T4 N0-1; T3 N1-2) o tumores de pequeño tamaño (T1-2) con afectación ganglionar N2. La posibilidad del tratamiento quirúrgico viene determinada por la ausencia de afectación de estructuras mediastínicas y la ausencia de afectación N2 voluminosa, invasiva o multi-estación [23]. Existe también controversia en cuanto a la definición de N2 resecable o potencialmente resecable, y se propone que incluya tumores primarios candidatos a resección completa con márgenes quirúrgicos libres

(preferiblemente sin requerir neumonectomía), enfermedad ganglionar N2 confirmada histológicamente y que sea claramente identificable con técnicas de imagen, sin afectación de estructuras mediastínicas y de tamaño  $\leq 3$  cm. En algunas publicaciones, la opción quirúrgica se reserva para aquellos tumores con afectación N2 uni-estación [6,24]. Fundamentalmente, esto va a depender de la experiencia del centro en cirugía torácica y de las decisiones tomadas en comité multidisciplinar.

Debido al alto riesgo de recaída, y tasas de supervivencia a los 5 años de alrededor del 10-15% se ha explorado el beneficio de asociar tratamiento sistémico tanto en situación neo- como adyuvante. Diversos estudios fase III han demostrado el aumento de supervivencia global en los pacientes que reciben tratamiento con doblete de quimioterapia basada en platinos (preferiblemente cisplatino), frente a cirugía exclusiva [25]. No obstante, muchos de los estudios incluían pacientes con tumores de estadio IB-III y no se ha evaluado específicamente en este estadio. Existe mayor evidencia de la administración de quimioterapia en situación adyuvante [26,27]. Aunque el beneficio en supervivencia global es similar con ambos abordajes (con un aumento en torno al 4-5%), no se ha definido cuál es el momento idóneo para la administración de tratamiento sistémico, si bien, se sugiere que un mayor porcentaje de pacientes lo cumplimentan si se administra de forma preoperatoria [28]. La administración de quimiorradioterapia de inducción se considera una opción, pero no es el estándar de tratamiento [29] salvo en los tumores del *sulcus* o tumores de Pancoast.

Por otro lado, los tumores clasificados como estadio IIIB, así como los IIIA considerados no resecables, se tratan mediante quimiorradioterapia radical, si las características del paciente lo permiten. En este caso, el tratamiento de elección se administra de forma concurrente y consiste en 2-4 ciclos de doblete de platino (también como opción preferencial, se emplea cisplatino) junto con radioterapia administrada a diario, a dosis de 1.8-2 Gy/día en menos de 7 semanas, hasta conseguir una dosis total de 60-66Gy [3,30]. En pacientes frágiles (por su ECOG-PS o comorbilidades) se puede optar por la administración secuencial del tratamiento.

Los esquemas utilizados en la práctica incluyen la combinación del cisplatino o carboplatino que se asocian a etopósido, vinorelbina (u otro alcaloide de la vinca) [6,30]. Aunque no hay estudios comparativos directos con paclitaxel, es un esquema frecuentemente empleado junto con carboplatino, de forma semanal, en pacientes vulnerables [31].

Finalmente, también en el estadio IIIB se ha investigado el papel del tratamiento de consolidación tras quimiorradioterapia. Los estudios con quimioterapia, así como con terapia dirigida, han mostrado datos controvertidos y no se ha conseguido un aumento de la supervivencia global. Sin embargo, en 2017 se publicaron los datos de durvalumab (un agente inmunoterápico anti-PD-1), que administrado durante 1 año tras quimiorradioterapia radical, ha conseguido una tasa de supervivencia global a los 2 años de 66.3% (intervalo de confianza (IC) 95% = 61.7-70.4%) frente a 55.6% con placebo (IC 95% = 48.9-61.8%), con una *hazard ratio* (HR) de 0.68 (IC 95% = 0.47-0.99; p =

0.0025) [32]. Este supone el primer fármaco con claro beneficio como tratamiento de consolidación, y que ha conseguido mejorar los resultados en una entidad con un mal pronóstico a largo plazo, a pesar de los esfuerzos terapéuticos.

### **1.3. Fisiopatología de los procesos inflamatorios y carcinogénesis**

#### **1.3.1. Concepto**

En términos generales, la inflamación consiste en la respuesta del organismo ante un daño tisular o celular y que implica al sistema inmunitario, los vasos sanguíneos y múltiples mediadores moleculares. Por lo tanto, es un mecanismo universal e imprescindible para la supervivencia del individuo. El proceso inflamatorio agudo se compone de distintas fases [33], que incluyen: el daño, la activación del sistema inmunológico, el inicio de la reparación tisular y el cese de la actividad inflamatoria; esto, con el objetivo de la eliminación completa del factor agresor y la resolución del daño, y que por tanto, en principio, se trata de un proceso auto-resolutivo.

No obstante, este mecanismo puede perpetuarse, bien por la persistencia del agente agresor o por la incapacidad del sistema inmunológico para frenar esa activación, lo que conduce a un estado de inflamación crónica.



Gracias al sistema inmunitario, el organismo es capaz de reconocer los elementos propios de los extraños. Cuando se produce una agresión, o un estímulo antigénico, inicialmente se desencadena la respuesta inmunitaria innata o inespecífica, que no requiere sensibilización previa [34]. Está formada por barreras físicas (piel, mucosas, endotelio...), enzimas, proteínas séricas (proteína C reactiva (PCR) y proteínas del complemento) y células (principalmente neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos *Natural Killer* (NK)). Las células del sistema inmune inespecífico son capaces de detectar patrones moleculares comunes en muchos tipos de microorganismos patógenos (denominados PAMPs: *pathogen-associated molecular patterns*) y ausentes en el huésped, principalmente mediante las proteínas receptoras *Toll-like* (TLR) [35].

En el momento de la agresión, se producen cambios en los vasos sanguíneos circundantes que permiten la difusión de proteínas, incluyendo elementos del complemento y otras citoquinas que generan rápidamente la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos son las primeras células en migrar a dicha zona, atraídos por estas proteínas, y también propiciado por la expresión de proteínas de adhesión por parte de las células endoteliales. La función principal de los neutrófilos es la fagocitosis de microorganismos (“preparados” previamente mediante la opsonización a través de la fijación de fragmentos del complemento (molécula del sistema inmune innato) e inmunoglobulina G (proteína producida por los linfocitos B, y por tanto, del sistema inmune adaptativo)) [36]. También secretan múltiples citoquinas (como interferón gamma (IFN-gamma) que activa los macrófagos e induce la inmunidad adaptativa celular.

El otro gran efector del sistema inmune innato es el compartimento monocito-macrófago. Los monocitos se producen en la médula ósea y circulan por el torrente sanguíneo hasta penetrar en los tejidos donde maduran y desarrollan distintas características en función del órgano donde residen. De forma similar a los neutrófilos, son capaces de responder rápidamente ante la presencia de una agresión, pero su función no se limita a la fagocitosis, sino que son los encargados de presentar los antígenos digeridos de patógenos (tumORAles, microbianos...) a los linfocitos y secretan múltiples citoquinas que pueden tener actividad proinflamatoria o antiinflamatoria (en función de la diferenciación de estas células) [37]. Por ello, la respuesta inmune innata es imprescindible para el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa, y aunque existe una diferenciación teórica, su actividad en muchos casos frente a una agresión es complementaria. Otras células que participan en la respuesta inmune innata son los linfocitos NK, los eosinófilos, basófilos, plaquetas, células epiteliales y células dendríticas.

En condiciones normales, este proceso debe detenerse cuando el elemento agresor se ha eliminado, y para ello existen múltiples mecanismos que regulan y limitan la respuesta inflamatoria, para conseguir la homeostasis inmunológica [38]. Esto ocurre, por ejemplo, mediante la producción simultánea de citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias por parte de los macrófagos (como interleucina-10 (IL-10) o prostaglandina E2 (PGE2)) y también por las células endoteliales y neutrófilos. Muchas células inflamatorias (principalmente los neutrófilos) sufren un proceso apoptótico y existe también un mecanismo de fagocitosis realizado principalmente por macrófagos, y denominado

eferocitosis [39], que es crucial para la resolución del proceso inflamatorio y que además, induce la polarización de los macrófagos de fenotipo pro-inflamatorio a anti-inflamatorio.

La respuesta inmune adaptativa se modula a lo largo de la vida del sujeto en función de la exposición antigénica. Los principales representantes de este tipo de respuesta son los linfocitos T y los linfocitos B. Los linfocitos T se encargan de la inmunidad adaptativa mediada por células y además, regulan la actividad de los linfocitos B. Tienen un papel fundamental en la eliminación de células infectadas por microorganismos intracelulares así como células con fenotipo aberrante (células tumorales) [40]. Para ello requieren el reconocimiento de antígenos específicos por parte de las células presentadoras de antígenos (principalmente células dendríticas, monocitos y macrófagos) mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) [41,42].

A grandes rasgos, los linfocitos T pueden clasificarse en citotóxicos (que expresan en su mayoría CD8 en su membrana y reconocen el CMH de clase I) y *helper*, que expresan característicamente CD4 en su membrana y a su vez pueden subdividirse en distintas poblaciones efectoras (principalmente Th1, Th2 y Th17) en función del patrón de citoquinas que secretan, y en células T reguladoras, cuya misión es controlar la inmunidad celular [43].

Se relacionan también con células del sistema inmune innato, promoviendo su actividad fagocítica. Además, secretan citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) o IL-6 que inducen la respuesta inflamatoria local y sistémica, respectivamente.

Asimismo, responden ante citoquinas anti-inflamatorias como PGE2, el factor de transformación de crecimiento beta (TGF-beta) e IL-10, lo que previene que el proceso inflamatorio se perpetúe de forma incontrolada [44].

Los linfocitos B se encargan de la producción de anticuerpos, que son moléculas que pueden presentarse tanto como proteínas de membrana como proteínas solubles, y son mediadoras de la actividad inmune específica humoral [45]. Se generan cuando las células B reconocen un antígeno y responden generando su activación, proliferación y diferenciación, si se producen las señales coactivadoras requeridas.

Como características distintivas, la respuesta inmune adquirida, se produce exclusivamente frente al antígeno que indujo su iniciación; requiere un mayor tiempo para su desarrollo, pero posee memoria, por lo que se generará más rápidamente si hay una nueva exposición al mismo antígeno. Pero como se ha destacado previamente, depende de la inmunidad inespecífica para su iniciación; y en realidad, ambos tipos de respuesta actuarán de forma complementaria en el proceso inflamatorio y en el cese del mismo.

### ***1.3.2. La inflamación como determinante del cáncer***

Existe una extensa evidencia de la relación entre la inflamación y el desarrollo y progresión tumoral. Hace aproximadamente 150 años, Virchow ya postuló que la inflamación era un factor predisponente para la tumorigénesis [46]. Esta hipótesis se basó en la observación de

que el tejido tumoral, normalmente agrupaba zonas de inflamación crónica y células inflamatorias, que también estaban presentes en los tumores resecaados.

Más tarde, en 1970 Burnet propuso el concepto de vigilancia inmunológica: el sistema inmune de forma espontánea identifica y elimina las células cancerosas, protegiendo al organismo en contra del desarrollo tumoral [47]. Desde entonces, existe toda una línea de trabajo científico con numerosas publicaciones donde se ha estudiado y se ha intentado relacionar y refutar estos conceptos de forma global.

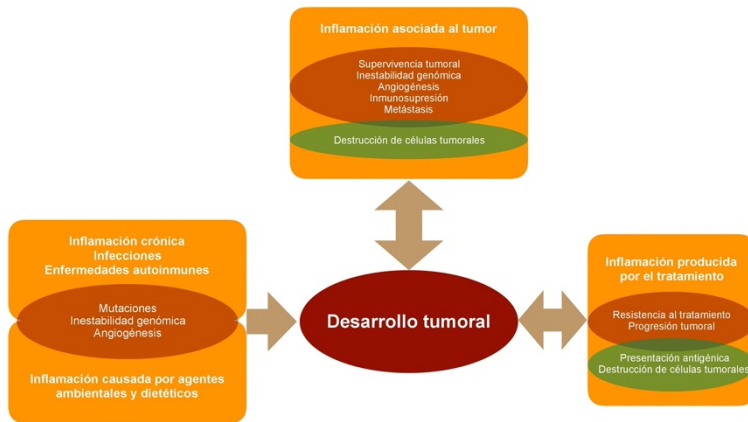
De hecho, algunos procesos inflamatorios crónicos, como la enfermedad inflamatoria intestinal, se relacionan con un aumento de incidencia de cáncer (colorrectal, en este caso), mientras que otros, como la psoriasis, no conllevan un aumento del riesgo de neoplasias cutáneas. Por ello es importante continuar investigando en la biología y la historia natural de la enfermedad, así como en la interacción con la inflamación sistémica y cambios inmunológicos que aparecen en el microambiente tumoral [48].

Por otro lado, el sistema inmunitario en el contexto de una neoplasia, inicialmente produce una inmunovigilancia [49], es decir, que ante la presencia de antígenos y otras proteínas tumorales el sistema inmune reacciona de forma intensa e intenta destruir estas células aberrantes lo que puede conducir a su completa *eliminación*. Cuando esto no se produce, ya sea por inmunidad no competente o porque el tumor adquiere la capacidad de escapar al sistema inmune, algunas células malignas sobreviven en un ambiente proinflamatorio. Esto, al menos momentáneamente, conduce a una fase de *equilibrio*

en la que el tumor puede no ser clínicamente evidente. Esta estimulación constante del sistema inmune conduce a su agotamiento y a que se produzca un crecimiento mayor de las células aberrantes; en este momento el tumor *escapa* al control del sistema inmune y puede hacerse detectable por primera vez [49,50].

Por tanto, el sistema inmune tiene un papel crucial en el desarrollo del cáncer, pero con un doble papel que además es opuesto, ya que participa en la vigilancia y rechazo tumoral, pero también puede inducir un estado proinflamatorio y favorecer así el crecimiento tumoral [51].

Además de esto, no solamente la inflamación puede ser el origen del cáncer, sino que también, el desarrollo tumoral, origina un microambiente inflamatorio. Es decir, existen dos vías por las cuales la inflamación, se relaciona con el desarrollo tumoral: una vía denominada intrínseca, que se refiere a la presencia de mutaciones en oncogenes que determinan el desarrollo del tumor, y a su vez activan vías de señalización relacionadas con la inflamación; y la vía extrínseca, que hace referencia a la presencia de procesos inflamatorios descontrolados o infecciones crónicas que promueven el desarrollo de células aberrantes [52].



*Figura 3. Relación entre inflamación y el desarrollo y progresión del cáncer (Adaptado de S.I. Grivennikov, et al. Immunity, Inflammation, and Cancer, Cell. 140 (2010) 883–899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025).*

Ambas vías convergen con la expresión de factores de transcripción implicados en vías proinflamatorias y la secreción de citoquinas. De entre ellos destaca el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) que coordina tanto la inmunidad innata como la inflamación, ya que activa la producción de moléculas de adhesión, citoquinas proinflamatorias (como IL-1 el factor de necrosis tumoral –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6), enzimas implicadas en la síntesis de prostaglandinas (como la ciclooxigenasa2, COX2), factores proangiogénicos y enzimas relacionadas con la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno [53]. Así mismo, activa genes que controlan la supervivencia celular, su crecimiento, capacidad de invasión y motilidad. Del mismo modo, NF- $\kappa$ B puede suponer una ventaja en la supervivencia de las células no tumorales circundantes y se hipotetiza que esto dependerá del tipo de respuesta

inflamatoria que exista en el microambiente tumoral. El factor activador de transcripción y señal de transducción 3 (STAT3) también es un punto de convergencia de muchas vías de señalización y participa en la oncogénesis e inhibición de la apoptosis en las células tumorales, así como en la evasión del sistema inmune [52].

El aumento de la producción de citoquinas recluta mayor número de células inflamatorias, que a su vez son importantes productoras radicales libres derivados de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS). Éstos a su vez, en un ambiente con escasa capacidad para neutralizarlos, generan estrés oxidativo y nitrosativo, y actúan como agentes lesivos para estructuras celulares como el ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que puede conllevar un aumento de las mutaciones. Además, las ROS y RNS actúan como quimiocinas que atraen también células del sistema inmune amplificando así la respuesta inflamatoria local [54]. También estas citoquinas que circulan en el torrente sanguíneo (en especial, IL-6), a nivel hepático inducen la producción de PCR, así como la reducción de la síntesis de proteínas como la albúmina. La PCR es un reactante de fase aguda y el marcador de inflamación sistémica más reconocido; además, existe evidencia creciente de su participación en el proceso inflamatorio: actúa activando el complemento, aglutinando partículas e induce la secreción de mayor número de citoquinas proinflamatorias y quimiotácticas y así, activan y atraen más células del sistema inmune perpetuando así su actividad [55].

De esto se deduce que, el microambiente tumoral, posee un importante componente inflamatorio, con una gran diversidad de



células de entre las cuales destacan: neutrófilos, células dendríticas, macrófagos y linfocitos. Los macrófagos asociados al tumor (TAMs) juegan un papel crucial debido a su papel dual: pueden fagocitar células tumorales (tras activación mediante IL-2, interferón o IL-12) y también producir factores proangiogénicos, citoquinas, agentes antiinflamatorios y proteasas que favorecen el crecimiento de la neoplasia [56]. Este fenotipo (denominado M2) es el que predomina en los macrófagos reclutados al microambiente tumoral.

En cuanto al infiltrado linfocitario, es también muy variado, y aunque en general los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) se han asociado en muchos tipos tumorales como un factor de buen pronóstico [57–59], existen subtipos de linfocitos cuya actividad es inmunosupresora y promueven el crecimiento y la progresión neoplásica (en especial, linfocitos T CD4+ reguladores). De nuevo se ha observado que esta actividad pro o anti-tumoral, no depende exclusivamente del subtipo celular, sino también del medio en el que se desarrolle el linfocito T y las citoquinas acompañantes. Esto puede observarse también en el caso de los neutrófilos, que pueden desempeñar un papel u otro en función de su diferenciación y la presencia de la citoquina factor de crecimiento tumoral- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [60].

Este microambiente tumoral proinflamatorio promueve la migración, invasión y formación de metástasis de las células neoplásicas. Esto requiere que las células tumorales pasen al torrente sanguíneo y sobrevivan en él; lo cual puede ocurrir gracias a la unión de estas células a TAMs o plaquetas, para escapar, también en la circulación, a la inmunovigilancia [53]. A su vez, la inflamación sistémica, mediada

por neutrófilos y citoquinas, incrementa la adhesión de las células circulantes a los tejidos como el hígado.

Por tanto, los procesos inflamatorios tanto locales como sistémicos, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer. No obstante, son también uno de los elementos que puede conducir a su control, y en un mismo tumor y también en un mismo individuo, coexisten mecanismos de inmunovigilancia así como proinflamatorios que promueven la progresión tumoral. Por esto tiene especial relevancia conocer el estatus inflamatorio e inmunitario de los pacientes con cáncer.

### ***1.3.3. Impacto de la inflamación en el desarrollo del cáncer de pulmón***

Como se ha comentado anteriormente, existe una estrecha relación entre la inflamación y la carcinogénesis, y en el caso concreto del cáncer de pulmón, se materializa mediante la acción de los productos derivados del consumo del tabaco, como son nitrosaminas e hidrocarburos, entre otros [54]; que inducen una respuesta inflamatoria potente en la vía aérea y los alveolos y promueven la generación de mutaciones en dicho tejido. El tabaco también induce la expresión de NF- $\kappa$ B, cuyo papel en los procesos inflamatorios y el desarrollo tumoral se ha detallado previamente.

El resultado de esta inflamación genera la destrucción y remodelación alveolar de forma repetitiva, lo que conduce en los individuos

susceptibles a la patología pulmonar obstructiva crónica y al cáncer de pulmón, que están íntimamente relacionados.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una obstrucción de la vía aérea con escasa respuesta broncodilatadora y que puede asociarse a la destrucción del parénquima pulmonar (denominado enfisema). Se ha demostrado que tanto la obstrucción moderada-severa [61] (definida mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV1 o VEMS), como el enfisema son factores de riesgo independientes para el desarrollo del cáncer de pulmón [62].

Además de esto, otros factores como la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, infecciones crónicas por *Chlamydia pneumoniae*, o la exposición crónica a agentes como el asbesto han mostrado también un aumento del componente inflamatorio en el tejido pulmonar y un aumento del riesgo de cáncer a ese nivel [63].

En cuanto a este infiltrado inflamatorio, se ha demostrado que en muestras de tejido de CPNM, comparado con muestras de tejido pulmonar de individuos sanos, existe una mayor proporción de linfocitos T (CD3+) tanto CD8+ como CD4+, linfocitos B, neutrófilos, macrófagos y mastocitos [64]. De forma llamativa, se mostró una correlación positiva entre la presencia de estos tres componentes celulares con el estadio tumoral. Del mismo modo, se ha observado una mayor expresión de NK- $\kappa$ B en el tejido de pacientes fumadores con cáncer de pulmón, comparado con individuos no fumadores [65].

Aunque está clara la participación de estos elementos en el desarrollo del cáncer de pulmón, su papel pronóstico es más controvertido y requiere un análisis más profundo. Tal como se ha descrito previamente, estas células que infiltran el tejido tumoral en el CPNM pueden tener un papel dual (anti-tumoral y pro-tumoral) y se postula que además del fenotipo de las células inmunes, influye también su localización, siendo más favorable cuando se presentan en islotes junto con células tumorales, y menos, cuando sólo se observan en el estroma tumoral o de forma aislada en el seno del tumor [63,66]. Este conocimiento ha conducido al creciente desarrollo de terapias en CPNM cuyo mecanismo de acción consiste en modular el sistema inmunológico para que predomine la actividad anti-tumoral y así conducir al control de la enfermedad neoplásica.

No obstante, estos procesos inflamatorios, desde el origen del CPNM, no se dan solamente a nivel locorregional, sino también a nivel sistémico, y de la naturaleza de esta respuesta dependerá también la historia natural del tumor, incluyendo su desarrollo, capacidad de invasión y metástasis.

## **1.4. El estado nutricional**

### ***1.4.1. Conceptos de caquexia y precaquexia***

El término caquexia hace referencia a un síndrome metabólico complejo y multifactorial que consiste en un proceso de pérdida de

peso involuntaria asociada a la pérdida de masa muscular esquelética, y que puede ir acompañado o no de la pérdida de masa grasa [67,68]; además, esta pérdida ponderal no mejora con soporte nutricional convencional. Esto se debe a su asociación con la inflamación y a la presencia de alteraciones en el metabolismo. Aunque se observa en distintas enfermedades crónicas (infecciones como VIH, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca crónica...), su relación con el cáncer ha sido objeto de un estudio profundo y constante durante los últimos años.

A pesar del consenso que existe en cuanto a estas características fundamentales, la definición de unos criterios para el diagnóstico de caquexia sigue siendo tema de debate, e incluso se propone que esta definición se adapte al tipo de enfermedad crónica que la subyace [67]. En 2008, *Evans et al.* [69], publicaron una definición de consenso que implica la pérdida de peso de al menos el 5% en el último año o un índice de masa corporal (IMC)  $< 20 \text{ kg/m}^2$ , en el contexto de una enfermedad crónica, asociado a 3 de los siguientes 5 criterios:

- Disminución de la fuerza muscular.
- Astenia.
- Anorexia.
- Índice de masa libre de grasa o masa magra reducido.
- Alteraciones bioquímicas: aumento de biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva, PCR  $>5 \text{ mg/l}$  o IL-6  $>4$

pg/ml), anemia (hemoglobina < 12 g/dl) o hipoalbuminemia (< 3.2 g/dl).

Más recientemente, fue presentado otro documento de consenso, así como una propuesta de clasificación de caquexia en el paciente con cáncer [70], cuya definición hace hincapié en la presencia de sarcopenia en el paciente oncológico: son diagnósticos de caquexia cancerosa una pérdida de peso >5% en los últimos 6 meses, o de al menos el 2% con un IMC <20 kg/m<sup>2</sup>, o bien, >2% asociada a sarcopenia. Este término consiste en la pérdida de masa muscular, disminución de la fuerza y la funcionalidad [71,72], y ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico y asociarse a mayor riesgo de toxicidad de los tratamientos antineoplásicos [73]. Esta definición y su impacto en supervivencia fue validada en un estudio prospectivo posteriormente [74].

La complejidad en cuanto a la determinación de unos claros puntos de corte para el diagnóstico de caquexia, es también debida a que se trata de una entidad de carácter progresivo: la severidad de la caquexia en los pacientes con enfermedad tumoral varía desde la inflamación no sintomática y mínima pérdida de peso y masa muscular en estadios tempranos de la enfermedad hasta la pérdida severa de masa muscular y empeoramiento del estado funcional (PS) en pacientes que además no responden a los tratamientos.

Para caracterizar este amplio rango de síntomas relacionados con la caquexia, se han descrito tres estadios de gran relevancia clínica: precaquexia, caquexia y caquexia refractaria (figura 4).

La definición de precaquexia es todavía más controvertida y en general, se reconoce como un proceso metabólico alterado de forma incipiente (determinado por ejemplo, por peor tolerancia a la glucosa), frecuentemente asociado a disminución del apetito (anorexia), y pérdida de peso que no supere el 5% del peso basal. Los pacientes con precaquexia no siempre son reconocidos por los instrumentos de detección nutricional habituales, y sin embargo es la etapa en la cual se puede intervenir para evitar la pérdida progresiva de peso corporal y la masa no grasa y no degenerar en un estado más avanzado de esta patología, ya que las opciones de tratamiento para la caquexia son limitadas [75].

Aunque la presente definición de caquexia implica siempre una pérdida ponderal, es necesario destacar, que este síndrome puede darse también en pacientes con IMC elevado [76], y de hecho, la caquexia y sarcopenia en el paciente obeso con cáncer es un factor de mal pronóstico y aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y de toxicidad de los tratamientos [77].

Por último, la definición de caquexia refractaria es clínica, ya que viene determinada por un catabolismo activo, con ausencia de respuesta al tratamiento con soporte nutricional, una enfermedad tumoral rápidamente progresiva sin posibilidad de respuesta a tratamiento activo y se caracteriza por un pronóstico vital de menos de 3 meses y deterioro severo de la situación funcional (PS 3-4) [70].

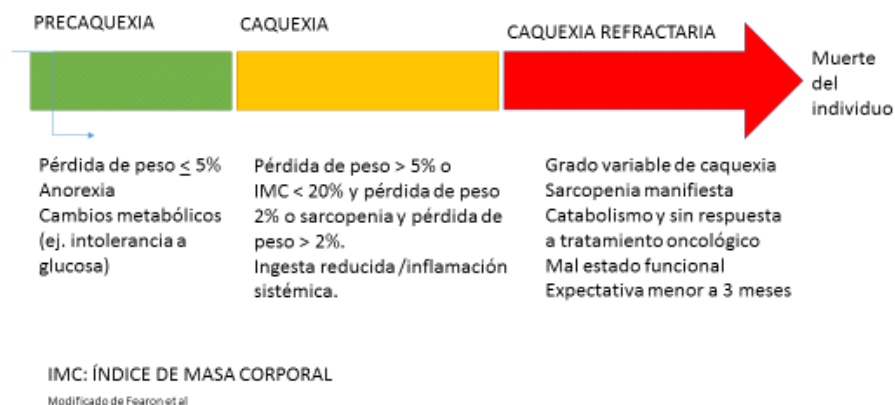


Figura 4. Espectro evolutivo del desarrollo de caquexia (Adaptado de K. Fearon, et al., Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus, *Lancet Oncol.* 12 (2011) 489–495. doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7).

#### 1.4.2. Fisiopatología de la caquexia en pacientes con cáncer

La fisiopatología de la caquexia en el contexto de una neoplasia se explica mediante un balance proteico-energético negativo, mediado por una combinación de eventos como son la ingesta reducida y el aumento del metabolismo. Esto conlleva que deba evaluarse en estos pacientes la anorexia, la masa muscular y su fuerza, biomarcadores relacionados con el catabolismo y su implicación psicosocial y funcional.

En primer lugar, existen múltiples causas que producen anorexia en el paciente con cáncer, que incluyen: la disminución del estímulo central para la ingesta; náuseas, vómitos y otras alteraciones digestivas, derivadas tanto de la propia enfermedad como de toxicidades de los



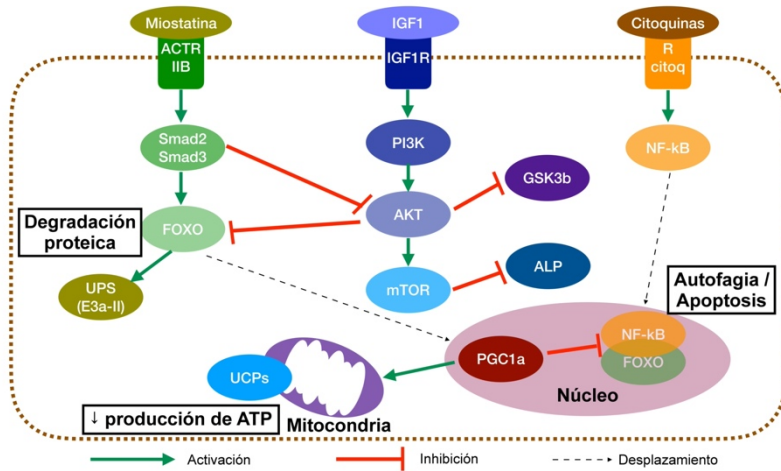
tratamientos recibidos; cambios en la percepción de olores y sabores; y factores emocionales y psicológicos como la depresión. Esto conlleva una disminución de la ingesta que representa uno de los pilares para el desarrollo de caquexia cancerosa [78].

En segundo lugar, el tumor supone una situación de estrés metabólico que altera la homeostasis del equilibrio energético con aumento del gasto energético basal y del catabolismo [79] que es de gran relevancia en el tejido muscular. La cascada de señalización predominante implicada en la síntesis de proteínas musculares es la vía PI3K/AKT. La proteína quinasa AKT es un mediador central que, activada vía el factor de crecimiento insulina-*like* 1 (IGF-1), induce fosforilación de mediadores de cascada tales como la GSK-3 $\beta$  (glucógeno sintasa quinasa 3  $\beta$ ), así como mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) y promueve así la síntesis de proteínas [80].

Además, AKT bloquea la señalización catabólica vía fosforilación inhibitoria de FOXO1 y 3a (*forkhead box protein O*), que son potentes inductores de señales proteolíticas (sistema proteasoma ubiquitina; UPS y vía de autofagia lisosomal; ALP). La investigación de esas vías ha revelado que UPS y ALP son sistemas proteolíticos importantes involucrados en la depleción de proteínas musculares durante condiciones catabólicas. En caquexia experimental, la enzima E3-ubiquitina ligasa se ha considerado limitante en este proceso dirigido a proteínas, y la activación de NF- $\kappa$ B y de citoquinas proinflamatorias se ha relacionado con la activación de esta vía que conduce a la degradación proteica [81].

Por otro lado, la miostatina es un factor de crecimiento que limita el desarrollo del tejido muscular. La señalización intracelular en el músculo se produce después de la unión de miostatina al receptor ActRIIB (receptor de activina tipo IIB) y reclutamiento de ALK con posterior fosforilación intracelular de las proteínas Smad 2 y 3 (factores de transcripción que participan en la señalización de TGF- $\beta$ ). La miostatina inhibe la diferenciación de mioblastos a miotubos a través de una disminución de los valores de miogenina y myoD, dos de los principales factores de transcripción miogénico [82]. La expresión de MyoD y miogenina, que son esenciales en la miogénesis, se altera en la atrofia muscular inducida por el cáncer a nivel experimental.

Además, se ha descrito el aumento de producción del coactivador de proliferación del peroxisoma 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) que induce la fosforilación oxidativa fútil (es decir, no asociada a la producción de adenosín trifosfato, ATP) en las mitocondrias de las células musculares mediante la activación de las proteínas denominadas de “desacoplamiento” (*uncoupling proteins*, UCPs) y que promueve también el desequilibrio energético [83].



ActRIIB; receptor activina tipo II B; ALP, vía de autofagia lisosomal; E3all, proteína ligasa-ubiquitina E3a-II; FOXO, factor de transcripción de la familia *box Forkhead*; GSK3b, glucógeno sintetasa quinasa 3b; IGF1R, receptor del factor de crecimiento insulina-like 1; mTOR, diana de rapamicina en mamíferos; NF-kB, factorkB de transcripción nuclear; PGC1α, coactivador de proliferación del peroxisoma 1α; Smad2 y 3, proteínas homólogas madre contra decapentaplégico; UCPs, proteínas de “desacoplamiento”; UPS, sistema proteasoma ubiquitina;

*Figura 5. Representación esquemática de moléculas de señalización implicadas en el desarrollo de sarcopenia y caquexia en cáncer.*

En resumen, en el tejido muscular del individuo caquético (o al menos, eso extrapolamos de modelos animales), existe una reducción de la capacidad para regenerar las células miogénicas, un aumento de la proteólisis, así como un inadecuado balance energético.

Aunque la pérdida de masa magra tiene una mayor implicación clínica en el paciente oncológico con caquexia, el impacto de la pérdida de masa grasa es también importante. En primer lugar, existe un aumento en la actividad lipolítica debido a la activación de la lipasa sensible a hormonas (HSL) y a la lipasa de triglicéridos adipocítica (ATGL). De hecho, se ha demostrado en experimentos animales, que la lipólisis del tejido adiposo se produce antes que la proteólisis en la masa magra, y que sin la iniciación de estas vías, tampoco existe la degradación muscular [84]. En segundo lugar, existe también una disminución de la actividad de la lipoprotein-lipasa (LPS) y disminución de la lipogénesis *de novo*.

En el tejido adiposo, existe mayor evidencia (aunque sobre todo, en modelos celulares y animales) del mismo mecanismo de fosforilación oxidativa fútil y activación de UCPs, que en lugar de producir energía, genera exclusivamente calor (proceso conocido como termogénesis). Este incremento del gasto energético en el tejido adiposo está inducido, entre otros, por la presencia de citoquinas inflamatorias como IL-6, estímulo  $\beta$ -adrenérgico a través del sistema nervioso simpático y secreción de hormonas (como el péptido relacionado con parathormona, PTHrP) y puede llegar a producir un aumento del número de mitocondrias y de UCPs, resultando en la transformación del tejido adiposo en grasa similar a la parda [85].

Así vemos como, en el tejido graso, existe también un desequilibrio entre la síntesis y degradación de las grasas (con predominio del catabolismo) y un aumento del gasto energético.

Además, otros órganos participan en el proceso de caquexia, de entre los que destacan el sistema nervioso central, principalmente mediante la regulación del apetito por el hipotálamo; el hígado, a través de la producción de proteínas de fase aguda (como la PCR) y la disminución de producción de albúmina; el corazón, con un mecanismo similar al de las proteínas del sistema músculo-esquelético y el sistema digestivo, cuya flora microbiana puede alterarse y participar con la secreción de productos proinflamatorios así como la producción de ghrelina (proteína que aumenta el apetito) [81].

Este complejo escenario, en el que participan múltiples órganos, es frecuentemente observado en pacientes con cáncer, y se asocia con una progresiva disfuncionalidad del organismo, una intolerancia al tratamiento antineoplásico y una disminución de la supervivencia. Influyen también en su desarrollo el estadio avanzado de la enfermedad, la edad avanzada, la comorbilidad, factores genéticos y tratamientos concomitantes con efecto catabólico.

### ***1.4.3. Relación entre caquexia cancerosa e inflamación***

Como se ha ido describiendo, la inflamación sistémica es una de las fuerzas principales que contribuye a las alteraciones metabólicas en el cáncer y también en la caquexia, ya que en este complejo proceso, se han implicado citoquinas proinflamatorias. También es destacable que en muchos pacientes con cáncer, existe un aumento de la producción de PCR, inducida también por las citoquinas circulantes,

que se ha asociado de forma consistente con la pérdida de peso [86], y se ha descrito también como factor de mal pronóstico en cáncer.

Esto apoya la idea de que la caquexia tumoral está asociada a la inflamación sistémica producida por un aumento de citoquinas proinflamatorias generadas directamente por el tumor, o por el sistema inmune inducido por la neoplasia. En concreto, TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\alpha$  que activan el factor de transcripción NF- $\kappa$ B que a su vez promueve la anorexia y la degradación del tejido muscular inhibiendo la vía de AKT-mTOR descrita previamente. Además, se han asociado polimorfismos de nucleótido único en TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 con el desarrollo de caquexia [87,88].

Destaca también el papel de la IL-6, de la que se han demostrado funciones claramente diferenciadas en función del órgano de producción, así como del tiempo de presencia en sangre. IL-6 se ha descrito como una mioquina producida en el músculo durante el ejercicio, cuyos niveles descienden rápidamente tras el mismo, y que posee en este contexto, actividad antiinflamatoria. Tanto la IL-6 como TNF- $\alpha$  cuando son producidos por macrófagos en el seno del tejido adiposo (adipoquina), conducen a la resistencia insulínica y la consiguiente disminución del anabolismo proteico. En cambio, niveles crónicos de IL-6 en procesos inflamatorios sistémicos como puede ocurrir en el cáncer, alteran las funciones del sistema mioquina/adipoquina y produce resistencia insulínica, aumento de lipólisis y de termogénesis en el tejido adiposo además de proteólisis en el tejido muscular y promueve la generación reactantes de fase aguda a nivel hepático [81,89]. Esto además inhibe la producción de

albúmina, así como algunas vías de eliminación de fármacos, con el consiguiente riesgo de aumento de toxicidades.

#### **1.4.4. Marcadores nutricionales en cáncer de pulmón**

El cáncer de pulmón asocia este estado nutricional definido como caquexia de forma frecuente. No obstante, en la literatura la pérdida de peso y la caquexia se han utilizado de forma desordenada y no ajustada a la definición del consenso, por lo que es difícil estimar la magnitud del problema. Según los datos de algunos estudios, su incidencia al diagnóstico del CPNM avanzado está entre el 40-60% [90,91], pero no existen datos claros en cuanto a la incidencia de precaquexia.

De cualquier modo, la pérdida de peso en pacientes con cáncer de pulmón es un factor de mal pronóstico y aumenta el riesgo de toxicidad en el tratamiento con quimioterapia [90,92,93]; así mismo, ha sido claramente asociada con inflamación sistémica, pérdida de masa muscular, incremento de respuesta de fase aguda, disminución de los niveles de la hormona factor de crecimiento insulina-*like* 1 e hipermetabolismo [94,95]. Además, un elemento característico que ocurre en pacientes con cáncer de pulmón (y algunos tumores gastrointestinales), pero no es un elemento tan constante en otros tumores, es un aumento del gasto energético en reposo [96–98], inducido por la termogénesis inducida por la actividad de UCPs y que conlleva un gasto energético ineficiente y una mayor predisposición a la caquexia y precaquexia.

Como se ha detallado previamente, esto tiene una importante relación con la secreción de citoquinas proinflamatorias, y por tanto, un componente indispensable en el desarrollo de la caquexia en el cáncer de pulmón es la inflamación, la cual se refleja entre otros por la elevación de la proteína C reactiva y la hipoalbuminemia, que también han sido asociados en CPNM con peor supervivencia [99–101].

El reto diagnóstico todavía es mayor en pacientes con CPNM estadio III debido a que existen menos estudios centrados en esta entidad, así como la gran importancia de su detección precoz porque estos pacientes, en muchos casos, van a recibir tratamiento intensivo multimodal, que requiere de una mejor situación funcional y nutricional. En concreto, en pacientes diagnosticados de CPCNP en estadio III, se ha observado precaquexia en el 23% de los casos, mientras que la frecuencia de caquexia varía en función de si se utiliza una definición más específica para el paciente con cáncer o para una población más general (18 y 28%, respectivamente) [102]. En el contexto de la enfermedad localmente avanzada, el origen de la caquexia es multifactorial, y a los elementos mencionados previamente, se añaden el aumento de requerimiento energético durante la terapia y las toxicidades del tratamiento: principalmente, emesis producida por la quimioterapia y también por la radioterapia y la esofagitis, que durante el tratamiento con QT-RT concurrente puede afectar hasta un 80% de los pacientes, y ocasionar dificultades severas para la ingesta (puede ser de grado 3 o más en un 15-20% de ellos) [103]. Esto conduce en muchos pacientes a una mayor pérdida de peso, con consecuencias negativas para la supervivencia y tolerancia a los tratamientos detallados previamente.



Es por esto, que en el CPNM, y en especial, en los pacientes con estadio III es de vital importancia conocer el estado nutricional e inflamatorio previo a la planificación terapéutica, ya que estos parámetros al diagnóstico, pueden orientar tanto su pronóstico, como la posible tolerancia a los tratamientos, pudiendo guiar así las decisiones clínicas.

## **1.5. Índices inflamatorio-nutricionales**

### ***1.5.1. Desarrollo de los índices inflamatorio-nutricionales***

Dada la importancia que la inflamación y la nutrición tienen sobre la carcinogénesis cabría esperar que el nivel de neutrófilos, linfocitos, citoquinas, PCR y albúmina, entre otros, tuviese un impacto en la evolución de la enfermedad neoplásica. Por otra parte, las terapias recibidas pueden alterar los niveles basales de estos elementos, por ejemplo, el tratamiento con radioterapia, induce linfopenia [104], y los niveles nadir de los linfocitos se han relacionado en algunos estudios con la evolución de la enfermedad. No obstante, el estudio del papel de estos elementos de forma individual, ha conducido a resultados controvertidos [105–107]. Por eso, se han desarrollado una serie de ítems, basados en su mayoría, en parámetros analíticos, que reflejan el estado nutricional e inflamatorio que presentan los individuos afectados de cáncer, y que se han relacionado con la evolución de distintos tumores [108,109].

En la era de la medicina personalizada, estos índices, obtenidos a partir de parámetros extraídos de forma analítica, así como de variables clínicas, se postulan como factores pronósticos y predictivos que nos permitirían estratificar a los pacientes, y que son además fácilmente aplicables y reproducibles, con un bajo coste.

En la última década, han ido apareciendo de forma progresiva en la bibliografía artículos donde se ha corroborado la relevancia clínica y su impacto en la supervivencia de forma independiente, sobretodo orientado a la enfermedad avanzada o metastásica, ya que es en esta situación, donde las alteraciones nutricionales-inflamatorias están más presentes.

Por tanto a continuación, vamos a revisar esta serie de índices, sobre todo aquellos en los que existe mayor relevancia en cáncer en la bibliografía.

### ***1.5.2. Definición de índices inflamatorio-nutricionales***

La **ratio neutrófilos/linfocitos (NLR)** se obtiene con el recuento total de neutrófilos y linfocitos en el hemograma del paciente y tiene en cuenta conjuntamente el impacto de la neutrofilia y linfopenia que teóricamente ocurren en el desarrollo del cáncer debido al estado de inflamación sistémica. Su papel ha sido ampliamente estudiado y ha demostrado su valor pronóstico independiente en distintos tipos tumorales [110,111].

No obstante, en los ensayos clínicos, habitualmente no se recoge en las bases de datos el recuento linfocitario, y sólo se dispone del valor de leucocitos y neutrófilos. De ahí surge la necesidad de obtener un índice con similar impacto por lo que se ha evaluado el denominado **derivado de NLR (dNLR)**, obtenido con estos dos parámetros celulares (neutrófilos / (leucocitos-neutrófilos). Aunque en su fórmula, se incluye la fracción linfocito-monocito, la población predominante siguen siendo los linfocitos, pero se debe tener en consideración, que los pacientes con cáncer presentan con mayor frecuencia linfopenia y monocitosis. Por tanto, aunque su valor pronóstico también ha sido validado [112], y permite un uso amplio en el contexto de los ensayos clínicos, debe tenerse en cuenta este factor.

La **ratio plaquetas/linfocitos (PLR)** es otro de los parámetros inflamatorios analíticos que se han relacionado con una peor supervivencia en cáncer [113–116]; pese a todo, no es un factor de riesgo independiente tan estudiado y establecido como NLR y se ha investigado fundamentalmente en población asiática.

Posteriormente, se diseñó un índice que conjuga estos tres elementos celulares (neutrófilos, plaquetas y linfocitos), denominado **índice inmune de inflamación sistémica (SII)** y que por tanto, muestra también la relación entre células que se elevan con la inflamación, y los linfocitos, que pueden tener un papel anti-tumoral. Niveles elevados de SII se han correlacionado con menor supervivencia en algunos tumores sólidos [117,118].

Hasta el momento, los índices descritos, se centran en parámetros celulares que ponen de manifiesto el estado inflamatorio del individuo,

no obstante se ha enfatizado también el papel del estado nutricional en el pronóstico de los pacientes con cáncer, por lo que otros parámetros incluyen tanto variables relacionadas con el estado de inflamación, como el nutricional. El **índice pronóstico nutricional** (PNI), se calcula de acuerdo a la fórmula  $10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{Recuento de linfocitos periféricos}/\mu\text{l}$  y también ha demostrado valor pronóstico para supervivencia diferentes tipos de tumores, sobretodo en enfermedad metastásica y se ha visto que junto a NLR ambos son factores de riesgo independientes para la supervivencia [109,119,120].

La importancia del valor de albúmina sérica radica en que es la proteína más abundante en la sangre, es sintetizada en el hígado y su concentración está íntimamente relacionada con el estado nutricional del paciente. Se ha expuesto previamente que su producción disminuye en los individuos con una situación de inflamación sistémica mantenida, ya que el hígado prioriza el anabolismo de proteínas de respuesta inflamatoria [121]. Por su parte la PCR es producida por los hepatocitos tras la estimulación de las citoquinas circulantes en sangre proinflamatorias, sobretodo la interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Teniendo en cuenta estos dos elementos, la **escala pronóstica de Glasgow** (GPS) es también un índice inflamatorio-nutricional, que combina PCR y albúmina y clasifica a los pacientes (0-1-2), dependiendo del valor de ambos. Se ha definido que, en caso de presentar una elevación de la PCR (>10mg/l) e hipoalbuminemia (<3,5g/dl) se puntuará con 2; los pacientes que solo presenten uno de los dos parámetros alterados tendrán una puntuación de 1 y en caso de normalidad de ambos, la puntuación

será de 0 [122]. Existe también una **modificación de la GPS (mGPS)** cuya diferencia es que sólo considera la elevación de PCR para clasificar a los pacientes en el grupo 0 o 1 (es decir, un paciente que sólo presente hipoalbuminemia, con PCR normal, sería considerado del grupo 0). Esto es, porque en el estudio clínico de su diseño, en la mayoría de pacientes con puntuación de 1, se debía por presentar PCR elevada, con albúmina normal. Esta escala ha demostrado, como el resto, su impacto en supervivencia en multitud de tumores [123].

### ***1.5.2. Impacto de los índices inflamatorio-nutricionales en el cáncer de pulmón no microcítico***

El índice inflamatorio más ampliamente estudiado en cáncer de pulmón ha sido NLR, del cual se ha demostrado en múltiples contextos su impacto en la evolución de la enfermedad: existen datos de su papel pronóstico fundamentalmente en enfermedad metastásica tanto con tratamiento con quimioterapia, tratamiento dirigido, como con inmunoterapia [124–127]. Así mismo, se ha observado su influencia en la toxicidad de los tratamientos [128], su asociación con la presencia de enfermedad a nivel de sistema nervioso central [129] y su papel como factor predictivo de respuesta [130]. También en enfermedad localizada, operable se ha mostrado como un factor de riesgo independiente para supervivencia [131,132]. En CPNM localmente avanzado, se ha evidenciado un impacto pronóstico similar, si bien la mayoría de estudios se han desarrollado en población asiática [133–135] y queda por dilucidar su posible implicación como predictor de respuesta y de toxicidad.

Cabe destacar, que NLR se ha estudiado ocasionalmente como variable continua, pero generalmente, se ha determinado un punto de corte para clasificar a los pacientes de forma que permita distinguir dos grupos pronósticos. Definir este punto de corte ha sido controvertido, y en diferentes meta-análisis se postula 4, como límite en la mayoría de tumores sólidos [110], mientras que en otros, se aboga porque el umbral sea 5 para la clasificación de los pacientes [136]. Si bien, esta última publicación, se centra en pacientes con CPNM, la mayoría de estudios que incluye hacen referencia a enfermedad avanzada; además, vemos que en los estudios con pacientes en estadios más precoces el punto de corte definido en su muestra tiende a ser más bajo [132,137]. Esto apoya el hecho que la enfermedad más avanzada va acompañada de un nivel de inflamación sistémica mayor, por lo que incluso, cabría considerar distintos puntos de corte para diferentes estadios de la enfermedad.

Más recientemente, se investigó el papel de una escala específica para el cáncer de pulmón, en pacientes que habían recibido tratamiento con inmunoterapia, denominado **Índice Pronóstico Pulmonar Inmune (LIPI)** que tiene en cuenta tanto el valor de dNLR (con punto de corte en 3), como de LDH (tomando como punto de corte el límite superior de normalidad para el laboratorio) [138]. Según éste, los pacientes obtienen 1 punto por cada ítem que supere el punto de corte descrito, y posteriormente estratifica a los pacientes según hayan obtenido 0 puntos (dNLR y LDH bajos), 1 punto (alguno de los dos parámetros por encima del nivel del punto de corte) o 2 puntos (dNLR  $\geq 3$  y LDH  $\geq$  límite superior). Por el momento, esta escala ha mostrado impacto pronóstico en pacientes con CPNM avanzado

tratados con inmunoterapia, pero no con quimioterapia. Así mismo, no se ha evaluado en otros estadios tumorales [139].

A su vez, la elevación de PLR se ha correlacionado con una supervivencia más corta en pacientes con CPNM [140], si bien, se ha estudiado con frecuencia conjuntamente con NLR y en muchos casos, NLR parece tener un valor pronóstico más potente en enfermedad localizada y metastásica [141,142], pero se desconoce si esto ocurre del mismo modo en CPNM localmente avanzado. Por otro lado, la elevación de PLR se ha relacionado en enfermedad localizada, con tumores de mayor volumen, con mayor afectación ganglionar [143] e invasión vascular, que suelen asociar también mayor componente inflamatorio. Del mismo modo que con NLR, se ha intentado clasificar a los pacientes en dos grupos pronósticos empleando PLR, no obstante, el punto de corte de PLR no está claramente definido, y para cáncer de pulmón se han descrito valores entre 106-300 [116]. Aunque se propone que se emplee 160 como punto límite en un meta-análisis en pacientes con CPNM, esto todavía debe ser confirmado para considerarse el valor estándar [144]. También el SII (*recuento de neutrófilos x plaquetas / recuento de linfocitos*) tiene un impacto pronóstico en CPNM [145,146], y de forma interesante, se ha relacionado en un estudio en enfermedad localmente avanzada en tratamiento con QRT, una relación estadísticamente significativa con la respuesta al tratamiento [147], por lo que podría tratarse de un biomarcador potente para predecir la respuesta al tratamiento multimodal, aunque esto debe ser confirmado en más estudios que incluyan también población no asiática.

Al contrario de lo que ocurre con el resto de biomarcadores que se han descrito, valores bajos de PNI son los que implican un peor pronóstico [120,148]. En CPNM, además, existen datos que lo relacionan con un menor cumplimiento del tratamiento adyuvante con quimioterapia [149]. Del mismo modo que con el resto de índices, el punto de corte no está estandarizado, pero se sitúa entre 45 y 52 [148].

La combinación de un marcador inflamatorio (PCR) y nutricional (albúmina), define los grupos de GPS y mGPS que también han demostrado valor pronóstico en CPNM, del mismo modo que en otros tumores sólidos [150–152], no obstante queda por determinar el valor de ambos como factores predictivos de respuesta y de toxicidad en especial en pacientes con tumores estadio III.

Por último, el **índice de inflamación del cáncer de pulmón avanzado** (ALI en sus siglas en inglés) es un parámetro que fue desarrollado para evaluar el grado de inflamación sistémica en el momento del diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico. Se definió como  $(\text{IMC} \times \text{Albúmina} / \text{NLR})$ . Los pacientes se dividieron en dos grupos según el grado de inflamación detectado: bajo ( $\text{ALI} \geq 18$ ) y alto grado ( $\text{ALI} < 18$ ). Los pacientes con una puntuación de  $\text{ALI} < 18$  fueron significativamente más propensos a tener más de 2 sitios de enfermedad metastásica, peor estado funcional y menos probabilidades de recibir quimioterapia. Las diferencias de medianas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron estadísticamente significativas, y en el análisis multivariante el ALI demostró valor pronóstico independiente [153]. Posteriormente ha mostrado también su impacto como factor



predictivo en pacientes con CPNM avanzado en tratamiento con inmunoterapia [154].

## **1.6. Justificación del estudio**

Como se ha descrito previamente, existe sólida evidencia de que la inflamación, así como el estado nutricional de los pacientes, juegan un papel destacado en la evolución de las neoplasias sólidas, y en especial, en el CPNM. Además, hemos visto como existe una interrelación entre el estado inflamatorio e inmunológico de los pacientes con CPNM y el desarrollo de la caquexia tumoral, que involucra la pérdida progresiva de peso y masa muscular.

Esto tiene gran relevancia en el contexto de la enfermedad localmente avanzada, ya que, las posibilidades de manejo incluyen un amplio abanico, desde terapias agresivas, hasta tratamiento sintomático exclusivo; además, existe un alto riesgo de recaída a pesar de terapias con intención radical. Sabemos que el tratamiento más empleado en CPNM estadio III es multimodal, incluyendo esquemas con doblete de quimioterapia asociado a radioterapia, y en ocasiones, también al abordaje quirúrgico. Esta aproximación terapéutica tiene un alto riesgo de toxicidad, por lo que es de vital importancia encontrar biomarcadores fácilmente aplicables, económicos y reproducibles en la práctica clínica habitual y que nos permitan clasificar a los pacientes en función de su pronóstico, para identificar a los enfermos con escasas posibilidades de respuesta y que por tanto, puedan no

beneficiarse de tratamientos agresivos, así como predecir el riesgo de toxicidad y también de recaída, para planificar el seguimiento y futuros tratamientos.

Esto todavía cobra más importancia en este momento, en el que se ha incorporado el tratamiento con inmunoterapia como consolidación tras recibir QRT, con lo que el estado inmunológico e inflamatorio de nuestros pacientes tiene un peso mayor.

Así, los parámetros inflamatorios y nutricionales considerados individualmente (IMC, PCR, albúmina, recuentos celulares...) y, sobre todo, los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales, se postulan como herramientas de gran utilidad en este contexto y han demostrado ampliamente su validez en CPNM estadio IV, y, con menor evidencia, en enfermedad localizada y localmente avanzada.

Con el propósito de seguir aportando conocimientos en cuanto a factores pronósticos y predictivos en CPNM estadio III, que es una enfermedad heterogénea en cuanto a su presentación y manejo terapéutico, se realiza este estudio retrospectivo, incluyendo 124 pacientes diagnosticados de esta entidad entre 2010 y 2015 en el Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia).

# **Hipótesis y objetivos**

---

## **2. Hipótesis y objetivos**

### **2.1. Hipótesis**

Los índices basados en parámetros clínicos, analíticos inflamatorios y nutricionales, tienen un impacto en la respuesta a los tratamientos, toxicidades y supervivencia de los pacientes diagnosticados de CPNM estadio III, por tanto, estos marcadores pueden predecir la evolución de los pacientes con CPNM localmente avanzado y emplearse como factores pronósticos y predictivos.

### **2.2. Objetivo principal y objetivos secundarios**

El objetivo principal del presente estudio es validar los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales (NLR y dNLR, PLR, SII, PNI, GPS y mGPS, LIPI y ALI) como factores pronósticos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en los pacientes con CPNM estadio III.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar la correlación de los parámetros analíticos inflamatorios y nutricionales previos al tratamiento con variables clínicas tanto del paciente como del tumor en CPNM localmente avanzado.

2. Analizar de forma individual los marcadores inflamatorios e inmunológicos en sangre periférica (PCR, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina) como factores pronósticos y como factores predictivos de respuesta y toxicidad en CPNM estadio III.
3. Examinar la influencia del estado nutricional a través del IMC, la presencia de caquexia, pérdida de peso y el nivel de albúmina, en la evolución de la enfermedad, respuesta y toxicidad en CPNM estadio III.
4. Evaluar si existe relación entre el valor de los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales con la respuesta al tratamiento.
5. Valorar si las características clínicas y analíticas del paciente al diagnóstico pueden influir en la aparición de toxicidad producida por el tratamiento, así como en su intensidad.
6. Determinar, en el subgrupo de pacientes de CPNM estadio III que reciben tratamiento con quimiorradioterapia concurrente o secuencial, si los marcadores inflamatorios e inflamatorio-nutricionales, tras finalizar la terapia tienen impacto en la evolución de la enfermedad.

# **Material y métodos**

---

## **3. Material y métodos**

### **3.1. Ámbito y diseño del estudio**

#### ***3.1.1. Ámbito espacial y temporal***

El estudio se ha desarrollado en los pacientes diagnosticados de CPNM estadio III en el periodo comprendido entre 2010 y 2015, en el Hospital Universitario Doctor Peset, hospital de tercer nivel, perteneciente al Departamento de Salud Valencia – Doctor Peset, con un área que comprende la zona suroeste de la ciudad de Valencia. En ese periodo de tiempo, el departamento incluyó la mayoría de los municipios principales de la comarca de la Horta Sud con una población de alrededor de 370.000 personas hasta enero de 2015, desde entonces, la exclusión de determinados municipios redujo la población atendida a cerca de 280.000).

#### ***3.1.2. Diseño del estudio***

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de la población diagnosticada de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado (estadio III).

## **3.2. Población de estudio y selección de pacientes**

Se seleccionaron los pacientes que se diagnosticaron de CPNM estadio III entre 2010 y 2015, periodo de la formación especializada en Oncología Médica del autor de la tesis. Se han evaluado todos los pacientes diagnosticados en este estadio en dicho centro y que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión detallados a continuación.

### **3.2.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de cáncer de pulmón estadio III en el Hospital Universitario Doctor Peset entre los años 2010-2015.
- Historia clínica completa y accesible con los parámetros necesarios al diagnóstico para nuestra investigación.

### **3.2.2. Criterios de exclusión**

- Enfermos cuyos datos clínicos y analíticos estuviesen inaccesibles o perdidos.
- Pacientes con enfermedades o complicaciones agudas en el momento de la inclusión que interfiriesen con los parámetros inflamatorios.



- Presentar el diagnóstico de otro tumor primario sincrónico o en los 3 meses previos al diagnóstico de CPNM localmente avanzado.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento con inmunomoduladores que podrían también interferir con los parámetros inflamatorios.

### **3.2.3. Selección de la muestra**

Se consultaron fuentes de estadística clínica, así como otros estudios retrospectivos de características similares para el cálculo del tamaño muestral; no obstante, no se halló ninguna fórmula con aplicabilidad a los estudios retrospectivos. Por lo tanto, se consideraron todos los pacientes diagnosticados y remitidos al servicio de oncología médica de forma consecutiva (tanto de forma ambulatoria como hospitalaria) en nuestro centro durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2015.

No obstante, al plantear la hipótesis, se hizo una estimación inicial del número de pacientes que pudieron ser diagnosticados de CPNM en nuestro departamento en un periodo de 5 años. Teniendo en cuenta el registro de primeras visitas de cáncer de pulmón en nuestra área durante los años previos, si en 12 meses, se realizaban entre 120-130 primeras visitas en Oncología Médica de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, de los cuales, el CPNM representaba el 85% de los casos, la estimación inicial fue 93-102 pacientes valorados con este diagnóstico. El porcentaje de este tipo de tumores en estadio III es del

25-30%, con lo cual, se estimó un diagnóstico en nuestro centro aproximadamente 23-30 pacientes de CPNM localmente avanzado cada año, con un número aproximado de 115-150 casos en 5 años. Ante dicha previsión de tamaño muestral, se decidió abordar el estudio.

Tras evaluar los 143 pacientes diagnosticados de CPNM estadio III entre 2010 y 2015 y, tras validar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una población de estudio de 124 pacientes.

En la figura 6 se detalla cómo fue el proceso de selección:

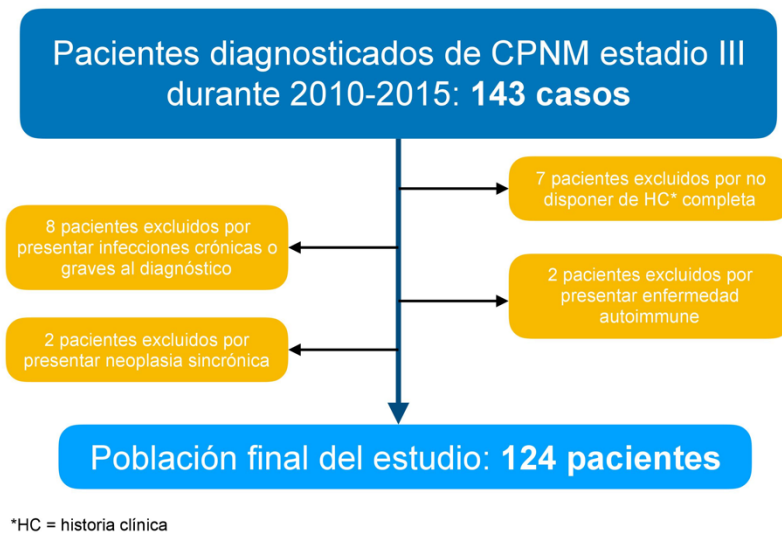


Figura 6. Diagrama de selección de la población final del estudio.

### 3.3. Fuentes de obtención de la información

Para la recogida de datos empleamos los programas Orion Clínic<sup>R</sup> y Oncofarm<sup>R</sup>, que son los sistemas utilizados para el almacenamiento de la historia clínica electrónica y la prescripción de los esquemas de quimioterapia empleados, respectivamente, en el Hospital Doctor Peset de Valencia.

Con la información obtenida en estos dos programas, dispusimos tanto de los antecedentes clínicos, analíticos y epidemiológicos de los pacientes, como de las pruebas de imagen, tratamientos recibidos y las fechas de administración, de progresión y de éxitus (en caso de que existiese).

Para recopilar toda esta información, se creó una hoja de recogida de datos específica para el proyecto de investigación (detalle en el apartado Anexos).

### 3.4. Descripción de las variables

Las variables principales del estudio fueron la **supervivencia libre de progresión (SLP)**, definida como el tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de progresión de la enfermedad tumoral; y la **supervivencia global (SG)**, o tiempo desde la fecha del diagnóstico

hasta el fallecimiento por cualquier causa. El resto de los parámetros, se consideraron secundarios en el análisis.

Seguidamente, se detallan todas las variables agrupadas.

#### **3.4.1. Variables demográficas**

- Número de paciente: asignado para cada individuo del estudio y asociado a su número de historia clínica hospitalaria con el objetivo de facilitar la revisión de los datos. Se anonimizaron los datos de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de Diciembre, de protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [155].
- Edad al diagnóstico: edad en el momento del diagnóstico anatomopatológico. Se trata de una variable numérica calculada con la fecha de nacimiento y fecha de diagnóstico de cada paciente.
- Sexo: variable binaria, clasificando a los pacientes en hombre o mujer.

#### **3.4.2. Hábitos tóxicos**

Se recopiló el antecedente de hábito tabáquico de los pacientes incluidos con las siguientes variables:

- Historia de tabaquismo: los pacientes se clasificaron en 3 grupos: nunca fumadores, fumadores activos y exfumadores.
- Índice de exposición tabáquica (IET): se cuantificó el hábito tabáquico de los pacientes según la fórmula: número de cigarrillos que fumaba al día multiplicado por número de años, y dividido entre 20. Por tanto, se trataba de una variable cuantitativa continua (expresada como paquetes/año).
- A su vez, los pacientes se clasificaron en 4 grupos en función de dicha exposición: nula (nunca fumadores), baja (exposición < 20 paquetes/año), media (IET entre 20 y 40 paquetes/año) y alta (>40 paquetes/año).

### **3.4.3. Características clínicas del paciente**

- *Performance status (PS)* según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): empleada para evaluar el estado funcional de los pacientes relacionado con la evolución de la enfermedad, con demostrado impacto pronóstico [156]. En la práctica asistencial, es determinante en la decisión terapéutica de los pacientes oncológicos, ya que en función del resultado, el paciente es subsidiario de recibir tratamiento oncológico activo o no. Se trata de una variable ordinal cuyos valores van de 0 a 5.
  - ECOG-PS 0: capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad. Completamente activo/a.

- ECOG-PS 1: capaz de caminar y realizar trabajos ligeros (ej. tareas ligeras en casa, trabajo de oficina...). Pero algún síntoma produce restricción en actividad física extrema.
  - ECOG-PS 2: capaz de caminar y del cuidado personal, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Necesita estar en la cama o sentado/a menos del 50% del tiempo de las horas de vigilia.
  - ECOG-PS 3: limitación para el cuidado personal. Requiere estar en la cama o sentado/a más del 50% del tiempo de las horas de vigilia.
  - ECOG-PS 4: imposibilidad para el autocuidado (ej. comer, asearse, moverse en la cama...). Pasa el 100% del tiempo en la cama o en la silla.
  - ECOG-PS 5: muerte.
- Índice de masa corporal (IMC) = variable cuantitativa obtenida mediante la fórmula:  $\text{Peso (Kg)}/\text{talla}^2 \text{ (m)}$ .
  - Pérdida de peso: se evaluó la pérdida de peso en los 6 meses previos al diagnóstico (como un factor binario: sí o no), el número total de kilos perdidos y su porcentaje respecto al peso basal (variable cuantitativa).
  - Estado nutricional: se clasificó a los pacientes en función de la pérdida de peso y su IMC en 3 niveles: pacientes sin pérdida de peso; pacientes con posible preaquexia (pérdida del 2-5%

del peso pero con  $IMC \geq 20 \text{ kg/m}^2$ ) y pacientes con posible caquexia (pérdida  $> 2\%$  con  $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$  o bien con una pérdida de peso  $> 5\%$  en los últimos 6 meses). Estas definiciones se basaron en el consenso de definición de caquexia y precaquexia publicado por *Fearon et al.* en 2011 [70], aunque no se han podido considerar datos referentes a la sarcopenia ya que no se determinaron en la práctica clínica habitual.

- Comorbilidad: se recogieron los siguientes antecedentes médicos, todos considerados como factores binarios (sí o no): cardiopatía, broncopatía y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). También se recopiló la presencia o ausencia de patrón de enfisema en los pacientes diagnosticados de broncopatía crónica.
- Capacidad pulmonar del paciente, obtenida a través del volumen espiratorio forzado del 1º segundo (FEV1), la capacidad vital forzada (FVC), la capacidad vital inspiratoria forzada (FIVC) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Además, se calculó la relación FEV1/FVC que permitía determinar el porcentaje del volumen total espirado y expulsado en el primer segundo. Es una variable imprescindible para el diagnóstico de enfermedades obstructivas. FEV1, FVC y FIVC se consideran como variables cuantitativas continuas. DLCO y la relación FEV1/FVC se expresaron como porcentaje.

#### **3.4.4. Características clínicas del tumor**

- Subtipo histológico: se analizaron pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de pulmón no microcítico basado en el resultado de biopsia tru-cut o punción aspiración con aguja fina realizada mediante citología o biopsia realizada por broncoscopia, o punción transtorácica realizada por radiología intervencionista. El diagnóstico se realizó por parte de la especialista del Servicio de Anatomía Patológica encargada de los tumores torácicos del Hospital Universitario Dr Peset: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y otros (principalmente, carcinoma adenoescamoso), según la clasificación de tumores torácicos de la OMS de 2004 empleada hasta 2015 [157].
- Estadio tumoral clínico al diagnóstico: los pacientes fueron estadificados según la clasificación TNM 7º edición de la *Union for the International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)* entre estadio IIIA y IIIB [12]. Se empleó por tanto, la clasificación vigente en el periodo del diagnóstico de los pacientes incluidos. Se utilizó PET-TAC y EBUS para la estadificación.
- Resecabilidad: hace referencia a la posibilidad de recibir un tratamiento quirúrgico con intención curativa al diagnóstico. Recogido como 0 (no) o 1 (sí). Para dicha clasificación, todos los pacientes incluidos en el estudio habían sido evaluados en el comité multidisciplinar de tumores torácicos del Hospital Universitario Doctor Peset, con la participación de al menos un



especialista de los siguientes servicios: Radiología, Neumología, Anatomía Patológica, Oncología Médica, Medicina Nuclear, Oncología Radioterápica y Cirugía Torácica (estos dos últimos, procedentes de otro centro).

#### **3.4.5. Parámetros analíticos**

Las variables descritas a continuación son continuas y se recopilaron al diagnóstico. Asimismo, en los pacientes que recibieron tratamiento con QRT se recogieron también 4-6 semanas tras finalizar la terapia.

- Albúmina: niveles expresados en g/dl.
- PCR: expresada en mg/l. El punto de corte elegido fue el valor considerado como límite entre valores normales ( $\leq$  a 10mg/l) y patológicos ( $>10$ mg/l).
- Niveles de colesterol total (mg/dl).
- Niveles de LDH (UI/l).
- Niveles de hemoglobina (g/dl).
- Recuento absoluto de leucocitos (células/ $\mu$ l).
- Recuento absoluto de neutrófilos (células/ $\mu$ l).
- Recuento absoluto de linfocitos (células/ $\mu$ l).
- Recuento absoluto de plaquetas (células/ $\mu$ l).

### **3.4.6. Índices inflamatorio-nutricionales**

Los primeros índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales descritos a continuación son variables continuas y no tienen unidades.

- NLR: calculada con el cociente recuento de neutrófilos (células/ $\mu$ l) / recuento de linfocitos (células/ $\mu$ l).
- dNLR: en este caso, se emplea una variante del cociente anterior, para obviar la necesidad del parámetro recuento de linfocitos. El cálculo se hace empleando los leucocitos, partiendo del conocimiento que la mayor parte de los leucocitos en sangre periférica que no son neutrófilos, son linfocitos (aunque también podemos encontrar monocitos, basófilos y eosinófilos en mucha menor medida). La fórmula es la siguiente: recuento de neutrófilos (células/ $\mu$ l) / (leucocitos (células/ $\mu$ l) – neutrófilos (células/ $\mu$ l)).
- PLR: emplea el cociente entre el recuento de plaquetas (células/ $\mu$ l) / linfocitos (células/ $\mu$ l).
- SII: este índice conjuga los anteriores con la siguiente fórmula: recuento de neutrófilos (células/ $\mu$ l) x plaquetas (células/ $\mu$ l) / linfocitos (células/ $\mu$ l).
- PNI: su valor se obtiene con el siguiente cálculo,  $10 \times$  albúmina sérica (g/dl) +  $0,005 \times$  recuento de linfocitos periféricos/ $\mu$ l.
- ALI: obtenido mediante la fórmula  $IMC \text{ (kg/m}^2\text{)} \times$  albúmina (g/dl) / NLR. A su vez, esta variable se dicotomiza con el punto

de corte 18 y clasifica a los pacientes en función del grado de inflamación, considerándolo bajo si  $\geq 18$ ; y alto, si  $ALI < 18$ .

Por otro lado, las variables que se detallan a continuación son factores que clasifican a los pacientes en grupos pronósticos.

- GPS: agrupa a los pacientes dependiendo del valor de PCR y albúmina. Los pacientes puntúan 2 si la PCR  $> 10$  mg/l y la albúmina  $< 3,5$  g/dl; los pacientes que solo presentan uno de los dos parámetros alterados tienen una puntuación de 1 y en el caso de que PCR y albúmina dentro del rango de normalidad, la puntuación es de 0.
- mGPS: la modificación de la escala GPS sólo considera la elevación de PCR para clasificar a los pacientes en el grupo 0 o 1. Por tanto los pacientes pertenecen al grupo 2 si presentan hipoalbuminemia y PCR elevada (con el mismo punto de corte); los pacientes del grupo 1 presentan PCR  $> 10$  mg/l; y los pacientes del grupo 0 tienen PCR  $\leq 10$  mg/l. Así, un paciente que sólo presente hipoalbuminemia, con PCR  $\leq 10$  mg/l, no sería considerado del grupo 1.
- LIPI: considera el valor de dNLR (con punto de corte en 3), y de LDH (tomando como punto de corte el límite superior de normalidad para el laboratorio) y clasifica también a los pacientes en 3 niveles: los pacientes obtienen 1 punto por cada ítem que supere el punto de corte descrito, y posteriormente estratifica a los pacientes según hayan obtenido 0 puntos

(dNLR y LDH bajos), 1 punto (alguno de los dos parámetros por encima del nivel del punto de corte) o 2 puntos (dNLR  $\geq 3$  y LDH  $\geq$  límite superior).

Estas variables fueron recogidas a su vez 4-6 semanas después de haber finalizado el tratamiento en el grupo de pacientes que recibieron QRT. Este tiempo permitió que se recuperaran las toxicidades principales tanto de la quimioterapia como de la radioterapia que pudieran influir en los resultados analíticos.

#### **3.4.7. Variables derivadas del tratamiento recibido**

Todos los pacientes incluidos en el análisis excepto uno, recibieron algún tipo de tratamiento activo, bien radical (multimodal incluyendo quimioterapia, radioterapia y /o cirugía) o paliativo (con quimioterapia sola).

- Tratamiento recibido por parte de los pacientes: en el estadio III, encontramos pacientes que recibieron tratamiento con cirugía, radioterapia, quimioterapia o diferentes secuencias con varios tratamientos.

El principal tratamiento analizado (ya que es el más frecuentemente administrado), es la combinación de quimiorradioterapia. En cuanto al tratamiento radioterápico, éste fue realizado con un acelerador lineal Primus de Siemens®, equipado con el sistema ExacTrac para verificación de la posición del tratamiento en cada sesión. Con este acelerador, con sistema de imagen incorporado, se realizan técnicas

de radioterapia guiada por la imagen (IGRT). Además, para la planificación terapéutica se realizan distintas modalidades de tomografía computerizada para caracterizar los movimientos fisiológicos. De este modo, se delimitan los principales volúmenes de tratamiento, es decir: *gross tumor volumen* (GTV) o volumen tumoral visible; *clinical target volumen* (CTV), que incluye GTV y un margen de 8-10 mm; y *planning target volumen* (PTV) que incluye CTV y un margen de incertidumbre por el movimiento del tumor y el posicionamiento diario del paciente [158]. Globalmente, se emplearon esquemas convencionales de tratamiento radioterápico, de 1.8-2 Gy por fracción, administrándose cada fracción una vez al día, 5 días a la semana, hasta una dosis prescrita al tumor de 60 Gy. En los pacientes que recibieron tratamiento quimiorradioterápico secuencial, la radioterapia se administró tras finalizar la quimioterapia. Por último, en algunos casos se asoció posteriormente tratamiento de sobreimpresión, hasta un máximo de 70 Gy.

Los pacientes recibieron tratamiento concurrente siempre que se cumplieran los siguientes requisitos y presentaran buen estado funcional: la FEV1 debía ser >30% o >1 litro; la DLCO también >30% y los pacientes no debían presentar insuficiencia respiratoria con hipercapnia crónica ( $pO_2 >60$  mmHg y  $pCO_2 <45$  mmHg). Además, el volumen pulmonar máximo que fuese a recibir 20 Gy o más no debía superar el 35% del volumen pulmonar.

En este contexto se recogen:

- Administración del tratamiento de forma secuencial o concomitante.

- Dosis de radioterapia administrada: dosis total y administración o no de dosis de sobreimpresión en la zona del tumor.
- Necesidad (o no) de retraso de radioterapia.
- Tipo de quimioterapia. Los pacientes recibieron alguno de los esquemas que se detallan a continuación: Carboplatino (AUC 5) + Gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>) intravenosos (IV) cada 21 días; Carboplatino (AUC 5) + Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) IV cada 21 días; Carboplatino (AUC 2) + Paclitaxel (45 mg/m<sup>2</sup>) IV cada 7 días; Carboplatino (AUC 6) + Paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) IV cada 21 días; Cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) + Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) IV cada 21 días; Cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>) en el día 1 + Etopósido (100 mg/m<sup>2</sup>) los días 1 a 3 IV en ciclos de 21 días; Cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) + Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) IV cada 21 días, Cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>) IV el día 1 + Vinorelbina (60 mg/m<sup>2</sup>) oral los días 1 y 8 en ciclos de 21 días; Vinorelbina (60 mg/m<sup>2</sup>) oral los días 1 y 8 en ciclos de 21 días. Los esquemas que incluían Pemetrexed se emplearon exclusivamente en pacientes que recibieron quimioterapia con intención paliativa. También se registró la periodicidad de los esquemas de quimioterapia.
- Los pacientes se categorizaron en función del tratamiento con un fármaco único o una combinación con platino, y también si los esquemas de poliquimioterapia eran combinaciones con carboplatino o con cisplatino.

En caso de tratamiento de inducción, se registró si el paciente recibió o no dicho tratamiento, el esquema recibido y el número de ciclos.

En el caso de que los pacientes recibieran tratamiento de consolidación también se detalló el esquema de quimioterapia y el número de ciclos recibidos.

Como los pacientes eran comentados dentro de un comité interdisciplinar, se contempló la cirugía en algunas ocasiones:

- Cuando el N2 fue clínicamente indetectable y la lobectomía con resección completa de la enfermedad era posible.
- En el caso de los pacientes con estadificación ganglionar N2 prequirúrgicos, si la afectación pulmonar y la ganglionar parecían resecables (generalmente con una única estación ganglionar afecta), se realizó quimioterapia de inducción; si tras ella se objetivaba una respuesta se realizó cirugía.
- Los pacientes con estadio IIIB se realizó cirugía en casos muy seleccionados con enfermedad T4.

Para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento en los pacientes ancianos, se tomó como referencia la clasificación de Balducci además del *performance status*. En esta clasificación, se tiene en cuenta tanto la edad del paciente como la valoración geriátrica, incluyendo la comorbilidad y la gravedad de la misma, las escalas de valoración funcional de Barthel y Lawton y la existencia o no de síndromes geriátricos (entre ellos, demencia, depresión, incontinencia o cuadro confusional) [159].

#### **3.4.8. Variables referentes a la toxicidad del tratamiento**

- Se recopiló en primer lugar si fue necesario (o no) retrasar el tratamiento de quimioterapia.
- Administración del tratamiento completo con quimioterapia o reducción de la dosis por algún tipo de toxicidad (categorizada en 3 grupos: toxicidad hematológica, no hematológica o mala tolerancia por comorbilidad).
- Grado de toxicidad máxima presentada tras la administración del tratamiento será medida con la escala **Cancer Therapy Terminology Criteria for Adverse Events v4.0** (CTCAE) [160]. Se evaluó mediante 3 ítems: toxicidad hematológica, neurológica y respiratoria.

#### **3.4.9. Variables para la evaluación de la respuesta y la supervivencia**

- La respuesta al tratamiento fue valorada mediante los Criterios de Evaluación de Respuesta de Tumores Sólidos 1.1 (RECIST 1.1) [161], definiendo las siguientes categorías: progresión de enfermedad (PE), enfermedad estable (EE), respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC).

Según los criterios RECIST 1.1 se tuvieron en consideración las lesiones diana basales, es decir, lesiones medibles en técnicas de imagen representando todos los órganos afectos (se tomaron como diana un máximo de 5 lesiones). Se



catalogó como PE si existió un aumento al menos del 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana o bien, si aparecieron nuevas lesiones. Se consideró EE el rango entre el aumento de la suma de diámetros <20% hasta la reducción de la misma <30%. Se definió RP como la reducción al menos de un 30% en la suma de diámetros de las lesiones diana. Por último, se consideró que existía una RC en caso de desaparición de todas las lesiones diana (se consideraron también las adenopatías, fueran o no lesiones diana, que tuvieron que llegar a tener un diámetro corto de <10 mm).

- A su vez, la respuesta se agrupó en tres categorías: PE, EE y respuesta objetiva (que comprende los pacientes con RP y RC).
- Existencia (o no) de progresión de enfermedad y si se trató de una progresión local (1), a distancia (2) o ambas (3).
- Se detalló si el paciente había fallecido o no y la situación final del paciente en el momento del análisis: vivo libre de enfermedad, vivo con enfermedad o fallecido.
- Causa oncológica del *exitus*: recogida como 0 (no) o 1 (sí).
- Causa tóxica del *exitus* (secundario al tratamiento): recogida como 0 (no) o 1 (sí).
- Otras causas del *exitus* (comorbilidad...): recogida como 0 (no) o 1 (sí).

- Con los datos previamente recogidos se calcularon la SLP y SG, ya descritas previamente como variables principales del estudio. Se censuraron los datos de los pacientes perdidos durante el seguimiento, así como aquellos que no han sufrido el evento final (progresión o *exitus*, respectivamente).

### **3.5. Metodología estadística**

Para el estudio descriptivo de la base de datos se utilizaron herramientas básicas como estadísticos de posición y dispersión, tablas de frecuencias, histogramas, diagramas de cajas y bigotes, diagramas de barras o diagramas de sectores y se eligieron las más apropiadas en cada caso según las variables fueran numéricas o categóricas.

Este análisis exploratorio sirvió así mismo para depurar la base de datos, corrigiendo inconsistencias, valores anómalos, etc. También para identificar los valores faltantes y eliminar variables y pacientes con un exceso de valores perdidos, de forma que se conservara el mayor número posible de pacientes y variables en la base de datos.

Como parte del análisis exploratorio se evaluó la relación entre las variables estudiadas. Para ello, se analizó la asociación entre pares de variables categóricas mediante el test de independencia Chi-cuadrado. La relación entre una variable numérica y una variable categórica se analizó mediante el test no paramétrico de Kruskal-

Wallis, equivalente al método ANOVA pero que no requiere que los datos sigan una distribución normal.

Para analizar las relaciones entre las variables continuas se aplicó un Análisis de Componentes Principales (PCA) [162]. PCA es un método de reducción de la dimensión que crea unas nuevas variables latentes (componentes principales) como combinación lineal de las variables originales, de forma que un número reducido de estas nuevas componentes principales explican gran parte de la variabilidad de los datos. Las variables originales y las observaciones (pacientes) se pueden proyectar sobre el nuevo espacio formado por las componentes principales y estos gráficos de *loadings* y *scores*, respectivamente, sirven para interpretar el modelo PCA. El gráfico de *loadings* nos permitió observar qué variables contribuyen más a la formación del modelo PCA y qué relaciones hay entre ellas. El gráfico de *scores* nos ayudó a ver si los pacientes se agrupaban de alguna forma y para ello nos ayudó colorearlos según las variables categóricas que no fueron utilizadas en el modelo PCA. De esta forma, y comparando con el gráfico de *loadings*, pudimos analizar si las variables continuas separaban a los pacientes en grupos relacionados con las variables categóricas y qué variables continuas discriminaron más entre dichos grupos.

En cuanto al análisis de respuesta, patrón de recaída y toxicidad, se utilizaron dos modelos diferentes según las características de la variable a predecir.

En caso de que la variable, aunque categórica, se pudiera considerar ordinal en sus valores, se trató dicha variable como variable numérica

y se aplicó un modelo de regresión multivariante basado de nuevo en variables latentes: Regresión en mínimos cuadrados parciales (PLS) [163,164]. En concreto, se aplicó la modalidad PLS1, ya que la matriz respuesta solo contiene una variable a predecir o explicar. Al igual que el PCA, el modelo PLS1 crea unas nuevas variables latentes o componentes a partir de los predictores originales, pero en este caso el objetivo es que las componentes tengan covarianza máxima con la variable respuesta. De nuevo, para interpretar el modelo PLS, dispusimos de distintos gráficos. El gráfico de *scores*, análogo al del PCA, nos permitió representar a los pacientes en el espacio formado por las nuevas componentes. El gráfico de *weights* nos ayudó a identificar qué predictores están más relacionados con la variable respuesta estudiada.

Para las variables respuesta de tipo binario, se aplicó un modelo de regresión logística clásico y se seleccionaron las variables más relevantes mediante un procedimiento *stepwise* de tipo *backward*. Dado que las clases de la variable respuesta estaban desequilibradas, se realizó una selección aleatoria de pacientes de forma que ambas clases contuvieran al mismo número de pacientes.

Finalmente, se analizó la supervivencia, tanto de forma univariante como multivariante, y se evaluó la influencia de distintos factores pronóstico tanto en la supervivencia global como en el intervalo libre de progresión.

En el análisis de supervivencia univariante, se representaron las curvas de supervivencia para los distintos valores de cada factor pronóstico, obtenidas mediante el estimador Kaplan-Meier (Kaplan y

Meier, 1958), y se contrastó si había diferencias estadísticamente significativas entre dichas curvas mediante el test log-rank. En el caso de variables pronóstico continuas, se obtuvo para cada una de ellas un valor de corte óptimo, es decir, que maximizar el valor del estadístico log-rank y que, por tanto, diera lugar a curvas de supervivencia lo más diferentes posible.

Por último, se obtuvo un modelo multivariante de supervivencia utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox (Cox, 1972), que tuvo en cuenta la influencia conjunta de los factores pronósticos más relevantes.

Todos los análisis estadísticos realizados se llevaron a cabo mediante el lenguaje de programación estadística R (R Core Team, 2015) y RStudio, utilizando no solo los paquetes básicos sino también las librerías *readxl*, *knitr*, *FactoMineR*, *factoextra*, *glmnet*, *caret*, *ropls*, *survival*, *survminet* y *survivalROC*.

### **3.6. Aspectos éticos**

Este proyecto de investigación se ha realizado de acuerdo con los preceptos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Doctor Peset.

El estudio está exento de solicitud de consentimiento informado dado su carácter retrospectivo y la preservación de la anonimidad de los pacientes por parte del investigador, siguiendo la Ley Orgánica

3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [155] (previamente Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal, y el Real Decreto 1720/2007).

# Resultados

---

## **4. Resultados**

### **4.1. Análisis descriptivo de la muestra**

En primer lugar, cabe destacar que los análisis destinados a evaluar los objetivos planteados en este trabajo de investigación, se realizaron en el total de la población considerada, y en el subgrupo de pacientes que recibió tratamiento con QRT, que son el grupo más abundante.

El primer paso fue realizar el análisis descriptivo de la muestra, donde se analizó tanto las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes como las relacionadas con el tumor y el tratamiento que recibieron.

#### ***4.1.1. Características sociodemográficas***

En el estudio se incluyeron 124 pacientes diagnosticados de CPNM estadio III, diagnosticados en el Hospital Universitario Doctor Peset entre enero de 2010 a diciembre de 2015. Las principales características de estos pacientes al diagnóstico se recogen en la tabla 2 y se detallan a continuación.



## 1. Edad

La media de edad fue 64.4 años con una mediana de 65.5 y una desviación típica de 10,1 años), con edades comprendidas entre los 39 y 82 años. Su distribución se muestra en la figura 7.

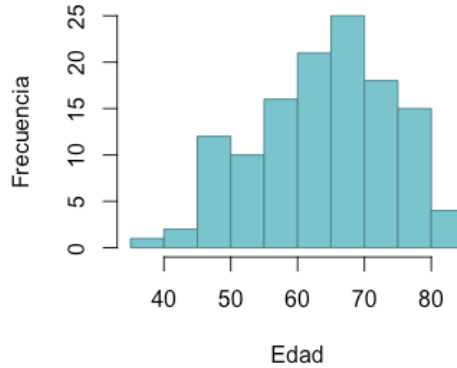
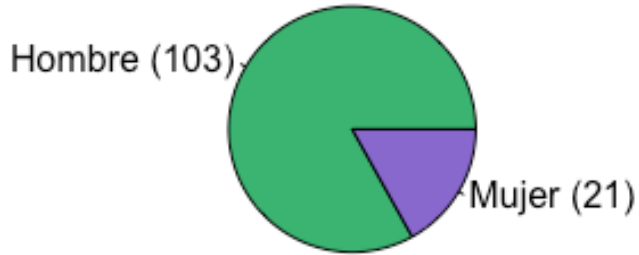


Figura 7. Histograma de frecuencias de la variable edad.

## 2. Sexo

La mayoría de los pacientes de la muestra eran hombres: 103 (83.06%); mientras que en el mismo periodo se diagnosticaron 21 mujeres (16.94%); es decir, la relación hombre:mujer en nuestra muestra fue de 4.9 : 1 (figura 8).

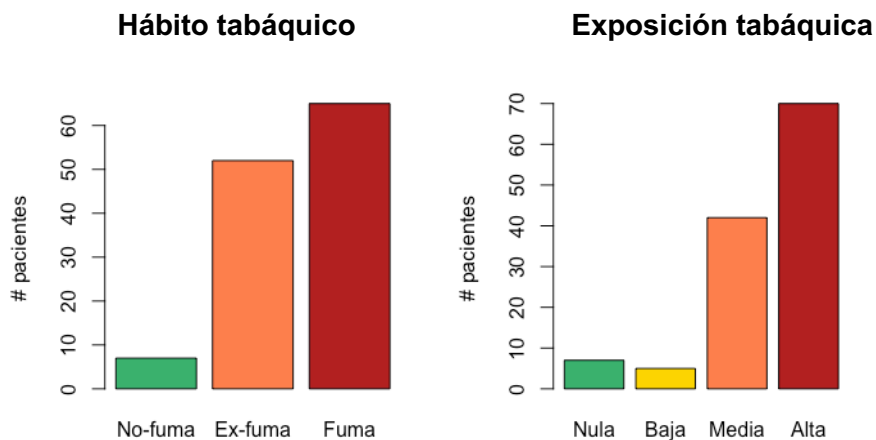


*Figura 8. Diagrama de sectores representando la distribución por sexo de los pacientes de la muestra.*

### **3. Hábito tabáquico**

En el momento del diagnóstico, el 52.42% de los pacientes eran fumadores activos (65 individuos), 41.93% eran exfumadores (52 pacientes) y sólo un 5.65% (7 casos) no tenían antecedente de hábito tabáquico. Se categorizó a los pacientes también en cuanto a su exposición tabáquica en 4 grupos: nula (7 pacientes, 5.65%), baja (5; 4.03%), media (42; 33.87%) y alta (70; 56.45%), con lo que se observó que la gran mayoría de los pacientes estudiados tuvo una exposición tabáquica de al menos 20 paquetes/año.

En la figura 9 se representan las frecuencias (%) en cuanto al hábito tabáquico, así como al índice de exposición tabáquica.



*Figura 9. Representación de la distribución del hábito tabáquico (izquierda) y la clasificación de la exposición tabáquica (derecha). Leyenda: No-fuma = pacientes nunca fumadores; Ex-fuma = pacientes exfumadores; Fuma = pacientes fumadores activos.*

#### **4.1.2. Datos clínicos**

##### **1. Performance Status – ECOG**

Todos los pacientes estudiados presentaron PS según la escala ECOG entre 0 y 2, como se representa en la figura 10. De hecho, la mayoría eran asintomáticos o presentaron mínima sintomatología al diagnóstico: 24 pacientes con ECOG 0, 85 con ECOG 1 y 15 con ECOG 2.

## ECOG

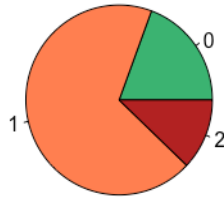


Figura 10. Diagrama de sectores con la distribución del ECOG.

## 2. Comorbilidad

Se analizaron las principales comorbilidades a tener en cuenta a la hora de planificar el tratamiento de los pacientes con CPNM: cardiológica, respiratoria y diabetes mellitus (figura 11). En la muestra estudiada, un 14.52% de los pacientes presentaban cardiopatía isquémica (18 casos); 21.77% diabetes mellitus tipo II (27 casos) y 37.10 % broncopatía (46 casos).

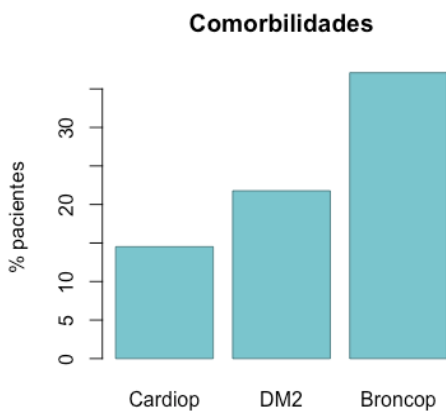


Figura 11. Diagrama de barras con representando la frecuencia (%) de las principales comorbilidades.  
Leyenda: Cardiop = cardiopatía isquémica; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; Broncop = broncopatía.

### 3. Situación nutricional y variables antropométricas

La pérdida de peso es uno de los principales factores pronósticos clásicos en cáncer de pulmón. En nuestra muestra, 32 pacientes habían experimentado una pérdida de peso en los 6 meses previos al diagnóstico (32 casos, 25.81%), y de entre ellos, 25 pacientes cumplían criterios clínicos para el diagnóstico de caquexia (20.16% de la población total estudiada), mientras que en 7 casos, existía una situación de precaquexia (5.65%). Dicha distribución se muestra en la figura 12.



*Figura 12. Diagrama de sectores representando el estado nutricional de los pacientes de la muestra.*

En cuanto al porcentaje de pérdida de peso de los pacientes analizados, encontramos una media de 2.1% (mediana de 0%) y un rango intercuartílico (Q1-Q3) de 0 – 2.9%, pero un máximo de hasta un 16.8% del peso perdido.

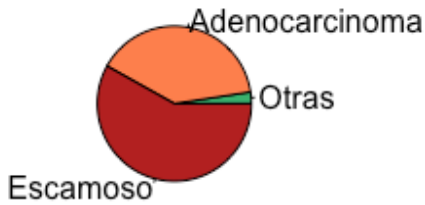
El IMC presentó una media de 26.1 con desviación típica de 5 kg/m<sup>2</sup> y rango de 16.2 a 44.1 kg/m<sup>2</sup>.

#### **4.1.3. Características del tumor**

Como se muestra en la tabla 2 y figura 13, la mayoría de los pacientes presentaban una histología de carcinoma escamoso y adenocarcinoma (58.06% y 39.52%, respectivamente), con un grupo muy escaso de pacientes con otras histologías (3 pacientes, 2.42% de los casos).

La distribución por estadios, demostró una mayor frecuencia del estadio IIIB (45.97% de los pacientes se diagnosticaron de estadio IIIA y 54.03%, de estadio IIIB, figura 14). Además de esto, los pacientes se clasificaron en función de la posibilidad operabilidad, y sólo un 16.23% de los tumores (20 casos) se consideraron resecables al diagnóstico, todos en el grupo de CPNM estadio IIIA. La estadificación se revisó en todos los casos en el comité de tumores multidisciplinar y, en los casos indicados, se realizó EBUS o mediastinoscopia para confirmación de la estadificación ganglionar.

### Histología



### Estadio



Figura 13. Diagrama de sectores con la distribución por histología tumoral (izquierda).

Figura 14. Diagrama de sectores con la distribución por estadio tumoral (derecha).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas principales de la muestra estudiada (n = 124).

Variable	N (%)
Edad (años) Media: 64.4 Rango: 39 – 82	
Sexo	
Mujeres	21 (16.94%)
Varones	103 (83.06%)
ECOG	
0	24 (19.35%)
1	85 (68.55%)
2	15 (12.10%)

Hábito tabáquico		
	Nunca fumador	7 (5.64%)
	Fumador activo	65 (52.52%)
	Exfumador	52 (41.94%)
Histología tumoral		
	Carcinoma escamoso	72 (58.06%)
	Adenocarcinoma	49 (39.52%)
	Otras histologías	3 (2.42%)
Clasificación según el tamaño tumoral		
	T1	8 (6.45%)
	T2	18 (14.52%)
	T3	32 (25.81%)
	T4	66 (53.22%)
Clasificación según la afectación ganglionar		
	N0	6 (4.84%)
	N1	13 (10.48%)
	N2	81 (65.32%)
	N3	24 (19.36%)
Estadio tumoral		
	IIIA	57 (45.97%)
	IIIB	67 (54.03%)

#### **4.1.4. Tratamientos recibidos**

El tratamiento empleado fue multimodal en la mayoría de los sujetos del estudio, incluyendo quimioterapia, radioterapia y/o cirugía, en todos los casos tras evaluación individualizada en el comité



multidisciplinar de tumores torácicos. Por otro lado, 58 enfermos (46.77%) recibieron además tratamiento de inducción y 11 pacientes (8,87%), de consolidación con alguno de los esquemas de QT descritos más adelante.

El tratamiento con QRT se administró a un total de 86 enfermos (69.35% de la población del estudio), siendo de forma concomitante en 69 casos (80.02%), mientras que fue secuencial en 17 (19.76%) por comorbilidad o vulnerabilidad en pacientes añosos.

Además, 20 pacientes (16,13%) se pudieron intervenir en algún momento del tratamiento y 17 (13,7%) se trataron de forma exclusiva con QT con intención paliativa por regular estado general y un paciente se trató de forma exclusiva paliativa sin tratamiento activo. En la tabla 3 se detallan los tipos de tratamiento administrados y la frecuencia de los mismos en la muestra analizada (casos y porcentaje).

*Tabla 3. Tipos de tratamiento administrados en la población global.*

QT	QRT	QT-Qx	QRT-Qx	Qx-QT	Qx	Qx-QRT	Sintomático
17	86	5	5	4	1	5	1
13.69%	69.35%	4.03%	4.03%	3.23%	0.81%	4.03%	0.81%

Leyenda: QT: quimioterapia exclusiva; QRT: quimiorradioterapia; QT-Qx: quimioterapia neoadyuvante y cirugía; QRT-Qx: quimiorradioterapia seguida de cirugía; Qx-QT: cirugía seguida de quimioterapia adyuvante;

*Qx: cirugía exclusiva; Qx-QRT: cirugía y quimiorradioterapia posterior. Se muestran el número de pacientes y frecuencias (en %).*

En cuanto a los esquemas de QT empleados, la mayoría de los pacientes, recibieron dobletes basados en platino (96.72% de los 122 pacientes que recibieron QT). Además, más de la mitad de ellos se trataron con Carboplatino + Paclitaxel tanto frecuencia semanal como cada 21 días (60.65%), y por tanto, el platino más empleado en nuestra muestra fue Carboplatino (63.88%). Los esquemas de QT administrados, tanto en situación neoadyuvante, adyuvante, como asociado a radioterapia (secuencial o concomitante) y paliativa, se resumen en la tabla 4.

*Tabla 4. Esquemas de QT empleados en contexto de QT adyuvante, neoadyuvante, QRT y QT paliativa.*

Carbo-Gem	Carbo-Pem	Carbo-Taxol	Cis-Doce	Cis-Eto	Cis-Pem	Cis-VNR	VNR
1	3	74	8	2	2	28	4
0.82%	2.46%	60.65%	6.56%	1.64%	1.64%	22.95%	3.28%

*Leyenda: Carbo = carboplatino; Gem = Gemcitabina; Pem = Pemetrexed; Taxol = Paclitaxel; Cis = Cisplatino; Doce = Docetaxel; Eto = Etopósido; VNR = Vinorelbina. Se muestran el número de pacientes y frecuencias (en %).*

## **4.2. Análisis descriptivo de los parámetros analíticos e índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales de la muestra**

Los parámetros bioquímicos obtenidos mediante las analíticas realizadas de forma previa al comienzo del tratamiento se exponen en la tabla 5. Llama la atención la cifra media de PCR (46.7 mg/dl) muy por encima del rango de la normalidad, así como el nivel medio de albúmina ligeramente disminuido respecto al valor mínimo considerado como adecuado (3.5 g/dl).

Se observó también que el 75% de los pacientes de esta muestra presentaban niveles de colesterol por debajo del límite superior de normalidad considerado en nuestro laboratorio (200 mg/dl).

Por último, pese a que el valor medio y la mediana de LDH estaba entre los límites de la normalidad, el rango fue más amplio que en otros ítems, debido a que existían pacientes de la muestra en los que se traspasa su límite superior de forma significativa.

Además, salvo en el caso de la PCR y el colesterol total, el resto de las variables pudieron recopilarse prácticamente para todos los pacientes.

*Tabla 5. Estadísticos principales para las variables analíticas bioquímicas.*

	LDH (UI/l)	Albúmina (g/dl)	PCR (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)
Media	213.4	3.39	42.9	175.3
Mediana	194	3.35	21	180
Rango	100 – 648	1.9 – 4.6	1 – 344	65 – 283
Q1 – Q3	166 – 236.5	3 – 3.8	1 – 63	151 - 197
D.típica	81.9	0.6	58.1	41.5
Valores no adquiridos	9	0	15	13

Centrándonos en los valores obtenidos del hemograma, los principales estadísticos para las variables hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, se detallan en la tabla 6. Cabe destacar que alrededor del 75% de los pacientes no presentaba anemia al diagnóstico ( $Hb \geq 12$  g/dl), esto se trata de un factor de mal pronóstico clásico en muchos tumores sólidos. La presencia de linfopenia también fue un hallazgo infrecuente en esta muestra.

*Tabla 6. Estadísticos principales para las variables analíticas obtenidas del hemograma.*

	Hemoglobina (g/dl)	Leucocitos (cél/s/ $\mu$ l)	Neutrófilos (cél/s/ $\mu$ l)	Linfocitos (cél/s/ $\mu$ l)	Plaquetas (cél/s/ $\mu$ l)
Media	12.9	9405	6288	2026.9	289.491
Mediana	13.1	9350	6155	1900	278.000
Rango	7 – 16.9	3300 – 15400	1360 - 12100	660 – 4000	90.000 – 571.000
Q1 – Q3	11.9 – 14.1	7700 - 11025	4700 - 7870	1500 - 2500	221.750 – 348.250
D.típica	1.8	2403.3	2038.7	651.3	987.103
Valores no adquiridos	0	4	0	0	0

En cuanto a los valores obtenidos de los índices pronósticos nutricionales-inflamatorios, en la tabla 7 se describen los resultados de NLR, dNLR, PLR, SII, PNI y ALI; es destacable que, a pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, se pudieron recopilar la mayoría de las variables en prácticamente todos los pacientes.

*Tabla 7. Estadísticos principales para los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales.*

	NLR	dNLR	PLR	SII	PNI	ALI
Media	3.4	2.26	157.3	148322	44.1	32.1
Mediana	3.1	2.04	140	846280	43.7	27.9
Rango	1.2 – 10.4	0.58 – 6.89	39 – 522.3		24.4 – 61.5	6.8 – 94.6
Q1 – Q3	2.3 – 4.1	1.56 – 2.69	105.2 – 184.6	535839- 4032468	39 – 49	19.6 – 41.2
D.típica	1.7	1.06	77.9	686277	7.3	17.5
Valores no adquiridos	0	4	0	0	0	0

Respecto al índice pronóstico de Glasgow y el índice pronóstico de Glasgow modificado (tabla 8 y figura 15), vemos en primer lugar que existió un alto porcentaje de valores no adquiridos, ya que la PCR, no se pudo recoger en todos los pacientes. En cuanto a los porcentajes obtenidos, observamos que más de un tercio de los pacientes presentaba un resultado igual a 2, es decir, presentaban un grado significativo de hipoalbuminemia y de inflamación sistémica.

Tabla 8. Distribución por grupos pronósticos en función de las escalas GPS y mGPS.

	GPS	mGPS
0 – n (%)	24 (19.35%)	35 (28.23%)
1 – n (%)	27 (21.77%)	22 (17.74%)
2 – n (%)	51 (41.13%)	45 (36.29%)
Valores no adquiridos	22 (17.74%)	22 (17.74%)

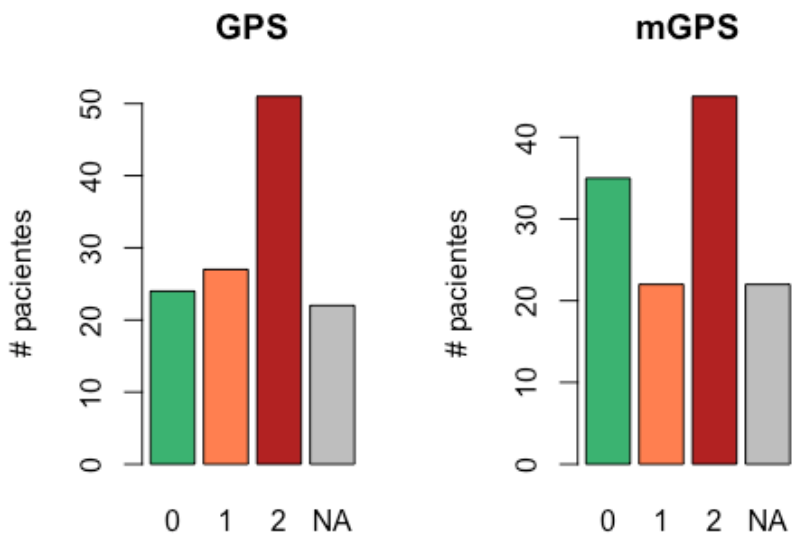
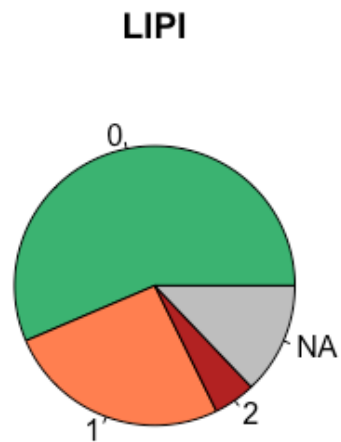


Figura 15. Diagrama de barras con la distribución según la clasificación de la escala pronóstica de Glasgow (GPS) a la izquierda, y la GPS modificada (mGPS), a la derecha. # pacientes = número de pacientes.

Por último, en la tabla 9 se exponen los resultados obtenidos de LIPI; aquí observamos que se pudieron recopilar los datos en la mayoría de los pacientes y que más del 50% de estos presentaba un score de 0.

*Tabla 9. Distribución por grupos pronósticos en función de la escala LIPI.*

	LIPI
0 – n (%)	70 (56.45%)
1 – n (%)	32 (25.81%)
2 – n (%)	6 (4.84%)
Valores no adquiridos	16 (12.9%)



*Figura 16. Diagrama de sectores con la distribución según la clasificación del índice pronóstico LIPI a la derecha. Leyenda: NA = valores no adquiridos.*



### **4.3. Relación entre variables clínicas y parámetros inflamatorios y nutricionales.**

#### **4.3.1. Relaciones bivariantes**

En primer lugar, se ha estudiado la posible asociación entre variables analíticas determinadas al diagnóstico y las variables clínicas con conocido impacto en la evolución del cáncer de pulmón como son ECOG, el estado nutricional, el hábito tabáquico y el estadio tumoral. También se evaluó si existía alguna relación entre las distintas variables clínico-demográficas entre sí.

Para ello se ha empleado el test de independencia de Chi-cuadrado cuando las dos variables eran de tipo categórico y el test de Kruskal-Wallis para estudiar la asociación entre una variable numérica y otra categórica. Se describen a continuación las asociaciones más relevantes.

#### **ECOG:**

Se exploró la posible asociación del ECOG-PS (incluyendo pacientes con PS de 0 a 2) con las variables analíticas, así como los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales, y se encontró asociación significativa con el nivel de albúmina y de PCR (p-valor = 0.0041 y 0.0339, respectivamente), de modo que, los pacientes

con peor estado funcional (ECOG 2), presentan niveles más bajos de albúmina y más elevados de PCR (figura 17).

Aunque se observa que las medianas de valores de neutrófilos y de NLR aparentemente son más elevadas en los pacientes con mayor ECOG, esta asociación no fue estadísticamente significativa, posiblemente por un tamaño muestral relativamente reducido para observar dichas diferencias. Tampoco se relaciona de forma estadísticamente significativa con la edad.

Por otro lado, la situación funcional de los pacientes se ha asociado con la clasificación según la escala mGPS de forma significativa (figura 18), con un mayor porcentaje de pacientes con mGPS = 2 en el grupo de ECOG = 2, es decir, que en el grupo de pacientes con peor situación funcional de nuestra muestra, existe una mayor proporción de casos con elevación de PCR y valores bajos de albúmina. La distribución en los distintos grupos de ECOG según la clasificación de GPS y de LIPI no mostró una asociación significativa.

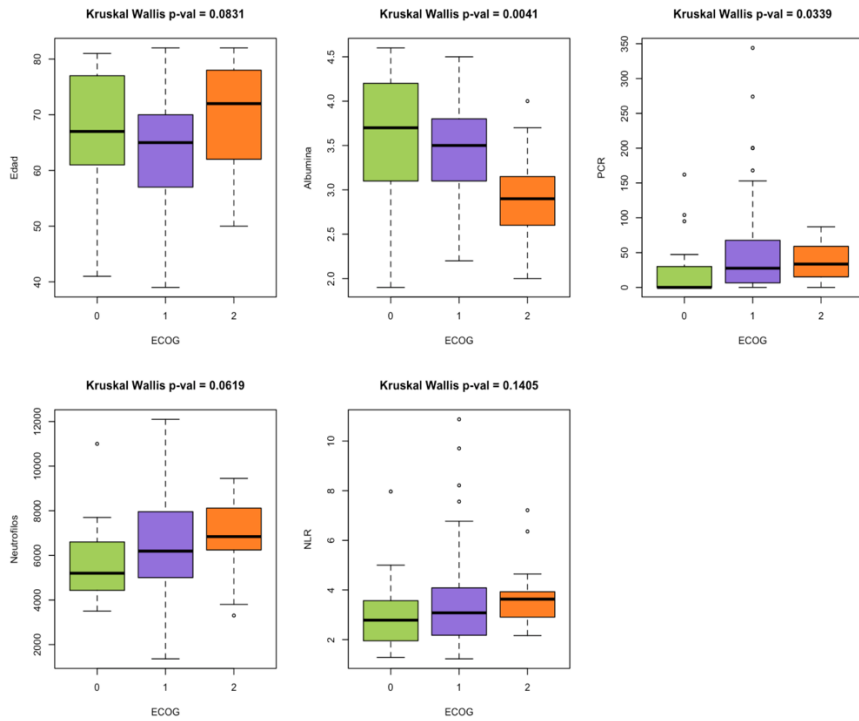


Figura 17. Diagramas de cajas, que muestran el estudio de la relación de la variable ECOG con (de izquierda a derecha): edad, albúmina, PCR, neutrófilos, NLR. Se muestran los valores de  $p$  en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Kruskal Wallis.

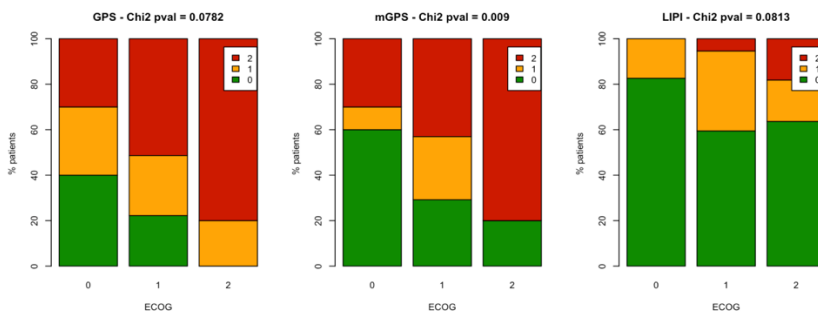


Figura 18. Diagramas de barras, que muestran el estudio de la asociación de la variable ECOG con (de izquierda a derecha): GPS, mGPS y LIPI. Se muestran los valores de p en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Chi-cuadrado.

### **Pérdida de peso:**

A continuación, se analizó la pérdida de peso y su relación con los parámetros analíticos. Se ha observado una relación significativa con los siguientes parámetros analíticos: los niveles de albúmina en sangre de los pacientes que habían presentado una pérdida de peso eran significativamente menores ( $p = 0.0202$ ), y por otra parte, la pérdida de peso se relacionaba con niveles más altos de neutrófilos ( $p = 0.0022$ ), leucocitos ( $p = 0.0043$ ) y plaquetas ( $p = 0.0076$ ).

Del mismo modo, se demostró también relación con los índices NLR, PNI, SII y ALI, de modo que, a mayor pérdida de peso, se observó un incremento de NLR ( $p = 0.0054$ ) y de SII ( $p < 0.0001$ ) y de forma inversa, los pacientes con una disminución de la masa corporal presentaban valores más bajos de los parámetros PNI ( $p = 0.018$ ) y ALI ( $p < 0.0001$ ) (figura 19).

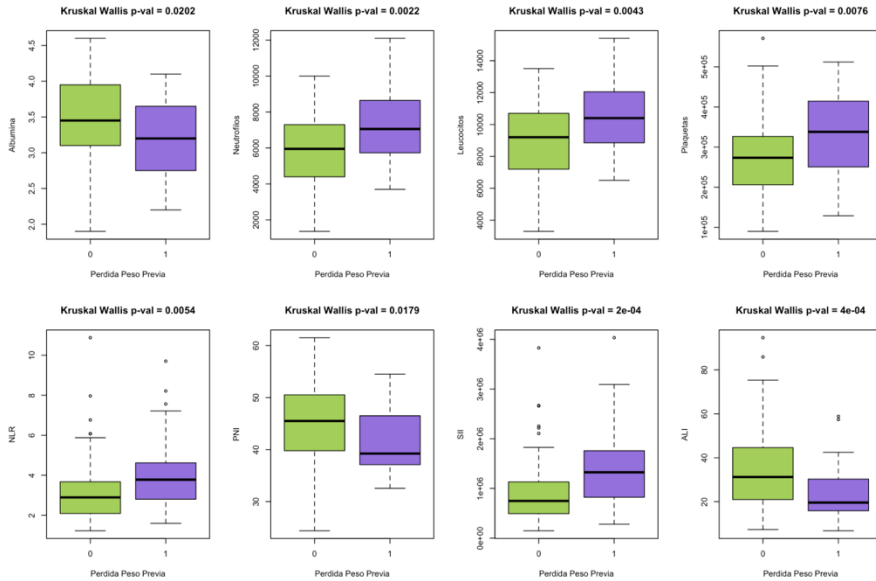


Figura 19. Diagramas de cajas, que muestran el estudio de la relación de la variable pérdida de peso con (de izquierda a derecha): albúmina, neutrófilos, leucocitos, plaquetas, NLR, PNI, SII y ALI. Se muestran los valores de  $p$  en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Kruskal Wallis. Leyenda: 0 = pacientes sin pérdida de peso previa; 1 = pacientes con pérdida de peso previa.

Además de registrar si los pacientes habían presentado o no pérdida de peso, se clasificó a los pacientes en función de su situación nutricional al diagnóstico: normal, sospecha de precaquexia y caquexia. En el caso de los datos analíticos, se detectó asociación significativa con el nivel de neutrófilos y leucocitos ( $p$ -valor = 0.0071 y 0.0143, respectivamente), observándose un aumento de sus niveles en los pacientes con estado nutricional alterado. Se ha objetivado

además una relación significativa entre la situación nutricional y los índices inflamatorio nutricionales NLR ( $p = 0.0188$ ), PLR ( $p = 0.0241$ ), SII ( $p < 0.0001$ ), ALI ( $p = 0.0014$ ) así como con las escalas mGPS ( $p = 0.0213$ ) y LIPI ( $p = 0.0293$ ) (los datos se muestran en las figuras 20 y 21).

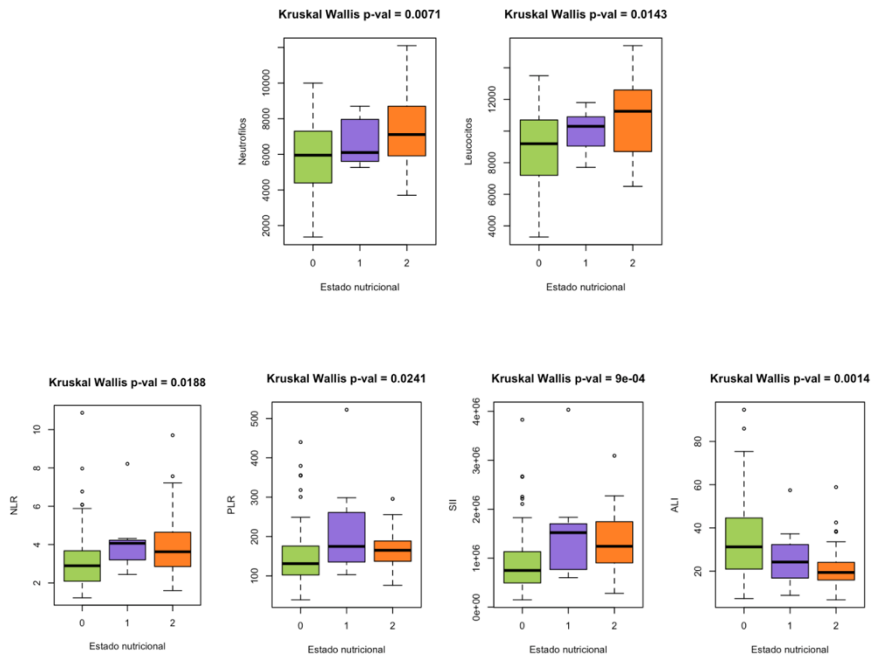


Figura 20. Diagramas de cajas, que muestran la relación entre la variable situación nutricional con (de izquierda a derecha): neutrófilos, leucocitos, NLR, PNI, SII y ALI. Se muestran los valores de  $p$  en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Kruskal Wallis. Leyenda: 0 = pacientes con situación nutricional normal; 1 = pacientes con sospecha de precaquexia; 2 = pacientes con caquexia.

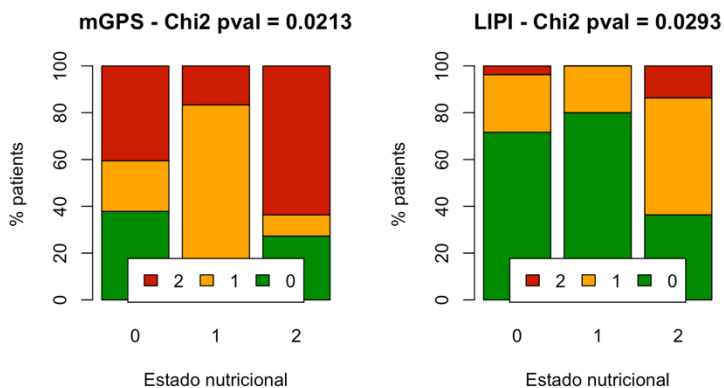


Figura 21. Diagramas de barras, que muestran el estudio de la asociación de la variable estado nutricional con (de izquierda a derecha): mGPS y LIPI. Se muestran los valores de  $p$  en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Chi-cuadrado. Leyenda: 0 = pacientes con situación nutricional normal; 1 = pacientes con sospecha de precaquexia; 2 = pacientes con caquexia.

### **Hábito tabáquico:**

En nuestra muestra, los pacientes fumadores presentaron un IMC significativamente más bajo y mayor riesgo de desnutrición (figura 22), además de unos niveles menores de ALI ( $p = 0.0084$ ).

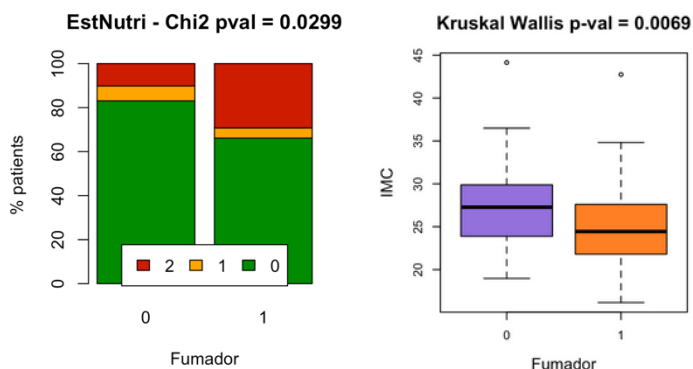


Figura 22. Diagrama de barras mostrando la asociación entre ser fumador en el momento del diagnóstico y la situación nutricional (izquierda). Leyenda para los números identificados con colores: 0 = pacientes con situación nutricional normal; 1 = pacientes con sospecha de precaquexia; 2 = pacientes con caquexia. Valor de  $p$  obtenido mediante el test Chi-cuadrado. A la derecha, diagrama de cajas con la mediana de IMC en función de ser fumador (1) o no (0) en el momento del diagnóstico. Valor de  $p$  obtenido mediante el test Kruskal Wallis.

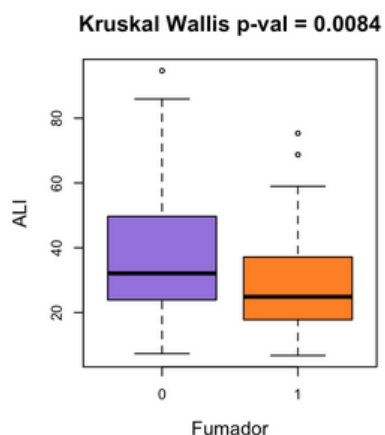
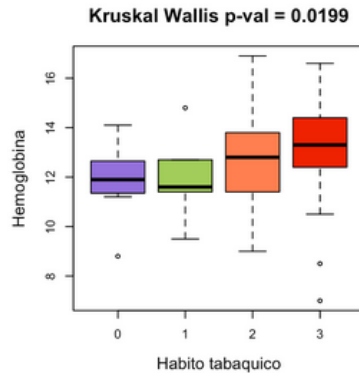


Figura 23. Diagrama de cajas con la mediana de ALI en función de ser fumador (1) o no (0) en el momento del diagnóstico. Valor de  $p$  obtenido mediante el test Kruskal Wallis.



Por otro lado, se ha encontrado una relación directa estadísticamente significativa entre el hábito tabáquico y los niveles de hemoglobina en sangre, de modo que los pacientes que se situaban en un grupo de mayor hábito tabáquico presentaba niveles de hemoglobina más altos ( $p = 0.019$ ), dato ampliamente descrito en pacientes fumadores [165].



*Figura 24. Diagrama de cajas en el que se observa la correlación significativa entre la variable hábito tabáquico con el nivel de hemoglobina (g/dl). Leyenda: 0 = exposición tabáquica nula; 1 = exposición leve; 2 = exposición moderada; 3 = exposición alta.*

### **Estadio tumoral:**

En nuestra muestra se han analizado pacientes con diagnóstico de CPNM estadio IIIA y IIIB. Los pacientes con estadio más avanzado (IIIB) presentan niveles mayores de PCR ( $p=0.0046$ ) así como de los índices PLR ( $p=0.0199$ ), SII ( $p=0.0446$ ) y mayor proporción de casos en los grupos con alteración de PCR y albúmina en las escalas GPS y mGPS ( $p=0.0356$  y  $0.0449$ , respectivamente) (figuras 25 y 26).

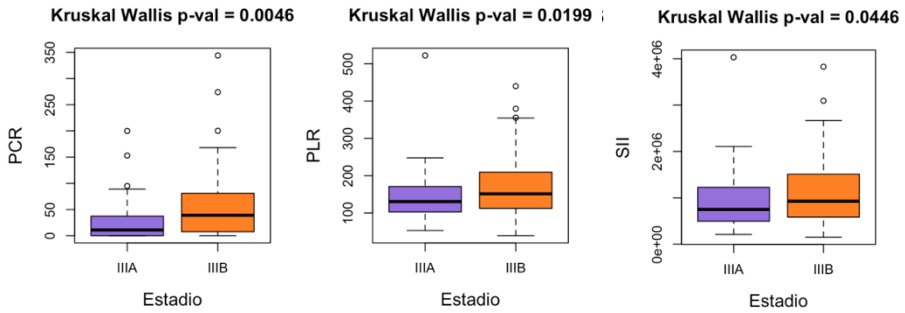


Figura 25. Diagramas de cajas en el que se observa la relación significativa entre el estadio tumoral (IIIA vs IIIB) con las variables (de izquierda a derecha): PCR, PLR y SII. Se muestran los valores de p en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Chi-cuadrado.

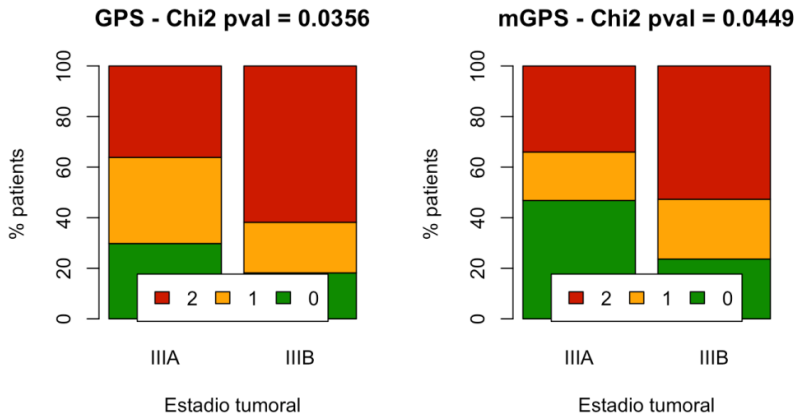


Figura 26. Diagramas de barras mostrando la asociación entre ser el estadio tumoral (IIIA vs IIIB) con GPS (izquierda) y mGPS según su clasificación en grupos 0, 1 y 2. Valores de p obtenido mediante el test Chi cuadrado.

### **4.3.2. Análisis de Componentes Principales**

En los apartados anteriores se ha mostrado un análisis de las relaciones entre pares de variables incluidas en el estudio. Dado el elevado número de variables y la elevada correlación entre muchas de ellas, resulta más eficiente resumir la información de nuestros datos mediante un modelo multivariante de reducción de la dimensión, como es el Análisis de Componentes Principales (PCA).

Se han incluido en el modelo PCA todas las variables numéricas y también las variables categóricas GPS y mGPS, que pueden considerarse ordinales. El PCA crea unas nuevas variables (componentes principales) que son combinación lineal de las variables originales y que permiten, con un número reducido de ellas, explicar gran parte de la variabilidad de los datos originales. En nuestro caso, nos hemos fijado en las dos primeras componentes, que son las que mayor variabilidad explican (30.1% y 12.8%, respectivamente).

Por tanto, conviene resaltar que el modelo presentado explica un 42.9% de la variabilidad total de los datos. No es un porcentaje alto, pero nos permite destacar las características más importantes de los pacientes de la población estudiada.

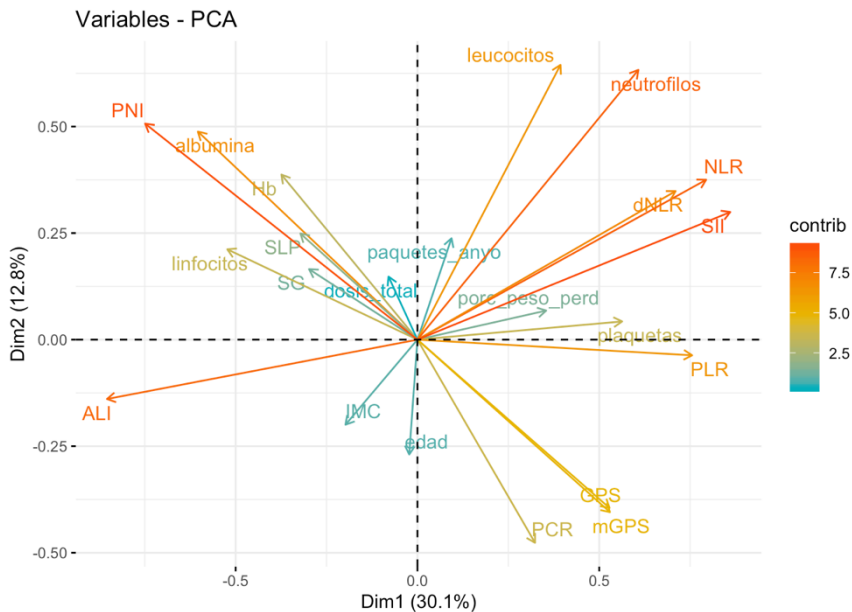


Figura 27. Modelo de análisis de componentes principales con las variables representadas mediante vectores en función de su contribución a las dos primeras componentes principales.

La figura 27 muestra la contribución de las variables originales a la creación de las componentes principales 1 y 2 (Dim1 y Dim2). Solo se muestran las variables que más han contribuido, en general, algunas variables analíticas (albúmina, leucocitos, neutrófilos, etc.) e índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales (NLR, dNLR, SII, etc.). Además, este gráfico también permite observar la relación entre las variables. Así, variables cercanas entre sí son variables positivamente correlacionadas, por ejemplo, SII, NLR y dNLR; que a su vez están negativamente correlacionadas con ALI, que se encuentra en la parte opuesta del gráfico.

Por otra parte, podemos proyectar los valores de los pacientes sobre este nuevo espacio bidimensional (gráfico de *scores*) y ver si forman grupos que tengan algún significado clínico. Para discernir si dichos grupos potenciales estaban relacionados con alguna de las variables que no habíamos incluido en modelo PCA, hemos empleado dichas variables categóricas para colorear a los pacientes.

Aunque se realizó esta operación con todas las variables categóricas no incluidas en el modelo PCA, no para todas se observaban agrupaciones relevantes, por lo que sólo se muestran los gráficos de *scores* coloreados según ECOG, estado nutricional, recaída y situación final (figuras 28-31). A continuación se comenta en detalle cada uno de ellos.

En primer lugar, en la figura 28 se muestra la proyección de todos los pacientes que se han coloreado según su ECOG. Aunque no existe una clara separación entre categorías, sí que vemos que los grupos de pacientes que más se diferencian son los de ECOG = 0 y ECOG = 2.

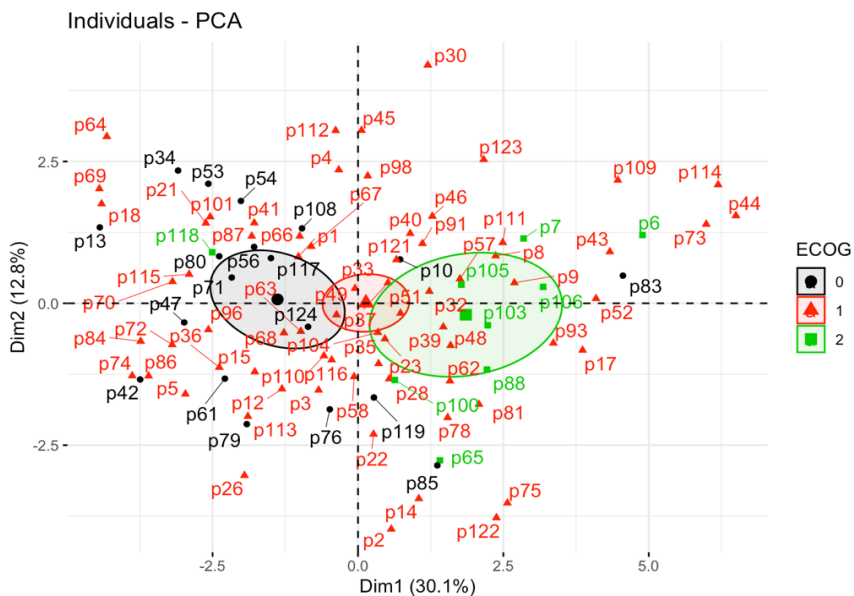


Figura 28. Gráfico de scores del análisis de componentes principales con los pacientes coloreados en función de la variable ECOG.

Como se observa en la figura 28, la mayoría de los pacientes con peor situación funcional y mayor estado inflamatorio de nuestra muestra (ECOG = 2), se sitúan en el gráfico en la región donde se representan las variables índice de exposición tabáquica (paquetes/año), neutrófilos, leucocitos, PCR, NLR, dNLR, SII, PLR, GPS o mGPS. Es decir, que se asociaron significativamente con valores elevados de dichas variables. Opuestamente, los pacientes con ECOG = 0 se sitúan mayoritariamente en la región izquierda del gráfico, donde tienen peso las variables albúmina, hemoglobina, linfocitos, ALI, PNI así como las variables de supervivencia (SLP y SG). Los pacientes con ECOG = 1 tienen una distribución dispersa a lo largo de todo el gráfico.

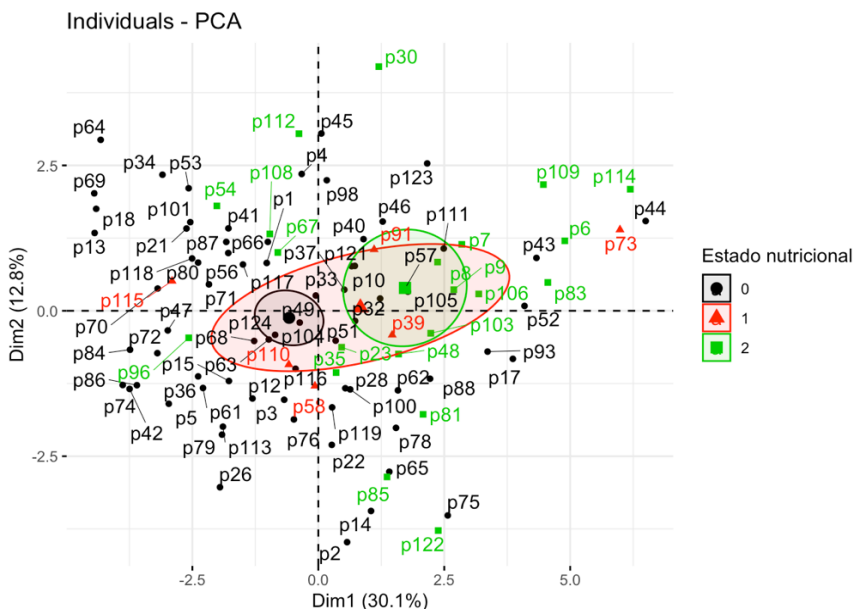


Figura 29. Gráfico de scores del análisis de componentes principales con los pacientes coloreados en función de la variable estado nutricional. Leyenda: 0 = situación nutricional normal; 1 = precaquexia; 2 = caquexia.

De un modo similar, los pacientes con situación nutricional normal (identificados con el color negro en la figura 29) se sitúan predominantemente en la región del gráfico determinado por mayores niveles de albúmina, hemoglobina, linfocitos, ALI, PNI y se relacionaron con mayor supervivencia (tanto libre de progresión como global). De forma más evidente, los pacientes diagnosticados de caquexia (color verde), se sitúan fundamentalmente en el lado derecho del gráfico, y por tanto, en general, con mayor nivel de exposición tabáquica, neutrófilos, leucocitos, PCR, NLR, dNLR, SII, PLR, GPS o mGPS (mayor estado inflamatorio).

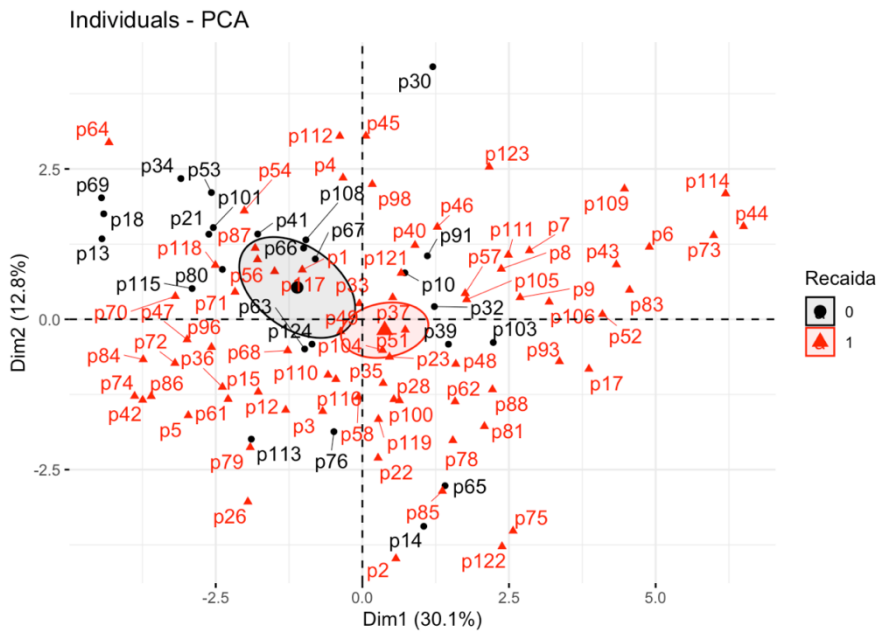
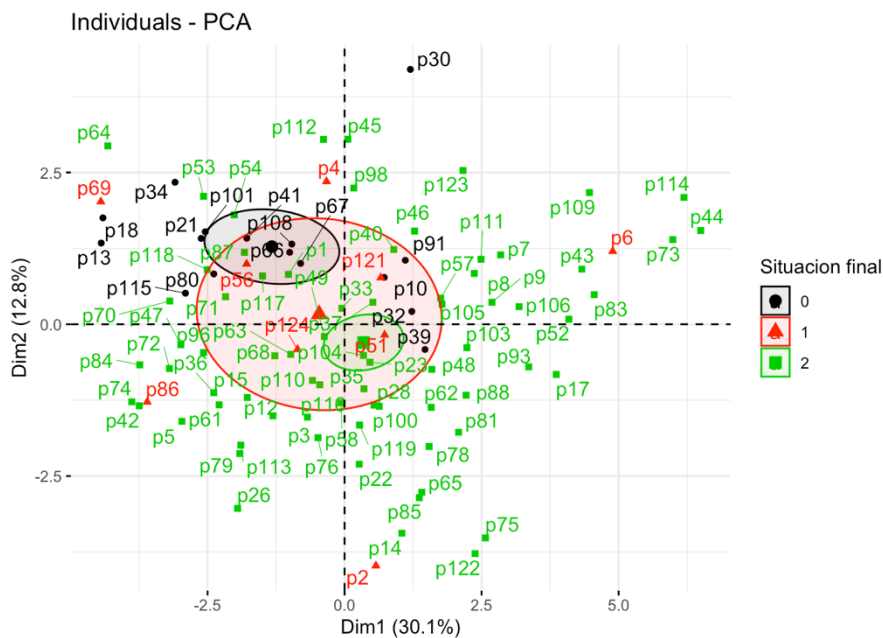


Figura 30. Gráfico de scores del análisis de componentes principales con los pacientes coloreados en función de la variable recaída. Leyenda: 0 = sin recaída; 1 = recaída.





*Figura 31. Gráfico de scores del análisis de componentes principales con los pacientes clasificados en función de la variable situación final del paciente. Leyenda: 0 = paciente vivo sin enfermedad tumoral; 1 = paciente vivo con enfermedad tumoral; 2 = paciente fallecido.*

Por último, empleando este mismo modelo se han evaluado también variables relacionadas con la situación de la enfermedad en el momento del análisis, en concreto, si los pacientes han presentado o no recaída tumoral (figura 30) y la situación final de la enfermedad (figura 31). Y como se puede observar en ambas figuras, los pacientes que no han presentado recaída o cuya situación al final del estudio es de pacientes vivos libres de enfermedad tumoral (representados con color negro en las figuras 30 y 31, respectivamente) se sitúan en la

región superior izquierda del gráfico. También los pacientes cuya situación final en nuestro análisis es permanecer vivos, aunque con enfermedad tumoral, están también de forma predominante en la misma localización del gráfico (figura 31).

#### **4.4. Evaluación de la respuesta al tratamiento**

La variable “respuesta al tratamiento” determinada en la primera evaluación de enfermedad tras inicio de tratamiento, clasifica a los pacientes en las tres categorías descritas previamente (ver Material y métodos): RO, EE y PE, por tanto, es de tipo ordinal y se ha podido considerar numérica para el análisis. El tratamiento estándar del cáncer de pulmón no microcítico estadio III consiste en esquemas de quimioterapia basadas en platino, por lo que se han excluido del análisis los pacientes que no recibieron quimioterapia (1 paciente) o los que recibieron vinorelbina en monoterapia (3 pacientes). A su vez, se excluyeron del análisis los pacientes con parámetros no adquiridos, por lo que, finalmente, se analizaron en este modelo 94 pacientes (tabla 10).

Tabla 10. Distribución de la respuesta al tratamiento en los pacientes analizados (n=94). Leyenda: 1 = RO (RC + RP); 2 = EE; 3 = PE.

	Respuesta al tratamiento
1 – n (%)	51 (54.25%)
2 – n (%)	28 (29.79%)
3 – n (%)	15 (15.96%)

Para esto, se ha empleado el modelo PLS (“*Partial Least Squares Regression*”), que es un modelo de regresión multivariante de reducción de la dimensión. Se ha obtenido un modelo con 2 componentes que explican un 23% de la variabilidad de esta variable, con baja capacidad predictiva (figura 32, “Scores (PLS)”), pero que permite observar una cierta tendencia en la diagonal  $y=x$  (aproximadamente), de forma que, al movernos de forma ascendente en dicha diagonal, empeoraría en general la respuesta al tratamiento. El gráfico de “weights” (figura 32) muestra, en esa misma diagonal, que los predictores más extremos serían aquellos que más contribuyen a determinar la respuesta al tratamiento. Así, por ejemplo, un incremento en la variable ECOG estaría relacionado con una peor respuesta. Además, también se puede deducir de este gráfico la correlación entre predictores, de modo que variables cercanas en el gráfico como ECOG y PCR estarían positivamente correlacionadas.

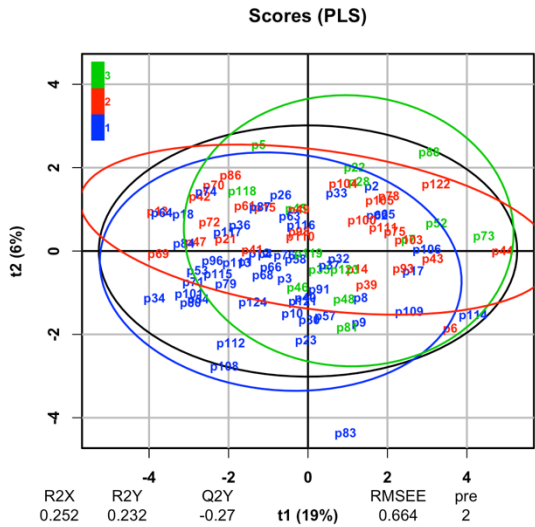


Figura 32-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes según el modelo PLS clasificados en función de la variable “respuesta al tratamiento”.  
 Leyenda: 1 = RO (RP + RC); 2 = EE; 3 = PE.

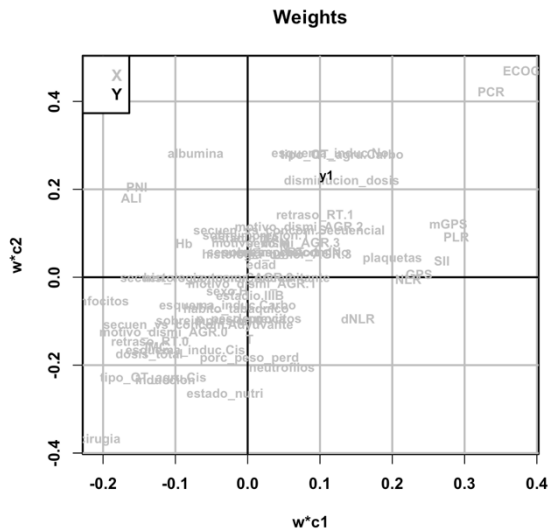


Figura 32-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS y su relación con la variable respuesta.

A continuación, se muestran representaciones gráficas de las variables predictoras de la respuesta al tratamiento con mayor relevancia clínica y estadística (coeficientes de regresión con valor de  $p < 0.0001$ ).

En primer lugar, las variables clínicas con mayor peso para predecir la respuesta al tratamiento en esta muestra son ECOG y estado nutricional (figura 33).

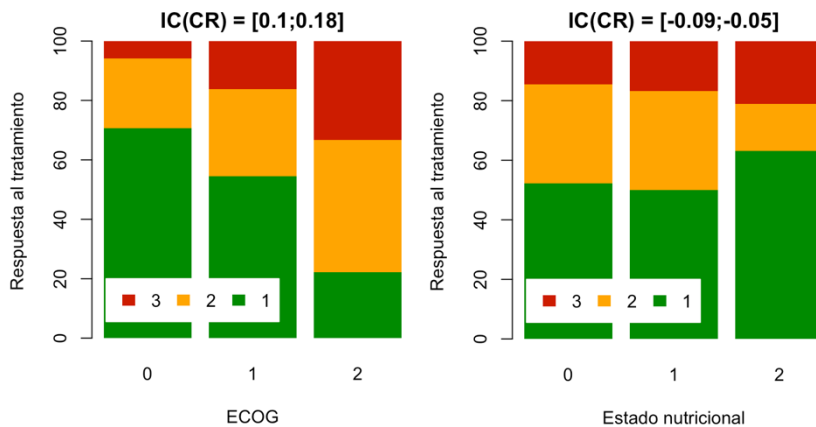


Figura 33. Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función del ECOG (de 0 a 2) (imagen izquierda) y del estado nutricional (imagen derecha; 0 = situación nutricional normal; 1 = precaquexia; 2 = caquexia). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE. IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión.

En la figura 33 (izquierda) se aprecia que los pacientes con ECOG más elevado (es decir, con peor estado funcional), presentan mayor

tasa de progresión de enfermedad tumoral, con un coeficiente de regresión de 0.15 (IC 95% = 0.1 – 0.18).

Del mismo modo, se observa una mayor proporción de pacientes con progresión tumoral en el grupo diagnosticado de caquexia (figura 33, imagen derecha). No obstante, llama la atención la elevada tasa de pacientes con respuesta objetiva en ese mismo grupo, pero puesto que también existe un bajo porcentaje de pacientes con enfermedad estable como mejor respuesta, globalmente, los pacientes que consiguen control de enfermedad en el grupo de pacientes con caquexia es menor que en los otros dos.

En la figura 34, observamos que los pacientes con niveles superiores de PCR tienden a presentar peor evolución de la respuesta, con un aumento de la mediana de PCR tanto en el grupo que consigue enfermedad estable como en el de los pacientes con progresión de enfermedad respecto a los pacientes con respuesta objetiva. El coeficiente de regresión en este caso es de 0.13 (IC 95% = 0.08 – 0.16).

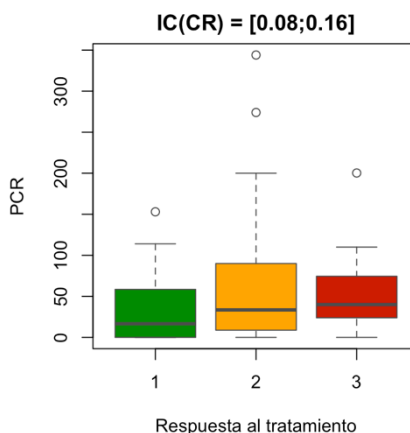
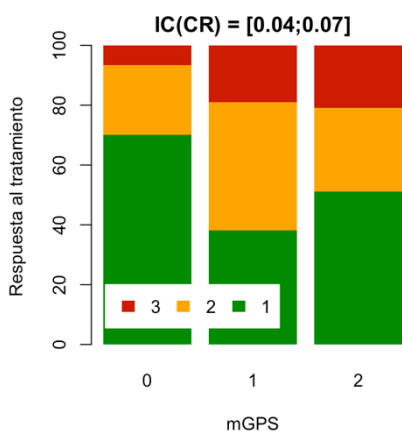


Figura 34. Diagramas de cajas y bigotes, que representan la respuesta al tratamiento en función del nivel de PCR en sangre (mg/l). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE.



Respecto a los índices inflamatorio-nutricionales, destaca el impacto de mGPS en la respuesta al tratamiento, con una correlación directa con la respuesta obtenida (coeficiente de regresión = 0.06): de este modo, los pacientes con valores normales de PCR y albúmina (y por tanto,

mGPS bajo), tendrían mayor probabilidad de presentar respuesta o control de la enfermedad con el tratamiento; y menor riesgo de progresión de enfermedad.

*Figura 35. Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función de mGPS (de 0 a 2). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE. En el título del gráfico, el intervalo de confianza para el coeficiente de regresión.*

Por último, se constata que en nuestra muestra, influyen dos factores relacionados con el tratamiento administrado (figura 36): la administración de quimioterapia de inducción, así como la quimioterapia con dobles basada en cisplatino (frente a los dobles con carboplatino) conducen a una mayor tasa de control de enfermedad y a una baja tasa de progresión de enfermedad.

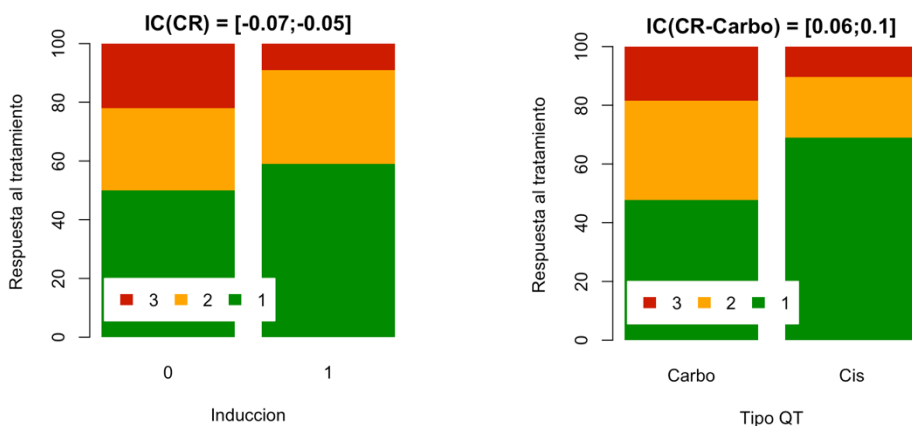


Figura 36. Diagramas de barras, que representan la respuesta al tratamiento en función de haber recibido (1) o no (0) tratamiento de inducción (a la izquierda) y del doblete de quimioterapia administrado (Carbo = carboplatino; Cis = cisplatino). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE. IC= intervalo de confianza.

#### 4.5. Evaluación de la recaída

Se ha estudiado además si los pacientes presentaron durante el seguimiento recaída de la enfermedad, y de entre los que recayeron, el subtipo que presentaron (recaída local, recaída a distancia, o ambas). Para este modelo se emplearon los mismos pacientes descritos en el apartado 4.4 y su distribución se detalla en la tabla 11.



Tabla 11. Clasificación en función de la situación de recaída de los pacientes analizados (n=94). Leyenda: 0 = Sin recaída; 1 = Recaída local; 2 = Recaída a distancia; 3 = Recaída local y a distancia.

	Tipo de recaída
0 – n (%)	23 (24.47%)
1 – n (%)	28 (29.79%)
2 – n (%)	38 (40.42%)
3 – n (%)	5 (5.32%)

Empleando también el modelo PLS, con 2 componentes se explica un 31% de la variabilidad de la variable “recaída”. Pero del mismo modo que ocurría en el caso para la variable “respuesta”, al movernos de forma ascendente en la diagonal del gráfico PLS, encontramos la mayoría de pacientes con patrones de recaída de peor pronóstico (recaída a distancia y ambas). Así, en el gráfico inferior (“Weights” de la figura 37) se observan variables en los extremos, que son las que más contribuyen a determinar el tipo de recaída.

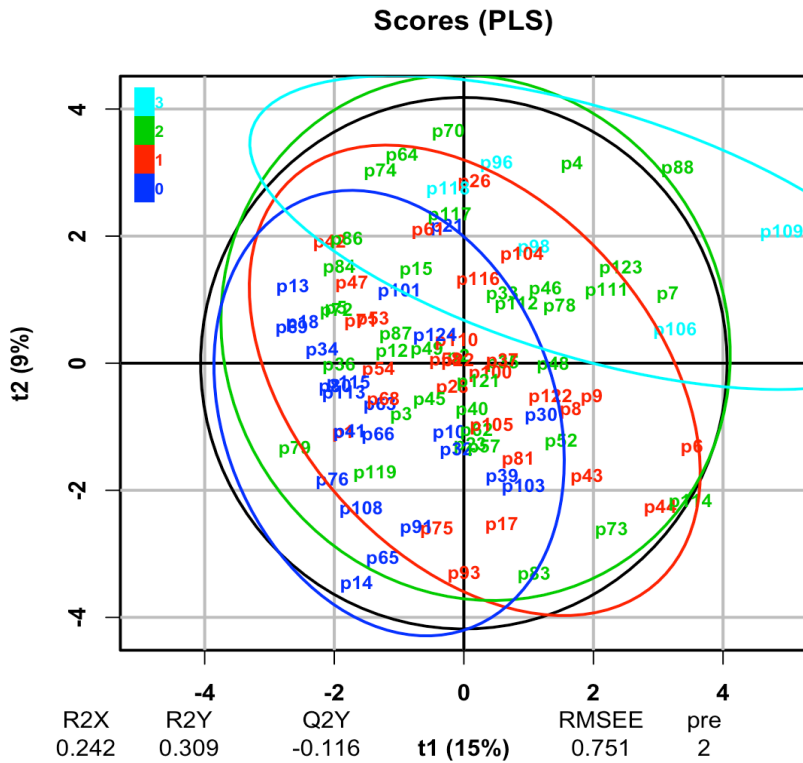


Figura 37-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes según el modelo PLS clasificados en función de la variable “recaída”. Leyenda: 0 = sin recaída; 1 = Recaída local; 2 = Recaída a distancia; 3 = Recaída local y a distancia (Ambas).



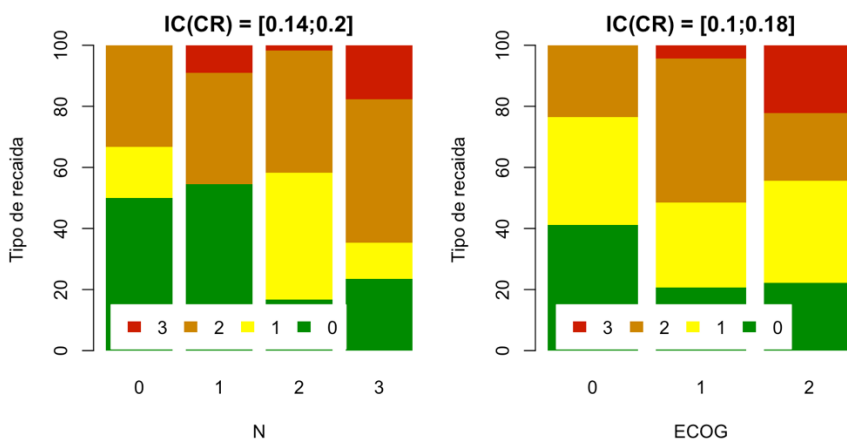


Figura 38. Diagramas de barras, que muestran la recaída en función de la afectación ganglionar (de 0 a 3) (imagen izquierda) y del ECOG (imagen derecha) (De 0 a 2. Leyenda: Verde (0) = Sin recaída; Amarillo (1) = Recaída local; Marrón (2) = Recaída a distancia. Rojo (3) = Ambas (Recaída local y a distancia). IC= Intervalo de confianza.

La afectación ganglionar es la variable clínica con mayor relevancia, de modo que, vemos que los enfermos con N=2 o N=3 tienen mayor riesgo de presentar tanto recaída local como a distancia (figura 38, izquierda).

De forma análoga, el ECOG vuelve a ser de gran importancia ya que, de forma estadísticamente significativa, nuestro modelo pronostica que los pacientes con PS más elevado (respecto a ECOG=0) presentan un mayor riesgo recaída, sobre todo a distancia (figura 38, derecha).

Por último, cabe destacar en cuanto a las variables clínicas, las diferencias en cuanto a IMC, principalmente en los pacientes que nunca presentaron recaída y los que presentaron recaída a distancia o ambas, con una relación inversamente proporcional (coeficiente de regresión = -0.09 (IC 95% = -0.12 – -0.05)): es decir, los pacientes con recaída sistémica poseen IMC significativamente más bajo que los pacientes sin recaída (figura 39).

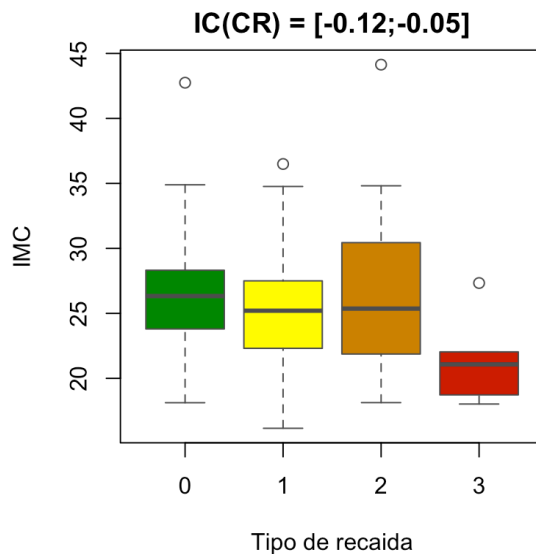


Figura 39. Diagramas de cajas y bigotes, que muestran los valores de IMC en función de la situación de recaída. Leyenda: Verde (0) = Sin recaída; Amarillo (1) = Recaída local; Marrón (2) = Recaída a distancia. Rojo (3) = Ambas (Recaída local y a distancia). IC= Intervalo de confianza.

En cuanto a los parámetros analíticos, y los índices que derivan de ellos, destaca el valor de dNLR. Como se observa en la figura 40, los pacientes que presentaron recaída (y sobre todo, recaída sistémica), presentan valores más elevados de dNLR. Coeficiente de regresión = 0.11 (IC 95% = 0.07 – 0.13).

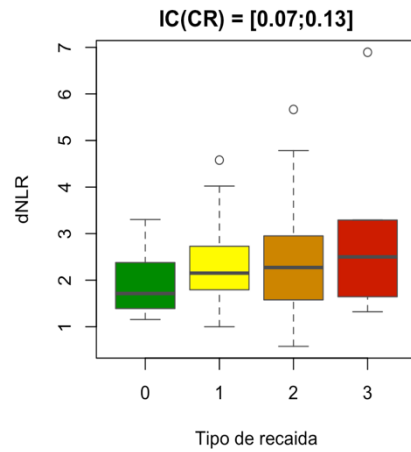


Figura 40. Diagramas de cajas y bigotes, que muestran los niveles de dNLR en función de la situación de recaída. Leyenda: Verde (0) = Sin recaída; Amarillo (1) = Recaída local; Marrón (2) = Recaída a distancia. Rojo (3) = Ambas (Recaída local y a distancia). IC= Intervalo de confianza.

Finalmente, en cuanto al tratamiento, fueron los pacientes que se intervinieron aquellos que presentan un patrón de recaída más favorable (figura 41).

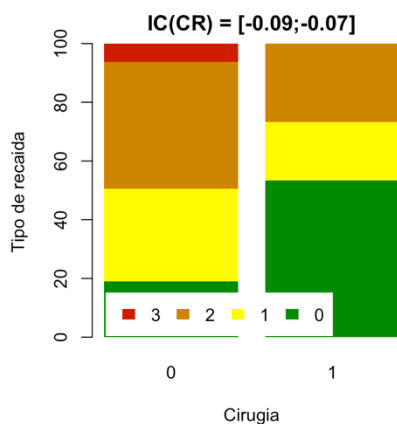


Figura 41. Diagramas de barras, que muestran la recaída en función de haber sido intervenidos (Cirugía = 1) o no (Cirugía = 0). Leyenda: Verde (0) = Sin recaída; Amarillo (1) = Recaída local; Marrón (2) = Recaída a distancia. Rojo (3) = Ambas (Recaída local y a distancia). IC= Intervalo de confianza.

#### 4.6. Análisis de la respuesta, patrón de recaída y toxicidad en el subgrupo tratado con quimiorradioterapia

A continuación, se analizó de forma específica el subgrupo de pacientes que recibió tratamiento con quimiorradioterapia radical, ya que es el tratamiento más empleado en CPNM estadio III y fue el grupo más numeroso en nuestra muestra. De los 124 pacientes estudiados, 86 pacientes recibieron QRT, de los cuales se ha evaluado la respuesta, recaída y toxicidad en un 94.2 % (81/86). Se excluyeron del análisis los pacientes con más de 11 variables no evaluables, así como 2 pacientes que no recibieron doblete de platino asociado a la

radioterapia. Las principales características demográficas de estos pacientes se detallan en la tabla 12. Se observa que la distribución de las características clínicas de este subgrupo se asemeja a la de la población global de estudio.

*Tabla 12. Características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron QRT y las principales características del tratamiento (n = 86).*

<b>Variable</b>	<b>N (%)</b>
Edad (años) Media: 62.7 Rango: 39 – 82	
Sexo	
Mujeres	13 (15.12%)
Varones	73 (84.88%)
ECOG	
0	18 (20.93%)
1	60 (69.77%)
2	8 (9.30%)
Hábito tabáquico	
Nunca fumador	3 (3.49%)
Fumador activo	38 (44.19%)
Exfumador	45 (52.32%)
Histología tumoral	
Carcinoma escamoso	50 (58.14%)
Adenocarcinoma	34 (39.53%)
Otras histologías	2 (2.33%)



Estadio tumoral	IIIA	30 (34.88%)
	IIIB	56 (65.12%)
Tipo de tratamiento de QRT	Concomitante	69 (80.23%)
	Secuencial	17 (19.77%)
Tipo de quimioterapia	Doblete con Cisplatino	21 (24.42%)
	Doblete con Carboplatino	63 (73.26%)
	Monoterapia (Vinorelbina)	2 (2.32%)

#### **4.6.1. Evaluación de la respuesta**

Para el análisis de la respuesta en el subgrupo que recibió QRT se ha empleado un modelo PLS análogo al del grupo global. En este caso, el 55.82 % de los pacientes presentaron respuesta objetiva; 31.39%, enfermedad estable; y 12.79%, progresión de enfermedad como mejor respuesta al tratamiento. Este modelo con 2 componentes explica un 25% de la variabilidad de esta variable, (figura 42-A, "Scores (PLS)"), y gráfico de "weights" (figura 42-B) muestra, en los extremos de la diagonal, los predictores que contribuyen en mayor medida a determinar la respuesta al tratamiento.

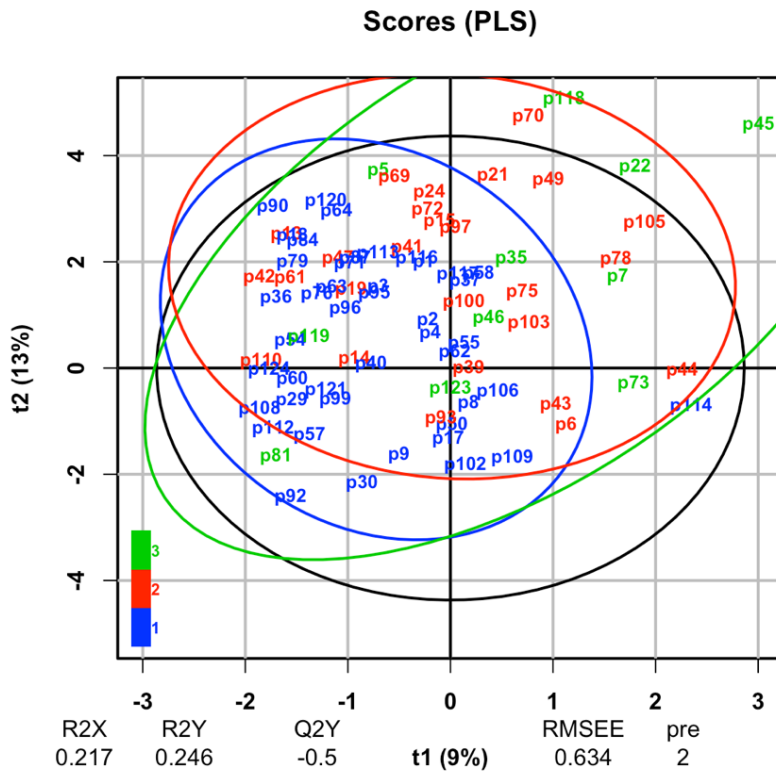


Figura 42-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes que recibieron QRT según el modelo PLS clasificados en función de la variable “respuesta al tratamiento”. Leyenda: 1 = RO (RP + RC); 2 = EE; 3 = PE.

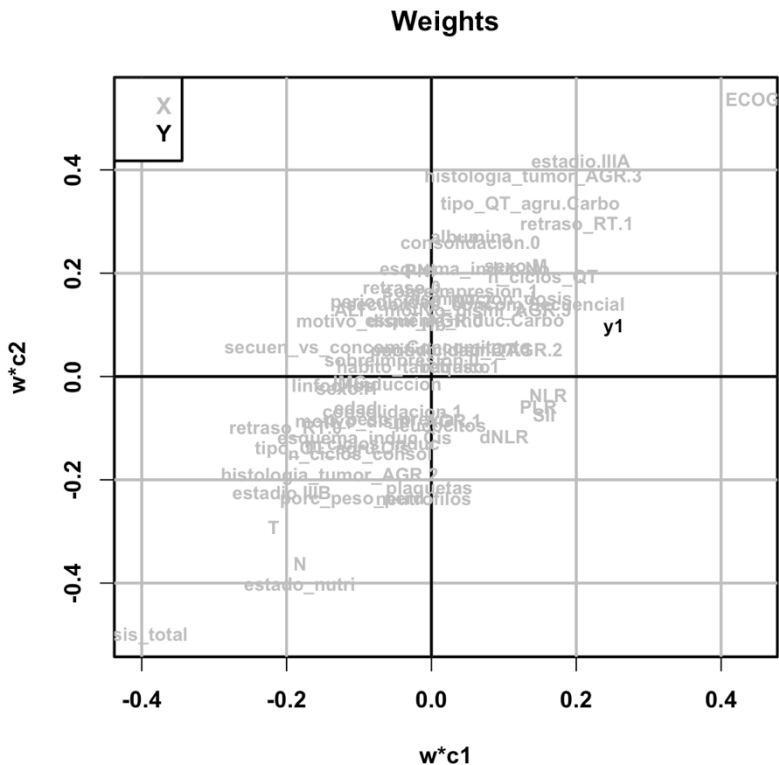


Figura 42-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS.

De nuevo, destacan como variables más importantes para predecir la respuesta la situación funcional medida mediante la escala ECOG y además, variables relacionadas con el tratamiento. En concreto, los pacientes que reciben Carboplatino y los que presentan retrasos de tratamiento durante la radioterapia, presentan mayor riesgo de una peor respuesta al tratamiento (figuras 43-45).

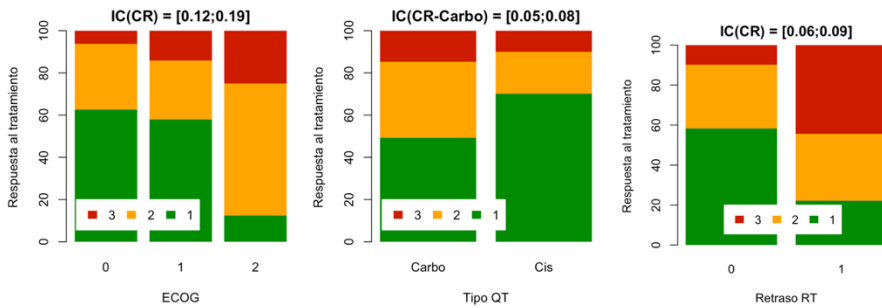


Figura 43 (izquierda). Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función del ECOG (de 0 a 2). Figura 44 (centro). Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función del esquema de quimioterapia (Carbo = carboplatino; Cis = cisplatino). Figura 45 (derecha). Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función de la existencia de retraso durante el tratamiento con radioterapia (0 = no; 1 = sí). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE. IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión.

#### 4.6.2. Evaluación del patrón de recaída

En cuanto al patrón de recaída, el 24.69% no presentó recaída de la enfermedad; el 29.63% ha sufrido recaída solamente local; el 39.51%, a distancia; y el 6.17%, ambas. Empleando también el modelo PLS, con 2 componentes se explica un 33% de la variabilidad de la variable “recaída”. Pero del mismo modo que ocurría en el caso para la variable “respuesta”, al movernos de forma ascendente en la diagonal del gráfico PLS, encontramos la mayoría de los pacientes con patrones de recaída de peor pronóstico (recaída a distancia y ambas). Así, en

el gráfico inferior (“Weights” de la figura 46) se observan variables en los extremos, que son las que más contribuyen a determinar el tipo de recaída.

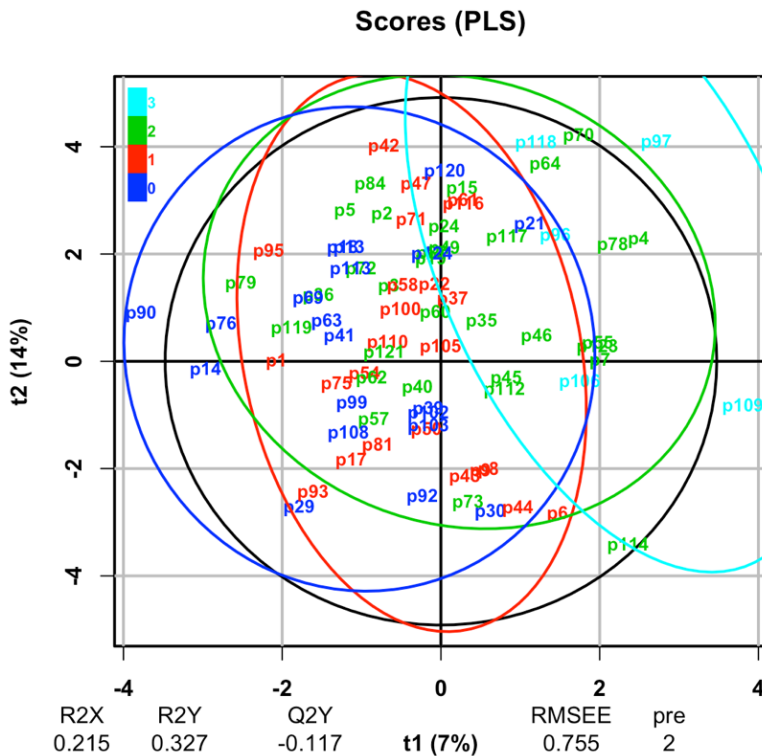


Figura 46-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes que recibieron QRT según el modelo PLS clasificados en función de la variable “recaída”. Leyenda: 0 = sin recaída 1 = Recaída local; 2 = Recaída a distancia; 3 = Recaída local y a distancia (Ambas).

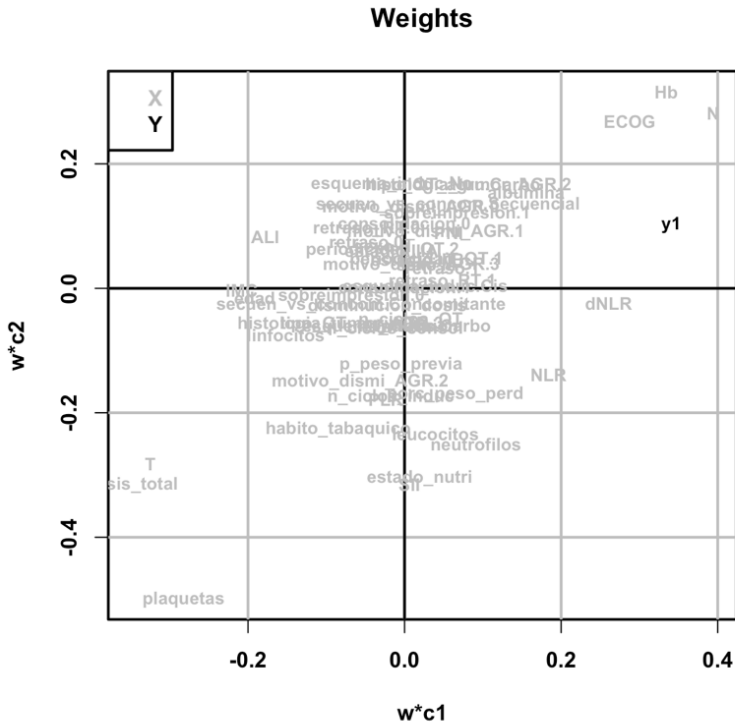


Figura 46-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS.

Las variables predictoras más significativas son las mismas descritas para la población global. A continuación, se muestran los coeficientes de dichas variables (coeficientes de regresión con valor de  $p < 0.0001$ ) (tabla 13). De este modo, existe mayor riesgo de recaída (especialmente a distancia/ambas) en los pacientes con mayor afectación ganglionar, mayor ECOG, IMC más bajo y valores más elevados de dNLR.

*Tabla 13. Coeficientes de regresión y sus intervalos de confianza de las variables predictoras estadísticamente y clínicamente significativas para la variable “recaída”.*

<b>Variable</b>	<b>Coeficiente de regresión (IC 95%)</b>
N	0.16 (0.13 – 0.18)
ECOG	0.13 (0.09 – 0.15)
IMC	-0.07 (-0.09 – -0.05)
dNLR	0.09 (0.04 – 0.10)

#### **4.6.3. Evaluación del patrón de la toxicidad**

Los efectos secundarios más frecuentes relacionados con el tratamiento con quimioterapia basada en platino fueron: toxicidad hematológica; neurotoxicidad y, cuando el tratamiento sistémico se asocia a radioterapia, neumonitis. Detallamos a continuación la incidencia de dichas toxicidades así como el impacto de las variables clínicas y analíticas más relevantes relacionadas con su desarrollo.

##### Toxicidad hematológica

En el caso de la toxicidad hematológica, se recopiló la máxima toxicidad sufrida por los pacientes, y ésta se ha agrupado en 3

categorías: sin toxicidad, con toxicidad hematológica leve (G1-2, CTCAE v4.0) y grave (G3-4, CTCAE v4.0) [160]; su distribución se expone en la tabla 14.

*Tabla 14. Distribución de la toxicidad hematológica en los pacientes que recibieron quimiorradioterapia incluidos en el modelo de predicción (n=81)*

	N (%)
Sin toxicidad hematológica	16 (19.75%)
Toxicidad hematológica G1-2	43 (53.09%)
Toxicidad hematológica G3-4	22 (27.16%)

Cabe destacar que más de 3/4 de los pacientes incluidos en el análisis presentaron algún grado de toxicidad hematológica. Para determinar el impacto de las variables sobre dicha toxicidad se empleó de nuevo el modelo PLS. Los 2 componentes del modelo PLS explican en este caso un 36% de la variabilidad del parámetro “toxicidad hematológica”. No obstante, al movernos de forma ascendente en la diagonal del gráfico PLS, encontramos la mayoría de pacientes que sufrieron toxicidad hematológica. Del gráfico inferior (“Weights” de la figura 47) deducimos que las variables que más contribuyen a predecir dicha toxicidad son, en cuanto a variables analíticas, el nivel de hemoglobina



al diagnóstico; y principalmente, parámetros relacionados con el tratamiento recibido.

De nuevo, se muestran representaciones gráficas de las variables predictoras de la toxicidad hematológica sufrida con mayor relevancia clínica y estadística (todas ellas con coeficientes de regresión con valor de  $p < 0.0001$ ).

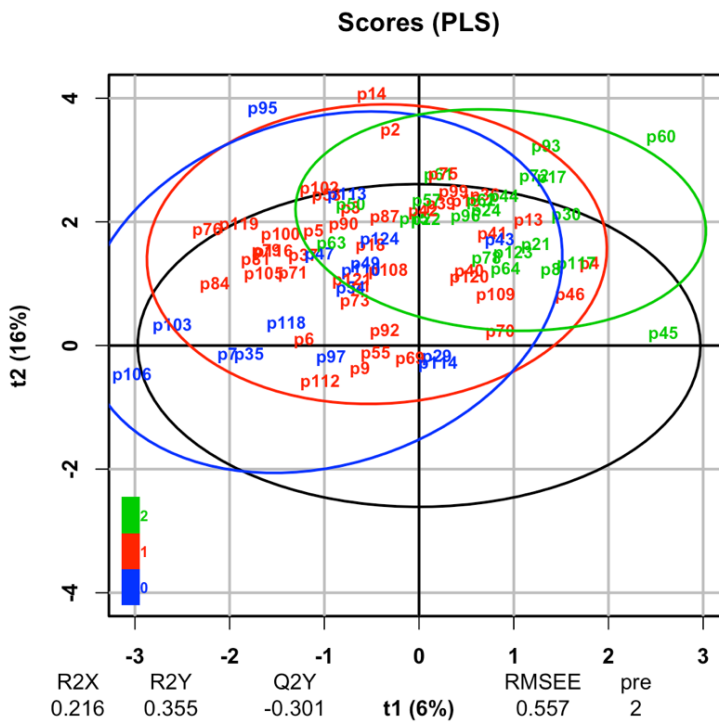


Figura 47-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes que recibieron QRT según el modelo PLS clasificados en función de la variable “toxicidad hematológica”. Leyenda: 0 = sin toxicidad 1 = toxicidad 1-2; 2 = toxicidad G3-4.

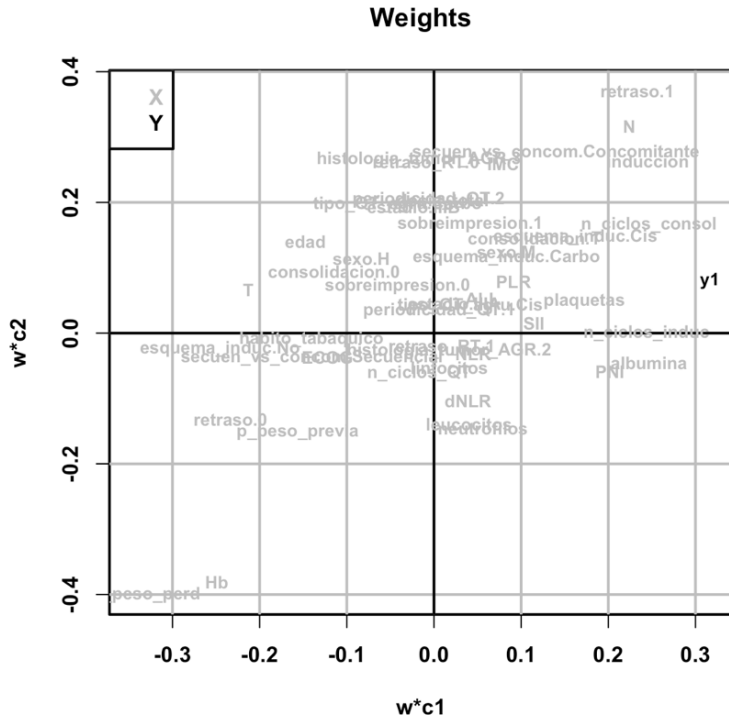


Figura 47-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS.

Los pacientes con nivel de hemoglobina más bajo al diagnóstico, presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica (coeficiente de regresión = -0.11, IC 95% = -0.19 – -0.09) (figura 48).

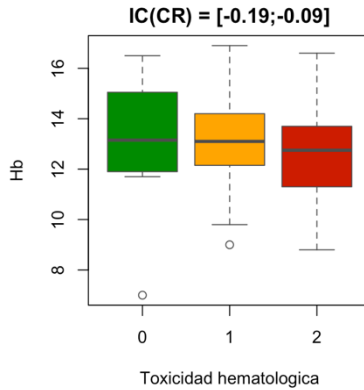


Figura 48. Diagramas de cajas y bigotes, que muestran los niveles de hemoglobina al diagnóstico en función los grupos de pacientes sin toxicidad hematológica (0), con toxicidad hematológica G1-2 (1) o con toxicidad hematológica G3-4 (2). IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión.

Por último, los factores relacionados con el tratamiento con mayor impacto en el desarrollo de toxicidad hematológica fueron: recibir quimioterapia de inducción (coeficiente de regresión = 0.1), especialmente con quimioterapia basada en carboplatino (coeficiente de regresión = -0.08) y la administración de quimiorradioterapia concomitante, en comparación con el tratamiento secuencial (coeficiente de regresión = 0.07) (figura 49 y 50, respectivamente).

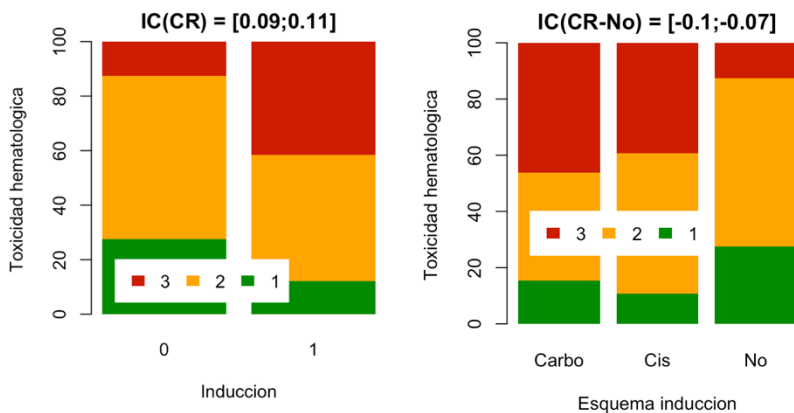


Figura 49 (izquierda). Diagramas de barras, que muestran la toxicidad hematológica en función de haber recibido (1) o no (0) tratamiento con quimioterapia de inducción. Figura 49 (derecha). Diagramas de barras, que muestran la toxicidad hematológica en función del esquema de quimioterapia de inducción (Carbo = carboplatino; Cis = cisplatino; No = sin tratamiento de inducción). Leyenda: Verde (1) = sin toxicidad; Naranja (2) = toxicidad hematológica G1-2; Rojo (3) = toxicidad hematológica G3-4. IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión.

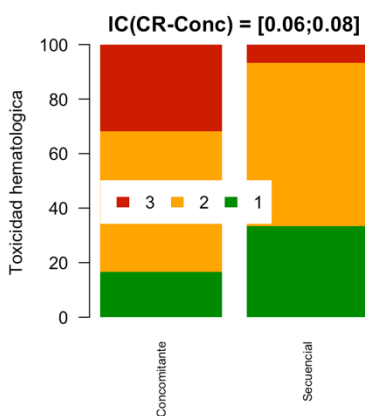


Figura 50. Diagramas de barras, que muestran la tasa de toxicidad hematológica en función haber recibido tratamiento concomitante o secuencial. Leyenda: Verde (1) = sin toxicidad; Naranja (2) = toxicidad hematológica G1-2; Rojo (3) = toxicidad hematológica G3-4. IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión.

## Neumonitis

Para el análisis de la toxicidad pulmonar se agrupó a los pacientes en función de si presentaron o no dicho efecto adverso, independientemente del grado referido. Cuando se consideraron las variables relacionadas con la función pulmonar (FEV1, FVC y DLCO), el número de valores faltantes fue muy elevado debido a que la mayoría de estas exploraciones no estaban informatizadas y algunas no se pudieron encontrar en la historia clínica en papel, quedando para el análisis solamente 51 pacientes. Por este motivo, se decidió realizar dos modelos de regresión logística (en el primero, no se incluyeron las variables derivadas de las pruebas funcionales respiratorias (PFR) para poder aumentar la muestra estudiada, mientras que en el segundo, sí).

En cuanto al primer modelo, de entre los pacientes que recibieron QRT, 24 casos (30%) sufrieron toxicidad pulmonar, y 57 individuos, no la presentaron (70%). Como pudo observarse, la clasificación en cuanto a la variable "neumonitis" estuvieron desequilibradas. Esto tiene como efecto que cualquier modelo estadístico tienda a clasificar a los pacientes en el grupo mayoritario (sin neumonitis en este caso), para minimizar el error. Por ello, para equilibrar un poco más los dos grupos, se seleccionaron al azar 35 pacientes sin neumonitis para entrenar el modelo, y el resto de pacientes sin neumonitis se reservó para evaluar la capacidad predictiva de dicho modelo.

Como se ha indicado previamente, se ha aplicado un modelo de regresión logística; y a continuación, se mostraron las variables predictoras de la aparición de neumonitis (tabla 15). Este modelo tuvo

una sensibilidad del 90% y especificidad del 81%; valor predictivo positivo del 86% y valor predictivo negativo del 87%. Como vemos, no existió ningún factor que podamos considerar protector para el desarrollo de toxicidad pulmonar, mientras que los pacientes con mayor edad o niveles de NLR y PLR al diagnóstico más elevados tuvieron mayor riesgo de padecer toxicidad pulmonar (hasta 7 veces más en el caso de NLR). Así mismo, la administración de más ciclos de quimioterapia de inducción (que habitualmente se realiza con combinaciones que incluyen taxanos) y a su vez, el mayor tamaño tumoral (T), predijo un mayor riesgo de neumonitis.

*Tabla 15. Valores de odds ratio según el modelo de regresión logística de las variables predictoras estadísticamente y clínicamente significativas para la variable “neumonitis” en el grupo de pacientes que recibieron quimiorradioterapia.*

<b>Variable</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>p valor</b>
Edad	1.18	0.0099
NLR	7.20	0.0227
PLR	1.05	0.009
T	3.61	0.0380
Nº de ciclos de inducción	2.53	0.0262

Cabe destacar, en cuanto a los resultados del segundo modelo, que ninguna de las variables derivadas de las PFR (FEV1, FVC y DLCO) mostró un impacto estadísticamente significativo en cuanto al riesgo de desarrollo de neumonitis ( $p$  valor  $> 0.05$  para todas las OR), aunque la presencia de enfisema presentó una OR 5.11, pero con  $p$  valor = 0.11 (y llegó a ser una OR = 6.81 con  $p$  valor = 0.076 si no se consideraba DLCO en el análisis). Por otro lado, las variables clínicas y analíticas descritas en el modelo 1, seguían siendo significativas.

### Neurotoxicidad

De forma similar a la descrita previamente, se agrupó a los pacientes en función de si presentaron o no neurotoxicidad y se empleó un modelo de regresión logística. Puesto que también existió un desequilibrio en cuanto a la distribución de los pacientes (55 pacientes sin toxicidad y 26 con algún grado de neurotoxicidad; 68.9 y 32.1%, respectivamente), se seleccionaron de nuevo al azar 35 pacientes sin toxicidad para entrenar el modelo y el resto de pacientes, se reservaron para evaluar la capacidad predictiva del mismo.

Al considerar la variable respuesta “neurotoxicidad”, el modelo presentó un elevado error de clasificación, con una sensibilidad del 66% y especificidad del 56%, valor predictivo positivo del 71% y negativo del 50%; y no encontramos variables que nos permitieron predecir de forma estadísticamente significativa el desarrollo de dicho efecto secundario.

## 4.7. Análisis de supervivencia de la muestra

La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 26.73 meses (rango 4.50 – 105.17 meses). En el momento del análisis, 90 pacientes (de 124) habían fallecido. No hubo pérdidas de seguimiento. La mediana de supervivencia libre de progresión de los 124 pacientes incluidos fue de 16.23 meses (intervalo de confianza 95% (IC95%) 13.27 – 21.62 meses), y la supervivencia global, de 32.13 meses (IC95% = 21.85 – 43.76 meses). Estos datos se muestran en las curvas de Kaplan-Meier de la figura 51.

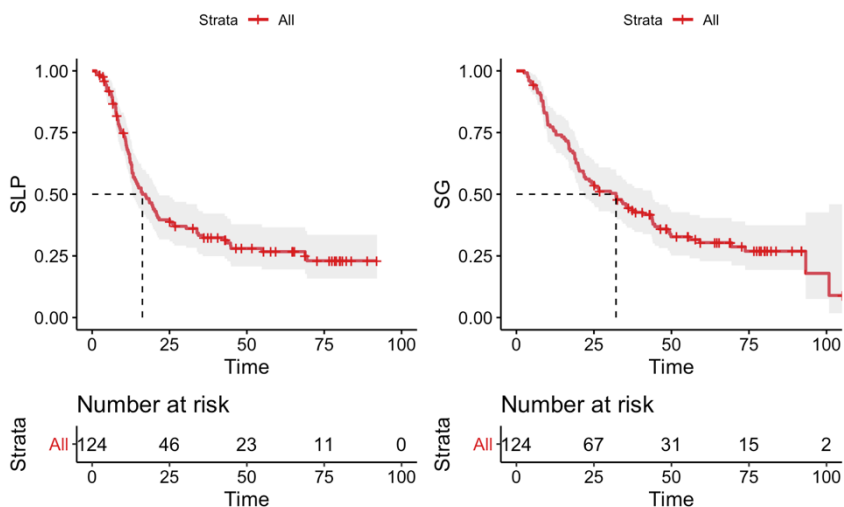


Figura 51. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes). Los datos censurados se indican con  $+$ .



#### 4.7.1. Análisis univariable de supervivencia

De entre las variables clínicas estudiadas, el sexo, el estado nutricional y el hábito tabáquico no mostraron un impacto en SLP ni SG en el estudio univariante (p-valor (SLP) = 0.45, 0.6, 0.1, respectivamente; p-valor (SG) = 0.84, 0.55 y 0.85, respectivamente). Del mismo modo, no se han observado diferencias significativas en supervivencia en función de la histología tumoral ni el estadio (IIIA frente a IIIB).

Por otro lado, sí se observaron diferencias tanto en SLP como en SG en función del estado funcional (según la escala ECOG) de los pacientes (p = 0.043 y p = 0.023, respectivamente) (figura 52).

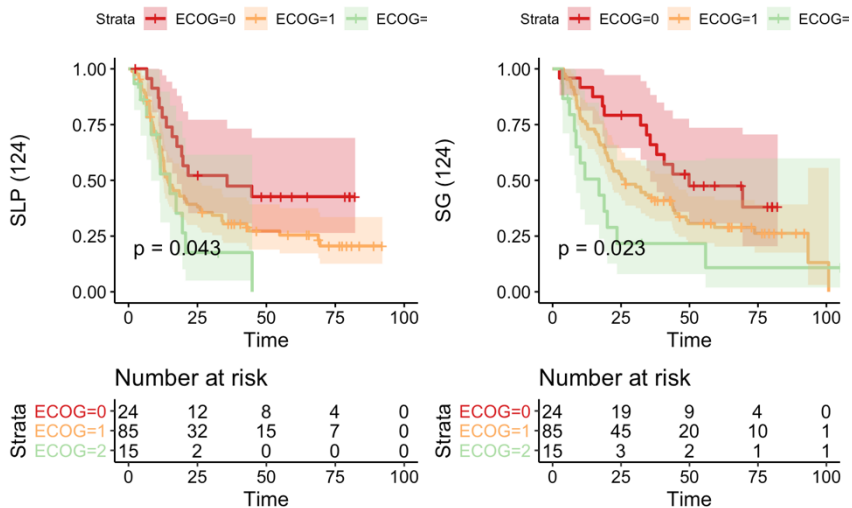


Figura 52. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global (n = 124 pacientes) en función de ECOG. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Verde = ECOG = 2; Naranja = ECOG = 1; Rojo = ECOG = 0.

Para el estudio del impacto de los índices inflamatorio-nutricionales, en primer lugar, para las variables continuas (NLR, dNLR, PLR, PNI y SII) se buscó el punto de corte que maximizara la diferencia entre las curvas de supervivencia de acuerdo con el *log-rank test*. En el caso de ALI, se utilizó el punto de corte más ampliamente empleado (18). Por último, en el caso de las escalas (GPS, mGPS y LIPI), las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) se estableció empleando los grupos preestablecidos en dichas escalas. A continuación se muestran las curvas Kaplan-Meier para cada uno de estos índices y escalas inflamatorio-nutricionales.

En las figuras 53 y 54 se observa, en primer lugar los puntos de corte de NLR en nuestra muestra, que fueron 3.33 y 3.65 para la SLP y SG, respectivamente. En ambos casos se demostró que los pacientes con NLR elevado presentaron un peor pronóstico, con SLP y SG estadísticamente peores en este subgrupo frente al de NLR bajo.

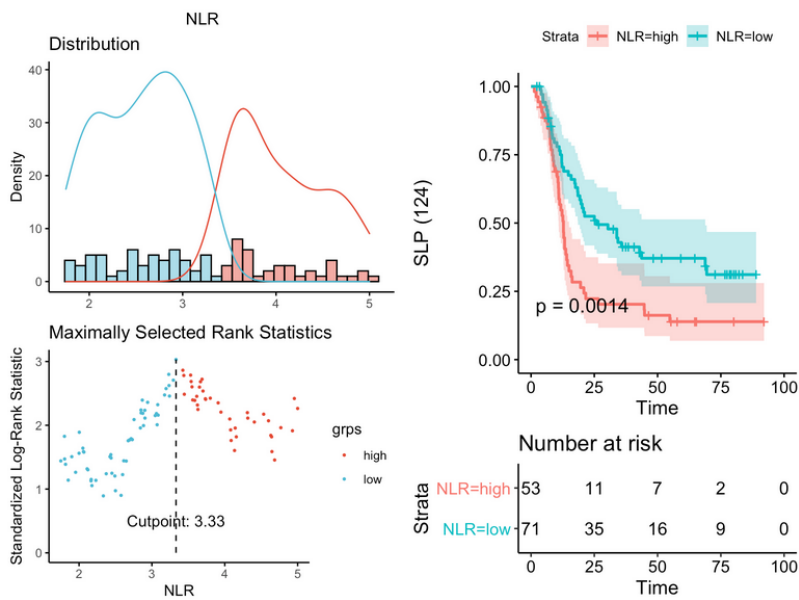


Figura 53. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable NLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de NLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Rojo =  $NLR \geq 3.33$ ; Azul =  $NLR < 3.33$ .

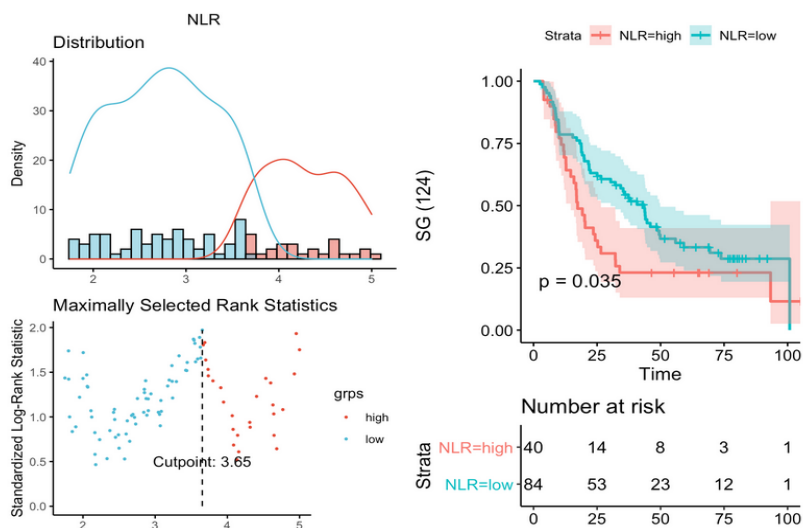


Figura 54. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable NLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de NLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Rojo =  $NLR \geq 3.65$ ; Azul =  $NLR < 3.65$ .

Por otro lado, para dNLR el punto de corte que mejor discriminó las curvas de SLP y SG fue 2.28 en ambos casos. Para este parámetro, se descartaron 4 pacientes que presentaban valores faltantes. De forma análoga a NLR, aunque con mayor significación estadística, los pacientes con dNLR por debajo del límite establecido exhibieron

tiempos de supervivencia más largos en comparación con el grupo de pacientes con  $dNLR \geq 2.28$  (figuras 55 y 56).

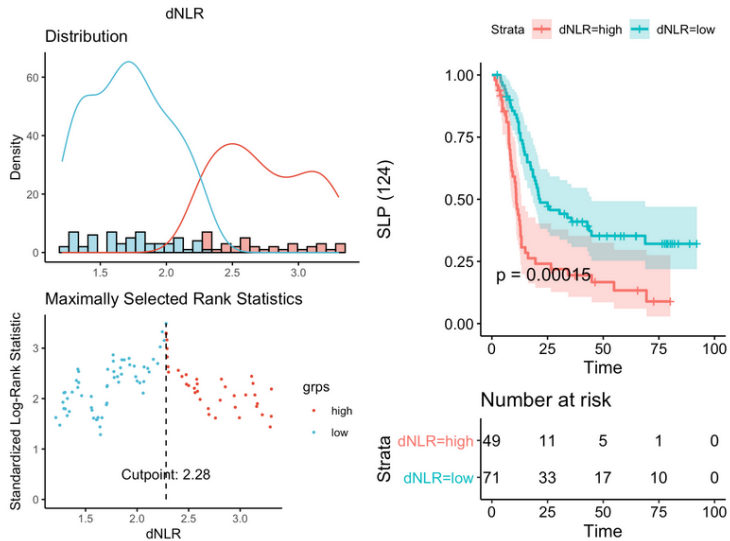


Figura 55. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable dNLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 120$  pacientes) en función de dNLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo =  $dNLR \geq 2.28$ ; Azul =  $dNLR < 2.28$ .

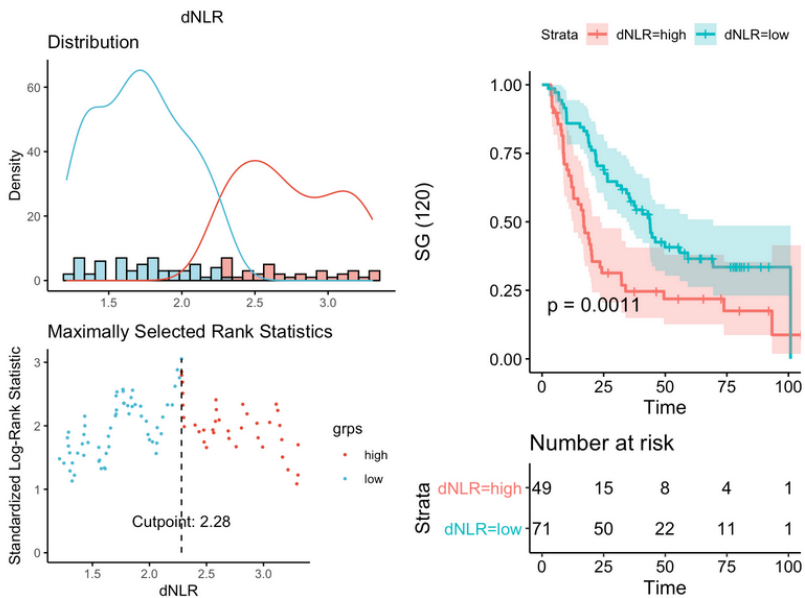


Figura 56. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable dNLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 120$  pacientes) en función de dNLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo =  $dNLR \geq 2.28$ ; Azul =  $dNLR < 2.28$ .

La variable PLR muestra la relación entre las plaquetas (que, del mismo modo que los neutrófilos, pueden elevarse en un contexto inflamatorio) y los linfocitos. En nuestro estudio, con el punto de corte 186.19 determinado para SLP sí se observaron diferencias para los dos subgrupos que se obtuvieron al categorizar a los pacientes, con una peor evolución en el caso de PLR alto (figura 57). No obstante, en

el caso de SG, el punto de corte que teóricamente mejor discrimina a los pacientes en dos subgrupos fue 110, y con éste, las diferencias observadas en los dos grupos (que van en el mismo sentido a las descritas para SLP), no fueron estadísticamente significativas (figura 58).

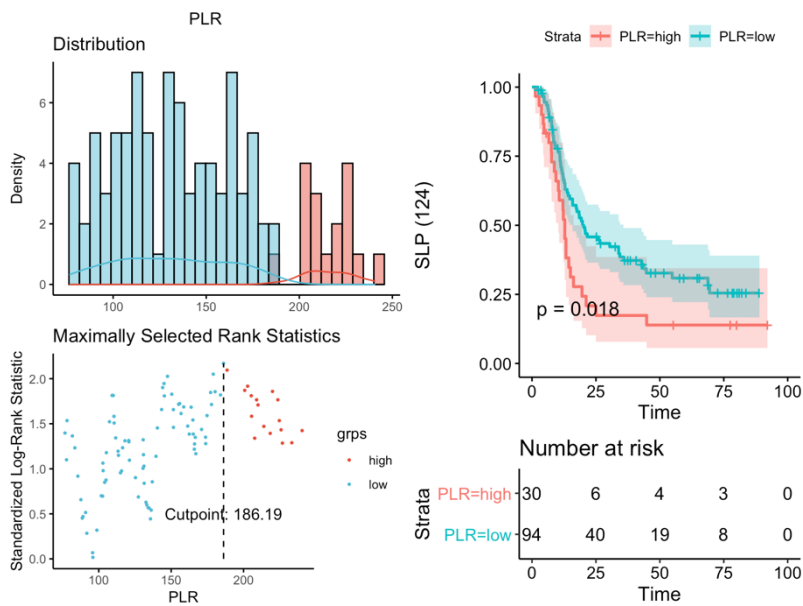


Figura 57. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable PLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de PLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo =  $PLR \geq 186.19$ ; Azul =  $PLR < 186.19$ .

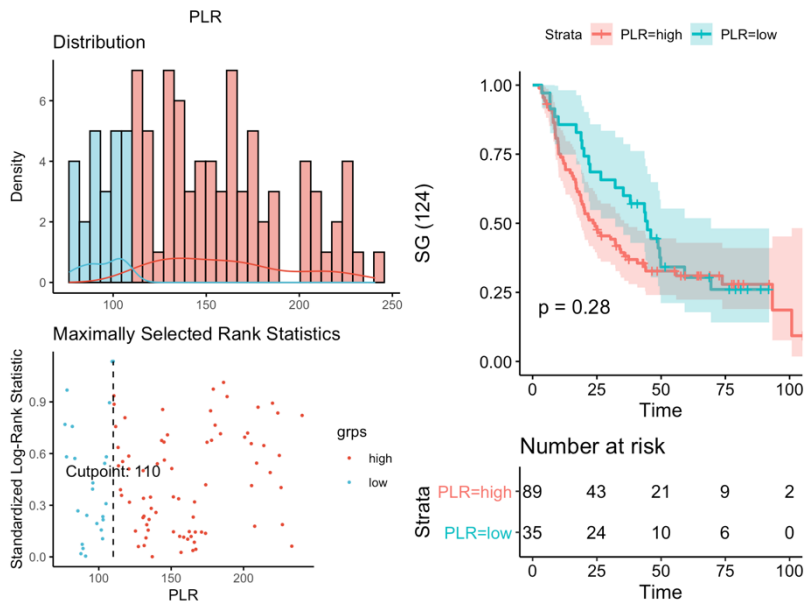


Figura 58. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable PLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de PLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Rojo =  $PLR \geq 110$ ; Azul =  $PLR < 110$ .

Además de los índices descritos, y con el objetivo de considerar conjuntamente, los valores de neutrófilos y plaquetas, así como de linfocitos, surgió el parámetro SII. En nuestra muestra, el punto de corte para dicotomizar a los pacientes distó bastante en el caso de SLP respecto a SG. Como se observó para PLR, la supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes con SII alto (considerando el



punto de corte 807058.82) fue significativamente peor frente al grupo con SII bajo (figura 59). Aunque las curvas Kaplan-Meier para la SG muestran una situación similar, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (figura 60).

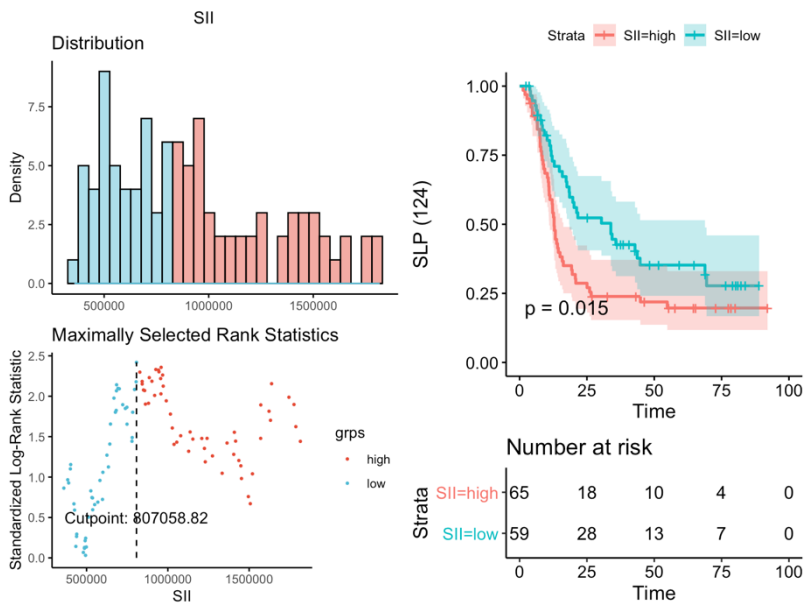


Figura 59. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable SII mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de SII según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo =  $SII \geq 807058.82$ ; Azul =  $SII < 807058.82$ .

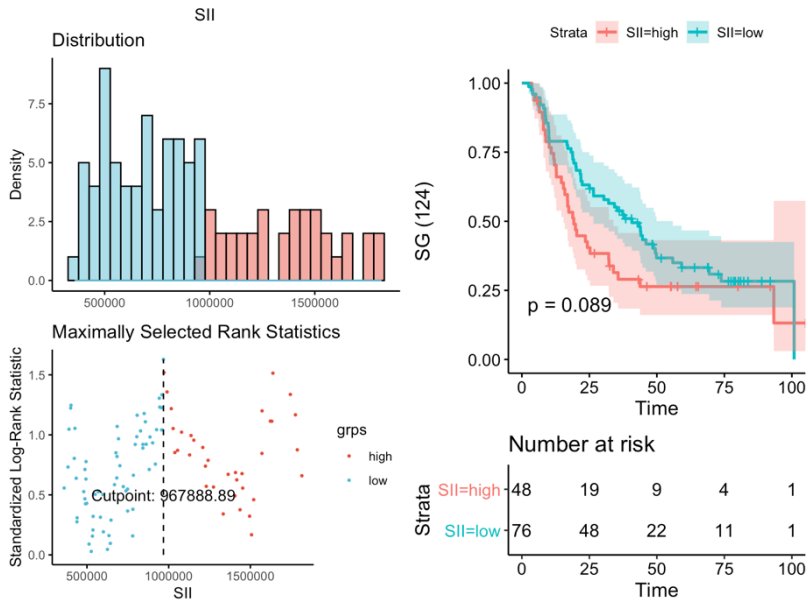


Figura 60. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable SII mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de SII según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Rojo =  $SII \geq 967888.89$ ; Azul =  $SII < 967888.89$ .

Pero, además de los valores puramente inflamatorios, se observó también el impacto de características nutricionales como factores pronósticos en cáncer de pulmón. Este es el caso de PNI que incluye en su fórmula el valor de la albúmina y de los linfocitos. Para determinar su impacto en SLP se calculó el punto de corte (41.5) y se clasificó a los pacientes en dos grupos en función de este. En este

caso, los pacientes con PNI elevado fueron los que presentan SLP más largas (figura 61). El punto de corte para SG fue similar (41.05), y también en este apartado se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con resultados más positivos para los pacientes con PNI alto (figura 62). Hay que tener en cuenta que valores más altos de PNI implican mayores niveles de albúmina y de linfocitos en sangre.

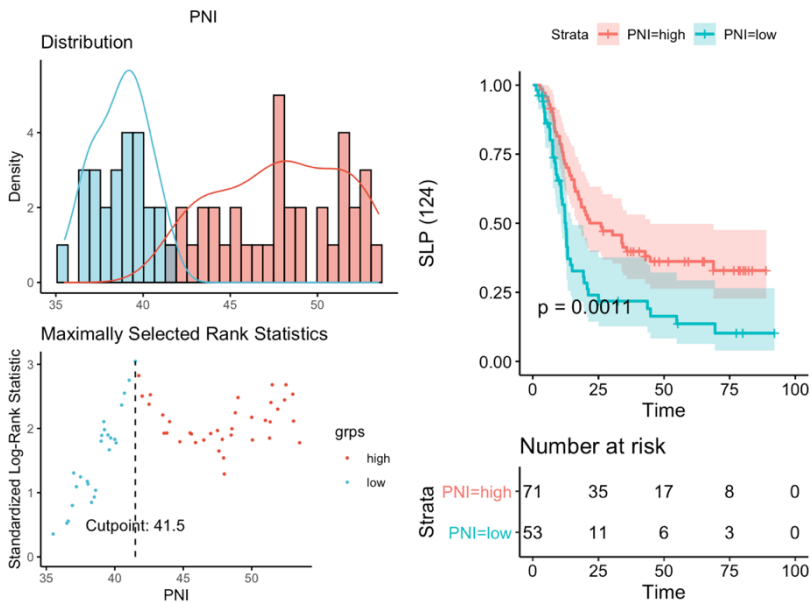


Figura 61. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable PNI mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de PNI según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Rojo =  $SII \geq 41.5$ ; Azul =  $SII < 41.5$ .

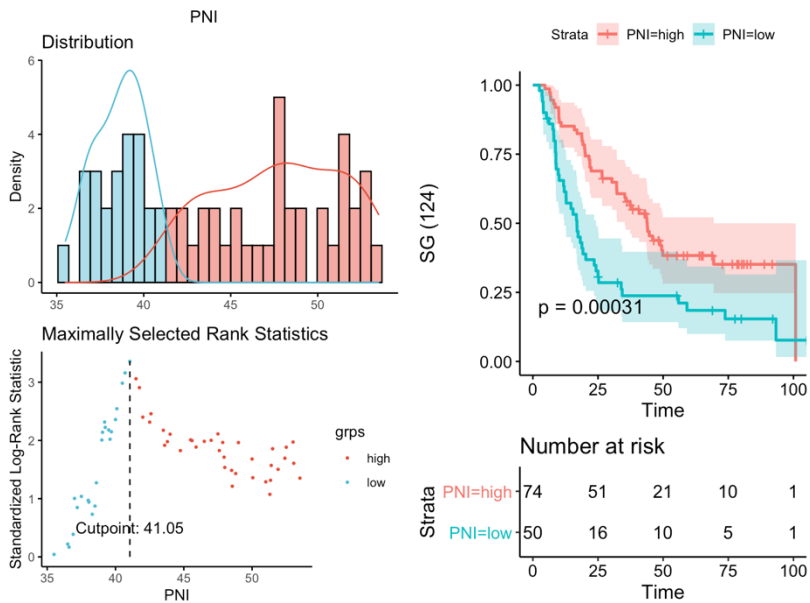


Figura 62. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable PNI mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de PNI según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo =  $SII \geq 41.5$ ; Azul =  $SII < 41.5$ .

Continuando con el análisis las escalas inflamatorio-nutricionales, destacó el papel de GPS tanto por su influencia en SLP como en SG. En este caso, se mostró una peor supervivencia en el subgrupo de pacientes con GPS elevado, sobre todo frente al grupo con GPS = 0 (figura 63). Aunque mGPS se basa también en el nivel de albúmina y PCR para la clasificación de los pacientes, esta escala otorga menos

papel al nivel de albúmina; y en nuestros resultados no pudimos demostrar diferencias en SG en función del nivel de mGPS, aunque sí en SLP, con datos análogos a los observados en función del nivel de GPS (figura 64). Debe tenerse en cuenta, que en ambos casos, debido a los valores faltantes (principalmente de PCR) se incluyeron 102 pacientes (de los 124 de la muestra) para este análisis.

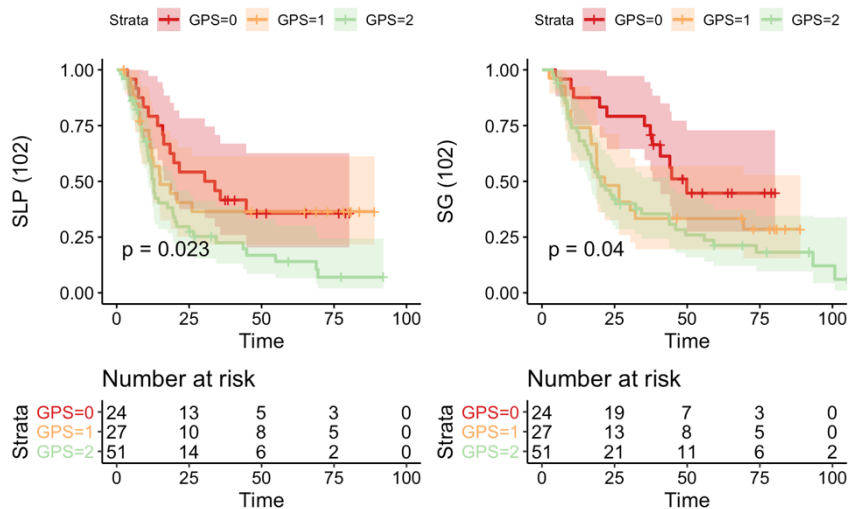


Figura 63. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global ( $n = 102$  pacientes) en función de GPS. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Verde = GPS = 2; Naranja = GPS = 1; Rojo = GPS = 0.

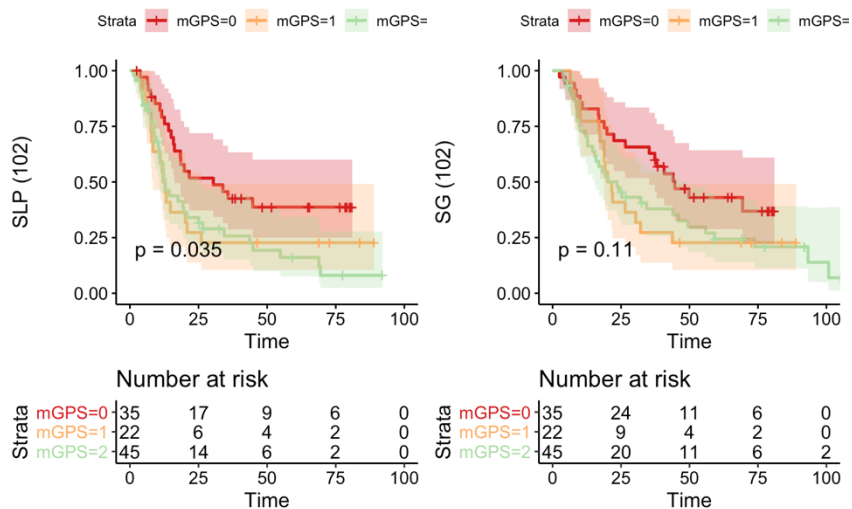


Figura 64. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global (n = 102 pacientes) en función de mGPS. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Verde = mGPS = 2; Naranja = mGPS = 1; Rojo = mGPS = 0.

Al estudiar la relación entre la SLP y la clasificación según ALI, observamos que los pacientes con ALI bajo, presentan SLP más corta respecto al grupo de ALI elevado (punto de corte = 18, según lo descrito en bibliografía previa). Aunque estos datos son similares para la SG, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en este caso (figura 65).

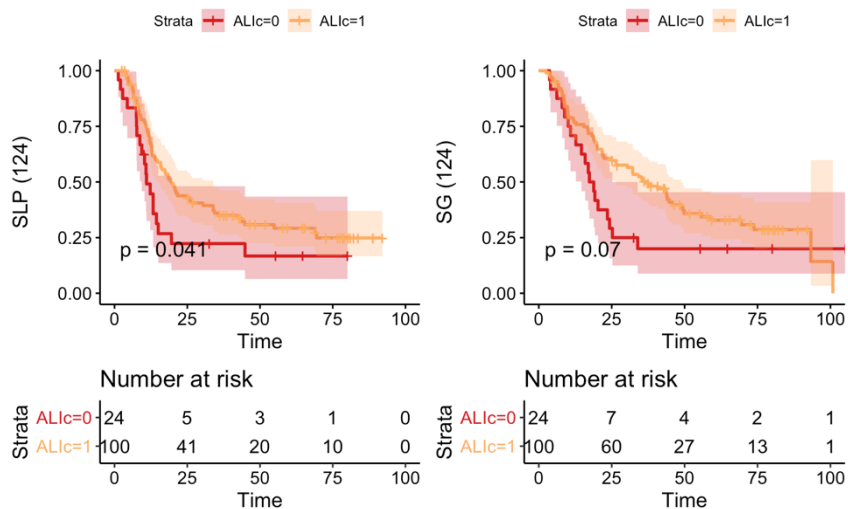


Figura 65. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de ALI. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Naranja = ALI = 1; Rojo = ALI = 0.

Del mismo modo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLP en función de la clasificación LIPI (especialmente para LIPI = 0, frente a LIPI = 1), pero no significativas en cuanto a la SG ( $p = 0.095$ ). (figura 66). Para este análisis se debió tener en cuenta que, se incluyeron 108 pacientes y que sólo 6 pacientes fueron clasificados con LIPI = 2.

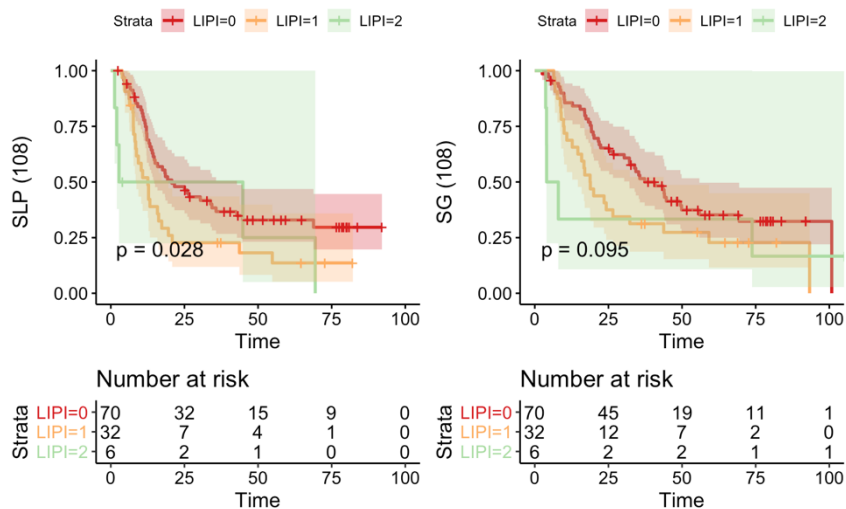


Figura 66. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global ( $n = 108$  pacientes) en función de LIPI. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Verde = LIPI = 2; Naranja = LIPI = 1; Rojo = LIPI = 0.

Por último, respecto al tratamiento, los pacientes en los que se practicó cirugía, tanto la SLP como la SG fue mayor frente al resto de pacientes; del mismo modo, también los pacientes que recibieron tratamiento radical con QRT presentaron mejor pronóstico frente a los que recibieron quimioterapia paliativa de forma estadísticamente significativa (figura 67). No obstante, no encontramos diferencias en el grupo global, en función de si habían recibido Cisplatino frente a Carboplatino u otros esquemas de quimioterapia ( $p$ -valor (SLP) = 0.55;  $p$ -valor (SG) = 0.11).



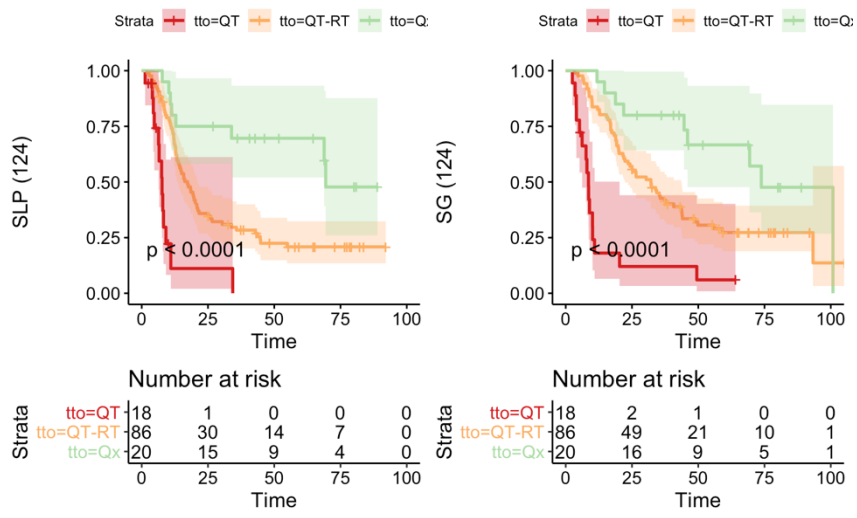


Figura 67. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función del tratamiento recibido. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Verde = cirugía; Naranja = quimiorradioterapia radical; Rojo = quimioterapia paliativa.

#### 4.7.2. Análisis multivariable de supervivencia

A partir de los datos del análisis univariante, se realizó el diseño del estudio multivariable. Además de las variables clínicas ECOG y pérdida de peso previa, se incluyeron factores relacionados con el tumor (histología y estadio), tratamiento recibido, así como parámetros analíticos (PCR, leucocitos, neutrófilos y linfocitos), y los índices y escalas derivados de los mismos. Dado que las variables NLR y dNLR están muy correlacionadas ( $r=0.84$ ) se ha excluido NLR ya que dNLR

fue más significativo en el análisis univariante. Del mismo modo, se ha eliminado mGPS y se ha conservado la variable GPS, agrupando a los pacientes con GPS 1 y 2 frente a GPS = 0, debido a que no se encontraron diferencias significativas en supervivencia entre estos dos subgrupos (denominada GPS2). Debido a los valores faltantes, en el modelo final, se analizaron 95 pacientes.

En primer lugar, se muestra la tabla 16 en la que se recogen solamente los predictores cuyos coeficientes resultaron significativos ( $p < 0.05$ ) o con p valor cercano a 0.05 en el modelo final de SLP.

*Tabla 16. Hazard ratio para las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que resultaron significativas en el análisis multivariable para la SLP (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05).*

<b>Variable</b>	<b>Hazard ratio (intervalo de confianza 95%)</b>	<b>p valor</b>
Sexo (varón vs. mujer)	1.81 (0.89 – 3.66)	0.0995
ECOG	1.57 (0.91 – 2.72)	0.1123
Pérdida de peso previa (No vs. Sí)	0.68 (0.34 – 1.36)	0.2757
Histología	0.30 (0.16 – 0.57)	0.0002
PCR	1.01 (1 – 1.01)	0.0201

Neutrófilos	0.99 (0.99 – 0.999)	0.0015
Linfocitos	0.99 (0.998 – 0.999)	0.0131
dNLR	1.51 (0.90 – 2.54)	0.1151
PLR	0.98 (0.97 – 0.99)	0.0031
SII	1 (1 – 1.001)	0.0028
GPS (0 vs. 1-2)	2.08 (0.97 – 4.48)	0.0603
Tratamiento		
QT (comparador)	1	
QRT	0.18 (0.07 – 0.48)	<0.001
Cirugía	0.05 (0.01 – 0.18)	<0.001

De este análisis (también representado en la figura 68 a continuación) se dedujo que el factor más relevante en cuanto a la SLP es el tratamiento recibido, de modo que, los pacientes sometidos a cirugía tuvieron una mejor evolución en cuanto a la SLP (*hazard ratio* (HR) 0.05, IC95% 0.01-0.18), y los pacientes que reciben QRT, menor riesgo de recaída frente al grupo de tratamiento paliativo (HR 0.18, IC 95% 0.07-0.48). Además, los pacientes con CPNM escamoso presentaron menos riesgo de recaída en nuestra muestra (HR 0.3, IC 95% 0.16 – 0.57), frente a los casos con CPNM no escamoso.

En cuanto a las variables inflamatorio-nutricionales que resultaron tener un impacto estadísticamente significativo (como PLR o SII), tuvieron un valor de la HR muy cercano al valor nulo (1), por lo que su

implicación clínica resultó menos evidente. Lo mismo ocurre para el valor de PCR (HR 1.01), de los neutrófilos (HR 0.99) o de los linfocitos (HR 0.99).

Por último, cabría destacar que otras variables inflamatorio-nutricionales cuyo valor de HR no resultó estadísticamente significativo, podrían tener impacto clínico ya que su HR fue claramente  $>1$ . Estas variables son GPS y dNLR, y aunque en este caso, el p valor no  $<0.05$ , sí tiene un valor cercano al nivel de significación estadística y esto debería ser confirmado en otros estudios. Del mismo modo, no se pudo corroborar que los pacientes con ECOG más elevado presentaran mayor riesgo de recaída (HR 1.57, IC 95% 0.91 – 2.72).

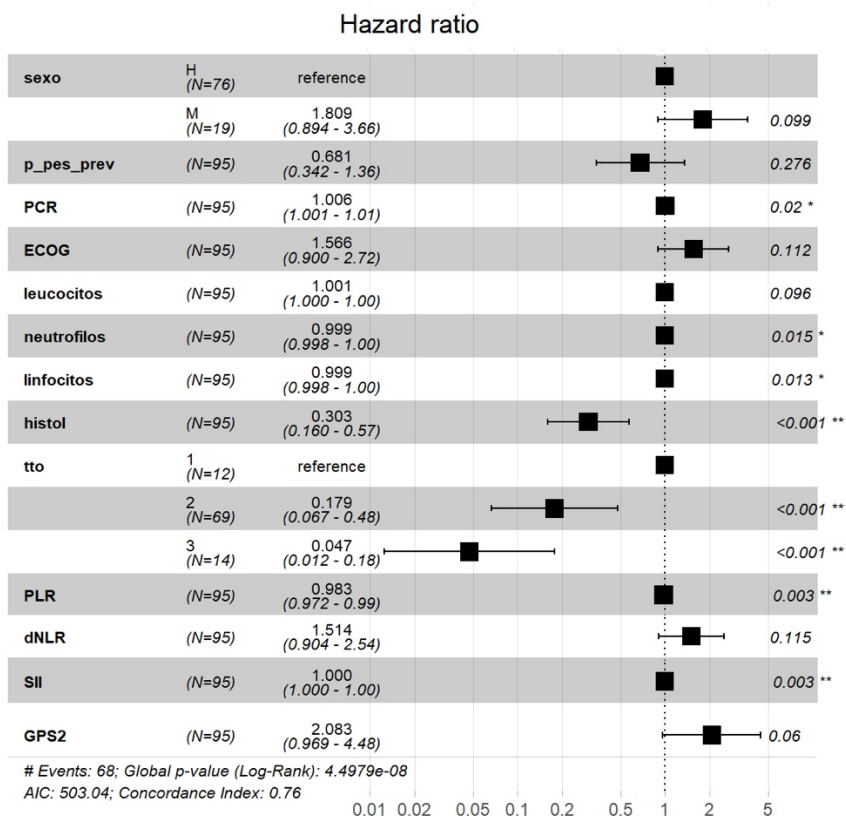


Figura 68. Forest plot que representa las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SLP (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05). Leyenda tto (tratamiento): 1 = quimioterapia paliativa; 2 = QRT; 3 = cirugía.

Finalmente, se recogen las variables de mayor impacto en el modelo multivariable para la SG (tabla 17) y se representan también en la figura 69.

*Tabla 17. Hazard ratio para las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SG (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05).*

<b>Variable</b>	<b>Hazard ratio (intervalo de confianza 95%)</b>	<b>p valor</b>
Histología	0.54 (0.29 – 0.98)	0.0433
Estadio (IIIA vs. IIIB)	0.51 (0.29 – 0.91)	0.0231
PCR	1.005 (1 – 1.01)	0.0369
Neutrófilos	1 (1 – 1.001)	0.0055
dNLR	1.38 (0.99 – 1.92)	0.0511
PLR	0.99 (0.98 – 0.99)	0.0185
SII	1 (1 – 1.001)	0.0152
GPS (0 vs. 1-2)	2.88 (1.32 – 6.28)	0.0077
Tratamiento		
QT (comparador)	1	
QRT	0.30 (0.13 – 0.69)	0.0048
Cirugía	0.08 (0.02 – 0.24)	<0.001

Como se observa en la tabla 17, las variables ECOG, dNLR, linfocitos y leucocitos no resultaron significativas. Además, para algunas

variables no se cumplió la hipótesis de modelo de Cox de proporcionalidad de riesgos. Por todo ello, se realizó un nuevo modelo sólo con estas variables para confirmar que el resto de variables incluidas en el modelo anterior no estaban afectando a los resultados de éstas; pero se concluyó que dichas variables no tuvieron un efecto significativo sobre la supervivencia global.

Por tanto, se observó que, además del tratamiento recibido (cuyo impacto en SG fue análogo al que se obtuvo en SLP), la variable que cobra mayor importancia fue GPS. De modo que, los pacientes con GPS elevado (1 o 2), presentaron un riesgo de muerte 2.88 veces mayor que los pacientes con GPS bajo (=0) de forma estadísticamente significativa (HR 2.88, IC 95% 1.32 – 6.28). Así mismo, existió una tendencia en los pacientes con mayor dNLR, a presentar un mayor riesgo de muerte, aunque estadísticamente no significativa, sí tuvo un valor cercano al nivel de significación estadística (HR 1.38, IC 95% 0.99 – 1.92, p valor = 0.05).

También de forma similar a lo observado en el caso de la SLP, mayores niveles de PCR o SII, implicaron un mayor riesgo de muerte, pero con un valor de HR muy cercano a 1, lo que indicó que su impacto clínico fue mucho menor que el de GPS. También PLR presentó una HR <1 con p valor <0.05 (lo que indicaría que pudo tratarse de un factor protector), pero de nuevo con un mínimo impacto clínico.

Cabe mencionar que los pacientes con estadio IIIB en nuestra muestra, presentaron mejores datos de SG respecto al estadio IIIA; y los pacientes con neoplasias escamosas presentaron mejor evolución frente a los pacientes con tumores no escamosos.

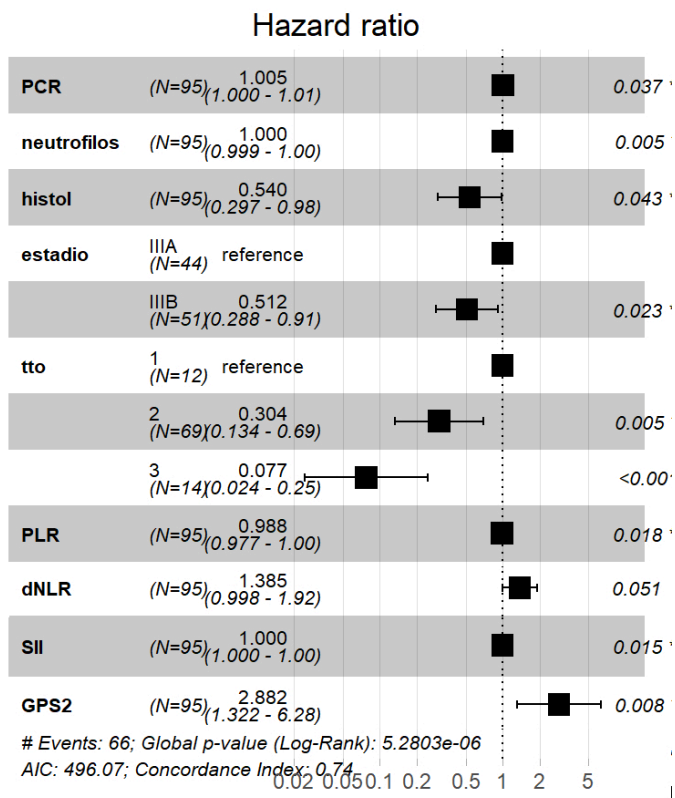


Figura 69. Forest plot que representa las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SG (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05). Leyenda tto (tratamiento): 1 = quimioterapia paliativa; 2 = QRT; 3 = cirugía.



#### **4.8. Análisis multivariable de supervivencia del conjunto de pacientes tratados con QT-RT con respecto a la variación de los índices inflamatorios-nutricionales pretratamiento y postratamiento**

De los 124 pacientes incluidos en la muestra, 86 pacientes recibieron tratamiento con QRT con intención radical. La mediana de SLP de estos pacientes fue de 17.28 meses (IC 95% 13.73 – 21.16) y la mediana de SG fue 32.13 meses (IC 95% 22.34 – 43.53). De éstos, se emplearon para el análisis multivariable los 68 pacientes de los que se pudieron recopilar todas las variables.

##### ***4.8.1. Análisis univariante de supervivencia en los pacientes tratados con QRT***

En cuanto al análisis univariante en el grupo de tratamiento con QRT, cabe destacar que los resultados son prácticamente superponibles a los que se obtuvieron para la muestra global, por lo que no van a detallarse profundamente de nuevo. La única diferencia destacable fue que no pudimos conseguir encontrar diferencias en SLP ni SG para el estado funcional según la escala ECOG para este subgrupo de pacientes.

Respecto a los índices inflamatorio-nutricionales al diagnóstico, el punto de corte determinado para NLR para intentar distinguir 2 grupos con diferente SLP fue 3.53 (similar al obtenido para el grupo global,

que fue de 3.33). No obstante, en el caso de SG, el punto de corte obtenido fue 1.8 (frente a 3.65 de la muestra total); y en este caso, no se encontraron diferencias en SG estadísticamente significativas. Para dNLR, el punto de corte establecido fue 2.28 (muy cercano al obtenido para el grupo global, de 2.24), y para esta variable, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en SLP como en SG en los dos grupos que se formaron al categorizarla; con un peor pronóstico para los pacientes con  $dNLR > 2.28$ . Así mismo, para PLR, PNI y ALI se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP (puntos de corte 186.19, 53 y 18 respectivamente), sin diferencias estadísticamente significativas en SG, aunque los datos mostraron una tendencia similar a lo observado en SLP. En cambio, para la variable SII basal, se objetivó una tendencia estadísticamente no significativa para SLP (con punto de corte 1637931, p valor 0.065), sin diferencias en cuanto a SG entre ambos grupos divididos con el mismo punto de corte (p valor 0.13).

Por último, de forma análoga a lo encontrado para la muestra global, los pacientes con GPS de mayor grado presentaron peores datos de SLP y SG, mientras que para la variable mGPS sólo se encontraron diferencias significativas en el caso de la SLP (p valor = 0.022 para SLP y 0.051 para SG).

Por otro lado, se realizó el análisis de las variables NLR, dNLR, PLR y SII post-tratamiento, para determinar si éstas tuvieron un impacto también en la evolución de la enfermedad. Estas variables se recopilaron 4-6 semanas tras finalizar la terapia con QRT, coincidiendo con la primera evaluación de enfermedad post-tratamiento. Sólo se

emplearon índices inflamatorios dependientes de parámetros celulares, porque otras variables clínicas y bioquímicas (como el peso, el valor de PCR o albúmina), no se determinaron tras finalizar el tratamiento, lo cual imposibilita el estudio de GPS (o su derivado mGPS), PNI o ALI post-tratamiento. Los índices post-QRT que se estudiaron se describen a continuación.

En el caso de NLR, el punto de corte tanto de SLP como de SG fue mayor al obtenido al diagnóstico: 5.44 y 7.57, respectivamente; y en ambos casos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con peor evolución para los pacientes con NLR post tratamiento elevado (figuras 70 y 71).

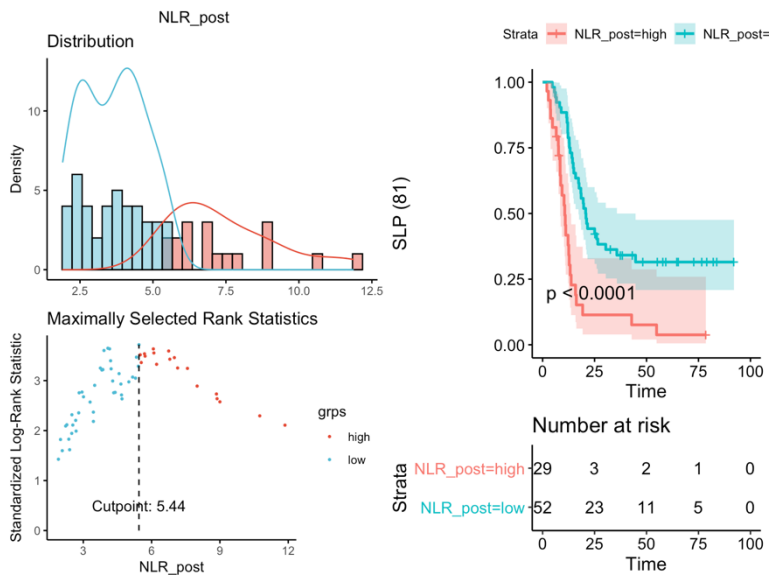


Figura 70. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable NLR mediante la maximización del estadístico log-rank

(arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra que recibió QRT ( $n = 81$  pacientes) en función de NLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo = NLR post-tratamiento  $\geq 5.44$ ; Azul = NLR post-tratamiento  $< 5.44$ .

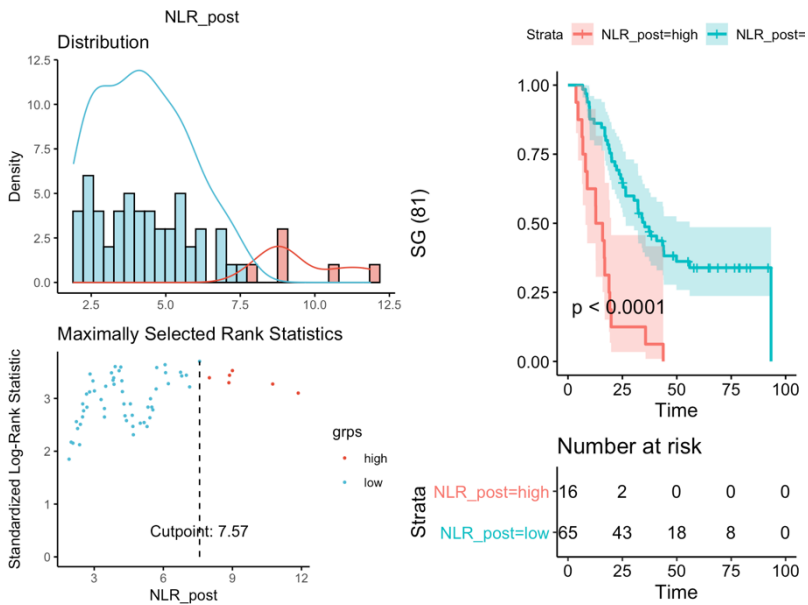


Figura 71. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable NLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra que recibió QRT ( $n = 81$  pacientes) en función de NLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo = NLR post-tratamiento  $\geq 7.57$ ; Azul = NLR post-tratamiento  $< 7.57$ .

Se observó para la variable dNLR tras QRT, que con un punto de corte = 1.29, los pacientes con dNLR bajo presentaron supervivencia libre de progresión y supervivencia global más largas respecto a los pacientes con dNLR  $\geq 1.29$  ( $p$  valor  $< 0.0001$  en ambos casos). Estos datos pueden visualizarse en las figuras 72 y 73 que se muestran a continuación.

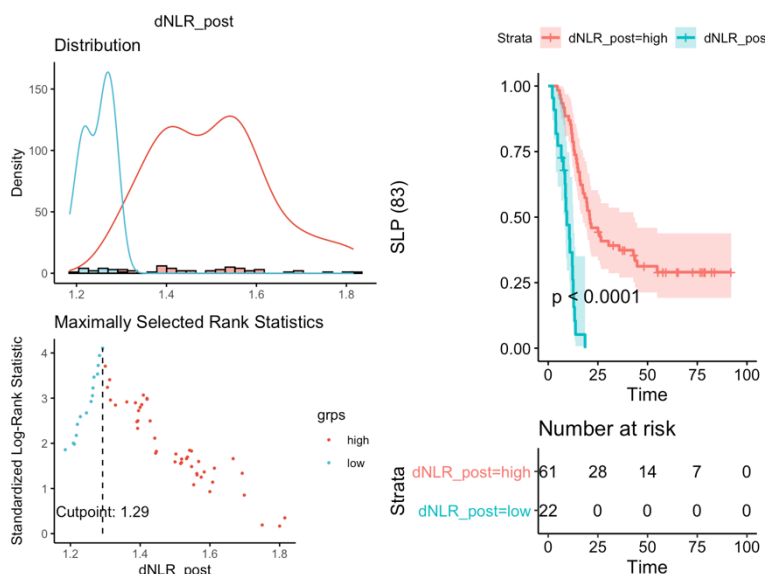


Figura 72. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable dNLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra que recibió QRT ( $n = 83$  pacientes) en función de dNLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo = dNLR post-tratamiento  $\geq 1.29$ ; Azul = dNLR post-tratamiento  $< 1.29$ .

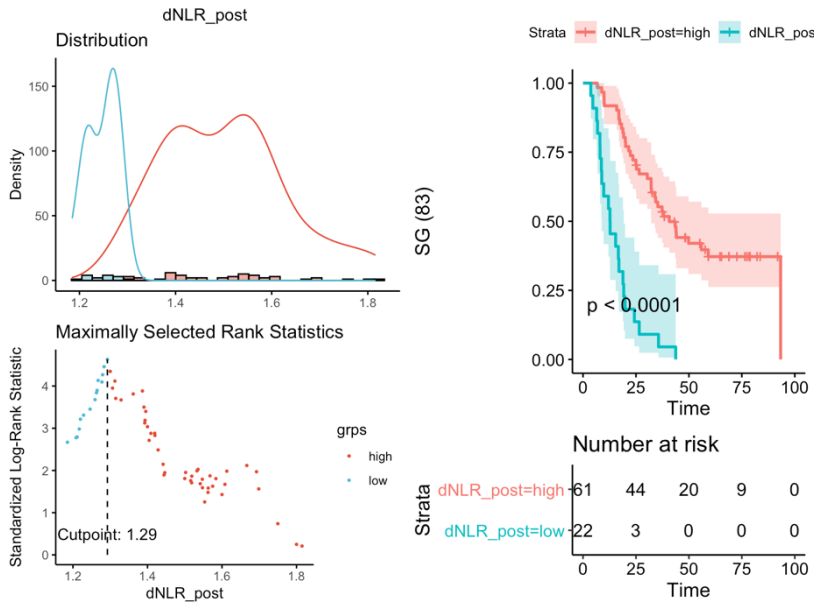


Figura 73. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable dNLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra que recibió QRT ( $n = 83$  pacientes) en función de dNLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo = dNLR post-tratamiento  $\geq 1.29$ ; Azul = dNLR post-tratamiento  $< 1.29$ .

Además, tal como se observó en las figuras 74 y 75, los valores de PLR tras fin de tratamiento, con los puntos de corte 214.18 para SLP y 253 para SG, también resultaron claramente significativos como factores pronósticos en los pacientes que recibieron QRT ( $p$  valor  $< 0.0001$ ). De forma análoga a lo descrito previamente, los pacientes con PLR elevado, presentaron peores datos de supervivencia.

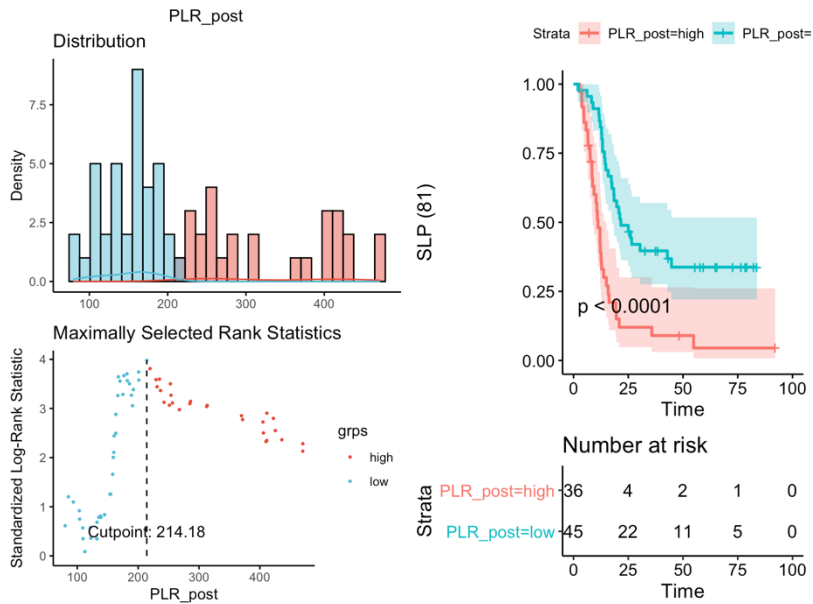


Figura 74. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable PLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte) . A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra que recibió QRT ( $n = 81$  pacientes) en función de PLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = PLR post-tratamiento  $\geq 214.18$ ; Azul = PLR post-tratamiento  $< 214.18$ .

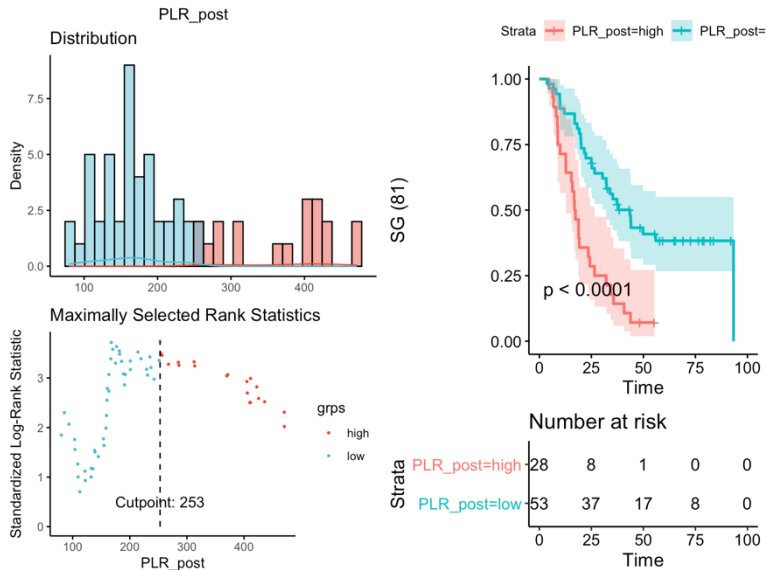


Figura 75. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable PLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra que recibió QRT ( $n = 81$  pacientes) en función de PLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\perp$ . Leyenda: Rojo = PLR post-tratamiento  $\geq 253$ ; Azul = PLR post-tratamiento  $< 253$ .

Para finalizar con el análisis univariante se detallaron los resultados obtenidos para SII. Como ocurre para el resto de los índices inflamatorios, los pacientes con SII elevado presentaron peor pronóstico, con peores datos de SLP y SG. En este caso, el punto de corte hallado para diferenciar ambos grupos es 1345000 en el caso de la SLP y 1072000 para SG. Estos datos pueden observarse a continuación en las figuras 76 y 77.



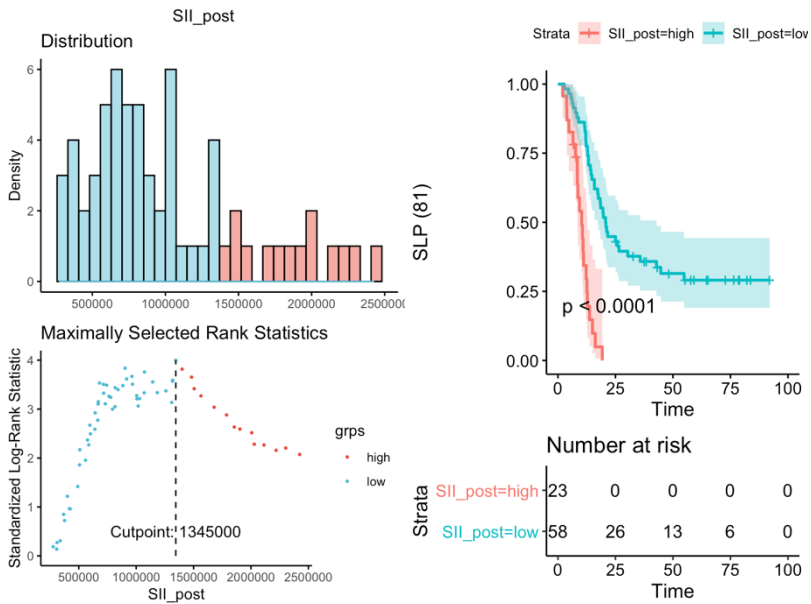


Figura 76. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable SII mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra que recibió QRT ( $n = 81$  pacientes) en función de SII tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Rojo = SII post-tratamiento  $\geq 1345000$ ; Azul = SII post-tratamiento  $< 1345000$ .

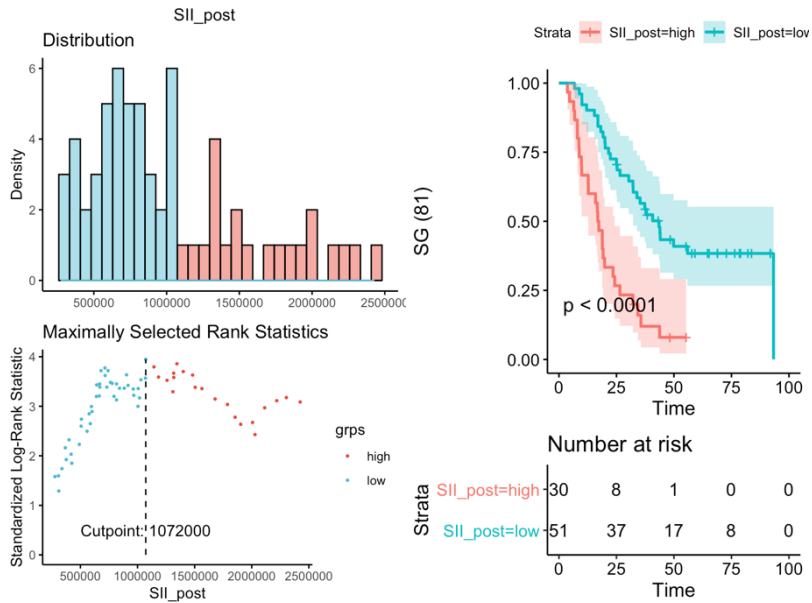


Figura 77. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable SII mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra que recibió QRT ( $n = 81$  pacientes) en función de SII tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = SII post-tratamiento  $\geq 1072000$ ; Azul = SII post-tratamiento  $< 1072000$ .

#### **4.8.2. Análisis multivariable de supervivencia en los pacientes tratados con QRT**

En el momento en el que se realizó el análisis, 53 pacientes habían presentado recaída tumoral, y 51 habían fallecido.

En el análisis multivariable de supervivencia del grupo que recibió QRT, se estudió todo el conjunto de variables clínicas y demográficas, las propias del tumor, así como los parámetros analíticos y los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales derivados de ellos, incluyendo a su vez, variables celulares (leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas), así como los índices NLR, dNLR, PLR y SII, determinados 4-6 semanas tras finalizar el tratamiento con QRT, coincidiendo con la primera evaluación de la enfermedad mediante técnicas de imagen.

En cuanto a la SLP, la variable inflamatoria pronóstica más significativa en la muestra fue el valor de dNLR tras el fin del tratamiento, con una HR de 26.20 (IC 95% 2.86 – 239.82, p valor = 0.004), lo cual implica, que por cada unidad que aumenta dNLR tras QRT, el riesgo de recaída de estos pacientes aumentó algo más de 26 veces. Por el contrario, los pacientes con ALI elevado al diagnóstico (considerando ALI como una variable categorizada en dos grupos con el punto de corte conocido, 18), presentaron un riesgo de recaída menor frente a aquellos con ALI <18 (HR 0.29, IC 95% 0.082 – 0.99, p valor 0 0.049). Otros índices post-tratamiento también resultaron estadísticamente significativos (como PLR o SII), pero su impacto clínico es menor, ya que la HR obtenida fue prácticamente 1. A su vez, la elevación de PCR (determinada al inicio del tratamiento) implica una

peor supervivencia libre de progresión, con una HR 1.02 (IC 95% 1.013 – 1.03) de modo que con la elevación de una unidad de PCR se incrementó el riesgo de recaída 0.02 veces; aunque esto pueda parecer poco relevante, sí existieron variaciones significativas de este parámetro, de modo que, pudimos encontrar pacientes con PCR > 100, cuyo riesgo de recaída fue 2 veces mayor que los pacientes con PCR = 1.

Por último, del mismo modo al observado en el grupo global, las mujeres de nuestra muestra presentaron peores datos de SLP (HR 12.12, IC 95% 4.41 – 33.31); y, por el contrario, los pacientes con estadio IIIB tuvieron mejor evolución (HR 0.29, IC 95% 0.13 – 0.65).

En la tabla 18 y la figura 78, se muestran solamente las variables del modelo multivariable para SLP que resultaron estadísticamente significativas (en el gráfico se observan también algunas variables con valores de p cercanos a 0.05). Como vemos, variables como ECOG, el tipo de quimioterapia (carboplatino frente a cisplatino) o la forma de administración de QRT (secuencial o concomitante), no resultaron significativas en nuestro análisis.

*Tabla 18. Hazard ratio para las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que resultaron clínica y estadísticamente significativas en el análisis multivariable para la SLP.*

<b>Variable</b>	<b>Hazard ratio (intervalo de confianza 95%)</b>	<b>p valor</b>
Sexo (Hombre vs. Mujer)	12.12 (4.41 – 33.31)	<0.001
Estadio (IIIA vs. IIIB)	0.29 (0.13 – 0.65)	0.003
PCR (basal)	1.02 (1.01 – 1.03)	<0.001
dNLR post-tratamiento	26.20 (2.86 – 239.82)	0.004
ALI basal (bajo vs. alto)	0.29 (0.082 – 0.99)	0.049

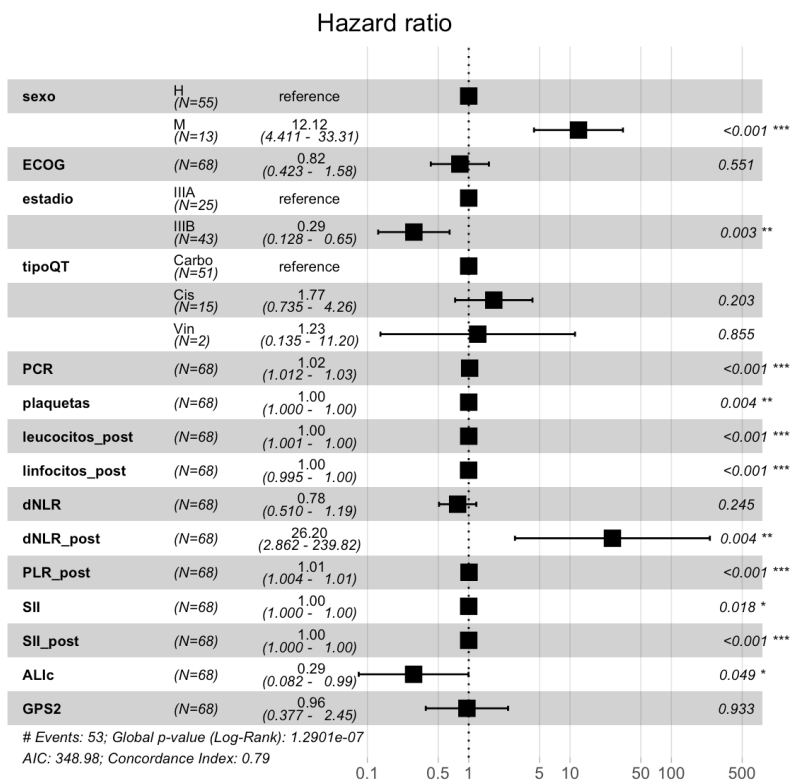


Figura 78. Forest plot que representa las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SLP (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05) en el grupo que recibió QRT. Leyenda: tipoQT = tipo de quimioterapia, clasificada en 3 grupos. Carbo = doblete con carboplatino; Cis = doblete con cisplatino; Vin = vinorelbina en monoterapia.

Para finalizar, se analizaron los datos relativos a la SG en el grupo tratado con QRT: de nuevo, los principales factores pronósticos fueron dNLR post-tratamiento (HR 93.06, IC 95% 7.66 – 1130.61, p valor < 0.001) y ALI al diagnóstico (categorizada en 2 grupos) (HR 0.26, IC

95% 0.096 – 0.68, p valor = 0.006). El valor de PCR se mantuvo también como factor pronóstico de supervivencia, con HR similar a la descrita para la SLP.

A su vez, las mujeres de nuestra muestra tienen una peor evolución (HR 13.8, IC 95% 4.67 – 40.72, p valor <0.001), al contrario de lo que ocurre con los pacientes diagnosticados de CPNM estadio IIIB (HR 0.11, IC 95% 0.044 – 0.27, p valor < 0.001).

Estos datos se presentan en mayor detalle en la tabla 19 y la figura 79.

*Tabla 19. Hazard ratio para las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que resultaron clínica y estadísticamente significativas en el análisis multivariable para la SG.*

<b>Variable</b>	<b>Hazard ratio (intervalo de confianza 95%)</b>	<b>p valor</b>
Sexo (Hombre vs. Mujer)	13.8 (4.67 – 40.72)	<0.001
Estadio (IIIA vs. IIIB)	0.11 (0.044 – 0.27)	< 0.001
PCR (basal)	1.02 (1.01 – 1.03)	<0.001
dNLR post-tratamiento	93.06 (7.66 – 1130.61)	< 0.001
ALI basal (bajo vs. alto)	0.26 (0.096 – 0.68)	0.006

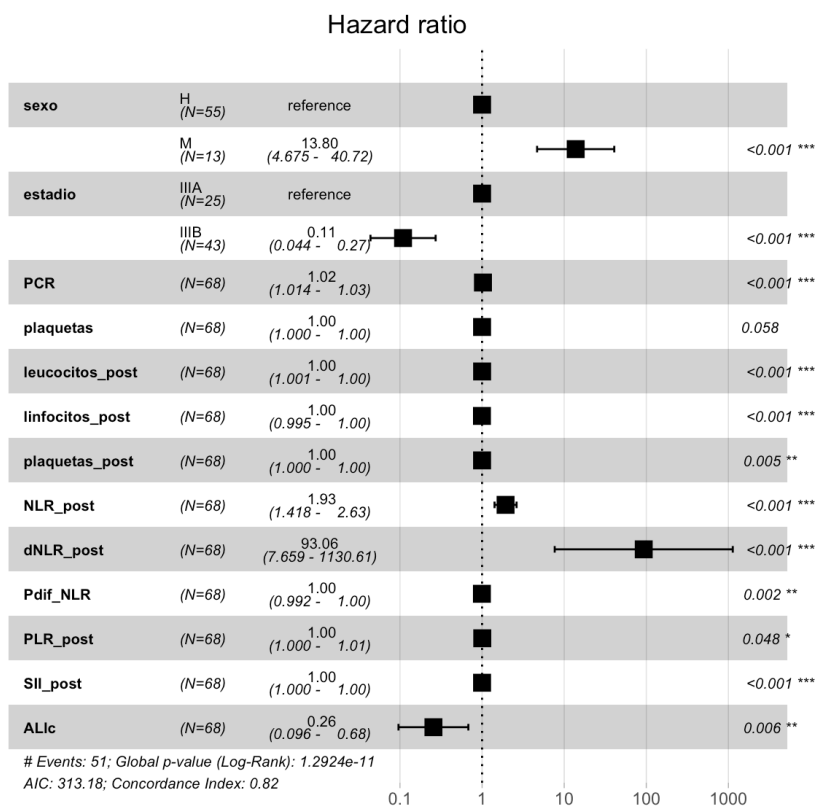


Figura 79. Forest plot que representa las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SG en el grupo que recibió QRT.



# Discusión

---

## 5. Discusión

### 5.1. Población del estudio

Este estudio incluye 124 pacientes, cuyos datos se recogieron de forma retrospectiva, pero con unas características basales similares a las descritas en registros poblacionales: la mediana de edad de nuestra población es de 65.5 años, similar a los datos epidemiológicos referidos en bases de datos nacionales e internacionales [3,5,166]. La relación entre hombres y mujeres en la muestra es de 4.9:1; esta ratio muestra concordancia con la tendencia a un aumento de incidencia del cáncer de pulmón en mujeres durante los últimos 10 años, con una ratio aproximada de 6.6 en 2008 [167], alrededor de 4.5 en 2012 [168] y en torno a 3 en 2019 [3].

También la clasificación histológica presenta porcentajes similares a los descritos en otras publicaciones en el momento de la inclusión de los pacientes, con más de la mitad de los casos diagnosticados de carcinoma epidermoide (58.06%) y algo menos de un 40%, de adenocarcinoma [169]. No obstante, posteriormente, se ha visto aumentada la incidencia del adenocarcinoma de pulmón, y ésta es ahora la histología predominante [170].

En cuanto al ECOG, tres cuartas partes de los pacientes presentaban un buen estado funcional, con valores 0 o 1, mientras que un 25% presentaban ECOG 2, lo cual es un porcentaje mayor de lo que

normalmente observamos en los ensayos clínicos, pero similar a los estudios de vida real [170]; por otro lado, ninguno de los pacientes presentaba un deterioro funcional severo (con ECOG 3-4), probablemente porque son estos pacientes con un “adecuado” estado general los que llegaron a las consultas de Oncología como primera visita.

La pérdida de peso es otro de los factores clínicos pronósticos clásicos en el cáncer de pulmón [171]; y en nuestra muestra, la tasa de caquexia, que es del 25%, es concordante con los datos descritos para la subpoblación de pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado [102].

Aunque el consumo de tabaco se ha ido reduciendo en los últimos años, éste sigue siendo el factor de riesgo principal para la neoformación de tumores pulmonares. En nuestra serie, la tasa de tabaquismo es muy elevada (en torno al 90%), similar a la descrita en el Registro de Tumores Torácicos publicado en 2019 [170]; no obstante, en nuestra muestra existe un mayor porcentaje de pacientes fumadores activos (60%, frente al 40% hallado en publicaciones más recientes), lo cual apoya la reducción del consumo de tabaco durante los últimos años [172].

## **5.2. Correlación entre parámetros e índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales y variables clínicas pronósticas clásicas en cáncer de pulmón**

### **5.2.1. ECOG**

Al analizar nuestros resultados, observamos que el ECOG presentaba una relación estadísticamente significativa con el nivel de albúmina como con el de PCR. De ese modo, los pacientes con ECOG 0 o 1, presentaron un mayor nivel de albúmina en la analítica, y por otro lado, los casos con ECOG 2, mostraron niveles más elevados de PCR. Tanto el estado funcional medido con la escala ECOG, como los niveles de PCR y de albúmina se han descrito como factores pronósticos en cáncer de pulmón [101,173,174]; además, se ha demostrado la relación entre el deterioro funcional y el estatus proinflamatorio [92], que puede traducir en hipoalbuminemia y elevación de PCR.

Concordante con estos datos, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa con la clasificación según mGPS en el análisis univariante, ya que emplea nivel de PCR y albúmina para categorizar a los pacientes.

Estos datos del análisis univariante se corroboran en el análisis mediante PCA, donde se muestra que en los pacientes con mayor deterioro funcional (ECOG = 2), tienen un peso más prominente las

variables que indican un estado proinflamatorio (incluyendo, entre otras PCR, mGPS, así como una mayor pérdida de peso).

### **5.2.2. Pérdida de peso y situación nutricional**

Se ha descrito previamente la relación entre el grado de inflamación sistémica y la pérdida de peso en pacientes con cáncer [78,175,176]. Además, la pérdida de peso es uno de los elementos clave en el diagnóstico de caquexia [70]. En nuestro estudio, se observa una asociación significativa entre una mayor pérdida de peso y niveles menores de albúmina, así como descenso en los valores de PNI y ALI. Por otro lado, los parámetros inflamatorios como leucocitos, neutrófilos y plaquetas, están aumentados cuando la pérdida es más acusada, del mismo modo que se elevan los índices inflamatorios como NLR o SII. Este perfil analítico y en los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales, se repite para los pacientes con claro diagnóstico de caquexia.

Cabe destacar, que las diferencias se han encontrado predominantemente entre el grupo clasificado con situación nutricional normal y los pacientes con diagnóstico de caquexia, mientras que no se han encontrado hallazgos significativos en el grupo con sospecha diagnóstica de precaquexia. Esto se debe a que se trata de un estado sutil, que muchas veces pasa inadvertido por los clínicos, ya que su diagnóstico requiere una valoración nutricional compleja (incluyendo la fuerza muscular, índice de masa magra, determinación de interleucinas...) [70], que escapa en muchas ocasiones, a la

evaluación que se realiza en la práctica clínica habitual en la consulta de Oncología.

De modo análogo a lo que observábamos en los pacientes con ECOG = 2, los pacientes con diagnóstico de caquexia, en el PCA, se situaron en el lado del gráfico con mayor peso de parámetros proinflamatorios (PCR, NLR, SII, GPS y mGPS), de modo que se reafirman los datos obtenidos en el modelo univariante.

### **5.2.3. Estadio tumoral**

Siguiendo la clasificación según la 7ª edición de TNM, se analizaron pacientes con estadio IIIA y IIIB. En cuanto a las variables inflamatorias estudiadas en ambos grupos, observamos que a mayor extensión tumoral (IIIB) existe un mayor nivel de PCR; probablemente porque al tratarse de un estadio locamente más avanzado, incluyendo afectación ganglionar extensa (generalmente N3) y/o tumores de gran tamaño, existe un mayor grado de inflamación sistémica en el organismo [53,100] y por tanto aumento de los reactantes de fase aguda.

Aparte, al valorar los índices inflamatorios-nutricionales, tanto PLR como SII mostraban diferencias estadísticamente significativas, existiendo de nuevo, una relación entre una mayor extensión tumoral, e índices que marcan un mayor grado de inflamación sistémica.

En cuanto a la clasificación GPS y mGPS, la asociación fue también directamente proporcional: a menor grado de extensión tumoral (IIIA)

existía un mayor número de pacientes clasificados en los grupos 0 y 1, es decir, un mayor número de pacientes con valores de PCR y albúmina en rango normal. Esto apoya de nuevo los datos anteriormente referidos, ya que el aumento de este índice indica un mayor grado de inflamación y un parámetro relacionado con la desnutrición; y como se ha destacado previamente, en aquellos pacientes donde la extensión tumoral es mayor, además de existir un nivel de inflamación sistémica mayor, es frecuente la aparición de un aumento del catabolismo y estrés metabólico y por tanto, descenso de proteínas como la albúmina, que es un importante marcador nutricional [151].

### **5.3. Asociación entre parámetros clínicos y analíticos con la respuesta al tratamiento y el patrón de recaída**

En cuanto a la asociación de la respuesta, el parámetro clínico con mayor relevancia en nuestra serie es la situación funcional según la escala ECOG: se ha observado que el deterioro del estado general, conlleva un empeoramiento de la respuesta, con una mayor tasa de pacientes que presentaron una estabilidad de la enfermedad así como progresión tumoral tras la finalización del tratamiento recibido. Del mismo modo, también los pacientes con mayor ECOG tuvieron mayor riesgo de recaída en la evolución de la enfermedad, y esto se confirmó también para el subgrupo que recibió quimiorradioterapia radical. Es habitual que este tipo de pacientes con un funcionalidad mermada no

puedan recibir la dosis completa de los fármacos que deberían ser administrados o que incluso no sean capaces de soportar modalidades de tratamiento combinados que presentan mayor eficacia para controlar/erradicar la enfermedad tumoral [177].

También el estado nutricional ha demostrado un impacto tanto en la respuesta al tratamiento como en el patrón de recaída, aunque en diferentes vertientes: encontramos una mayor proporción de pacientes con progresión tumoral en el grupo diagnosticado de caquexia, en comparación con el grupo de pacientes que presentaban precaquexia o que se encontraban bien nutridos. Esto guarda relación con trabajos previos donde se ha observado que tanto el empeoramiento del estado general como la desnutrición, conllevan un peor marco inicial para la administración de tratamientos oncológicos activos, así como para mantener la correcta dosis de los mismos [81,176]. Por otro lado, los pacientes con bajo IMC presentaron mayor riesgo de recurrencia, especialmente con patrones de recaída que incluyen enfermedad a distancia, y esto se da tanto en el grupo global de los pacientes como en los que recibieron QRT. Esta sutil diferencia puede deberse a la elevada complejidad en cuanto al análisis de la situación nutricional de los pacientes y proporciona una base para el estudio prospectivo de estas variables, incluyendo la detección de sarcopenia, que podría clasificar a los pacientes de forma más fiable respecto a su composición corporal y estado de malnutrición [178]. De todos modos, nuestros datos concuerdan con los descritos en el estudio de Patel *et al.* [179] en que se incluyeron pacientes con CPNM con estadio IIIB, no candidatos a tratamiento radical y estadio IV, y se observó que



aquellos con ganancia de peso >5% tras inicio de tratamiento, tuvieron mayor posibilidad de presentar respuesta parcial o completa.

Centrándonos en el componente inflamatorio sistémico de nuestra muestra, en primer lugar, observamos que la respuesta al tratamiento fue más pobre en los casos con valores más elevados de PCR así como en los que presentaban mayor nivel de mGPS. Estas dos variables están íntimamente relacionadas, ya que mGPS se define mediante la evaluación de los niveles de PCR y de albúmina (ambos categorizados como nivel bajo o alto). El sentido biológico de este hecho se relaciona con altos niveles de inflamación sistémica, en el caso del cáncer de pulmón, inducidos por carcinógenos derivados del tabaco, entre otros agentes, que activan el factor de transcripción NF- $\kappa$ B que a su vez induce la producción de citocinas entre las que destaca IL-6. Como se ha descrito previamente, la presencia de IL-6 promueve a nivel hepático la fabricación de PCR así como la disminución de la síntesis de albúmina, y esto se relaciona con la progresión tumoral [54].

También encontramos relacionado con el riesgo de recaída (especialmente a distancia) el valor de dNLR, tanto en el conjunto global como en el que recibió QRT; de modo que, los pacientes que presentaron patrones de recaída más desfavorables tenían niveles de dNLR más elevados. Esto va en consonancia a los datos descritos en otros tumores, en los que se ha descrito la relación inversa de dNLR con la supervivencia global y supervivencia libre de progresión [112,180], incluso en tumores tratados también con quimiorradioterapia [181].

Cabe destacar, que la mayoría de estudios que analizan el impacto de variables nutricionales e inflamatorias en la evolución del cáncer de pulmón no microcítico, se centran en su valor pronóstico, pero existen muy pocos datos que lo relacionen con la respuesta al tratamiento, los resultados hasta el momento no han sido concluyentes [182], y son todavía más escasos en enfermedad localmente avanzada [151,175,183]. Por todo esto, nuestros datos aportan un valor añadido y promueven el diseño de estudios prospectivos que podrían arrojar datos en cuanto a aspectos nutricionales e inflamatorios (tanto clínicos como analíticos) que ayuden en las decisiones terapéuticas en un subgrupo de pacientes muy heterogéneo y con múltiples opciones de tratamiento con toxicidades muy distintas. O incluso, podría respaldar el realizar intervenciones que mejoren la situación nutricional y/o inflamatoria de los pacientes que vayan a iniciar tratamiento oncológico activo, ya que se supone que los mecanismos relacionados con el desarrollo de caquexia cancerosa, estado proinflamatorio y crecimiento tumoral podrían ser comunes y por tanto conducir a una peor evolución de la enfermedad [184,185]. Del mismo modo, si la evaluación de factores predictivos se centra en parámetros que incorporen variables inflamatorias y nutricionales, probablemente las correlaciones serán más robustas [122,186].

Por último, se analizaron parámetros relacionados con el tratamiento administrado, y se observó una relación estadísticamente significativa y clínicamente relevante entre la respuesta obtenida y la administración de tratamiento con quimioterapia de inducción y con el uso de esquemas que contenían cisplatino y el tratamiento concomitante en el caso del grupo que recibió QRT; así como un

menor riesgo de recaída en los pacientes con menor afectación ganglionar (N=0 y N=1). El tratamiento de inducción en el estadio III de NSCLC se utiliza en aquellos pacientes en los que previo a un tratamiento radical (ya sea con QT-RT o cirugía) se busca obtener una respuesta máxima [28] por tanto tiene sentido que los pacientes que han podido recibir este tratamiento, normalmente por mantener un buen estado funcional, tengan una mejor respuesta que los que no lo recibieron. No obstante, que exista un beneficio en cuanto a la respuesta, no siempre conlleva mejoría en cuanto a supervivencia, y por otro lado, sí supone un mayor riesgo de toxicidad por lo que es un tratamiento no estándar y su administración debe evaluarse de forma individualizada y en el contexto de comités multidisciplinares [6,187].

#### **5.4. Asociación entre parámetros clínicos y analíticos con la toxicidad del tratamiento**

En el análisis de la toxicidad presentada, se incluyeron sólo los pacientes que habían recibido QRT, ya que son el grupo mayoritario de nuestra muestra y se trata de un grupo más homogéneo y que puede presentar toxicidad diferencial al resto de pacientes que no recibieran radioterapia.

La tasa de efectos secundarios publicada es muy variable, ya que los pacientes con CPNM estadio III son un grupo heterogéneo y en el tratamiento se emplean combinaciones de platino (carbo-/cis-) distintas, así como modalidades concomitantes y secuenciales de

tratamiento. No obstante, sí existe similitud en nuestros datos respecto a estudios previos: en cuanto a la toxicidad hematológica, se describen efectos adversos G3-4 que pueden variar desde el 20 al 80%, dependiendo no solamente de que el tratamiento sea concomitante o secuencial [188,189], sino que en algunos estudios, también se describen diferencias en función de la edad de los pacientes [31]. En nuestro caso, aproximadamente el 80% de los pacientes sufrieron algún tipo de toxicidad hematológica, pero solamente en un 27% de los casos fue moderada-severa, a pesar de que la edad mediana de nuestra serie es similar a las publicadas (62 años) y que la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento concurrente (80%). La valoración de la incidencia de neumonitis y neuropatía es algo más dificultosa, ya que normalmente se notifican las toxicidades más severas agudas (G3-4), que están alrededor del 2-4% en ambos casos [31,188], y que pueden llegar al 10%. En nuestra muestra, el 30% de los pacientes tuvieron algún grado de neumonitis (la mayoría leves) y el 32%, toxicidad neurológica periférica; esta última sí es similar a la descrita en el trabajo de Fournel *et al.* [189], aunque llama la atención que en este caso todos los pacientes recibían dobletes de cisplatino, frente al 24.42% de nuestros pacientes.

Los factores predictores de toxicidad hematológica en nuestra serie son el nivel de hemoglobina, pero sobre todo aspectos relacionados con el tratamiento ya descritos en publicaciones previas: principalmente, la administración de QRT concomitante [188], especialmente con dobletes de carboplatino [190], y haber recibido tratamiento de inducción previo [187].

Por otro lado, la neumonitis es una toxicidad característica del tratamiento con radioterapia que se produce por la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno como consecuencia de roturas de enlaces moleculares que produce la radiación ionizante. Esto, produce daños en el ADN y conduce a la secreción de citocinas y por tanto aumenta la reacción inflamatoria local [191]. A su vez, se han descrito variantes genéticas y polimorfismos relacionados con moléculas proinflamatorias (como TNF- $\alpha$ , IL-1 o IL-6) y que por consiguiente denotan un mayor nivel de inflamación sistémica en los pacientes que desarrollan neumonitis radioinducida [192,193]. Por tanto, es lógico que en nuestra cohorte encontremos una relación estadísticamente significativa entre el aumento de NLR y PLR y el riesgo de neumonitis, ya que ambos, son marcadores relacionados con el nivel de inflamación sistémica. Aunque en pacientes con cáncer de pulmón que han recibido QRT no se han descrito biomarcadores serológicos que permitan predecir el riesgo de neumonitis, sí se ha publicado la asociación entre el nivel de PLR y la aparición de neumonitis inmunomediada en pacientes que recibían nivolumab [194]; no obstante, de forma llamativa, la mayor tasa de pacientes con neumonitis se observó en el grupo con PLR bajo (con punto de corte en 180), lo que podría indicar que existen diferencias significativas en cuanto a los mecanismos subyacentes que conducen a la neumonitis por radioterapia frente a la neumonitis por inmunoterapia.

Otros factores ya previamente relacionados con el riesgo de toxicidad pulmonar son la edad avanzada [31], que también podría correlacionarse con un mayor nivel de inflamación sistémica crónica; así como la necesidad de irradiar mayores volúmenes pulmonares

(que se relaciona directamente con el tamaño tumoral, cuya asociación con el riesgo de neumonitis encontramos en nuestra muestra) [195], así como el recibir mayor número de ciclos de inducción [196].

Por otra parte, hay que tener en cuenta también la comorbilidad de los pacientes; en este caso, muchos de los enfermos diagnosticados de cáncer de pulmón presentan hábito tabáquico y, debido a esto, un alto porcentaje desarrollan EPOC, ya sea de tipo bronquitis crónica o tipo enfisema. Este diagnóstico se obtiene cuando se observa un deterioro en el resultado de las pruebas funcionales respiratorias y se ha asociado en diferentes estudios a un incremento de la incidencia de neumonitis secundaria a radioterapia [197,198], especialmente DLCO y FEV1.

En nuestro estudio, se realizó un modelo donde incluimos estos parámetros, pero no encontramos factores predictores de neumonitis estadísticamente significativos de entre los relacionados con las PFR. Esto, probablemente se debe al bajo número de pacientes que pudieron incluirse debido a valores faltantes, en especial para la variable DLCO (51 casos). No obstante, probablemente exista una relación entre la presencia de enfisema con la aparición de neumonitis, ya que la OR obtenida fue 6.81, pero con un p-valor= 0.076 (no significativo). Aunque esto no puede ser confirmado en nuestra muestra, a priori, los resultados irían en consonancia con las publicaciones previas.

En cuanto a los factores inflamatorios, hallamos una relación estadísticamente significativa entre elevaciones de NLR y PLR y la

presencia de neumonitis r dica. Con este hallazgo, deberían estudiarse de forma prospectiva para determinar su relación con la aparición de dicha toxicidad. Esto sería de gran interés porque permitiría detectar pacientes en los que debería hacerse vigilancia más estrecha, intentar reducir al máximo los campos de irradiación, o plantear estudios que incluyan terapias moduladoras del sistema inmune en el curso o tras el fin del tratamiento [33].

Por último, no encontramos factores relacionados con una mayor predisposición a desarrollar neuropatía, pero cabe destacar que en este caso no hubo toxicidades graves, y que su posible relación con los factores inflamatorios y nutricionales que analizamos es menos evidente.

### **5.5. Asociación entre parámetros clínicos, inflamatorios e inflamatorio-nutricionales con la supervivencia**

Al realizar la evaluación de la muestra, se observó que tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión, era similar a lo consultado en la bibliografía de estudios previos, teniendo en cuenta que un porcentaje no desdeñable de la muestra se sometía a cirugía [199,200]; por lo que sugiere que nuestra muestra es representativa de la práctica clínica habitual en las consultas de Oncología.

### **5.5.1. Análisis univariable de la muestra general**

En cuanto al análisis univariable de la muestra general, en primer lugar se observa una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al ECOG. De forma similar a lo observado en relación a la tasa de respuesta y el patrón de recaída, el estado general del paciente marca la supervivencia global y supervivencia libre de progresión; y existe un elevado volumen bibliográfico que demuestra que los pacientes oncológicos con mal estado general, independientemente del tratamiento que reciban, tienen un peor pronóstico [201,202]. Esto se ha demostrado previamente en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado tratados con quimiorradioterapia [203] y queda reflejado también en nuestro estudio.

Seguidamente profundizaremos en el análisis del impacto en supervivencia de los parámetros inflamatorios en la muestra general. La inflamación, como se ha comentado con anterioridad, se produce tanto en el desarrollo como en la metastatización en el cáncer, y se ha descrito en diferentes publicaciones que tanto la neutrofilia como la linfopenia juegan un papel fundamental en dicho proceso [204–206]. Es por esto, que los índices NLR y dNLR se postulan como importantes biomarcadores a nivel pronóstico de los tumores en general [112,180,181,207] y en el cáncer de pulmón en particular [208–210].

En nuestra muestra, el punto de corte establecido para NLR y para dNLR están en torno a 3.5 y 2.3 respectivamente; este valor se sitúa por debajo de los resultados observados mayoritariamente en la bibliografía [136,207,211], dado que, el grueso de los estudios previos



se centran en la situación metastásica, en la que sabemos que el grado de inflamación es superior y por tanto, es lógico que este desequilibrio entre neutrófilos y linfocitos sea mayor. No obstante, nuestros puntos sí se aproximan a las publicaciones previas en tumores en estadios más tempranos [132,137,204,212]. Por eso, se sugiere que, dado que la situación inflamatoria de los pacientes está influida por la extensión tumoral (y por tanto, por el TNM), el punto de corte, podría ser distinto en diferentes estadios tumorales [143], dato que apoya el punto obtenido en nuestra muestra.

Continuando con los resultados obtenidos, tanto para NLR como dNLR se observa que los pacientes clasificados como NLR o dNLR alto, presentan peores datos de supervivencia, de forma estadísticamente significativa tanto en SLP como en SG, lo cual apoya los datos de trabajos anteriores y respalda la idea de que ambos parámetros al diagnóstico se constituyan como factores pronósticos, además de ser fácilmente reproducibles.

Por otro lado, puesto que en los procesos inflamatorios también puede producirse trombofilia reactiva, se ha postulado que el desequilibrio entre el valor de plaquetas frente a los linfocitos podría estar relacionado con cierto grado de inflamación, y por tanto, a su vez, podría emplearse también como factor pronóstico [213]. Por otro lado, se conoce el papel de las plaquetas como promotoras de la progresión tumoral, metastatización y favoreciendo la angiogénesis a través de la secreción de moléculas proinflamatorias y factores de crecimiento endotelial [214]. En este contexto surgió el parámetro PLR, que se ha descrito también como factor pronóstico en cáncer de pulmón

[116,144], entre otros cánceres [114,115]; de modo que, los pacientes con elevación de PLR (lo cual indicaría un desequilibrio en la proporción entre plaquetas y linfocitos, a favor de las plaquetas), presentan peores datos de supervivencia.

En nuestros resultados, el límite definido en el caso de la SLP es 186.19, y la categorización de los pacientes en función de éste, distingue, de forma estadísticamente significativa, a los pacientes con PRL bajo (con mayor SLP), frente a los pacientes con PRL elevado. Estos datos se asemejan a los descritos en la bibliografía previa. No obstante, el punto de corte obtenido para SG (110) dista mucho de los publicados previamente. Probablemente con un mayor tamaño muestral podríamos obtener unos datos más concluyentes, ya que, aunque el valor de corte en el caso de PLR es controvertido, se ha determinado en análisis previos, que idealmente se sitúa entre 150 y 200 [140]. De todos modos, debemos tener en cuenta el valor de plaquetas puede estar disminuido en pacientes con enfermedades crónicas (como cirrosis), en algunas infecciones, o con múltiples fármacos, incluyendo la heparina, cuyo uso es altamente frecuente en los pacientes con cáncer de pulmón. También hay que tener en cuenta que los agregados plaquetarios no son infrecuentes y podrían infraestimar los valores analíticos de plaquetas en sangre.

Por último, dentro de estos índices que incluyen exclusivamente variables celulares en sus fórmulas, encontramos el SII. Éste, engloba en su fórmula tanto el valor de neutrófilos, como de plaquetas y linfocitos. Dado su posterior desarrollo, no existe un punto de corte validado, pero de nuevo, se basa en que los pacientes con mayor

componente inflamatorio (representado mediante neutrófilos y plaquetas), respecto a los linfocitos, tendrán peor pronóstico [145,146,215]. En nuestra muestra global, esto se ha corroborado para el caso de la SLP. Y aunque las curvas de Kaplan-Meier muestran una tendencia similar en el caso de la SG, estos datos no son estadísticamente significativos ( $p$  valor = 0.089).

De entre los parámetros que abarcan tanto parámetros bioquímicos como celulares, destaca PNI, en cuya fórmula se incluyen el nivel de albúmina (considerado factor nutricional pero también influenciado por el estado inflamatorio), como el recuento de linfocitos. Se ha descrito en diferentes artículos publicados, que niveles bajos de PNI conllevan un peor pronóstico de la enfermedad tumoral [216], y además, esto se correlaciona también con edad avanzada y con un ECOG deteriorado [216], que en muchas ocasiones conlleva peor tolerancia y mayor toxicidad de los tratamientos antitumorales. Esta asociación se ha estudiado especialmente en enfermedad metastásica, siendo este el momento donde suele existir mayor grado de desnutrición e inflamación sistémica, todo esto, relacionado con una menor supervivencia [148,217]. En nuestro trabajo, pese a tratarse de población estadio III, por tanto, menos avanzada que en estudios previos publicados, niveles altos de PNI se asocian de manera significativa con un aumento tanto de la SLP como de la SG.

Igualmente, se observó que los pacientes con GPS y mGPS = 0 conforman un grupo con claro mejor pronóstico, en cuanto a SLP, frente a los pacientes con GPS y mGPS = 2. Aunque los datos son similares en supervivencia global, sólo se ha alcanzado significación

estadística para GPS (pero no con la clasificación mGPS). El valor pronóstico de GPS (y su variante modificada) ha sido ampliamente descrito en múltiples tipos de cáncer (incluyendo el cáncer de pulmón) y en diferentes estadios [151,152,218]. El índice mGPS se desarrolló posteriormente porque se observó que el hallazgo de hipoalbuminemia se asociaba en un gran porcentaje de casos al ascenso de PCR, además, de que en algunos tumores, no se ha demostrado el impacto en supervivencia de forma independiente de la hipoalbuminemia [123]; no obstante, en el caso del cáncer de pulmón, el nivel de albúmina, sí se considera un factor pronóstico, avalado por datos de varias publicaciones [151,219,220], por lo que, se postula, que GPS sí podría ser un índice con más potencia pronóstica respecto a mGPS, a diferencia de lo que podría ocurrir en otros tipos de cáncer.

Los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia en función del índice inflamatorio ALI, muestran que los pacientes con  $ALI \geq 18$  presentaban una SLP mayor de forma significativa, así como una tendencia al incremento en SG, con respecto a los enfermos  $ALI < 18$ .

El beneficio teórico del uso de ALI como factor pronóstico en cáncer de pulmón viene marcado por tratarse de un índice complejo que aúna parámetros nutricionales, como son el nivel de albúmina e IMC, junto con NLR, que se considera un marcador del posible desequilibrio inflamatorio presente en el paciente. Inicialmente surgió de estudios en enfermedad neoplásica pulmonar avanzada [221]; en estos pacientes se observó que una mayor desnutrición y aumento de la situación inflamatoria conlleva un mayor número de metástasis, peor situación funcional y disminución de la supervivencia. Posteriormente,

este impacto pronóstico se ha hecho extensible a otros estadios tumorales [154,222,223], y por tanto los datos obtenidos en nuestro trabajo concuerdan con la bibliografía preexistente.

El nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) se considera un marcador pronóstico clásico en cáncer [224,225]. Se ha demostrado que múltiples tumores presentan una elevada síntesis de dicha proteína por un desequilibrio enzimático en las células tumorales que promueve el aumento de consumo de glucosa y producción de lactato en un ambiente predominantemente anaerobio [226]. Esto a su vez se ha relacionado con invasión y progresión tumoral, así como con cambios en el microambiente tumoral (favoreciendo estados de inmunosupresión local). Se ha demostrado la correlación entre la sobreexpresión de LDH y los niveles séricos de esta proteína, y esto se ha asociado con neoplasias más avanzadas, una peor respuesta a los tratamientos y supervivencia más corta en diversos tumores, incluyendo el cáncer de pulmón no microcítico [227,228]. Por ello, el desarrollo de biomarcadores que incluyan este parámetro, junto con índices inflamatorios, es de gran interés para estratificar a los pacientes y podría emplearse en la práctica clínica como un elemento más en las decisiones terapéuticas. En este contexto, surgió el *Lung immune prognostic index (LIPI)* centrado en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado que recibían inmunoterapia [138]. No obstante, su valor pronóstico se ha extendido a pacientes con otros tratamientos [229,230], aunque se ha empleado menos en enfermedad localizada o localmente avanzada. En nuestro estudio, se determinó LIPI en 108 de los pacientes; y observamos que el grupo con LIPI = 0, presenta mejores datos de SLP (de forma estadísticamente significativa) frente

a los pacientes con LIPI = 1, aunque esto no se logró demostrar para la SG. Se debe destacar también, que sólo 6 pacientes se clasificaron como LIPI = 2 y por ello, es más difícil la interpretación de los datos en este subgrupo, y a su vez, podría condicionar el análisis en el caso de la SG. Si bien existe esta limitación, los datos de LIPI están en consonancia con el resto de parámetros descritos previamente: globalmente, los pacientes con elevación de parámetros inflamatorios presentan peor pronóstico.

Con estos resultados, queda reflejado que la presencia de cierto grado de respuesta inflamatoria sistémica (especialmente si va acompañada de alteraciones nutricionales como el descenso del nivel de albúmina), se correlaciona con recaídas más tempranas y supervivencias más cortas. Esto, unido a la simplicidad para la determinación de estos marcadores, así como su reproducibilidad por su amplia utilización en la práctica clínica habitual, convierte a estos parámetros en biomarcadores serológicos que podrían ser extremadamente útiles a la hora de tomar decisiones terapéuticas, y que además, escapan a la subjetividad de otros factores pronósticos ampliamente reconocidos como el *Performance Status* [231]. Lo cual, cobra todavía mayor interés en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado, en los que las estrategias de tratamiento pueden incluir modalidades agresivas, con alta tasa de toxicidad y que puede que no estén justificados en pacientes con marcadores de mal pronóstico.

### **5.5.2. Análisis multivariable de la muestra general**

En el análisis multivariable se han podido analizar 95 pacientes de los 124 incluidos inicialmente en el estudio. Esto se debe a la limitación que implica la recogida de datos en un estudio retrospectivo y que por tanto, debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados obtenidos.

En el estudio, los pacientes con CPNM estadio III de histología escamosa presentaron una mejor evolución que los pacientes con tumores no escamosos. Esto debe ser interpretado con cautela, ya que fuentes bibliográficas previas muestran datos opuestos [232], o incluso la ausencia de implicación del subtipo histológico en la supervivencia [233,234]. Por otro lado, en nuestra muestra, los pacientes con estadio IIIB presentan mejores datos de SG que los pacientes con estadio IIIA (aunque sin diferencias en cuanto a la SLP), esto se puede explicar dada la alta tasa de tumores T4 que incluía la muestra (53.22% del total), ya que sabemos que los pacientes con tumores más voluminosos o con afectación de estructuras vecinas, pese a presentar poca afectación ganglionar (N0 o N1) y, por tanto, pertenecer al estadio IIIA, tienen peor pronóstico que los pacientes con tumores de menor tamaño pero con afectación adenopática mediastínica [235,236]. No obstante, también podría deberse al uso de la clasificación TNM la 7ª edición de la AJCC, ya que era la que estaba vigente en el momento en el que se desarrolló el estudio. Recientemente se ha modificado la clasificación por estadios de los pacientes con cáncer de pulmón, y la 8ª edición del TNM, podría situar a algunos de los pacientes clasificados en el subgrupo IIIA en nuestra

muestra, en el subgrupo IIIB actual [13,237]. En esta nueva edición, se ha añadido el estadio IIIC (cT3-4 N3 M0) cuyo pronóstico se ha mostrado claramente peor, incluso situándose cerca del estadio IV; pero aunque alrededor de un 30% de los pacientes con estadio IIIB en nuestra población se clasificarían actualmente en el estadio IIIC, todos ellos recibieron tratamiento radical con quimiorradioterapia y en uno de estos pacientes se consiguió realizar una cirugía oncológica. Todos estos factores, además de que la mayor parte de los pacientes que recibieron quimioterapia paliativa porque su situación funcional o su comorbilidad contraindicaban la realización de tratamientos más agresivos, pertenecían al estadio IIIA (9 de 12 pacientes) podrían explicar la evolución favorable de los pacientes con estadio IIIB en el análisis multivariante.

Las decisiones terapéuticas en el CPNM estadio III son complejas, dado que implican tratamientos agresivos con alto riesgo de toxicidades, y no existe claro consenso cuando hay posibilidad de resección quirúrgica, dado que en los estudios publicados hasta el momento no se ha demostrado claro beneficio del tratamiento quirúrgico asociado a tratamiento sistémico (incluso con RT preoperatoria) respecto al tratamiento con QRT radical [6,23,24,29]. No obstante, nuestros datos apoyan el beneficio de la cirugía en los pacientes con tumores estadio III resecables (con una HR 0.05 y 0.07 para SLP y SG), siempre que los casos se evalúen de forma individualizada en comité multidisciplinar, si bien es cierto que pocos pacientes en este estadio van a poder beneficiarse de esta estrategia. Por otro lado, el tratamiento mayoritariamente empleado es la QRT, que se ha demostrado también en nuestro estudio que es claramente



superior al tratamiento con quimioterapia paliativa (HR 0.18 y 0.25 para SLP y SG, respectivamente), de acuerdo con los resultados de múltiples publicaciones [32,188,238].

En este contexto, se pone de manifiesto que la toma de decisiones terapéuticas en CPNM localmente avanzado supone un importante reto, y este hecho ha impulsado el desarrollo de biomarcadores pronósticos reproducibles en la práctica clínica habitual, y que puedan contribuir al manejo de los pacientes, considerando no sólo aspectos propios del tumor, sino también de la biología del individuo. Como se ha descrito previamente, queda patente que el estado proinflamatorio que puede producirse en los pacientes con cáncer conlleva un mayor riesgo de metastatización y un peor pronóstico [52,239]. Esto queda reflejado en nuestro análisis multivariable, fundamentalmente por el peso de GPS en SG de forma clínica y estadísticamente significativa; y por la tendencia observada en SLP. Así, encontramos que los pacientes con GPS = 2 (que implica la presencia de hipoalbuminemia y elevación de PCR) presentan un riesgo de muerte casi 3 veces superior a los pacientes que presentan sólo una, o ninguna de estas características (HR 2.88, IC 95% 1.32 – 6.28). Además, estos pacientes podrían tener también un riesgo de recaída 2 veces superior, aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo (HR 2.08, IC 95% 0.97 – 4.48).

Estos datos son similares a los que hemos obtenido en cuanto a dNLR, con un posible riesgo de recaída 1.5 veces mayor, y un riesgo de muerte 1.4 veces mayor, con el aumento de una unidad del valor de dNLR, aunque no hemos podido demostrar que este factor sea

estadísticamente significativo (HR (SLP) 1.51, IC 95% 0.9 – 2.55; HR (SG) 1.39, IC 95% 0.99 – 1.92).

El índice NLR, y su variante dNLR son dos de los parámetros inflamatorios con mayor repercusión pronóstica en diferentes tipos de cáncer y en distintos estadios, con conclusiones similares: el desequilibrio entre neutrófilos y linfocitos (a favor de los neutrófilos), es un marcador de mayor grado de inflamación, y conlleva una peor evolución tumoral [110,112,137]. Aunque el mecanismo no es del todo conocido, se postula que está relacionado con la inmunidad celular y se produce tras la secreción por parte del tumor, de los neutrófilos y otras células inmunes del microambiente tumoral, de diferentes citocinas y proteínas que inducen la inflamación local y sistémica, y así promueven la invasión tumoral y la metastatización [240]. El desarrollo de este nivel de inflamación crónica (aunque de bajo grado), produce neutrofilia y linfopenia relativa, y podría a su vez, ser un reflejo indirecto de la composición del microambiente tumoral [241,242], aunque esto debe ser confirmado en estudios específicos que incluyan la determinación de la densidad celular tumoral así como el recuento de distintas subpoblaciones celulares en sangre periférica. De todos modos, resulta evidente en nuestros resultados, que los pacientes con NLR y dNLR elevado, presentan peor pronóstico que los pacientes en los que estos valores son bajos. Lo que está todavía por esclarecer, es el punto de corte óptimo para ambos parámetros. Aunque se ha postulado como valor límite para NLR 4 o 5 [110,112], existen múltiples publicaciones, en las que NLR está más cercano a 2 o 3 [141,212]. Y en definitiva, lo que se supone es que el valor óptimo (tanto para NLR como para dNLR) depende del tipo de tumor y

también de la extensión de la enfermedad (determinada por el estadio) [136,137]. Si bien es cierto, que el punto de corte está por definir, en muchos casos, los valores de NLR (y dNLR) son mayores en pacientes con enfermedad más avanzada, por lo que tiene sentido, que en nuestro caso, estos puntos de corte estén en torno a 3.5 para NLR y 2.2 para dNLR.

El impacto del parámetro GPS, junto con la demostración de que valores elevados de PCR conllevan peores datos de SLP y SG en nuestra muestra (aunque este último dato sea clínicamente menos relevante), nos inducen a concluir que PCR, y sobre todo los índices que dependan de este valor, están altamente relacionados con el estatus inflamatorio del individuo y permiten dilucidar el pronóstico en cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado. Además, las alteraciones en GPS evidencian la importancia de la combinación de parámetros inflamatorios (como PCR) junto con variables nutricionales (en este caso, la albúmina) en el pronóstico de pacientes oncológicos. Las dos moléculas, además, son sintetizadas a nivel hepático y su producción se desequilibra en el contexto inflamatorio a favor de la PCR, lo cual apoya el papel de la inflamación en la progresión tumoral [243] así como en el desarrollo de caquexia asociada al cáncer [244,245], y por tanto, la interrelación de estos dos procesos.

La molécula PCR es la mayor representante de entre las pentraxinas, que son uno de los subtipos de receptores asociados a patógenos circulantes. La producción hepática en humanos se inicia pocas horas tras una agresión tisular o una infección, como un reactante de fase aguda, pero además se presenta en dos conformaciones distintas

[246,247]: en su forma pentamérica, que es la molécula circulante, y que puede actuar sobre los neutrófilos inhibiendo su quimiotaxis o activando la fagocitosis en función del contexto biológico; y en su forma monomérica, predominante en los tejidos y en ambientes acidóticos, cuyo efecto sobre los neutrófilos es la inducción de su activación y reducción de la apoptosis [248]. La rápida producción de la PCR respecto a los componentes celulares, así como su efecto dual sobre los neutrófilos, podría explicar que los índices dependientes de factores moleculares (y predominantemente de PCR) se comporten como factores pronósticos más potentes que aquellos índices basados exclusivamente en parámetros celulares. No obstante, hay que tener en cuenta que, la interrelación entre PCR y las células del sistema inmunológico se ha descrito sobre todo en el contexto de la inflamación aguda, pero los datos obtenidos, ponen de manifiesto la necesidad de conocer con mayor profundidad el papel de todos estos componentes del sistema inmune en el contexto de inflamación crónica, especialmente en los pacientes con cáncer.

De todos modos, el papel dominante de GPS, respecto a otros índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales, en la supervivencia de los pacientes con cáncer, ha sido descrito también en un estudio de más de 8000 pacientes [218], y junto con nuestros datos, apoyan que GPS podría postularse como factor pronóstico, y ser considerado, junto con otros factores clásicos empleados en la práctica clínica, como el ECOG [249], a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

Los datos obtenidos, son de gran interés y están respaldados por múltiples estudios previos, no obstante, debido a la naturaleza

retrospectiva de nuestros resultados, éstos deben ser interpretados con cautela, y probablemente, la combinación de dos o más índices inflamatorio-nutricionales, que abarquen diferentes ámbitos de la situación global del paciente (inflamatoria, inmunológica y nutricional) sea una aproximación adecuada para la evaluación del paciente con CPNM estadio III y esto debería ser confirmado en estudios prospectivos.

## **5.6. Análisis en la subpoblación que recibió tratamiento con QRT**

En el subgrupo de pacientes de nuestra muestra tratados con QRT, los datos de SLP y SG son mejores a los descritos en bibliografía previa [31], con SLP alrededor de 17 meses y SG de unos 32 meses; lo que constituye unos resultados incluso cercanos a los obtenidos en el estudio de tratamiento de consolidación con durvalumab [32]. Este hecho, orienta a que estos pacientes eran candidatos óptimos a recibir tratamiento radical (con un buen estado funcional, marcado por un ECOG 0-1 en el 90% de este grupo, y una media de edad de 62 años).

En cuanto al análisis univariable, los resultados son prácticamente superponibles a los obtenidos en la muestra global. No obstante, sí cabría destacar que algunas variables ampliamente conocidas como factores pronósticos, como son el estado funcional según la escala ECOG, o el esquema terapéutico concomitante frente al secuencial [188], no han resultado estadísticamente significativas en nuestro

estudio (tampoco en el análisis multivariable). Esto probablemente es debido a que el tamaño muestral es relativamente pequeño, y posiblemente, otras variables tengan mayor peso pronóstico.

No hemos hallado señales de que existan grandes diferencias en cuanto al impacto pronóstico de los índices inflamatorio-nutricionales al diagnóstico en el grupo que recibió QRT respecto al grupo global. Aunque para PLR, PNI, ALI o mGPS, las diferencias en SG no han sido estadísticamente significativas, la tendencia que muestran es muy similar a la encontrada en SLP (y también en la muestra total), y probablemente, esto se deba también al tamaño de la muestra. La única diferencia destacable en este análisis ha sido el punto de corte determinado para NLR en el caso de SG, que fue de 1.8 (frente a valores alrededor de 3.3 – 3.5 obtenidos para SLP en este grupo, y también para el grupo global). Dado lo inusualmente bajo que es este valor, y que no se han conseguido encontrar diferencias en los grupos en los que se categoriza NLR con este punto de corte, debería reevaluarse en otras series, incluyendo estudios prospectivos, y teniendo en consideración que existen más datos que respaldan que el valor límite para NLR en pacientes con CPNM estadio III está alrededor de 2.5 – 4 [132,137].

De todos modos, lo más reseñable en este análisis, es el valor pronóstico que han mostrado todos los índices inflamatorios estudiados tras finalizar el tratamiento con QRT (NLR, dNLR, PLR y SII). Al definir de nuevo los puntos de corte para dichas variables, hemos objetivado un llamativo aumento del mismo en el caso NLR, mientras que el valor de dNLR post-tratamiento es más bajo que el

definido para la misma variable pretratamiento. Esto podría deberse a que NLR se calcula de forma directa con el valor de los linfocitos, mientras que el cálculo de dNLR = neutrófilos (leucocitos – neutrófilos), de modo que, las variaciones en el nivel de linfocitos afectarán de una forma mucho más directa a los valores de NLR que a dNLR. Se ha descrito previamente que la presencia de linfopenia es un factor de mal pronóstico en pacientes con CPNM [204], pero además, recientemente se han definido los factores relacionados con este hecho: principalmente, la irradiación torácica (corazón, pulmón y grandes vasos), induce linfopenia por la sensibilidad de estas células circulantes a bajas dosis de radiación, lo cual influye de forma directa en el *pool* de linfocitos circulantes; y esto puede asociarse también a una menor hematopoyesis linfocitaria por irradiación de la médula ósea (principalmente de los cuerpos vertebrales) [250]. Por todo ello, la mayor tasa de linfopenia tras radioterapia, podría justificar un aumento significativo de NLR post-radioterapia, frente a cambios menos significativos de dNLR. Además, esto afectaría del mismo modo a otras variables que utilizan los linfocitos directamente en su fórmula, como son PLR y SII. De todos modos, aunque estos puntos de corte deben ser confirmados en series de mayor envergadura, e incluyendo estudios prospectivos, queda patente en nuestra muestra que todos los pacientes con valores más altos de estos parámetros presentan un claro peor pronóstico (con peores datos tanto para SLP como SG, de forma estadísticamente significativa).

Esto, además, se confirma en el análisis multivariable, en concreto, para el valor de dNLR post-tratamiento, por lo que podemos deducir que la evolución del estado inflamatorio/inmunológico del paciente a

lo largo y tras finalizar el tratamiento oncológico, es un marcador pronóstico incluso más potente que el estado inflamatorio previo a su inicio. Este hecho ya había sido estudiado en pacientes con CPNM avanzado en tratamiento con inmunoterapia, y se ha observado que los pacientes con NLR elevado durante el tratamiento con nivolumab presentan peor supervivencia y mayor riesgo de progresión de enfermedad [130, 251]. No obstante, hasta donde tenemos conocimiento, el nuestro, es el primer estudio que logra demostrar este papel en pacientes con enfermedad localmente avanzada, en el que se ha realizado análisis multivariable incluyendo múltiples parámetros inflamatorios pre y post-tratamiento. De todos modos, otros datos publicados respaldan nuestros hallazgos; en concreto, en un estudio publicado por *Kang et al.* los pacientes con CPNM estadio III cuyo nadir de linfocitos estaba por debajo del cuartil 25 de normalidad durante el tratamiento con radioterapia, presentaban peor evolución [134]. Esto es de especial importancia en la terapia actual que, como hemos comentado anteriormente, se incluye la inmunoterapia de consolidación con durvalumab tras el tratamiento de QRT con intención radical. Con estos hallazgos, quedaría por investigar si el beneficio de durvalumab podría depender del valor de dNLR tras finalizar la terapia con QRT; y dado el conocido impacto pronóstico del valor de NLR y dNLR previo al tratamiento con inmunoterapia en distintos tumores en enfermedad metastásica [111,180], su valor, tanto pronóstico como predictivo, deberá ser investigado en enfermedad localmente avanzada en próximos trabajos prospectivos.

De nuevo, todo lo descrito, apoya la hipótesis de que el desequilibrio entre elementos proinflamatorios (como los neutrófilos, PCR...) frente



a moduladores de la inflamación como los linfocitos induce un estado inflamatorio que es un marcador de mal pronóstico en CPNM localmente avanzado; además, esta situación proinflamatoria mantenida tras el tratamiento con QRT es un marcador de mal pronóstico mucho más importante. Probablemente, el análisis de GPS, ALI o PNI tras QRT podría haber añadido otros parámetros pronósticos a los descritos hasta el momento, y sería interesante que se incluyeran en próximas investigaciones.

En consonancia con lo descrito, realizamos también un análisis retrospectivo utilizando los parámetros de la muestra de los pacientes que habían recibido QRT y se estudió en concreto el papel de la evolución de NLR pre y post tratamiento, considerando NLR como una variable dicotómica con punto de corte  $NLR = 4$  (en línea de los estudios publicados previamente [207]). En este análisis se observó que aquellos pacientes en los que la ratio NLR disminuía tras haber recibido el tratamiento con QRT, presentaban de forma estadísticamente significativa, un aumento de SLP y SG con respecto a aquellos pacientes en los que no se obtuvo un descenso de la ratio [252]. La importancia de esta variación no había sido descrita previamente en el tratamiento de los pacientes con CPNM estadio III que hubieran recibido QRT, pero sí se había descrito el impacto de la evolución de NLR durante el tratamiento con inmunoterapia (principalmente en segunda línea de enfermedad avanzada). De modo análogo a lo hallado en nuestro estudio, se ha descrito que los pacientes con NLR alto tanto previo al tratamiento, como tras 2-4 ciclos de inmunoterapia, presentaban peor SLP y SG de manera

estadísticamente significativa que los pacientes con NLR bajo [253,254].

Por último, a pesar del conocido papel de la respuesta inflamatoria en la progresión tumoral [52,255], todavía no existen claros biomarcadores pronósticos o que permitan predecir la respuesta a los tratamientos en CPNM, por lo que, hallar datos que respalden el uso de marcadores serológicos fácilmente reproducibles y de bajo coste, aunque provenga de series retrospectivas, es importante para el desarrollo de futuras investigaciones basadas en estos resultados. En especial, con el uso de nuevos tratamientos como la inmunoterapia en estadios localmente avanzados, en cuyo caso, es todavía de mayor interés conocer el sistema inmunológico de los pacientes y establecer factores que permitan discernir cuáles se beneficiarían de estos tratamientos y cuáles no [256].

## **5.7. Limitaciones del estudio**

Al interpretar nuestros resultados hay que tener en cuenta una serie de circunstancias que pueden limitar su valor.

Se trata de un estudio retrospectivo, por tanto, no se puede garantizar la homogeneidad de la información incluida de los pacientes, y que éstos sean representativos de la población con CPNM estadio III. No obstante, cabe destacar que los resultados obtenidos y las

características de nuestros pacientes son bastante similares a los descritos en artículos y publicaciones previas.

También debido a este factor, existieron limitaciones en la recogida de datos, sobre todo en pacientes diagnosticados durante los primeros años del estudio (2010 y 2011); en éstos, el porcentaje de valores faltantes para nuestras variables de estudio fue mayor, ya que todavía no existía un sistema informático para la recopilación de la historia clínica, lo que podría haber conducido a un sesgo de información, aunque hemos observado este porcentaje ha sido muy bajo (sólo en una variable el % de valores faltantes es >10%).

Hay que destacar también, que durante los años en los que se desarrolla el trabajo retrospectivo (2010-2015) ha cambiado el sistema de clasificación para CPNM estadio III (de la 7ª a la 8ª edición), no obstante, esto no afecta a la validez de nuestros datos, ya que los pacientes siguen teniendo un diagnóstico de neoplasia localmente avanzada.

Por otra parte, el hecho de haber realizado el estudio en un solo centro, y el consiguiente limitado tamaño muestral, puede afectar a la potencia del trabajo realizado.

Finalmente, pudimos recoger los datos de los pacientes que fueron valorados en Oncología médica, por tanto, pudieron quedar excluidos algunos enfermos con peor estado general que directamente se remitieron para tratamiento paliativo exclusivo.

## 5.8. Fortalezas del estudio

En primer lugar, se debe destacar que estamos ante un trabajo de investigación sobre los parámetros inflamatorios e inflamatorio-nutricionales realizado en cáncer de pulmón no microcítico estadio III, y dado que la mayoría de los estudios y publicaciones se basan en situación metastásica, o bien, engloban a todos los estadios de forma conjunta, nuestros resultados aportan una visión más específica en cáncer de pulmón localmente avanzado del que existen menos estudios y publicaciones. Además de esto, hemos acotado todavía más la población analizando de forma independiente los pacientes que recibieron QRT, y que por tanto, constituyen subconjunto de pacientes todavía más homogéneo pero en una población de vida real.

Por otro lado, en nuestra muestra se combinan parámetros analíticos inflamatorios y nutricionales junto con los clínicos, por lo que potencialmente podemos obtener una información global de nuestros pacientes. Además, la gran mayoría de las variables estudiadas son factores clínicos ampliamente empleados y validados (como la escala ECOG, el IMC...) junto con parámetros analíticos que son datos objetivos y fácilmente reproducibles, y que pueden obtenerse en una analítica ordinaria previa a comenzar el tratamiento, por lo que se garantiza de nuevo la uniformidad y reproducibilidad de los datos, así como la fácil aplicación en práctica clínica. Dado que se han combinado todas estas variables en el estudio, frente a las publicaciones previas, que se centran en uno, o unos pocos; nuestro trabajo permite destacar, de entre todos los parámetros inflamatorios

e inflamatorio-nutricionales aquel o aquellos que tienen mayor potencia estadística y clínica como factores predictivos y pronósticos. Los resultados de este estudio son aplicables a la práctica diaria y fácilmente reproducibles, por todo ello, la aplicación de los índices aquí evaluados, es factible en el trabajo asistencial y puede permitir ayudar al clínico en la toma de decisiones.

La recogida de datos se ha realizado a través de un protocolo establecido previamente para este estudio, con una metodología sistemática y meticulosa por un único investigador (el doctorando), lo cual, garantiza la uniformidad de este proceso (dentro de las posibles variaciones en las historias clínicas de los pacientes, debidas a la recogida retrospectiva de información). Con un procedimiento riguroso se ha conseguido que no exista ninguna pérdida de seguimiento.

Por todo lo expuesto, se trata de un estudio que, además de obtener resultados concluyentes, es generador de hipótesis, y por esto, los prometedores resultados suponen un punto de partida muy relevante que debe estudiarse en cohortes prospectivas y que incluyan nuevas opciones de tratamiento, como el tratamiento con anti PD-L1 que se emplea ahora también de forma asistencial como tratamiento de consolidación en pacientes con estadio III tras QRT; y, en la que creemos que cobrará todavía mayor importancia el conocimiento del estado inmunológico e inflamatorio de los pacientes y que por tanto, es importante el disponer de parámetros que ayuden a la correcta selección de los pacientes.

# Conclusiones

---

## 6. Conclusiones

1. Los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales NLR y dNLR, PLR, SII, PNI, GPS y mGPS, LIPI, ALI, considerados de forma individual, tienen un impacto en SLP siendo peor en los pacientes con NLR, dNLR, PLR, SII, GPS, mGPS y LIPI elevados y/o PNI y ALI bajos. En cuanto a la SG, se ha demostrado impacto de NLR, dNLR, PNI y GPS. Considerando el estudio multivariable, el factor pronóstico principal fue GPS, y debe confirmarse la tendencia observada para dNLR.
2. El deterioro funcional, la pérdida de peso y un estadio más avanzado (IIIB), es decir, los factores pronósticos clásicos en cáncer de pulmón, se asocian a niveles mayores de PCR y valores altos en la clasificación GPS y mGPS. La pérdida de peso y la presencia de caquexia además, se relacionan con muchas otras variables que denotan un estado de inflamación crónica (neutrofilia, hipoalbuminemia, elevación de NLR, PLR, SII...) y esto guarda relación con una peor respuesta y mayor tasa de recaída.
3. Los marcadores inflamatorios, considerados de forma individual, tienen menor impacto como factores pronósticos, aunque valores elevados de PCR sí se asocian con peores datos de SG y peor respuesta al tratamiento en la población global.

4. Los pacientes con IMC bajo tienen un mayor riesgo de recaída (también demostrado en el subgrupo tratado con QRT). No se ha podido objetivar si los factores nutricionales tienen un impacto pronóstico en estos pacientes.
5. La clasificación en función de la escala mGPS tiene un impacto en la respuesta de los pacientes con CPNM. Del mismo modo, dNLR influye en el patrón de recaída, de manera que los pacientes con dNLR mayor tienen mayor riesgo de recaída a distancia (tanto en el conjunto de pacientes con CPNM estadio III, como en aquellos que reciben QRT).
6. De las principales toxicidades en los pacientes que reciben QRT (toxicidad hematológica, toxicidad neumológica y neurotoxicidad), se han hallado como factores predictores de riesgo de desarrollo de neumonitis, los valores elevados de PLR y NLR, así como la edad avanzada. No se han encontrado otros predictores inflamatorio-nutricionales para la toxicidad hematológica o neurotoxicidad.
7. En los pacientes con CPNM estadio III tratados con QRT, los parámetros inflamatorio-nutricionales post-tratamiento, tienen un impacto mayor en supervivencia libre de progresión y supervivencia global respecto a los parámetros pre-tratamiento, en especial dNLR. Además, se demuestra también el valor de ALI y de PCR al diagnóstico como factores pronósticos de forma significativa.



8. Globalmente, las variables GPS y PCR al diagnóstico podrían emplearse como factores pronósticos en pacientes con CPNM localmente avanzado. Además, dNLR determinado tras el tratamiento con QRT ha demostrado también su impacto pronóstico.
9. Además de factores clínicos (pérdida de peso y presencia de caquexia, principalmente), mGPS podría constituirse como un factor predictivo de respuesta. Del mismo modo, dNLR debería considerarse como factor predictivo del patrón de recaída. Y por último, NLR, PLR, junto con la edad avanzada constituyen factores predictivos del desarrollo de neumonitis tras QRT.

# **Contribuciones científicas**

---

## **7. Contribuciones científicas derivadas de la tesis doctoral**

### **7.1. Comunicaciones científicas en congresos nacionales e internacionales**

1) V. Palomar-Abril, T. Soria-Comes, M. Martín Ureste, I. Maestu Maiques. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) pre and post chemoradiotherapy (CRT) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, vol 30, supplement 5, 2019. doi.org/10.1093/annonc/mdz259.009.

Presentado en: ESMO Congress 2019, Barcelona. 28 septiembre – 1 octubre 2019. Organiza: European Society for Medical Oncology.

**Premiado con: *Best Poster Award – NSCLC, Locally advanced***

2) V. Palomar-Abril, T. Soria-Comes, M. Martín Ureste, I. Maestu Maiques. Impacto del índice pronóstico nutricional en la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado irreseccable tratados con quimiorradioterapia.

Presentado en: 13<sup>th</sup> Congress on Lung Cancer. Valencia, 21-22 noviembre 2019. Organiza: Grupo Español de Cáncer de pulmón.

3) V. Palomar-Abril, T. Soria-Comes, S. Tarazona Campos, M. Martín Ureste, ME. Iriarte Moncho, V. Giner Bosch, I. Maestu Maiques. "Prognostic impact of the CONtrolling NUTritional status (CONUT) score in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)". *Annals of Oncology*, vol 31, supplement, 2020. S804-805. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.113

Presentado en: ESMO Virtual Congress 2020, 10-21 septiembre 2020. Organiza: European Society for Medical Oncology

Se adjuntan a continuación los pósters correspondientes.

# Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) pre and post chemoradiotherapy (CRT) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)

Vicente Palomar-Albi<sup>1</sup>, Teresa Sorla-Correa, María Martín Ureña, Inmaculada C. Maseko Matute  
 Department of Medical Oncology, Doctor Peset University Hospital, Valencia, Spain



## BACKGROUND

- Stage III NSCLC represents a heterogeneous group of patients with a poor prognosis. In unselected locally advanced NSCLC, because it has demonstrated longer survival.
- However, the multimodal treatment entails a higher rate of toxicity and rates of long-term survival are poor. That is why, biomarkers are needed to guide treatment decisions.
- Inflammatory indexes are unexpensive and reproducible biomarkers, but there is scarce data of their impact in locally advanced NSCLC.

## OBJECTIVES

- Primary objective**
  - To determine the impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) monitoring in survival among patients diagnosed with stage III NSCLC and treated with definitive CRT either sequentially or concurrently.
- Secondary objectives**
  - To study if NLR monitoring has a predictive value assessing response to treatment.
  - To study if NLR monitoring has a predictive value assessing disease vs. disease control rates.

**KEYWORDS:** Chemoradiotherapy (CRT), Stage III NSCLC, Inflammation, Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)

## METHODS

- Study design**
  - We performed an observational retrospective study including patients diagnosed with stage III NSCLC and treated with CRT (TM 7h weekly) during January 2010 to December 2015 at Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia, Spain).
- Inclusion criteria**
  - Accis comparison at the moment of diagnosis of the blood tests.
  - Duration of either tumor in the previous three months.
  - Clinical or laboratory information not available.
- NLR monitoring**
  - NLR is defined as the absolute neutrophil count divided by the absolute lymphocyte count.
  - NLR was evaluated at baseline and 5-6 weeks after completing CRT.
- Statistical analysis**
  - NLR was considered as a continuous variable and categorized as low vs. high (cutoff = 4).
  - NLR monitoring pre and post CRT) stratified 2 groups: good (NLR remained 0 and NLR <4) vs. poor (NLR remained ≥4 and NLR increased ≥4).
  - Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated with Kaplan-Meier and log-rank test. Cox regression model was used for the multivariate analysis (significant p-value if < 0.05).

## RESULTS

**Patients**  
 In our study 92 patients were analyzed. Table 1 summarizes the clinical and demographic characteristics of the patients. Most patients received concurrent CRT (74.9%) (Figure 1).

Age (years)	65.5 (28-82)
Sex, n (%)	13 (14.1)
Female	79 (85.9)
ECOG PS	19.18 / 7.8
Smoking status, n (%)	2 (2.2)
Non-smoker	49 (53.3)
Current smoker	44 (47.8)
Stage, n (%)	14 (15.2)
IIIa	28 (30.4)
IIIb	28 (30.4)
IIIc	36 (39.1)
Other	4 (4.3)

Median values of NLR were lower at baseline than 5-6 weeks after finishing CRT (Table 2). Also rates of patients with high or low NLR are reported (cutoff point = 4).

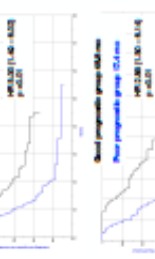
Median (range)	3.27 (1.02 - 12.48)
Low NLR, n (%)	26 (28.3)
High NLR, n (%)	28 (30.4)
Pre-CRT	4.29 (1.41 - 18.48)
Post-CRT	3.05 (1.02 - 12.48)
High NLR, n (%)	50 (54.3)

## Prognostic value of dynamics of NLR

Median PFS and OS were 16.23 and 30.36 months (m), in the overall population. On the multivariate analysis, the good prognostic group had significant longer median PFS and OS (Figure 2).

Higher post-treatment NLR was also associated with shorter PFS and OS (HR 1.08 and 1.11, respectively, p<0.01).

Figure 3. Kaplan-Meier curves for PFS and OS in the good vs. poor prognostic groups.



## Predictive value of dynamics of NLR

- Patients were also categorized depending on their best response to treatment.
- Disease control rate (complete response + partial response + stable disease) was 35.2%.
- Progressive disease rate was 13.1%.

increasing NLR or stable NLR at after treatment compared to before a higher rate of disease control response achieved (data in Table 3).

	Odds ratio (95%CI)	p-value
Low vs. High NLR	1.25 (0.71 - 2.18)	0.36
Low vs. High NLR	2.08 (1.01 - 4.28)	0.17
Progressive vs. Stable disease	5.13 (2.01 - 12.73)	0.04
High vs. Low NLR	1.27 (0.78 - 2.08)	0.33

## CONCLUSIONS

- NLR could be used as a prognostic factor in stage III NSCLC especially when considering the dynamic evolutions.
- Our results provide the opportunity to evaluate the prognostic and predictive value of NLR as a prognostic or predictive factor in prospective studies.
- With the novel use of immunotherapy after CRT identification of biomarkers could help us to select the patients who would benefit from immunotherapy.

## References

1. American Society of Clinical Oncology. Guidelines for Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2596-2605.
2. American Society of Clinical Oncology. Guidelines for Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2596-2605.
3. American Society of Clinical Oncology. Guidelines for Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2596-2605.
4. American Society of Clinical Oncology. Guidelines for Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2596-2605.
5. American Society of Clinical Oncology. Guidelines for Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2596-2605.

Corresponding author: [vicente.palomar@hup.es](mailto:vicente.palomar@hup.es)

## Impacto del índice pronóstico nutricional en la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado irreseccable tratados con quimiorradioterapia

Vicente Palomar-Abril<sup>1</sup>, Teresa Soría-Comes<sup>2</sup>, María Martín Urestel<sup>2</sup>, Inmaculada C. Maestu Maiques<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy; <sup>2</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

P29

### INTRODUCCIÓN

La respuesta inflamatoria y la malnutrición tienen un papel crucial en el desarrollo del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)[1]. Por ello, se han estudiado índices basados en parámetros inflamatorios y nutricionales en esta enfermedad, sobre todo en situación avanzada [2]. No obstante, existe mucha menos evidencia de su impacto en CPNM localmente avanzado.

#### Objetivo

Determinar el papel del Índice Pronóstico Nutricional (PNI: Prognostic Nutritional Index) en pacientes diagnosticados de CPNM estadio III tratados con quimiorradioterapia (QRT)

#### PALABRAS CLAVE

Cá. pulmón no microcítico E-III Índice pronóstico nutricional  
Quimiorradioterapia Estado nutricional

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo incluyendo los pacientes diagnosticados de CPNM estadio III (TNM 7<sup>ed</sup>) y tratados con QRT en nuestro centro entre 2010-2015.

$$PNI = 10 \times \text{albúmina (g/dl)} + 0.005 \times \text{linfocitos (células/μl)}$$

Uno de los puntos de corte empleado es 45 [3] y se considera que los pacientes con PNI <45 presentan peor pronóstico que los pacientes con PNI ≥45.

Se determinó el valor de PNI al diagnóstico y 4-6 semanas tras finalizar QRT. Se ha empleado el modelo de regresión de Cox para el análisis multivariante y el método Kaplan-Meier para estimar la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

### RESULTADOS

Se analizaron 82 pacientes; sus características demográficas basales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas

Edad - nº (%)	65
Mediana	65
Rango	39 - 83
Sexo - nº (%)	
Mujeres	10 (12.5%)
Varones	72 (87.5%)
ECOG - nº (%)	
0	33 (40.2%)
1	42 (51.2%)
2	7 (8.6%)
Histología	
Adenocarcinoma	33 (40.2%)
Carcinoma escamoso	46 (56.1%)
Otras	3 (3.7%)

Figura 1. Distribución del tipo de tratamiento con QRT recibido.



Análisis de supervivencia: la mediana de SLP a nivel global es de 15.9 meses y la SG, 30.3 meses.

Análisis multivariante (Tabla 2): el valor de PNI post-QRT es un factor pronóstico independiente para SLP y SG.

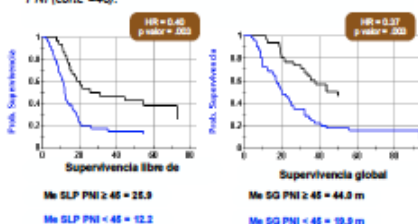
Tabla 2. Análisis multivariante

	SLP		SG	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
ECOG	1.53 (0.98 - 2.40)	0.064	1.85 (1.15 - 2.98)	0.011
Tratamiento concomitante vs. secuencial	1.01 (0.51 - 1.99)	0.981	1.10 (0.53 - 2.27)	0.803
Edad joven vs. anciano (corte 70a)	1.41 (0.80 - 2.52)	0.235	1.62 (0.85 - 3.06)	0.132
PNI basal bajo vs. alto	1.51 (0.57 - 4.01)	0.406	1.15 (0.36 - 3.67)	0.806
PNI basal bajo vs. alto	0.40 (0.22 - 0.74)	0.003	0.37 (0.19 - 0.71)	0.003

Contacto: vicents.palomar.abril@gmail.com

Si consideramos a los pacientes en 2 grupos en función de PNI (punto de corte =45) (Figura 2)

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG en función de PNI (corte =45).



\*Me = Mediana; HR = Hazard ratio

### CONCLUSIONES

- PNI puede ser usado como factor pronóstico en estadio III tras quimiorradioterapia.
- Este trabajo proporciona la oportunidad de realizar nuevos estudios prospectivos de una forma rápida, barata y reproducible, para evaluar este índice nutricional-inflamatorio de forma predictiva o pronóstica para la toma de decisiones, algo muy importante sobre todo con el uso de inmunoterapia de consolidación en esta situación tumoral.

1. Lee D, Hahn TC, Doherty BM. Clinical information, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:320-7. doi:10.1097/CPM.0b013e3181630a79  
2. Davis D, Demerutis D, Rosen J, Joseph R, Blumstein D, Berg C, et al. Grade and objective prediction of survival in patients with lung cancer: Relying on the total systemic inflammatory response. *Lung Cancer* 16:231-234  
3. Wang Y, Wang Y, Zhang Q, Zhang T. Prognostic significance of nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Retrospective meta-analysis. *Chin Clin Oncol* 2015; 16:327-33. doi:10.1177/100200801516327

**BACKGROUND**

- Stage III NSCLC represents a heterogeneous disease. Although chemotherapy (CRT) is the most widely used treatment in this context, surgery, CRT or palliative approaches could be considered depending on tumor and patient characteristics.
- Different treatment options entail diverse patterns and rates of toxicity. That is why, clinicians are needed to guide treatment decisions.

- Lung cancer is often related to nutritional impairment, and this has been related to worse prognosis and higher rates of toxicity. Thus, nutritional evaluation should play a crucial role on treatment choice.

**OBJECTIVES**

**Primary objective**

- To determine the impact on overall survival (OS) of the CONUT score (CONUT) score. Controlling Nutritional Status (CONUT) score among patients diagnosed with stage III NSCLC.

**KEYWORDS:**

- Nutritional status
- CONUT score
- Stage III NSCLC
- Prognostic factor

**METHODS**

**Study design**

We performed an observational retrospective study including patients diagnosed with stage III NSCLC between January 2010 to December 2015 at Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia, Spain).

**CONUT definition**

- The CONUT score estimates the risk of malnutrition based on the values of albumin, cholesterol and lymphocyte count (detailed in Table 1).

**Table 1. CONUT classification.**

Albumin (g/dl)	Lymphocytes (mm <sup>3</sup> )	Cholesterol (mg/dl)
0 points	3.5 - 4.5	>1600
1 point	>1000 - 1500	140 - 160
2 points	3 - 3.49	800 - 1000
3 points	<800	100 - 139
4 points	2.5 - 2.9	<800
5 points	<2.5	-

- Patients are classified as: no risk of malnutrition (0-1), low (2-4), moderate (5-8) and high (>8) risk of malnutrition.

**Statistical analysis**

- CONUT score was gathered at baseline and it was categorised as low vs. high (cut-off = 4).
- Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated with Kaplan-Meier and log-rank test. Cox regression model was used for the multivariate analysis (significant p-value  $\leq 0.05$ ).

**RESULTS**

**Patients**

In our study 124 patients were analysed. Table 2 summarises the clinical and demographic characteristics of the patients. All patients received CRT (89%); surgery was performed in 16%; 15% received palliative chemotherapy (Fig. 1).

**Figure 1. Distribution of treatment received.**

**Table 2. Demographic characteristics.**

Sex no. (%)	Age (years)	ECOG (no. (%))	Smoking status no. (%)	Current smoker	High risk (pH) no. (%)	High risk (pH) no. (%)	High risk (pH) no. (%)
66.5 (54.8)	71 (57.3)	24 (19.4)	7 (5.7)	52 (41.9)	66 (52.4)	92 (74.2)	32 (25.8)
102 (82.3)	24 (19.4)	24 (19.4)	49 (39.5)	72 (58.1)	32 (25.8)	49 (39.5)	32 (25.8)

At diagnosis, 89 patients had a low risk or no risk of malnutrition; and 35 patients had moderate to high risk of malnutrition (Figure 2).

**Figure 2. Distribution of CONUT score at baseline.**

**Prognostic value of the CONUT score**

On the multivariate analysis, only the type of treatment and classification according to CONUT score had an impact on survival. Thus, high risk of malnutrition was associated with a lower PFS and OS (HR, 1.86 and 2.13, respectively, p=0.06) (Table 2).

**Table 2. Multivariate analysis for PFS and OS.**

Parameter	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Age	0.98 (0.98 - 1.02)	0.334
ECOG	1.27 (0.88 - 1.86)	0.17
Significant weight loss (no vs. yes)	0.88 (0.63 - 1.43)	0.606
Malnutrition	1.86 (1.39 - 2.57)	<0.001
Malnutrition vs. CRT vs. CT	0.26 (1.06 - 3.18)	0.004
CONUT (low vs. high)	1.86 (1.06 - 3.18)	0.004

**Table 3. Kaplan Meier curves for PFS in the low vs. high CONUT score groups.**

Parameter	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Age	0.99 (0.98 - 1.00)	0.909
ECOG	1.28 (0.88 - 1.88)	0.216
Significant weight loss (no vs. yes)	0.84 (0.51 - 1.41)	0.519
Type of treatment	2.89 (1.79 - 4.68)	<0.001
CONUT (low vs. high)	2.12 (1.28 - 3.53)	0.003

As represented in Figures 3 and 4, patients with CONUT=4 had significant longer PFS and OS: 20.21 vs 12.09 months (p=0.02) and 40.74 vs 15.41 months (p=0.003).

**Figure 3. Kaplan Meier curves for PFS in the low vs. high CONUT score groups.**

**Figure 4. Kaplan Meier curves for OS in the low vs. high CONUT score groups.**

**CONCLUSIONS**

- CONUT score encompasses analytical parameters that are easy to obtain in clinical practice but also to the immune system.
- Baseline CONUT score shows to have an impact in survival in stage III NSCLC patients.
- Our results promote the prospective evaluation of this inexpensive and reproducible score as a prognostic factor in locally advanced NSCLC given its prognostic value irrespective of treatment approach.

**References**

1. Hironaka M, Hironaka M, Zhai Z. Clinically measured determinants of body composition in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Diseases*, 2014, doi:10.1177/1721473014131949
2. Saito Y, Ueda H, Ueda H, et al. Nutritional status and its impact on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Diseases*, 2017, doi:10.1177/1721473017131949
3. Song L. Clinical impact of prognostic nutritional index in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Diseases*, 2018, doi:10.1177/1721473018131949
4. Chiu L, Thompson S, Thompson S, et al. Prognostic value of the Controlling Nutritional Status (CONUT) score in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Diseases*, 2018, doi:10.1177/1721473018131949

All authors have declared no conflicts of interest

Corresponding author: [abosch@abosch@gmail.com](mailto:abosch@abosch@gmail.com)

## 7.2. Publicaciones en revistas científicas

1) V. Palomar-Abril, T. Soria-Comes, S. Tarazona Campos, M. Martín Ureste, V. Giner Bosch, I. Maestu Maiques. (2020). Impact of Age on Inflammation-Based Scores among Patients Diagnosed with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology*, 98 (8): 528-533. doi: 10.1159/000506204.

Impacto según Web of Science (WOS): cuartil 2 (en Oncología), cuartil 1 (en Medicina). Scimago Journal and Country Rank (SJR) 2019: 0.93

2) V. Palomar-Abril, T. Soria-Comes, S. Tarazona Campos, M. Martín Ureste, V. Giner Bosch, I. Maestu Maiques. (2020). Dynamic evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic factor in stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Clinical and Translational Oncology*, 22 (12): 2333-2340. doi: 10.1007/s12094-020-02396-6.

Impacto según WOS: cuartil 2 (en Oncología), cuartil 2 (en Medicina). SJR 2019: 0.83



# **Bibliografía**

---

## 8. Bibliografía

- [1] World Health Organization, Cancer, (n.d.).  
[https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1) (accessed October 6, 2019).
- [2] D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: The next generation, *Cell*. 144 (2011) 646–674.  
doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [3] S.E. de O.M. (SEOM), Las Cifras del Cáncer en España, *Redecan, Glob. Cancer Obs.* 19 (2019) 1–13.
- [4] Red española de registros de cancer, Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, *Redecan*. 19 (2019) 1–14.
- [5] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, Cancer statistics, 2019., CA. *Cancer J. Clin.* 69 (2019) 7–34. doi:10.3322/caac.21551.
- [6] P.E. Postmus, K.M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D.A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escriu, S. Peters, Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.* 28 (2017). doi:10.1093/annonc/mdx222.
- [7] J.R. Molina, P. Yang, S.D. Cassivi, S.E. Schild, A.A. Adjei, Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship, (n.d.).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718421/pdf/ni>

hms121782.pdf (accessed March 6, 2018).

- [8] J.P. Spano, I. Poizot-Martin, D. Costagliola, F. Boué, O. Rosmorduc, A. Lavolé, S. Choquet, P.E. Heudel, V. Leblond, J. Gabarre, M.A. Valantin, C. Solas, A. Guihot, G. Carcelain, B. Autran, C. Katlama, L. Quéro, Non-AIDS-related malignancies: Expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCEVH Working Group, *Ann. Oncol.* 27 (2016) 397–408. doi:10.1093/annonc/mdv606.
- [9] J. Dai, M. Huang, C.I. Amos, R.J. Hung, A. Tardon, A. Andrew, C. Chen, D.C. Christiani, D. Albanes, G. Rennert, J. Fan, G. Goodman, G. Liu, J.K. Field, K. Grankvist, L.A. Kiemeny, L. Le Marchand, M.B. Schabath, M. Johansson, M.C. Aldrich, M. Johansson, N. Caporaso, P. Lazarus, S. Lam, S.E. Bojesen, S. Arnold, M.T. Landi, A. Risch, H. Wichmann, H. Bickeboller, P. Brennan, S. Shete, O. Melander, H. Brunnstrom, S. Zienolddiny, P. Woll, V. Stevens, Z. Hu, H. Shen, Genome-wide association study of INDELs identified four novel susceptibility loci associated with lung cancer risk, *Int. J. Cancer.* (2019) ijc.32698. doi:10.1002/ijc.32698.
- [10] T.Y.D. Cheng, S.M. Cramb, P.D. Baade, D.R. Youlden, C. Nwogu, M.E. Reid, The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics, *J. Thorac. Oncol.* 11 (2016) 1653–1671. doi:10.1016/j.jtho.2016.05.021.
- [11] W.D. Travis, E. Brambilla, A.G. Nicholson, Y. Yatabe, J.H.M.

- Austin, M.B. Beasley, L.R. Chirieac, S. Dacic, E. Duhig, D.B. Flieder, K. Geisinger, F.R. Hirsch, Y. Ishikawa, K.M. Kerr, M. Noguchi, G. Pelosi, C.A. Powell, M.S. Tsao, I. Wistuba, The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification, *J. Thorac. Oncol.* 10 (2015) 1243–1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630.
- [12] S. Mirsadraee, D. Oswal, Y. Alizadeh, A. Caulo, E.J. van Beek, F. Lassandro, V. Beek *EJR*, The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications, *World J Radiol.* 4 (2012) 128–134. doi:10.4329/wjr.v4.i4.128.
- [13] F.C. Detterbeck, D.J. Boffa, A.W. Kim, L.T. Tanoue, The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification, *Chest.* 151 (2017) 193–203. doi:10.1016/j.chest.2016.10.010.
- [14] F.C. Detterbeck, D.J. Boffa, A.W. Kim, L.T. Tanoue, The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification, *Chest.* 151 (2017) 193–203. doi:10.1016/j.chest.2016.10.010.
- [15] J. Schoenmaekers, P. Hofman, G. Bootsma, M. Westenend, M. de Boon, W. Schreurs, R. Houben, D. De Ruyscher, A.M. Dingemans, L.E.L. Hendriks, Screening for brain metastases in patients with stage III non-small-cell lung cancer, magnetic resonance imaging or computed tomography? A prospective study, *Eur. J. Cancer.* 115 (2019) 88–96. doi:10.1016/j.ejca.2019.04.017.

- [16] X. Dong, X. Qiu, Q. Liu, J. Jia, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: A meta-analysis, *Ann. Thorac. Surg.* 96 (2013) 1502–1507.  
doi:10.1016/j.athoracsur.2013.05.016.
- [17] P. De leyn, C. Doods, J. Kuzdzal, D. Lardinois, B. Passlick, R. Rami-Porta, A. Turna, P. Van Schil, F. Venuta, D. Waller, W. Weder, M. Zielinski, Revised ests guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer, *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* 45 (2014) 787–798.  
doi:10.1093/ejcts/ezu028.
- [18] W.E.E. Eberhardt, D. De Ruyscher, W. Weder, C. Le Péchoux, P. De Leyn, H. Hoffmann, V. Westeel, R. Stahel, E. Felip, S. Peters, K. Kerr, B. Besse, J. Vansteenkiste, M. Edelman, T. Mok, K. O’Byrne, S. Novello, L. Bubendorf, A. Marchetti, P. Baas, M. Reck, K. Syrigos, L. Paz-Ares, E.F. Smit, P. Meldgaard, A. Adjei, M. Nicolson, L. Crinò, P. Van Schil, S. Senan, C. Faivre-Finn, G. Rocco, G. Veronesi, J.Y. Douillard, E. Lim, C. Doods, 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally advanced stage III non-small-cell lung cancer, *Ann. Oncol.* 26 (2015) 1573–1588.  
doi:10.1093/annonc/mdv187.
- [19] A. Brunelli, A. Charloux, C.T. Bolliger, G. Rocco, J.P. Sculier, G. Varela, M. Licker, M.K. Ferguson, C. Faivre-Finn, R.M. Huber, E.M. Clini, T. Win, D. De Ruyscher, L. Goldman, ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in

- lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy), *Eur. Respir. J.* 34 (2009) 17–41. doi:10.1183/09031936.00184308.
- [20] F. Cardenal, E. Nadal, M. Jove´, C. Faivre-Finn, Concurrent systemic therapy with radiotherapy for the treatment of poor-risk patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: A review of the literature, *Ann. Oncol.* 26 (2015) 278–288. doi:10.1093/annonc/mdu229.
- [21] E.J.M. Driessen, M.L.G. Janssen-heijnen, H.A. Maas, A.C. Dingemans, J.G.M. Van Loon, Current Trial Report Study Protocol of the NVALT25-ELDAPT Trial : Selecting the Optimal Treatment for Older Patients With Stage III Non e small-cell Lung Cancer, *Clin. Lung Cancer.* 19 (2018) e849–e852. doi:10.1016/j.clcc.2018.07.003.
- [22] R. Blanco, I. Maestu, M.G. de la Torre, A. Cassinello, I. Nuñez, A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer, *Ann. Oncol.* 26 (2015) 451–463. doi:10.1093/annonc/mdu268.
- [23] M. Evison, F. McDonald, T. Batchelor, What is the role of surgery in potentially resectable N2 non-small cell lung cancer?, *Thorax.* 73 (2018) 1105–1109. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212287.
- [24] P.E. Van Schil, L. Berzenji, S.K. Yogeswaran, J.M. Hendriks, P. Lauwers, Surgical management of stage IIIA non-small cell lung cancer, *Front. Oncol.* 7 (2017) 3–9. doi:10.3389/fonc.2017.00249.

- [25] S. Burdett, N.M.C. Group, Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data, *Lancet*. 383 (2014) 1561–1571. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
- [26] J.P. Pignon, H. Tribodet, G. V. Scagliotti, J.Y. Douillard, F.A. Shepherd, R.J. Stephens, A. Dunant, V. Torri, R. Rosell, L. Seymour, S.G. Spiro, E. Rolland, R. Fossati, D. Aubert, K. Ding, D. Waller, T. Le Chevalier, Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group, *J. Clin. Oncol.* 26 (2008) 3552–3559. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030.
- [27] R. Pirker, M. Filipits, Adjuvant Therapy in Patients With Completely Resected Non–small-cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives, *Clin. Lung Cancer*. 20 (2019) 1–6. doi:10.1016/j.clcc.2018.09.016.
- [28] M. Pless, R. Stupp, H.B. Ris, R.A. Stahel, W. Weder, S. Thierstein, M.A. Gerard, A. Xyrafas, M. Früh, R. Cathomas, A. Zippelius, A. Roth, M. Bijelovic, A. Ochsenbein, U.R. Meier, C. Mamot, D. Rauch, O. Gautschi, D.C. Betticher, R.O. Mirimanoff, S. Peters, Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial, *Lancet*. 386 (2015) 1049–1056. doi:10.1016/S0140-6736(15)60294-X.
- [29] W.E.E. Eberhardt, C. Pöttgen, T.C. Gauler, G. Friedel, S. Veit, V. Heinrich, S. Welter, W. Budach, W. Spengler, M. Kimmich,

- B. Fischer, H. Schmidberger, D. De Ruyscher, C. Belka, S. Cordes, R. Hepp, D. Lütke-Brintrup, N. Lehmann, M. Schuler, K.H. Jöckel, G. Stamatis, M. Stuschke, Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE), *J. Clin. Oncol.* 33 (2015) 4194–4201. doi:10.1200/JCO.2015.62.6812.
- [30] A. Aupérin, C. Le Péchoux, E. Rolland, W.J. Curran, K. Furuse, P. Fournel, J. Belderbos, G. Clamon, H.C. Ulutin, R. Paulus, T. Yamanaka, M.-C. Bozonnat, A. Uitterhoeve, X. Wang, L. Stewart, R. Arriagada, S. Burdett, J.-P. Pignon, Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer, *J. Clin. Oncol.* 28 (2010) 2181–2190. doi:10.1200/JCO.2009.26.2543.
- [31] T.E. Srinchcombe, Y. Zhang, E.E. Vokes, J.H. Schiller, J.D. Bradley, K. Kelly, W.J.J. Curran, S.E. Schild, B. Movsas, G. Clamon, R. Govindan, G.R. Blumenschein, M.A. Socinski, N.E. Ready, W.L. Akerley, H.J. Cohen, H.H. Pang, X. Wang, Pooled analysis of individual patient data on Concurrent Chemoradiotherapy for stage III Non-small cell lung cancer in elderly patients compared with younger patients who participated in US National Cancer Institute Cooperative Group Studies, *J. Clin. Oncol.* 35 (2017) 2885–2892. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.2016. 71.4758.



- [32] S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Yokoi, A. Chiappori, K.H. Lee, M. de Wit, B.C. Cho, M. Bourhaba, X. Quantin, T. Tokito, T. Mekhail, D. Planchard, Y.-C. Kim, C.S. Karapetis, S. Hired, G. Ostoros, K. Kubota, J.E. Gray, L. Paz-Ares, J. de Castro Carpeño, C. Wadsworth, G. Melillo, H. Jiang, Y. Huang, P.A. Dennis, M. Özgüroğlu, PACIFIC Investigators, Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer., *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) 1919–1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937.
- [33] S.M. Crusz, F.R. Balkwill, Inflammation and cancer: Advances and new agents, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 12 (2015) 584–596. doi:10.1038/nrclinonc.2015.105.
- [34] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, Innate Immunity, in: *Mol. Biol. Cell*, 5th ed., Garland Science, 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/>.
- [35] O. Takeuchi, S. Akira, Pattern recognition receptors and inflammation., *Cell.* 140 (2010) 805–20. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022.
- [36] C. Rosales, C.A. Lowell, M. Schnoor, E. Uribe-Querol, Neutrophils: Their role in innate and adaptive immunity 2017, *J. Immunol. Res.* 2017 (2017). doi:10.1155/2017/9748345.
- [37] A. Dey, J. Allen, P.A. Hankey-Giblin, Ontogeny and Polarization of Macrophages in Inflammation: Blood Monocytes Versus Tissue Macrophages, *Front. Immunol.* 5

(2015) 683. doi:10.3389/fimmu.2014.00683.

- [38] P.G. Holt, J. Oliver, N. Bilyk, C. McMenamin, P.G. McMenamin, G. Kraal, T. Thepen, Downregulation of the antigen presenting cell function(s) of pulmonary dendritic cells in vivo by resident alveolar macrophages., *J. Exp. Med.* 177 (1993) 397–407. doi:10.1084/jem.177.2.397.
- [39] M.R. Elliott, K.M. Koster, P.S. Murphy, Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses, 198 (2018) 1387–1394. doi:10.4049/jimmunol.1601520.Efferocytosis.
- [40] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Lymphocytes and the Cellular Basis of Adaptive Immunity*, in: *Mol. Biol. Cell*, 5th ed., Garland Science, 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26921/>.
- [41] W.R. Heath, F.R. Carbone, Dendritic cell subsets in primary and secondary T cell responses at body surfaces, *Nat. Immunol.* 10 (2009) 1237–1244. doi:10.1038/ni.1822.
- [42] M. Krogsgaard, Q. Li, C. Sumen, J.B. Huppa, M. Huse, M.M. Davis, Agonist/endogenous peptide–MHC heterodimers drive T cell activation and sensitivity, *Nature.* 434 (2005) 238–243. doi:10.1038/nature03391.
- [43] N. Schmitt, H. Ueno, Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines, *Curr. Opin. Immunol.* 34 (2015) 130–136. doi:10.1016/J.COI.2015.03.007.

- [44] K.W. Moore, A. O'Garra, R.W. Malefyt, P. Vieira, T.R. Mosmann, Interleukin-10, *Annu. Rev. Immunol.* 11 (1993) 165–190. doi:10.1146/annurev.iy.11.040193.001121.
- [45] Tucker W. LeBien, Thomas F. Tedder, B lymphocytes: how they develop and function, *Blood.* 112 (2008) 1570–1580. doi:10.1182/blood-2008-02-078071.
- [46] F. Balkwill, A. Mantovani, Inflammation and cancer: back to Virchow?, *Lancet (London, England).* 357 (2001) 539–45. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
- [47] F.M. Burnet, The concept of immunological surveillance., *Prog. Exp. Tumor Res.* 13 (1970) 1–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4921480> (accessed October 21, 2019).
- [48] M. Alifano, A. Mansuet-Lupo, F. Lococo, N. Roche, A. Bobbio, E. Canny, O. Schussler, H. Dermine, J.F. Régnard, B. Burrioni, J. Goc, J. Biton, H. Ouakrim, I. Cremer, M.C. Dieu-Nosjean, D. Damotte, Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected non-small cell lung cancer, *PLoS One.* 9 (2014). doi:10.1371/journal.pone.0106914.
- [49] O.J. Finn, Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer, *Ann. Oncol.* 23 (2012) 8–11. doi:10.1093/annonc/mds256.
- [50] T. Fülöp, A. Larbi, M. Exterman, R. Solana, G. Dupuis, R.

Kotb, E. Derhovanassian, G. Pawelec, Aging, Immunosenescence, and Cancer, Elsevier, 2013.  
doi:10.1016/B978-0-12-397803-5.00006-X.

- [51] T. Fülöp, R.R. Montgomery, Editorial overview: Immune senescence: Known knowns and unknown unknowns, *Curr. Opin. Immunol.* 29 (2014) 6–9. doi:10.1016/j.coi.2014.06.005.
- [52] A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, F. Balkwill, Cancer-related inflammation, *Nature.* 454 (2008) 436–444.  
doi:10.1038/nature07205.
- [53] S.I. Grivennikov, F.R. Greten, M. Karin, Immunity, Inflammation, and Cancer, *Cell.* 140 (2010) 883–899.  
doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [54] A. Federico, F. Morgillo, C. Tuccillo, F. Ciardiello, C. Loguercio, Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis, *Int. J. Cancer.* 121 (2007) 2381–2386.  
doi:10.1002/ijc.23192.
- [55] N.R. Sproston, J.J. Ashworth, Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection., *Front. Immunol.* 9 (2018) 754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
- [56] Y. Chen, Y. Song, W. Du, L. Gong, H. Chang, Z. Zou, Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression, *J. Biomed. Sci.* 26 (2019) 78.  
doi:10.1186/s12929-019-0568-z.
- [57] W. Feng, Y. Li, X. Fu, L. Shen, X. Cai, Z. Zhu, J. Chang, J.

Xiang, Y. Zhang, H. Chen, Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with completely resected stage IIIa(N2) non-small cell lung cancer, *J. Thorac. Oncol.* 10 (2015) S244.

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72232992>.

- [58] Q. Fu, N. Chen, C. Ge, R. Li, Z. Li, B. Zeng, C. Li, Y. Wang, Y. Xue, X. Song, H. Li, G. Li, Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis, *Oncoimmunology.* 8 (2019) e1593806.  
doi:10.1080/2162402X.2019.1593806.
- [59] G. Badalamenti, D. Fanale, L. Incorvaia, N. Barraco, A. Listì, R. Maragliano, B. Vincenzi, V. Calò, J.L. Iovanna, V. Bazan, A. Russo, Role of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with solid tumors: Can a drop dig a stone?, *Cell. Immunol.* 343 (2019) 103753. doi:10.1016/j.cellimm.2018.01.013.
- [60] P. Lecot, M. Sarabi, M. Pereira Abrantes, J. Mussard, L. Koenderman, C. Caux, N. Bendriss-Vermare, M.-C. Michallet, Neutrophil Heterogeneity in Cancer: From Biology to Therapies., *Front. Immunol.* 10 (2019) 2155.  
doi:10.3389/fimmu.2019.02155.
- [61] S. Wasswa-Kintu, W.Q. Gan, S.F.P. Man, P.D. Pare, D.D. Sin, Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis, *Thorax.* 60 (2005) 570–575.

doi:10.1136/thx.2004.037135.

- [62] J.P. de Torres, G. Bastarrika, J.P. Wisnivesky, A.B. Alcaide, A. Campo, L.M. Seijo, J.C. Pueyo, A. Villanueva, M.D. Lozano, U. Montes, L. Montuenga, J.J. Zulueta, Assessing the Relationship Between Lung Cancer Risk and Emphysema Detected on Low-Dose CT of the Chest, *Chest*. 132 (2007) 1932–1938. doi:10.1378/chest.07-1490.
- [63] D.S. O’Callaghan, D. O’Donnell, F. O’Connell, K.J. O’Byrne, The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer., *J. Thorac. Oncol.* 5 (2010) 2024–2036.
- [64] G.-A. Banat, A. Tretyn, S.S. Pullamsetti, J. Wilhelm, A. Weigert, C. Olesch, K. Ebel, T. Stiewe, F. Grimminger, W. Seeger, L. Fink, R. Savai, Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma, *PLoS One*. 10 (2015) e0139073. doi:10.1371/journal.pone.0139073.
- [65] G. Lee, T.C. Walser, S.M. Dubinett, Chronic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer, *Curr. Opin. Pulm. Med.* 15 (2009) 303–307. doi:10.1097/MCP.0b013e32832c975a.
- [66] R.M. Bremnes, K. Al Shibli, T. Donnem, R. Sirera, S. Al Saad, S. Andersen, H. Stenvold, C. Camps, L.-T.T. Busund, K. Al-Shibli, T. Donnem, R. Sirera, S. Al-Saad, S. Andersen, H. Stenvold, C. Camps, L.-T.T. Busund, The Role of Tumor-Infiltrating Immune Cells and Chronic Inflammation at the Tumor Site on Cancer Development, Progression, and

Prognosis: Emphasis on Non-small Cell Lung Cancer,  
J.Thorac.Oncol. 6 (2011) 824–833.  
doi:10.1097/JTO.0b013e3182037b76.

- [67] J. Springer, S. Von Haehling, S.D. Anker, The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness, Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2 (2006) 416–417.  
doi:10.1038/ncpendmet0247.
- [68] J. Arends, V. Baracos, H. Bertz, F. Bozzetti, P.C. Calder, N.E.P. Deutz, N. Erickson, A. Laviano, M.P. Lisanti, D.N. Lobo, D.C. McMillan, M. Muscaritoli, J. Ockenga, M. Pirlich, F. Strasser, M. de van der Schueren, A. Van Gossum, P. Vaupel, A. Weimann, ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition, Clin. Nutr. 36 (2017) 1187–1196. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.017.
- [69] W.J. Evans, J.E. Morley, J. Argilés, C. Bales, V. Baracos, D. Guttridge, A. Jatoi, K. Kalantar-Zadeh, H. Lochs, G. Mantovani, D. Marks, W.E. Mitch, M. Muscaritoli, A. Najand, P. Ponikowski, F. Rossi Fanelli, M. Schambelan, A. Schols, M. Schuster, D. Thomas, R. Wolfe, S.D. Anker, Cachexia: A new definition, Clin. Nutr. 27 (2008) 793–799.  
doi:10.1016/j.clnu.2008.06.013.
- [70] K. Fearon, F. Strasser, S.D. Anker, I. Bosaeus, E. Bruera, R.L. Fainsinger, A. Jatoi, C. Loprinzi, N. MacDonald, G. Mantovani, M. Davis, M. Muscaritoli, F. Ottery, L. Radbruch, P. Ravasco, D. Walsh, A. Wilcock, S. Kaasa, V.E. Baracos, Definition and

classification of cancer cachexia: An international consensus, *Lancet Oncol.* 12 (2011) 489–495. doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

- [71] A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F.C. Martin, J.P. Michel, Y. Rolland, S.M. Schneider, E. Topinková, M. Vandewoude, M. Zamboni, Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis, *Age Ageing.* 39 (2010) 412–423. doi:10.1093/ageing/afq034.
- [72] A.J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer, Y. Boirie, O. Bruyère, T. Cederholm, C. Cooper, F. Landi, Y. Rolland, A.A. Sayer, S.M. Schneider, C.C. Sieber, E. Topinkova, M. Vandewoude, M. Visser, M. Zamboni, I. Bautmans, J.P. Baeyens, M. Cesari, A. Cherubini, J. Kanis, M. Maggio, F. Martin, J.P. Michel, K. Pitkala, J.Y. Reginster, R. Rizzoli, D. Sánchez-Rodríguez, J. Schols, Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis, *Age Ageing.* 48 (2019) 16–31. doi:10.1093/ageing/afy169.
- [73] M.C.M. Dela Vega, A. Laviano, G.D. Pimentel, M.C.M. Dela Vega, A. Laviano, G.D. Pimentel, Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity, *Einstein (São Paulo).* 14 (2016) 580–584. doi:10.1590/s1679-45082016md3740.
- [74] D. Blum, G.B. Stene, T.S. Solheim, P. Fayers, M.J. Hjermstad, V.E. Baracos, K. Fearon, F. Strasser, S. Kaasa, V. den B. Lieve, M. Koen, B. Sarah, C. Augusto, C. Joachim, C. Massimo, F. Anneke, H. Richard, I.J. Higginson, K. Stein, L.



Karen, M. Guido, O.P. Bregje, P. Koen, P. Roeline, P. Sophie, P. Sheila, D. Luc, Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model-a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA), *Ann. Oncol.* 25 (2014) 1635–1642.  
doi:10.1093/annonc/mdu086.

- [75] A.R. Bruggeman, A.H. Kamal, T.W. LeBlanc, J.D. Ma, V.E. Baracos, E.J. Roeland, Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss, *J. Oncol. Pract.* 12 (2016) 1163–1171.  
doi:10.1200/jop.2016.016832.
- [76] C.M. Prado, S.J. Cushen, C.E. Orsso, A.M. Ryan, Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact, *Proc. Nutr. Soc.* 75 (2016) 188–198.  
doi:10.1017/S0029665115004279.
- [77] C.M. Prado, J.R. Lieffers, L.J. McCargar, T. Reiman, M.B. Sawyer, L. Martin, V.E. Baracos, Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study, *Lancet Oncol.* 9 (2008) 629–635.  
doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0.
- [78] K. Fearon, J. Arends, V. Baracos, Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 10 (2013) 90–99.  
doi:10.1038/nrclinonc.2012.209.
- [79] V.E. Baracos, L. Martin, M. Korc, D.C. Guttridge, K.C.H.

- Fearon, Cancer-associated cachexia, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4 (2018) 1–18. doi:10.1038/nrdp.2017.105.
- [80] C. Rommel, S.C. Bodine, B.A. Clarke, R. Rossman, L. Nunez, T.N. Stitt, G.D. Yancopoulos, D.J. Glass, Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways, *Nat. Cell Biol.* 3 (2001) 1009–1013. doi:10.1038/ncb1101-1009.
- [81] M. Petruzzelli, E.F. Wagner, Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia, *Genes Dev.* 30 (2016) 489–501. doi:10.1101/gad.276733.115.
- [82] J.M. Argilés, S. Busquets, B. Stemmler, F.J. López-Soriano, Cancer cachexia: Understanding the molecular basis, *Nat. Rev. Cancer.* 14 (2014) 754–762. doi:10.1038/nrc3829.
- [83] A.A. TZIKA, C.C. FONTES-OLIVEIRA, A.A. SHESTOV, C. CONSTANTINO, N. PSYCHOGIOS, V. RIGHI, D. MINTZOPOULOS, S. BUSQUETS, F.J. LOPEZ-SORIANO, S. MILOT, F. LEPINE, M.N. MINDRINOS, L.G. RAHME, J.M. ARGILES, Skeletal muscle mitochondrial uncoupling in a murine cancer cachexia model, *Int. J. Oncol.* 43 (2013) 886–894. doi:10.3892/ijo.2013.1998.
- [84] S.K. Das, S. Eder, S. Schauer, C. Diwoky, H. Temmel, B. Guertl, G. Gorkiewicz, K.P. Tamilarasan, P. Kumari, M. Trauner, R. Zimmermann, P. Vesely, G. Haemmerle, R. Zechner, G. Hoefler, Adipose Triglyceride Lipase Contributes to Cancer-Associated Cachexia, *Science* (80-. ). 333 (2011)

233–238. doi:10.1126/science.1198973.

- [85] M. Petruzzelli, M. Schweiger, R. Schreiber, R. Campos-Olivas, M. Tsoli, J. Allen, M. Swarbrick, S. Rose-John, M. Rincon, G. Robertson, R. Zechner, E.F. Wagner, A Switch from White to Brown Fat Increases Energy Expenditure in Cancer-Associated Cachexia, *Cell Metab.* 20 (2014) 433–447. doi:10.1016/j.cmet.2014.06.011.
- [86] D. Blum, A. Omlin, V.E. Baracos, T.S. Solheim, B.H.L. Tan, P. Stone, S. Kaasa, K. Fearon, F. Strasser, European Palliative Care Research Collaborative, Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 80 (2011) 114–144. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.10.004.
- [87] D. Zhang, Y. Zhou, L. Wu, S. Wang, H. Zheng, B. Yu, J. Li, Association of IL-6 gene polymorphisms with cachexia susceptibility and survival time of patients with pancreatic cancer., *Ann. Clin. Lab. Sci.* 38 (2008) 113–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18469355> (accessed October 23, 2019).
- [88] B.H.L. Tan, J.A. Ross, S. Kaasa, F. Skorpen, K.C.H. Fearon, E.P.C.R. Collaborative, Identification of possible genetic polymorphisms involved in cancer cachexia: a systematic review, *J. Genet.* 90 (2011) 165–177. doi:10.1007/s12041-011-0027-4.
- [89] J.P. White, K.A. Baltgalvis, M.J. Puppa, S. Sato, J.W. Baynes,

- J.A. Carson, Muscle oxidative capacity during IL-6-dependent cancer cachexia, *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 300 (2011) R201–R211. doi:10.1152/ajpregu.00300.2010.
- [90] P.J. Ross, S. Ashley, A. Norton, K. Priest, J.S. Waters, T. Eisen, I.E. Smith, M.E.R. O'Brien, Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers?, *Br. J. Cancer.* 90 (2004) 1905–1911. doi:10.1038/sj.bjc.6601781.
- [91] M. Kimura, T. Naito, H. Kenmotsu, T. Taira, K. Wakuda, T. Oyakawa, Y. Hisamatsu, T. Tokito, H. Imai, H. Akamatsu, A. Ono, K. Kaira, H. Murakami, M. Endo, K. Mori, T. Takahashi, N. Yamamoto, Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Support. Care Cancer.* 23 (2015) 1699–1708. doi:10.1007/s00520-014-2534-3.
- [92] K. Sanchez-Lara, J.G. Turcott, E. Juarez, P. Guevara, C. Nunez-Valencia, L.F. Onate-Ocana, D. Flores, O. Arrieta, Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study., *Nutr. Cancer.* 64 (2012) 526–534. doi:10.1080/01635581.2012.668744.
- [93] O. Arrieta, R.M. Michel Ortega, G. Villanueva-Rodríguez, M.G. Serna-Thomé, D. Flores-Estrada, C. Diaz-Romero, C.M. Rodríguez, L. Martínez, K. Sánchez-Lara, Association of

nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study., *BMC Cancer*. 10 (2010) 50. doi:10.1186/1471-2407-10-50.

- [94] R. Zhu, Z. Liu, R. Jiao, C. Zhang, Q. Yu, S. Han, Z. Duan, Updates on the pathogenesis of advanced lung cancer-induced cachexia, *Thorac. Cancer*. 10 (2019) 8–16. doi:10.1111/1759-7714.12910.
- [95] C.L. Meek, A.M. Wallace, L.M. Forrest, D.C. McMillan, The relationship between the insulin-like growth factor-1 axis, weight loss, an inflammation-based score and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer., *Clin. Nutr*. 29 (2010) 206–209. doi:10.1016/j.clnu.2009.08.013.
- [96] E.W. Fredrix, P.B. Soeters, E.F. Wouters, I.M. Deerenberg, M.F. von Meyenfeldt, W.H. Saris, Effect of different tumor types on resting energy expenditure., *Cancer Res*. 51 (1991) 6138–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1657379> (accessed October 27, 2019).
- [97] Y. Takemura, M. Sasaki, K. Goto, A. Takaoka, A. Ohi, M. Kurihara, N. Nakanishi, Y. Nakano, J. Hanaoka, Energy metabolism and nutritional status in hospitalized patients with lung cancer., *J. Clin. Biochem. Nutr*. 59 (2016) 122–129. doi:10.3164/jcbn.16-1.
- [98] H.R. Scott, D.C. McMillan, W.S. Watson, R. Milroy, C.S.

- McArdle, Longitudinal study of resting energy expenditure, body cell mass and the inflammatory response in male patients with non-small cell lung cancer., *Lung Cancer*. 32 (2001) 307–312.
- [99] V.R. Paralkar, T. Li, C.J. Langer, Population Characteristics and Prognostic Factors in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: A Fox Chase Cancer Center Retrospective, *Clin. Lung Cancer*. 9 (2008) 116–121. doi:10.3816/CLC.2008.n.018.
- [100] X. Xiao, S. Wang, G. Long, C-reactive protein is a significant predictor of improved survival in patients with advanced non-small cell lung cancer., *Medicine (Baltimore)*. 98 (2019) e16238. doi:10.1097/md.00000000000016238.
- [101] S. Iivanainen, J. Ahvonen, A. Knuutila, S. Tiainen, J.P. Koivunen, Elevated CRP levels indicate poor progression-free and overall survival on cancer patients treated with PD-1 inhibitors, *ESMO Open*. 4 (2019) e000531. doi:10.1136/esmoopen-2019-000531.
- [102] B.S. van der Meij, C.P. Schoonbeek, E.F. Smit, M. Muscaritoli, P. a M. van Leeuwen, J. a E. Langius, Pre-cachexia and cachexia at diagnosis of stage III non-small-cell lung carcinoma: an exploratory study comparing two consensus-based frameworks., *Br. J. Nutr.* (2012) 1–9. doi:10.1017/S0007114512004527.
- [103] V. Bar-Ad, B. Leiby, M. Witek, Y. Xiao, Y. Cui, Y. Dai, J. Cao, R. Axelrod, B. Campling, S. Both, M. Werner-Wasik,

Treatment-related acute esophagitis for patients with locoregionally advanced non-small cell lung cancer treated with involved-field Radiotherapy and concurrent chemotherapy, *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials.* 37 (2013) 433–437. doi:10.1097/COC.0b013e31827de7a2.

- [104] C. Tang, Z. Liao, D. Gomez, L. Levy, Y. Zhuang, R.A. Gebremichael, D.S. Hong, R. Komaki, J.W. Welsh, Lymphopenia Association With Gross Tumor Volume and Lung V5 and Its Effects on Non-Small Cell Lung Cancer Patient Outcomes, *Int. J. Radiat. Oncol.* 89 (2014) 1084–1091. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.025.
- [105] N. Kobayashi, S. Usui, S. Kikuchi, Y. Goto, M. Sakai, M. Onizuka, Y. Sato, Preoperative lymphocyte count is an independent prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer, *Lung Cancer.* 75 (2012) 223–227. doi:10.1016/j.lungcan.2011.06.009.
- [106] Huarong Tang, Honglian Ma, Fang Peng, Yong Bao, Xiao Hu, Jin Wang, Yujin Xu, Ming Chen, Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in locally advanced non-small-lung cancer treated with Endostar and concurrent chemoradiotherapy, *Mol. Clin. Oncology.* 4 (2016) 801–806. doi:10.3892/mco.2016.796.
- [107] D. Gupta, C.G. Lis, Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature, *Nutr. J.* 9 (2010) 69. doi:10.1186/1475-2891-9-69.

- [108] R. Tokunaga, Y. Sakamoto, S. Nakagawa, D. Izumi, K. Kosumi, K. Taki, T. Higashi, T. Miyata, Y. Miyamoto, N. Yoshida, H. Baba, Comparison of systemic inflammatory and nutritional scores in colorectal cancer patients who underwent potentially curative resection, *Int. J. Clin. Oncol.* (2017). doi:10.1007/s10147-017-1102-5.
- [109] Z. Man, Q. Pang, L. Zhou, Y. Wang, X. Hu, S. Yang, H. Jin, H. Liu, Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis, *Hpb.* 20 (2018) 888–895. doi:10.1016/j.hpb.2018.03.019.
- [110] A.J. Templeton, M.G. Mcnamara, B. Šeruga, F.E. Vera-Badillo, P. Aneja, A. Ocaña, R. Leibowitz-Amit, G. Sonpavde, J.J. Knox, B. Tran, I.F. Tannock, E. Amir, Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis, *JNCI J Natl Cancer Inst.* 106 (2014). doi:10.1093/jnci/dju124.
- [111] D.B. Saccalan, J.A. Lucero, D.L. Saccalan, Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: A review and meta-analysis, *Onco. Targets. Ther.* 11 (2018) 955–965. doi:10.2147/OTT.S153290.
- [112] M.J. Proctor, D.C. McMillan, D.S. Morrison, C.D. Fletcher, P.G. Horgan, S.J. Clarke, A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer, *Br. J. Cancer.* 107 (2012) 695–699. doi:10.1038/bjc.2012.292.



- [113] B. Li, P. Zhou, Y. Liu, H. Wei, X. Yang, T. Chen, J. Xiao, Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis, *Clin. Chim. Acta.* 483 (2018) 48–56. doi:10.1016/j.cca.2018.04.023.
- [114] S. Jiang, J. Liu, X. Chen, X. Zheng, J. Ruan, A. Ye, S. Zhang, L. Zhang, Z. Kuang, R. Liu, Platelet–lymphocyte ratio as a potential prognostic factor in gynecologic cancers: a meta-analysis, *Arch. Gynecol. Obstet.* 300 (2019) 829–839. doi:10.1007/s00404-019-05257-y.
- [115] G. Hu, Q. Liu, J. Ma, C. Liu, Prognostic Significance of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Cholangiocarcinoma: A Meta-Analysis, *Biomed Res. Int.* 2018 (2018) 1–8. doi:10.1155/2018/7375169.
- [116] H. Zhang, L. Gao, B. Zhang, L. Zhang, Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis, *Nat. Publ. Gr.* (2016) 1–6. doi:10.1038/srep22618.
- [117] B. Hu, X.-R. Yang, Y. Xu, Y.-F. Sun, C. Sun, W. Guo, X. Zhang, W.-M. Wang, S.-J. Qiu, J. Zhou, J. Fan, Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma, *Clin. Cancer Res.* 20 (2014) 6212–6222. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
- [118] X. Hong, B. Cui, M. Wang, Z. Yang, L. Wang, Q. Xu, Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and

neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer, *Tohoku J. Exp. Med.* 236 (2015) 297–304. doi:10.1620/tjem.236.297.

- [119] Y. Hu, J. Shen, R. Liu, Z. Feng, C. Zhang, L. Ling, L. Chen, Prognostic value of pretreatment prognostic nutritional index in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis, *Int. J. Biol. Markers.* (2018) 1–7. doi:10.1177/1724600818799876.
- [120] F.T. Kos, C. Hoczade, M. Kos, D. Uncu, E. Karakas, M. Dogan, H.G. Uncu, N. Ozdemir, N. Zengin, Assessment of Prognostic Value of “Neutrophil to Lymphocyte Ratio” and “Prognostic Nutritional Index” as a Sytemic Inflammatory Marker in Non-small Cell Lung Cancer., *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 16 (2015) 3997–4002.
- [121] C. Alberici Pastore, S. Paiva Orlandi, M.C. González, Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients., *Nutr. Hosp.* 28 (2013) 188–93. doi:10.3305/nh.2013.28.1.6167.
- [122] D.C. McMillan, O. Arrieta, R.M.M. Ortega, G. Villanueva-rodríguez, M.G. Serna-thomé, D. Flores-estrada, C. Diaz-romero, C.M. Rodríguez, L. Martínez, K. Sánchez-lara, An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer., *Proc. Nutr. Soc.* 67 (2008) 257–262. doi:10.1017/S0029665108007131.

- [123] M.J. Proctor, D.S. Morrison, D. Talwar, S.M. Balmer, D.S.J. O'Reilly, A.K. Foulis, P.G. Horgan, D.C. McMillan, An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: A Glasgow Inflammation Outcome Study, *Br. J. Cancer*. 104 (2011) 726–734. doi:10.1038/sj.bjc.6606087.
- [124] Y. Lee, S.H. Kim, J.Y. Han, H.T. Kim, T. Yun, J.S. Lee, Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 138 (2012) 2009–2016. doi:10.1007/s00432-012-1281-4.
- [125] S. Minami, Y. Ogata, S. Ihara, S. Yamamoto, K. Komuta, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Overall Survival of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mutant Epidermal Growth Factor Receptor, *World J Oncol.* 8 (2017) 180–187. doi:10.14740/wjon1069w.
- [126] A. Nakaya, T. Kurata, H. Yoshioka, Y. Takeyasu, M. Niki, K. Kibata, N. Satsutani, M. Ogata, T. Miyara, S. Nomura, Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab, *Int. J. Clin. Oncol.* 23 (2018) 634–640. doi:10.1007/s10147-018-1250-2.
- [127] Q.T. Zhao, Z. Yuan, H. Zhang, X.P. Zhang, H.E. Wang, Z.K. Wang, G.C. Duan, Prognostic role of platelet to lymphocyte

ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients, *Int. J. Cancer.* (2016). doi:10.1002/ijc.30060.

- [128] O. Arrieta, R.M. Michel Ortega, G. Villanueva-Rodríguez, M.G. Serna-Thomé, D. Flores-Estrada, C. Diaz-Romero, C.M. Rodríguez, L. Martínez, K. Sánchez-Lara, Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study, *BMC Cancer.* 10 (2010) 50. doi:10.1186/1471-2407-10-50.
- [129] Y.W. Koh, J.H. Choi, M.S. Ahn, Y.W. Choi, H.W. Lee, Baseline neutrophil-lymphocyte ratio is associated with baseline and subsequent presence of brain metastases in advanced non-small-cell lung cancer, *Sci. Rep.* 6 (2016) 1–7. doi:10.1038/srep38585.
- [130] M. Khunger, P. Dinkar, P. 2☉, A. Khunger, M. Li, B. Hu, S. Rakshit, A. Basu, N. Pennell, J.P. Stevenson, P. Elson, T.S. Panchabhai, V. Velcheti, Post-treatment changes in hematological parameters predict response to nivolumab monotherapy in non-small cell lung cancer patients, *PLoS One.* (2018) 1–11. doi:10.1371/journal.pone.0197743.
- [131] D.J. Pinato, R.J. Shiner, M.J. Seckl, J. Stebbing, R. Sharma, F.A. Mauri, Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer., *Br. J. Cancer.* 110 (2014) 1930–1935.

doi:10.1038/bjc.2014.145.

- [132] Y. Takahashi, H. Horio, T. Hato, M. Harada, N. Matsutani, S. Morita, M. Kawamura, Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil–Lymphocyte Ratios in Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection, *Ann. Surg. Oncol.* 22 (2015) S1324–S1331. doi:10.1245/s10434-015-4735-5.
- [133] H. Tang, H. Ma, F. Peng, Y. Bao, X. Hu, J. Wang, Y. Xu, M. Chen, Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in locally advanced non-small-lung cancer treated with endostar and concurrent chemoradiotherapy, *Mol. Clin. Oncol.* 4 (2016) 801–806.  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L609109782>.
- [134] K.H. Kang, J.T. Efirid, N. Sharma, M. Yang, A. Dowlati, P. Linden, M. MacHtay, T. Biswas, Prognostic potential of neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte nadir in stage III non-small-cell lung cancer, *Futur. Oncol.* 13 (2017) 1405–1414. doi:10.2217/fon-2017-0045.
- [135] Y. O. Ozdemir, O. Batum, S. Ermin, The prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy, *Indian J. Cancer.* 55 (2018) 276. doi:10.4103/IJC.IJC\_624\_17.
- [136] B. Peng, Y.-H. Wang, Y.-M. Liu, L.-X. Ma, Prognostic

significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis., *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8 (2015) 3098–106.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4443032&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> (accessed May 3, 2016).

- [137] J. Wang, N. Kalhor, J. Hu, B. Wang, H. Chu, B. Zhang, Y. Guan, Y. Wu, Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with poor survival in patients with stage I-III non-small cell lung cancer, *PLoS One.* 11 (2016) 1–16.  
doi:10.1371/journal.pone.0163397.
- [138] H. Majeed, E. Amir, Personalized medicine in immunology: a novel prognostic index in non-small cell lung cancer, *J. Thorac. Dis.* 10 (2018) S995–S998.  
doi:10.21037/jtd.2018.03.153.
- [139] L. Mezquita, E. Auclin, R. Ferrara, M. Charrier, J. Remon, D. Planchard, S. Ponce, L.P. Ares, L. Leroy, C. Audigier-Valette, E. Felip, J. Zerón-Medina, P. Garrido, S. Brosseau, G. Zalcman, J. Mazieres, C. Caramela, J. Lahmar, J. Adam, N. Chaput, J.C. Soria, B. Besse, Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer, *JAMA Oncol.* (2018). doi:10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- [140] N. Ding, Z. Pang, H. Shen, Y. Ni, J. Du, Q. Liu, The Prognostic Value of PLR in Lung Cancer , a Meta-analysis Based on

Results from a Large Consecutive Cohort, *Nat. Publ. Gr.* 6 (2016) 1–9. doi:10.1038/srep34823.

- [141] H. Zhang, H. Xia, L. Zhang, B. Zhang, D. Yue, C. Wang, Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer, *Am. J. Surg.* 210 (2015) 526–535. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.03.022.
- [142] G. Wu, Y. Yao, C. Bai, J. Zeng, D. Shi, X. Gu, X. Shi, Y. Song, Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients, *Thorac. Cancer.* 6 (2015) 275–287. doi:10.1111/1759-7714.12178.
- [143] Fei Xu, Pengliang Xu, Wenqiang Cui, Weiyi Gong, Ying Wei, Baojun Liu, Jingcheng Dong, Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios may aid in identifying patients with non-small cell lung cancer and predicting Tumor-Node-Metastasis stages, *Oncol. Lett.* 16 (2018) 483–490. doi:10.3892/ol.2018.8644.
- [144] Q. Zhao, Z. Yuan, H. Zhang, X. Zhang, H. Wang, Z. Wang, G. Duan, Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients, *Int. J. Cancer.* 139 (2016) 164–170. doi:10.1002/ijc.30060.
- [145] W. Guo, S. Cai, F. Zhang, F. Shao, G. Zhang, Y. Zhou, L.

- Zhao, F. Tan, S. Gao, J. He, Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer, *Thorac. Cancer*. 10 (2019) 761–768. doi:10.1111/1759-7714.12995.
- [146] J. Liu, S. Li, S. Zhang, Y. Liu, L. Ma, J. Zhu, Y. Xin, Y. Wang, C. Yang, Y. Cheng, Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab, *J. Clin. Lab. Anal.* (2019) 1–8. doi:10.1002/jcla.22964.
- [147] Y.S. Tong, J. Tan, X.L. Zhou, Y.Q. Song, Y.J. Song, Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer, *J. Transl. Med.* 15 (2017) 1–10. doi:10.1186/s12967-017-1326-1.
- [148] Z. Wang, Y. Wang, X. Zhang, T. Zhang, Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis, *Clin. Chim. Acta.* 486 (2018) 303–310. doi:10.1016/j.cca.2018.08.030.
- [149] K. Shimizu, R. Okita, S. Saisho, T. Yukawa, A. Maeda, Y. Nojima, M. Nakata, Prognostic nutritional index before adjuvant chemotherapy predicts chemotherapy compliance and survival among patients with non-small-cell lung cancer, *Ther. Clin. Risk Manag.* 11 (2015) 1555–1561. doi:10.2147/TCRM.S92961.



- [150] L.M. Forrest, D.C. McMillan, C.S. McArdle, W.J. Angerson, D.J. Dunlop, Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer, *Br. J. Cancer.* 90 (2004) 1704–1706. doi:10.1038/sj.bjc.6601789.
- [151] E. Topkan, Y. Bolukbasi, Y. Ozdemir, A.A. Besen, H. Mertsoylu, U. Selek, Prognostic value of pretreatment Glasgow prognostic score in stage IIIB geriatric non-small cell lung cancer patients undergoing radical chemoradiotherapy, *J. Geriatr. Oncol.* (2018). doi:10.1016/j.jgo.2018.10.014.
- [152] M. Kawashima, T. Murakawa, T. Shinozaki, J. Ichinose, H. Hino, C. Konoeda, T. Tsuchiya, T. Murayama, K. Nagayama, J.I. Nitadori, M. Anraku, J. Nakajima, Significance of the Glasgow Prognostic Score as a prognostic indicator for lung cancer surgery, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 21 (2015) 637–643. doi:10.1093/icvts/ivv223.
- [153] S.H. Jafri, R. Shi, G. Mills, Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): A retrospective review, *BMC Cancer.* 13 (2013) 158. doi:10.1186/1471-2407-13-158.
- [154] T. Shiroyama, H. Suzuki, M. Tamiya, A. Tamiya, A. Tanaka, N. Okamoto, K. Nakahama, Y. Taniguchi, S.-I. Isa, T. Inoue, F. Imamura, S. Atagi, T. Hirashima, Pretreatment advanced lung

cancer inflammation index (ALI) for predicting early progression in nivolumab-treated patients with advanced non-small cell lung cancer., *Cancer Med.* 7 (2018) 13–20. doi:10.1002/cam4.1234.

- [155] Jefatura de Estado, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales., *Boletín Of. Del Estado.* (2018) 119778–119857. doi:BOE-A-2012-5403.
- [156] G. Buccheri, D. Ferrigno, M. Tamburini, Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution, *Eur. J. Cancer.* 32 (1996) 1135–1141. doi:10.1016/0959-8049(95)00664-8.
- [157] M.B. Beasley, E. Brambilla, W.D. Travis, The 2004 World Health Organization classification of lung tumors, *Semin. Roentgenol.* 40 (2005) 90–97. doi:10.1053/j.ro.2005.01.001.
- [158] P. Almendros Blanco, L. Fernández Fornos, J. López Torrecilla, Papel de la radioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico, *Revis. En Cancer.* 23 (2009) 161–177.
- [159] L. Balducci, M. Extermann, Management of the frail person with advanced cancer, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 33 (2000) 143–148. doi:10.1016/S1040-8428(99)00063-3.
- [160] Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0, (2010).

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).

- [161] E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur. J. Cancer*. 45 (2009) 228–247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [162] J.E. Jackson, *A User's Guide to Principal Components*, John Wiley & Sons, 2005. <https://www.wiley.com/en-us/A+User%27s+Guide+to+Principal+Components-p-9780471471349> (accessed February 6, 2021).
- [163] P. Geladi, B.R. Kowalski, Partial least-squares regression: a tutorial, *Anal. Chim. Acta*. 185 (1986) 1–17. doi:10.1016/0003-2670(86)80028-9.
- [164] S. Wold, P. Geladi, K. Esbensen, J. Öhman, Multi-way principal components-and PLS-analysis, *J. Chemom.* 1 (1987) 41–56. doi:10.1002/cem.1180010107.
- [165] D. Nordenberg, R. Yip, N.J. Binkin, The Effect of Cigarette Smoking on Hemoglobin Levels and Anemia Screening, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 264 (1990) 1556–1559. doi:10.1001/jama.1990.03450120068031.
- [166] P. Garrido, N. Viñolas, D. Isla, M. Provencio, M. Majem, A. Artal, E. Carcereny, R. Garcia Campelo, P. Lianes, R. De La

- Peñas, E. Felip, Lung cancer in Spanish women: The WORLD07 project, *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. 28 (2019) e12941. doi:10.1111/ecc.12941.
- [167] S.E. de O.M. (SEOM), *El Cáncer en Cifras - España 2013*, Redecan, *Glob. Cancer Obs.* (2013).
- [168] S.E. de O.M. (SEOM), *Las Cifras del Cáncer en España 2016*, Redecan, *Glob. Cancer Obs.* (2016) 1–20.  
[https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2016.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf).
- [169] J. Sánchez De Cos Escuín, *El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*, *Arch. Bronconeumol.* 45 (2009) 341–348.  
doi:10.1016/j.arbres.2008.06.005.
- [170] M. Provencio, E. Carcereny, D. Rodríguez-Abreu, R. López-Castro, M. Guirado, C. Camps, J. Bosch-Barrera, R. García-Campelo, A.L. Ortega-Granados, J.L. González-Larriba, J. Casal-Rubio, M. Domine, B. Massutí, M.Á. Sala, R. Bernabé, J. Oramas, E. del Barco, Lung cancer in Spain: Information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study), *Transl. Lung Cancer Res.* 8 (2019) 461–475. doi:10.21037/tlcr.2019.08.05.
- [171] H. Morel, B. Raynard, M. d'Arlhac, P.A. Hauss, E. Lecuyer, G. Oliviero, C. Marty, J.P. Gury, B. Asselain, M. Grivaux, D. Debieuvre, Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer, *Lung Cancer.* 126 (2018) 55–63. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.005.

- [172] M. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Hábitos de Vida Informe Anual del Sistema Nacional, Inf. Estud. E Investig. 2018. (2018) 1–48.
- [173] Y. Yamauchi, S. Safi, T. Muley, A. Warth, F.J.F. Herth, H. Dienemann, H. Hoffmann, M.E. Eichhorn, C-reactive protein-albumin ratio is an independent prognostic predictor of tumor recurrence in stage IIIA-N2 lung adenocarcinoma patients, *Lung Cancer*. 114 (2017) 62–67.  
doi:10.1016/j.lungcan.2017.11.002.
- [174] X. Xiao, S. Wang, G. Long, C-reactive protein is a significant predictor of improved survival in patients with advanced non-small cell lung cancer., *Medicine (Baltimore)*. 98 (2019) e16238. doi:10.1097/MD.00000000000016238.
- [175] B.A. Derman, J.N. Macklis, M.S. Azeem, S. Sayidine, S. Basu, M. Batus, F. Esmail, J.A. Borgia, P. Bonomi, M.J. Fidler, Relationships between longitudinal neutrophil to lymphocyte ratios, body weight changes, and overall survival in patients with non-small cell lung cancer, *BMC Cancer*. 17 (2017).  
doi:10.1186/s12885-017-3122-y.
- [176] H.R. Scott, D.C. McMillan, D.J.F. Brown, L.M. Forrest, C.S. McArdle, R. Milroy, A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer., *Lung Cancer*. 40 (2003) 295–299.
- [177] A. Gajra, A.S. Marr, A.K. Ganti, Management of patients with

lung cancer and poor performance status, *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 12 (2014) 1015–1025.  
doi:10.6004/jnccn.2014.0098.

- [178] C.M. Prado, J.R. Lieffers, L.J. McCargar, T. Reiman, M.B. Sawyer, L. Martin, V.E. Baracos, Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study, *Lancet Oncol.* 9 (2008) 629–635.  
doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0.
- [179] J. Patel, J. Pereira, J. Chen, J. Chen, J. Liu, S. Guba, W. John, M. Orlando, G. Scagliotti, P. Bonomi, Relationship between Efficacy Outcomes and Weight Gain during Treatment of Advanced, Nonsquamous, Non-small Cell Lung Cancer Patients, *Ann. Oncol.* (2016).
- [180] P.F. Ferrucci, P.A. Ascierto, J. Pigozzo, M. Del Vecchio, M. Maio, G.C. Antonini Cappellini, M. Guidoboni, P. Queirolo, P. Savoia, M. Mandalà, E. Simeone, S. Valpione, M. Altomonte, F. Spagnolo, E. Cocorocchio, S. Gandini, D. Giannarelli, C. Martinoli, Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: Prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab, *Ann. Oncol.* 27 (2016) 732–738. doi:10.1093/annonc/mdw016.
- [181] S. Cox, C. Hurt, T. Grenader, S. Mukherjee, J. Bridgewater, T. Crosby, The prognostic value of derived neutrophil to lymphocyte ratio in oesophageal cancer treated with definitive

chemoradiotherapy, *Radiother. Oncol.* (2017).  
doi:10.1016/j.radonc.2017.08.023.

- [182] R. White, C.E. Weekes, R. Grant, C. Baldwin, H. Ahmed, Determining the prevalence and severity of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer and its relationship with chemotherapy outcomes, (2020) 4373–4380.
- [183] I. Gioulbasanis, V.E. Baracos, Z. Giannousi, A. Xyrafas, L. Martin, V. Georgoulas, D. Mavroudis, Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history, *Ann. Oncol.* 22 (2011) 835–841. doi:10.1093/annonc/mdq440.
- [184] B.A. Derman, J.N. Macklis, M.S. Azeem, S. Sayidine, S. Basu, M. Batus, F. Esmail, J.A. Borgia, P. Bonomi, M.J. Fidler, Relationships between longitudinal neutrophil to lymphocyte ratios, body weight changes, and overall survival in patients with non-small cell lung cancer, (n.d.). doi:10.1186/s12885-017-3122-y.
- [185] J. Sørensen, Lung Cancer Cachexia: Can Molecular Understanding Guide Clinical Management?, *Integr. Cancer Ther.* 17 (2018) 1000–1008. doi:10.1177/1534735418781743.
- [186] R. Cehreli, T. Yavuzsen, H. Ates, T. Akman, H. Ellidokuz, I. Oztop, Can inflammatory and nutritional serum markers predict chemotherapy outcomes and survival in advanced stage nonsmall cell lung cancer patients?, *Biomed Res. Int.* 2019 (2019). doi:10.1155/2019/1648072.

- [187] E.E. Vokes, J.E. Herndon, M.J. Kelley, M.G. Cicchetti, N. Ramnath, H. Neill, J.N. Atkins, D.M. Watson, W. Akerley, M.R. Green, 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.* 25 (2007) 1698–1704. doi:10.1200/JCO.2006.07.3569.
- [188] P. Zatloukal, L. Petruzelka, M. Zemanova, L. Havel, F. Janku, L. Judas, A. Kubik, E. Krepela, P. Fiala, L. Pecan, Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: A randomized study, *Lung Cancer.* 46 (2004) 87–98. doi:10.1016/j.lungcan.2004.03.004.
- [189] P. Fournel, G. Robinet, P. Thomas, P.J. Souquet, H. Léna, A. Vergnenégre, J.Y. Delhoume, J. Le Treut, J.A. Silvani, E. Dansin, M.C. Bozonnat, J.P. Daurés, F. Mornex, M. Pérol, Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005) 5910–5917. doi:10.1200/JCO.2005.03.070.
- [190] Y.J. Cheng, R. Wu, M.L. Cheng, J. Du, X.W. Hu, L. Yu, X.K. Zhao, Y.M. Yao, Q.Z. Long, L.L. Zhu, J.J. Zhu, N.W. Huang, H.J. Liu, Y.X. Hu, F. Wan, Carboplatin-induced hematotoxicity among patients with nonsmall cell lung cancer: Analysis on



clinical adverse events and drug-gene interactions,  
*Oncotarget*. 8 (2017) 32228–32236.  
doi:10.18632/oncotarget.12951.

- [191] R.P. Abratt, G.W. Morgan, Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer, *Lung Cancer*. 35 (2002) 103–109. doi:10.1016/S0169-5002(01)00334-8.
- [192] M.A.T. Hildebrandt, R. Komaki, Z. Liao, J. Gu, J.Y. Chang, Y. Ye, C. Lu, D.J. Stewart, J.D. Minna, J.A. Roth, S.M. Lippman, J.D. Cox, W.K. Hong, M.R. Spitz, X. Wu, Genetic variants in inflammation-related genes are associated with radiation-induced toxicity following treatment for non-small cell lung cancer., *PLoS One*. 5 (2010) e12402.  
doi:10.1371/journal.pone.0012402.
- [193] C.-X. Guo, J. Wang, L.-H. Huang, J.-G. Li, X. Chen, Impact of single-nucleotide polymorphisms on radiation pneumonitis in cancer patients, *Mol. Clin. Oncol*. 4 (2016) 3–10.  
doi:10.3892/mco.2015.666.
- [194] A. Pavan, L. Calvetti, A. Dal Maso, I. Attili, P. Del Bianco, G. Pasello, V. Guarneri, G. Aprile, P. Conte, L. Bonanno, Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors, *Oncologist*. 24 (2019) 1128–1136. doi:10.1634/theoncologist.2018-0563.
- [195] L.B. Marks, S.M. Bentzen, J.O. Deasy, F.M. (Spring) Kong, J.D. Bradley, I.S. Vogelius, I. El Naqa, J.L. Hubbs, J. V.

- Lebesque, R.D. Timmerman, M.K. Martel, A. Jackson, Radiation Dose-Volume Effects in the Lung, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (2010). doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.091.
- [196] J. Mao, Z. Kocak, S. Zhou, J. Garst, E.S. Evans, J. Zhang, N.A. Larrier, D.R. Hollis, R.J. Folz, L.B. Marks, 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.* 67 (2007) 1360–1369. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.003.
- [197] Y. Zhou, T. Yan, X. Zhou, P. Cao, C. Luo, L. Zhou, Y. Xu, Y. Liu, J. Xue, J. Wang, Y. Wang, Y. Lu, B. Liang, Y. Gong, Acute severe radiation pneumonitis among non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with moderate pulmonary dysfunction receiving definitive concurrent chemoradiotherapy: Impact of pre-treatment pulmonary function parameters, *Strahlentherapie Und Onkol.* 196 (2020) 505–514. doi:10.1007/s00066-019-01552-4.
- [198] L. Torre-Bouscoulet, W.R. Muñoz-Montaño, D. Martínez-Briseño, F.J. Lozano-Ruiz, R. Fernández-Plata, J.A. Beck-Magaña, C. García-Sancho, A. Guzmán-Barragán, E. Vergara, M. Blake-Cerda, L. Gochicoa-Rangel, F. Maldonado, M. Arroyo-Hernández, O. Arrieta, Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer, *Respir. Res.* 19 (2018) 1–10. doi:10.1186/s12931-018-0775-2.

- [199] N. Lorent, P. De Leyn, Y. Lievens, E. Verbeken, K. Nackaerts, C. Dooms, D. Van Raemdonck, B. Anrys, J. Vansteenkiste, K. Demuyndt, P. De Rudder, P. Bertrand, J. Bockaert, L. Coolen, R. Deman, G. Desmet, J. Haerden, A. Heremans, J. Roelandts, I. Malysse, H. Struyven, G. Tits, D. Verrezen, Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: Analysis of a 7-year prospective experience, *Ann. Oncol.* 15 (2004) 1645–1653. doi:10.1093/annonc/mdh435.
- [200] R. Stupp, M. Mayer, R. Kann, W. Weder, A. Zouhair, D.C. Betticher, A.D. Roth, R.A. Stahel, S.B. Majno, S. Peters, L. Jost, M. Furrer, S. Thierstein, R.A. Schmid, S.F. Hsu-Schmitz, R.O. Mirimanoff, H.B. Ris, M. Pless, Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial, *Lancet Oncol.* 10 (2009) 785–793. doi:10.1016/S1470-2045(09)70172-X.
- [201] G. Popovic, T. Harhara, A. Pope, A. al-Awamer, S. Banerjee, J. Bryson, E. Mak, J. Lau, B. Hannon, N. Swami, L.W. Le, C. Zimmermann, Patient-Reported Functional Status in Outpatients With Advanced Cancer: Correlation With Physician-Reported Scores and Survival, *J. Pain Symptom Manage.* 55 (2018) 1500–1508. doi:10.1016/j.jpainsymman.2018.02.015.
- [202] F. Tas, F. Sen, H. Odabas, L. Kilic, S. Keskin, I. Yildiz, Performance status of patients is the major prognostic factor at

all stages of pancreatic cancer, *Int. J. Clin. Oncol.* 18 (2013) 839–846. doi:10.1007/s10147-012-0474-9.

- [203] J.C.S. Bowden, L.J. Williams, A. Simms, A. Price, S. Campbell, M.T. Fallon, K.C.H. Fearon, Prediction of 90 Day and Overall Survival after Chemoradiotherapy for Lung Cancer: Role of Performance Status and Body Composition, *Clin. Oncol.* 29 (2017) 576–584. doi:10.1016/j.clon.2017.06.005.
- [204] R. Suzuki, X. Wei, P.K. Allen, J.D. Cox, R. Komaki, S.H. Lin, Prognostic Significance of Total Lymphocyte Count, Neutrophil-to-lymphocyte Ratio, and Platelet-to-lymphocyte Ratio in Limited-stage Small-cell Lung Cancer, *Clin. Lung Cancer.* 20 (2019) 117–123. doi:10.1016/j.clcc.2018.11.013.
- [205] K. Hattar, K. Franz, M. Ludwig, U. Sibelius, J. Wilhelm, J. Lohmeyer, R. Savai, F.S. Subtil, G. Dahlem, Interactions between neutrophils and non-small cell lung cancer cells: enhancement of tumor proliferation and inflammatory mediator synthesis, *Cancer I.* 63 (2014) 1297–1306. doi:10.4103/0973-1482.137953.
- [206] M.T. Masucci, M. Minopoli, M.V. Carriero, Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy, *Front. Oncol.* 9 (2019) 1–16. doi:10.3389/fonc.2019.01146.
- [207] A.J. Templeton, M.G. Mcnamara, B. Šeruga, F.E. Vera-badillo, P. Aneja, A. Ocaña, R. Leibowitz-amit, G. Sonpavde, J.J.

- Knox, B. Tran, F. Ian, Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Anal.pdf, 106 (2014). doi:10.1093/jnci/dju124.
- [208] H. Luo, H. Ge, Y. Cui, J. Zhang, R. Fan, A. Zheng, X. Zheng, Y. Sun, Systemic inflammation biomarkers predict survival in patients of early stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy - A single center experience, *J. Cancer*. 9 (2018) 182–188. doi:10.7150/jca.21703.
- [209] M. Deng, X. Ma, X. Liang, C. Zhu, M. Wang, Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet- lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer ?, *Oncotarget*. 8 (2017) 37200–37207. doi:10.18632/oncotarget.16553.
- [210] S. Yucel, B. Bilgin, The prognostic values of systemic immune-inflammation index and derived neutrophil-lymphocyte ratio in EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer, *J. Oncol. Pharm. Pract.* (2020). doi:10.1177/1078155220913106.
- [211] C. Botta, V. Barbieri, D. Ciliberto, A. Rossi, D. Rocco, R. Addeo, N. Staropoli, P. Pastina, G. Marvaso, I. Martellucci, A. Guglielmo, L. Pirtoli, P. Sperlongano, C. Gridelli, M. Caraglia, P. Tassone, P. Tagliaferri, P. Correale, Systemic inflammatory status at baseline predicts bevacizumab benefit in advanced non-small cell lung cancer patients, *Cancer Biol. Ther.* 14 (2013) 469–475. doi:10.4161/cbt.24425.
- [212] U. Yilmaz, O. Ozdemir, O. Batum, S. Ermin, The prognostic

role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy, *Indian J. Cancer.* 55 (2018) 276–281. doi:10.4103/ijc.IJC.

- [213] D.G. Menter, S. Kopetz, E. Hawk, A.K. Sood, J.M. Loree, P. Gresele, K. V. Honn, Platelet “first responders” in wound response, cancer, and metastasis, *Cancer Metastasis Rev.* 36 (2017) 199–213. doi:10.1007/s10555-017-9682-0.
- [214] A.L. Palacios-Acedo, D. Mège, L. Crescence, F. Dignat-George, C. Dubois, L. Panicot-Dubois, Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy, *Front. Immunol.* 10 (2019) 1805. doi:10.3389/fimmu.2019.01805.
- [215] A. Savini, R. Berardi, S. Rinaldi, M. Santoni, T. Newsom-Davis, M. Tiberi, F. Morgese, M. Caramanti, M. Torniai, I. Fiordoliva, V. Paolucci, M. Bower, S. Cascinu, O. Medica, U. Politecnica, A. Ancona, Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): The prognostic role of systemic Immune-Inflammation Index (SII), *Ann. Oncol.* 26 (2015) 2303193. doi:10.1093/annonc/mdv343.22.
- [216] K. Shimizu, R. Okita, S. Saisho, A. Maeda, Y. Nojima, M. Nakata, Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival in patients with non-small cell lung cancer, *World J. Surg. Oncol.* 13 (2015). doi:10.1186/s12957-015-0710-7.

- [217] J. Sheng, Y.P. Yang, Y.X. Ma, T. Qin, Z.H. Hu, S.D. Hong, T. Zhou, Y. Huang, H.Y. Zhao, L. Zhang, Low Prognostic Nutritional Index Correlates with Worse Survival in Patients with Advanced NSCLC following EGFR-TKIs, *PLoS One*. 11 (2016) 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0147226.
- [218] M.J. Proctor, D.S. Morrison, D. Talwar, S.M. Balmer, C.D. Fletcher, D.S.J. O'reilly, A.K. Foulis, P.G. Horgan, D.C. Mcmillan, A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study, *Eur. J. Cancer*. 47 (2011) 2633–2641. doi:10.1016/j.ejca.2011.03.028.
- [219] H. Fan, Z.Y. Shao, Y.Y. Xiao, Z.H. Xie, W. Chen, H. Xie, G.Y. Qin, N.Q. Zhao, Comparison of the Glasgow Prognostic Score (GPS) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in evaluating the prognosis of patients with operable and inoperable non-small cell lung cancer, *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 142 (2016) 1285–1297. doi:10.1007/s00432-015-2113-0.
- [220] Y. Jin, L. Zhao, F. Peng, Prognostic impact of serum albumin levels on the recurrence of stage I non-small cell lung cancer, *Clinics*. 68 (2013) 686–693. doi:10.6061/clinics/2013(05)17.
- [221] S.H. Jafri, R. Shi, G. Mills, Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): A retrospective review, *BMC Cancer*. 13 (2013) 1.

doi:10.1186/1471-2407-13-158.

- [222] M. Tomita, T. Ayabe, R. Maeda, K. Nakamura, Combination of Advanced Lung Cancer Inflammation Index and C-Reactive Protein Is a Prognostic Factor in Patients With Operable Non-Small Cell Lung Cancer, *World J. Oncol.* 8 (2017) 175–179. doi:10.14740/wjon1076w.
- [223] S. Kobayashi, Y. Karube, T. Inoue, O. Araki, S. Maeda, Y. Matsumura, M. Chida, Advanced Lung Cancer Inflammation Index Predicts Outcomes of Patients with Pathological Stage IA Lung Adenocarcinoma Following Surgical Resection, *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* (2018) 1–8. doi:10.5761/atcs.0a.18-00158.
- [224] J. Ding, J.E. Karp, A. Emadi, Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments, *Cancer Biomarkers.* 19 (2017) 353–363. doi:10.3233/CBM-160336.
- [225] P. Miao, S. Sheng, X. Sun, J. Liu, G. Huang, Lactate dehydrogenase a in cancer: A promising target for diagnosis and therapy, *IUBMB Life.* 65 (2013) 904–910. doi:10.1002/iub.1216.
- [226] Y. Feng, Y. Xiong, T. Qiao, X. Li, L. Jia, Y. Han, Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy, *Cancer Med.* 7 (2018) 6124–6136. doi:10.1002/cam4.1820.



- [227] D.S. Lee, K.R. Park, S.J. Kim, M.J. Chung, Y.H. Lee, J.H. Chang, J.H. Kang, S.H. Hong, M.S. Kim, Y.S. Kim, Serum lactate dehydrogenase levels at presentation in stage IV non-small cell lung cancer: predictive value of metastases and relation to survival outcomes, *Tumor Biol.* 37 (2016) 619–625. doi:10.1007/s13277-015-3776-5.
- [228] T. Deng, J. Zhang, Y. Meng, Y. Zhou, W. Li, Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer, *Med. (United States)*. 97 (2018). doi:10.1097/MD.00000000000012524.
- [229] S. Minami, S. Ihara, K. Komuta, Pretreatment Lung Immune Prognostic Index Is a Prognostic Marker of Chemotherapy and Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, *World J. Oncol.* 10 (2019) 35–45. doi:10.14740/wjon1179.
- [230] K. Sonehara, K. Tateishi, M. Komatsu, H. Yamamoto, M. Hanaoka, Lung immune prognostic index as a prognostic factor in patients with small cell lung cancer, *Thorac. Cancer*. 11 (2020) 1578–1586. doi:10.1111/1759-7714.13432.
- [231] T.M. Atkinson, C.F. Andreotti, K.E. Roberts, R.M. Saracino, M. Hernandez, E. Basch, The level of association between functional performance status measures and patient-reported outcomes in cancer patients: a systematic review, *Support. Care Cancer*. 23 (2015) 3645–3652. doi:10.1007/s00520-015-2923-2.

- [232] F.R. Hirsch, A. Spreafico, S. Novello, M.D. Wood, L. Simms, M. Papotti, The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: A literature review, *J. Thorac. Oncol.* 3 (2008) 1468–1481. doi:10.1097/JTO.0b013e318189f551.
- [233] P. Bobbili, K. Ryan, M.S. Duh, A. Dua, A.W. Fernandes, M. Pavilack, J.E. Gomez, Treatment patterns and overall survival among patients with unresectable, stage III non-small-cell lung cancer, *Futur. Oncol.* 15 (2019) 3381–3393. doi:10.2217/fon-2019-0282.
- [234] R.N. Hansen, Y. Zhang, B. Seal, K. Ryan, C. Yong, A. Darilay, S.D. Ramsey, Long-term survival trends in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer receiving chemotherapy and radiation therapy: A SEER cancer registry analysis, *BMC Cancer.* 20 (2020) 1–6. doi:10.1186/s12885-020-06734-3.
- [235] J. Wen, D. Liu, D. Chen, J. Chen, X. Xu, C. Chen, F. Zhang, S. Duan, R. Zhu, M. Fan, Y. Chen, Treatment of clinical T4 stage superior sulcus non-small cell lung cancer: A propensity-matched analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database, *Biosci. Rep.* 39 (2019). doi:10.1042/BSR20181545.
- [236] C.A. Diperna, D.E. Wood, Surgical Management of T 3 and T 4 Lung Cancer, 11 (2005) 5038–5045.
- [237] R. Rami-Porta, V. Bolejack, J. Crowley, D. Ball, J. Kim, G.

Lyons, T. Rice, K. Suzuki, C.F. Thomas, W.D. Travis, Y.L. Wu, The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer, *J. Thorac. Oncol.* 10 (2015) 990–1003. doi:10.1097/JTO.0000000000000559.

[238] M. Majem, J. Hernández-Hernández, F. Hernando-Trancho, N. Rodríguez de Dios, A. Sotoca, J.C. Trujillo-Reyes, I. Vollmer, R. Delgado-Bolton, M. Provencio, Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer, *Clin. Transl. Oncol.* (2019). doi:10.1007/s12094-019-02134-7.

[239] F. Colotta, P. Allavena, A. Sica, C. Garlanda, A. Mantovani, Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability, *Carcinogenesis*. 30 (2009) 1073–1081. doi:10.1093/carcin/bgp127.

[240] A. Galvano, M. Peri, A.A. Guarini, M. Castiglia, A. Grassadonia, M. De Tursi, L. Irtelli, S. Rizzo, A. Bertani, V. Gristina, N. Barraco, A. Russo, C. Natoli, V. Bazan, Analysis of systemic inflammatory biomarkers in neuroendocrine carcinomas of the lung: prognostic and predictive significance of NLR, LDH, ALI and LIPI score, *Ther. Adv. Med. Oncol.* 12 (2020) 1–11. doi:10.1177/1758835920942378.

[241] K.A. Scilla, S.M. Bentzen, V.K. Lam, P. Mohindra, E.M. Nichols, M.A. Vyfhuis, N. Bhooshan, S.J. Feigenberg, M.J. Edelman, J.L. Feliciano, Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a

Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy, *Oncologist*. 22 (2017) 737–742. doi:10.1634/theoncologist.2016-0443.

- [242] Y. Choi, J.W. Kim, K.H. Nam, S.H. Han, J.W. Kim, S.H. Ahn, D.J. Park, K.W. Lee, H.S. Lee, H.H. Kim, Systemic inflammation is associated with the density of immune cells in the tumor microenvironment of gastric cancer, *Gastric Cancer*. 20 (2017) 602–611. doi:10.1007/s10120-016-0642-0.
- [243] C.I. Diakos, K.A. Charles, D.C. McMillan, S.J. Clarke, Cancer-related inflammation and treatment effectiveness, *Lancet Oncol*. 15 (2014) e493–e503. doi:10.1016/S1470-2045(14)70263-3.
- [244] M. Tsoi, G. Robertson, Cancer cachexia: Malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem, *Trends Endocrinol. Metab*. 24 (2013) 174–183. doi:10.1016/j.tem.2012.10.006.
- [245] B.S. Van Der Meij, C.P. Schoonbeek, E.F. Smit, M. Muscaritoli, P.A.M. Van Leeuwen, J.A.E. Langius, Pre-cachexia and cachexia at diagnosis of stage III non-small-cell lung carcinoma: An exploratory study comparing two consensus-based frameworks, *Br. J. Nutr*. 109 (2013) 2231–2239. doi:10.1017/S0007114512004527.
- [246] Y. Wu, L.A. Potempa, D. El Kebir, J.G. Filep, C-reactive protein and inflammation: Conformational changes affect

function, *Biol. Chem.* 396 (2015) 1181–1197. doi:10.1515/hsz-2015-0149.

- [247] I.M. Rajab, P.C. Hart, L.A. Potempa, How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression, *Front. Immunol.* 11 (2020) 1–12. doi:10.3389/fimmu.2020.02126.
- [248] Ø. Bruserud, H.H. Aarstad, T.H.A. Tvedt, Combined c-reactive protein and novel inflammatory parameters as a predictor in cancer—what can we learn from the hematological experience?, *Cancers (Basel)*. 12 (2020) 1–23. doi:10.3390/cancers12071966.
- [249] L.M. Forrest, D.C. McMillan, C.S. McArdle, W.J. Angerson, D.J. Dunlop, Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer., *Br. J. Cancer.* 90 (2004) 1704–1706. doi:10.1038/sj.bjc.6601789.
- [250] A. Abravan, C. Faivre-Finn, J. Kennedy, A. McWilliam, M. van Herk, Radiotherapy-Related Lymphopenia Affects Overall Survival in Patients With Lung Cancer, *J. Thorac. Oncol.* 15 (2020) 1624–1635. doi:10.1016/j.jtho.2020.06.008.
- [251] T. Kiriū, M. Yamamoto, T. Nagano, D. Hazama, R. Sekiya, M. Katsurada, D. Tamura, M. Tachihara, K. Kobayashi, Y. Nishimura, The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small

cell lung cancer, *PLoS One*. (2018) 1–13.

doi:10.1371/journal.pone.0193018.

- [252] V. Palomar-Abril, T. Soria-Comes, S. Tarazona Campos, M. Martín Ureste, V. Giner Bosch, I. Maestu Maiques, Dynamic evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic factor in stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy, *Clin. Transl. Oncol.* 22 (2020) 2333–2340. doi:10.1007/s12094-020-02396-6.
- [253] A. Nakaya, T. Kurata, H. Yoshioka, Y. Takeyasu, M. Niki, K. Kibata, N. Satsutani, M. Ogata, T. Miyara, S. Nomura, Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab, *Int. J. Clin. Oncol.* 23 (2018) 634–640. doi:10.1007/s10147-018-1250-2.
- [254] M. Khunger, P.P. Dinkar, A. Khunger, M. Li, B. Hu, S. Rakshit, A. Basu, N. Pennell, J.P. Stevenson, P. Elson, T.S. Panchabhai, V. Velcheti, Post-treatment changes in hematological parameters predict response to nivolumab monotherapy in non-small cell lung cancer patients, *PLoS One*. (2018) 1–11. doi:10.1371/journal.pone.0197743.
- [255] L. Millares, E. Barreiro, R. Cortes, A. Martinez-Romero, C. Balcells, M. Cascante, A.B. Enguita, C. Alvarez, R. Rami-Porta, J. Sánchez de Cos, L. Seijo, E. Monsó, Tumor-associated metabolic and inflammatory responses in early stage non-small cell lung cancer: Local patterns and

prognostic significance, *Lung Cancer*. 122 (2018) 124–130.  
doi:10.1016/j.lungcan.2018.06.015.

- [256] S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Kurata, A. Chiappori, K.H. Lee, M. de Wit, B.C. Cho, M. Bourhaba, X. Quantin, T. Tokito, T. Mekhail, D. Planchard, Y.-C. Kim, C.S. Karapetis, S. Hiret, G. Ostoros, K. Kubota, J.E. Gray, L. Paz-Ares, J. de Castro Carpeño, C. Faivre-Finn, M. Reck, J. Vansteenkiste, D.R. Spigel, C. Wadsworth, G. Melillo, M. Taboada, P.A. Dennis, M. Özgüroğlu, Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC, *N. Engl. J. Med.* 379 (2018) 2342–2350.  
doi:10.1056/nejmoa1809697.

# **Lista de tablas y figuras**

---



## Lista de tablas

<i>Tabla 1A. Descriptores T (tamaño), N (afectación ganglionar) y M (afectación metastásica). Adaptación de la 7ª clasificación del “Tumor, Node, Metastasis classification system by the American Joint Committee on Cancer (AJCC)”</i> .....	32
<i>Tabla 1B. Grupos pronósticos definidos mediante la 7ª clasificación del “Tumor, Node, Metastasis classification system by the American Joint Committee on Cancer (AJCC)”</i> .....	34
<i>Tabla 2. Características demográficas y clínicas principales de la muestra estudiada (n = 124)</i> .....	111
<i>Tabla 3. Tipos de tratamiento administrados en la población global</i> .....	113
<i>Tabla 4. Esquemas de QT empleados en contexto de QT adyuvante, neoadyuvante, QRT y QT paliativa</i> .....	114
<i>Tabla 5. Estadísticos principales para las variables analíticas bioquímicas</i> .....	116
<i>Tabla 6. Estadísticos principales para las variables analíticas obtenidas del hemograma</i> .....	117
<i>Tabla 7. Estadísticos principales para los índices inflamatorios e inflamatorio-nutricionales</i> .....	118

<i>Tabla 8. Distribución por grupos pronósticos en función de las escalas GPS y mGPS .....</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 9. Distribución por grupos pronósticos en función de la escala LIPI.....</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 10. Distribución de la respuesta al tratamiento en los pacientes analizados (n=94). Leyenda: 1 = RO (RC + RP); 2 = EE; 3 = PE..</i>	<i>139</i>
<i>Tabla 11. Clasificación en función de la situación de recaída de los pacientes analizados (n=94). Leyenda: 0 = Sin recaída; 1 = Recaída local; 2 = Recaída a distancia; 3 = Recaída local y a distancia .....</i>	<i>145</i>
<i>Tabla 12. Características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron QRT y las principales características del tratamiento (n = 86).....</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 13. Coeficientes de regresión y sus intervalos de confianza de las variables predictoras estadísticamente y clínicamente significativas para la variable “recaída” .....</i>	<i>159</i>
<i>Tabla 14. Distribución de la toxicidad hematológica en los pacientes que recibieron quimiorradioterapia incluidos en el modelo de predicción (n=81) .....</i>	<i>160</i>
<i>Tabla 15. Valores de odds ratio según el modelo de regresión logística de las variables predictoras estadísticamente y clínicamente significativas para la variable “neumonitis” en el grupo de pacientes que recibieron quimiorradioterapia.....</i>	<i>166</i>

*Tabla 16. Hazard ratio para las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que resultaron significativas en el análisis multivariable para la SLP (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05) ..... 186*

*Tabla 17. Hazard ratio para las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SG (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05) ..... 190*

*Tabla 18. Hazard ratio para las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que resultaron clínica y estadísticamente significativas en el análisis multivariable para la SLP ..... 205*

*Tabla 19. Hazard ratio para las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que resultaron clínica y estadísticamente significativas en el análisis multivariable para la SG ..... 207*

## Lista de figuras

- Figura 1. Determinantes del cáncer. Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell [Internet]. 2011;144(5):646–74..... 27*
- Figura 2. Representación aproximada de los porcentajes de los subtipos más frecuentes de cáncer de pulmón..... 30*
- Figura 3. Relación entre inflamación y el desarrollo y progresión del cáncer (Adaptado de S.I. Grivennikov, et al. Immunity, Inflammation, and Cancer, Cell. 140 (2010) 883–899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025) ..... 47*
- Figura 4. Espectro evolutivo del desarrollo de caquexia (Adaptado de K. Fearon, et al., Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus, Lancet Oncol. 12 (2011) 489–495. doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7) ..... 56*
- Figura 5. Representación esquemática de moléculas de señalización implicadas en el desarrollo de sarcopenia y caquexia en cáncer.. 59*
- Figura 6. Diagrama de selección de la población final del estudio. 82*
- Figura 7. Histograma de frecuencias de la variable edad..... 105*
- Figura 8. Diagrama de sectores representando la distribución por sexo de los pacientes de la muestra ..... 106*

*Figura 9. Representación de la distribución del hábito tabáquico (izquierda) y la clasificación de la exposición tabáquica (derecha). Leyenda: No-fuma = pacientes nunca fumadores; Ex-fuma = pacientes exfumadores; Fuma = pacientes fumadores activos ..... 107*

*Figura 10. Diagrama de sectores con la distribución del ECOG.... 108*

*Figura 11. Diagrama de barras con representando la frecuencia (%) de las principales comorbilidades. Leyenda: Cardiop = cardiopatía isquémica; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; Broncop = broncopatía ..... 108*

*Figura 12. Diagrama de sectores representando el estado nutricional de los pacientes de la muestra ..... 109*

*Figura 13. Diagrama de sectores con la distribución por histología tumoral (izquierda) ..... 111*

*Figura 14. Diagrama de sectores con la distribución por estadio tumoral (derecha)..... 111*

*Figura 15. Diagrama de barras con la distribución según la clasificación de la escala pronóstica de Glasgow (GPS) a la izquierda, y la GPS modificada (mGPS), a la derecha. # pacientes = número de pacientes..... 119*

*Figura 16. Diagrama de sectores con la distribución según la clasificación del índice pronóstico LIPI a la derecha. Leyenda: NA = valores no adquiridos ..... 120*

*Figura 17. Diagramas de cajas, que muestran el estudio de la relación de la variable ECOG con (de izquierda a derecha): edad, albúmina, PCR, neutrófilos, NLR. Se muestran los valores de p en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Kruskal Wallis ..... 123*

*Figura 18. Diagramas de barras, que muestran el estudio de la asociación de la variable ECOG con (de izquierda a derecha): GPS, mGPS y LIPI. Se muestran los valores de p en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Chi-cuadrado..... 124*

*Figura 19. Diagramas de cajas, que muestran el estudio de la relación de la variable pérdida de peso con (de izquierda a derecha): albúmina, neutrófilos, leucocitos, plaquetas, NLR, PNI, SII y ALI. Se muestran los valores de p en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Kruskal Wallis. Leyenda: 0 = pacientes sin pérdida de peso previa; 1 = pacientes con pérdida de peso previa ..... 125*

*Figura 20. Diagramas de cajas, que muestran la relación entre la variable situación nutricional con (de izquierda a derecha): neutrófilos, leucocitos, NLR, PNI, SII y ALI. Se muestran los valores de p en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Kruskal Wallis. Leyenda: 0 = pacientes con situación nutricional normal; 1 = pacientes con sospecha de precaquexia; 2 = pacientes con caquexia..... 126*

*Figura 21. Diagramas de barras, que muestran el estudio de la asociación de la variable estado nutricional con (de izquierda a derecha): mGPS y LIPI. Se muestran los valores de p en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Chi-cuadrado. Leyenda: 0 =*

*pacientes con situación nutricional normal; 1 = pacientes con sospecha de precaquexia; 2 = pacientes con caquexia ..... 127*

*Figura 22. Diagrama de barras mostrando la asociación entre ser fumador en el momento del diagnóstico y la situación nutricional (izquierda). Leyenda para los números identificados con colores: 0 = pacientes con situación nutricional normal; 1 = pacientes con sospecha de precaquexia; 2 = pacientes con caquexia. Valor de p obtenido mediante el test Chi-cuadrado. A la derecha, diagrama de cajas con la mediana de IMC en función de ser fumador (1) o no (0) en el momento del diagnóstico. Valor de p obtenido mediante el test Kruskal Wallis..... 128*

*Figura 23. Diagrama de cajas con la mediana de ALI en función de ser fumador (1) o no (0) en el momento del diagnóstico. Valor de p obtenido mediante el test Kruskal Wallis ..... 128*

*Figura 24. Diagrama de cajas en el que se observa la correlación significativa entre la variable hábito tabáquico con el nivel de hemoglobina (g/dl). Leyenda: 0 = exposición tabáquica nula; 1 = exposición leve; 2 = exposición moderada; 3 = exposición alta .... 129*

*Figura 25. Diagramas de cajas en el que se observa la relación significativa entre el estadio tumoral (IIIA vs IIIB) con las variables (de izquierda a derecha): PCR, PLR y SII. Se muestran los valores de p en cada uno de los gráficos obtenidos mediante el test Chi-cuadrado ..... 130*

*Figura 26. Diagramas de barras mostrando la asociación entre ser el estadio tumoral (IIIA vs IIIB) con GPS (izquierda) y mGPS según su*

*clasificación en grupos 0, 1 y 2. Valores de p obtenido mediante el test Chi cuadrado..... 130*

*Figura 27. Modelo de análisis de componentes principales con las variables representadas mediante vectores en función de su contribución a las dos primeras componentes principales..... 132*

*Figura 28. Gráfico de scores del análisis de componentes principales con los pacientes coloreados en función de la variable ECOG ..... 134*

*Figura 29. Gráfico de scores del análisis de componentes principales con los pacientes coloreados en función de la variable estado nutricional. Leyenda: 0 = situación nutricional normal; 1 = precaquexia; 2 = caquexia..... 135*

*Figura 30. Gráfico de scores del análisis de componentes principales con los pacientes coloreados en función de la variable recaída. Leyenda: 0 = sin recaída; 1 = recaída..... 136*

*Figura 31. Gráfico de scores del análisis de componentes principales con los pacientes clasificados en función de la variable situación final del paciente. Leyenda: 0 = paciente vivo sin enfermedad tumoral; 1 = paciente vivo con enfermedad tumoral; 2 = paciente fallecido ..... 137*

*Figura 32-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes según el modelo PLS clasificados en función de la variable “respuesta al tratamiento”. Leyenda: 1 = RO (RP + RC); 2 = EE; 3 = PE..... 140*



Figura 32-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS y su relación con la variable respuesta ..... 140

Figura 33. Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función del ECOG (de 0 a 2) (imagen izquierda) y del estado nutricional (imagen derecha; 0 = situación nutricional normal; 1 = precaquexia; 2 = caquexia). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE. IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión ..... 141

Figura 34. Diagramas de cajas y bigotes, que representan la respuesta al tratamiento en función del nivel de PCR en sangre (mg/l). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE..... 142

Figura 35. Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función de mGPS (de 0 a 2). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE. En el título del gráfico, el intervalo de confianza para el coeficiente de regresión ..... 143

Figura 36. Diagramas de barras, que representan la respuesta al tratamiento en función de haber recibido (1) o no (0) tratamiento de inducción (a la izquierda) y del doblete de quimioterapia administrado (Carbo = carboplatino; Cis = cisplatino). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE. IC= intervalo de confianza ..... 144

Figura 37-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes según el modelo PLS clasificados en función de la

variable “recaída”. Leyenda: 0 = sin recaída 1 = Recaída local; 2 = Recaída a distancia; 3 = Recaída local y a distancia (Ambas) ..... 146

Figura 37-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS y de su relación con la variable respuesta..... 147

Figura 38. Diagramas de barras, que muestran la recaída en función de la afectación ganglionar (de 0 a 3) (imagen izquierda) y del ECOG (imagen derecha) (De 0 a 2. Leyenda: Verde (0) = Sin recaída; Amarillo (1) = Recaída local; Marrón (2) = Recaída a distancia. Rojo (3) = Ambas (Recaída local y a distancia) IC= Intervalo de confianza... 148

Figura 39. Diagramas de cajas y bigotes, que muestran los valores de IMC en función de la situación de recaída. Leyenda: Verde (0) = Sin recaída; Amarillo (1) = Recaída local; Marrón (2) = Recaída a distancia. Rojo (3) = Ambas (Recaída local y a distancia) IC= Intervalo de confianza..... 149

Figura 40. Diagramas de cajas y bigotes, que muestran los niveles de dNLR en función de la situación de recaída. Leyenda: Verde (0) = Sin recaída; Amarillo (1) = Recaída local; Marrón (2) = Recaída a distancia. Rojo (3) = Ambas (Recaída local y a distancia) IC= Intervalo de confianza..... 150

Figura 41. Diagramas de barras, que muestran la recaída en función de haber sido intervenidos (Cirugía = 1) o no (Cirugía = 0). Leyenda: Verde (0) = Sin recaída; Amarillo (1) = Recaída local; Marrón (2) = Recaída a distancia. Rojo (3) = Ambas (Recaída local y a distancia) IC= Intervalo de confianza ..... 151

Figura 42-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes que recibieron QRT según el modelo PLS clasificados en función de la variable “respuesta al tratamiento”. Leyenda: 1 = RO (RP + RC); 2 = EE; 3 = PE..... 154

Figura 42-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS ..... 155

Figura 43 (izquierda). Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función del ECOG (de 0 a 2) ..... 156

Figura 44 (centro). Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función del esquema de quimioterapia (Carbo = carboplatino; Cis = cisplatino) ..... 156

Figura 45 (derecha). Diagramas de barras, que muestran la respuesta al tratamiento en función de la existencia de retraso durante el tratamiento con radioterapia (0 = no; 1 = sí). Leyenda: Verde (1) = RO (RC + RP); Naranja (2) = EE; Rojo (3) = PE. IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión..... 156

Figura 46-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes que recibieron QRT según el modelo PLS clasificados en función de la variable “recaída”. Leyenda: 0 = sin recaída 1 = Recaída local; 2 = Recaída a distancia; 3 = Recaída local y a distancia (Ambas)..... 157

Figura 46-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS ..... 158

*Figura 47-A. Gráfico de “scores” (PLS) que representa la distribución de los pacientes que recibieron QRT según el modelo PLS clasificados en función de la variable “toxicidad hematológica”. Leyenda: 0 = sin toxicidad 1 = toxicidad 1-2; 2 = toxicidad G3-4 ..... 161*

*Figura 47-B. Gráfico “Weights” que muestra la situación de cada variable en función de su peso global en el modelo PLS ..... 162*

*Figura 48. Diagramas de cajas y bigotes, que muestran los niveles de hemoglobina al diagnóstico en función los grupos de pacientes sin toxicidad hematológica (0), con toxicidad hematológica G1-2 (1) o con toxicidad hematológica G3-4 (2). IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión ..... 163*

*Figura 49 (izquierda). Diagramas de barras, que muestran la toxicidad hematológica en función de haber recibido (1) o no (0) tratamiento con quimioterapia de inducción. Figura 49 (derecha). Diagramas de barras, que muestran la toxicidad hematológica en función del esquema de quimioterapia de inducción (Carbo = carboplatino; Cis = cisplatino; No = sin tratamiento de inducción). Leyenda: Verde (1) = sin toxicidad; Naranja (2) = toxicidad hematológica G1-2; Rojo (3) = toxicidad hematológica G3-4. IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión ..... 164*

*Figura 50. Diagramas de barras, que muestran la tasa de toxicidad hematológica en función haber recibido tratamiento concomitante o secuencial. Leyenda: Verde (1) = sin toxicidad; Naranja (2) = toxicidad hematológica G1-2; Rojo (3) = toxicidad hematológica G3-4. IC(CR) = Intervalo de confianza del coeficiente de regresión ..... 164*

Figura 51. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes). Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . ..... 168

Figura 52. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de ECOG. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Verde = ECOG = 2; Naranja = ECOG = 1; Rojo = ECOG = 0 ..... 169

Figura 53. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable NLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de NLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Rojo =  $NLR \geq 3.33$ ; Azul =  $NLR < 3.33$  ..... 171

Figura 54. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable NLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de NLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con  $\dagger$ . Leyenda: Rojo =  $NLR \geq 3.65$ ; Azul =  $NLR < 3.65$ ..... 172

Figura 55. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable dNLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 120$  pacientes) en función de dNLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo =  $dNLR \geq 2.28$ ; Azul =  $dNLR < 2.28$  ..... 173

Figura 56. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable dNLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 120$  pacientes) en función de dNLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo =  $dNLR \geq 2.28$ ; Azul =  $dNLR < 2.28$ ..... 174

Figura 57. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable PLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de PLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo =  $PLR \geq 186.19$ ; Azul =  $PLR < 186.19$ ..... 175

Figura 58. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable PLR mediante la maximización del estadístico log-

rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de PLR según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo =  $PLR \geq 110$ ; Azul =  $PLR < 110$ ..... 176

Figura 59. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable SII mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de SII según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo =  $SII \geq 807058.82$ ; Azul =  $SII < 807058.82$  ..... 177

Figura 60. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable SII mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global ( $n = 124$  pacientes) en función de SII según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo =  $SII \geq 967888.89$ ; Azul =  $SII < 967888.89$ ..... 178

Figura 61. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable PNI mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de

*Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra global (n = 124 pacientes) en función de PNI según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = SII ≥ 41.5; Azul = SII < 41.5 ..... 179*

*Figura 62. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable PNI mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra global (n = 124 pacientes) en función de PNI según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = SII ≥ 41.5; Azul = SII < 41.5 ..... 180*

*Figura 63. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global (n = 102 pacientes) en función de GPS. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Verde = GPS = 2; Naranja = GPS = 1; Rojo = GPS = 0 ..... 181*

*Figura 64. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global (n = 102 pacientes) en función de mGPS. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Verde = mGPS = 2; Naranja = mGPS = 1; Rojo = mGPS = 0 ..... 182*

*Figura 65. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global (n = 124 pacientes) en función de ALI. Los datos*



censurados se indican con †. Leyenda: Naranja = ALI = 1; Rojo = ALI = 0..... 183

Figura 66. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global (n = 108 pacientes) en función de LIPI. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Verde = LIPI = 2; Naranja = LIPI = 1; Rojo = LIPI = 0..... 184

Figura 67. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) (izquierda) y supervivencia global (SG) (derecha) de la muestra global (n = 124 pacientes) en función del tratamiento recibido. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Verde = cirugía; Naranja = quimiorradioterapia radical; Rojo = quimioterapia paliativa ..... 185

Figura 68. Forest plot que representa las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SLP (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05). Leyenda tto (tratamiento): 1 = quimioterapia paliativa; 2 = QRT; 3 = cirugía .... 189

Figura 69. Forest plot que representa las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SG (o con p valor cercano al nivel de significación estadística 0.05). Leyenda tto (tratamiento): 1 = quimioterapia paliativa; 2 = QRT; 3 = cirugía .... 192

Figura 70. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable NLR mediante la maximización del estadístico

log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte) . A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra que recibió QRT (n = 81 pacientes) en función de NLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = NLR post-tratamiento  $\geq 5.44$ ; Azul = NLR post-tratamiento  $< 5.44$  ..... 195

Figura 71. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable NLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte) . A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra que recibió QRT (n = 81 pacientes) en función de NLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = NLR post-tratamiento  $\geq 7.57$ ; Azul = NLR post-tratamiento  $< 7.57$  ..... 196

Figura 72. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable dNLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra que recibió QRT (n = 83 pacientes) en función de dNLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = dNLR post-tratamiento  $\geq 1.29$ ; Azul = dNLR post-tratamiento  $< 1.29$  ..... 197

*Figura 73. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable dNLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra que recibió QRT (n = 83 pacientes) en función de dNLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = dNLR post-tratamiento  $\geq 1.29$ ; Azul = dNLR post-tratamiento  $< 1.29$ ..... 198*

*Figura 74. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable PLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte) . A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra que recibió QRT (n = 81 pacientes) en función de PLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = PLR post-tratamiento  $\geq 214.18$ ; Azul = PLR post-tratamiento  $< 214.18$ ..... 199*

*Figura 75. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable PLR mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra que recibió QRT (n = 81 pacientes) en función de PLR tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican*

con †. Leyenda: Rojo = PLR post-tratamiento  $\geq 253$ ; Azul = PLR post-tratamiento  $< 253$  ..... 200

Figura 76. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SLP para la variable SII mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra que recibió QRT ( $n = 81$  pacientes) en función de SII tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = SII post-tratamiento  $\geq 1345000$ ; Azul = SII post-tratamiento  $< 1345000$ ..... 201

Figura 77. A la izquierda, determinación del punto de corte óptimo en SG para la variable SII mediante la maximización del estadístico log-rank (arriba se muestra el histograma de los dos grupos de pacientes determinados por dicho punto de corte). A la derecha, curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) de la muestra que recibió QRT ( $n = 81$  pacientes) en función de SII tras fin de tratamiento según el punto de corte determinado. Los datos censurados se indican con †. Leyenda: Rojo = SII post-tratamiento  $\geq 1072000$ ; Azul = SII post-tratamiento  $< 1072000$  ..... 202

Figura 78. Forest plot que representa las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SLP (o con  $p$  valor cercano al nivel de significación estadística 0.05) en el grupo que recibió QRT. Leyenda: tipoQRT = tipo de quimioterapia, clasificada en

3 grupos. Carbo = doblete con carboplatino; Cis = doblete con cisplatino; Vin = vinorelbina en monoterapia ..... 206

Figura 79. Forest plot que representa las variables clínicas, del tumor, analíticas e índices inflamatorio-nutricionales que han resultado significativas en el análisis multivariable para la SG en el grupo que recibió QRT ..... 208

# **Anexos**

---

## 10. Anexos

### 10.1. Resolución del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doctor Peset



A/A.: Dr. Vicente Palomar Abril  
Servicio de Oncología

Dña. Pilar Codoñer Franch, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

#### CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 29 de Marzo de 2017 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: Valoración de los Parámetros Inflamatorios como Factores de Riesgo Independiente para Supervivencia en los pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico Localmente Avanzado (Estadio III) diagnosticados en el Hospital Universitario de Valencia Dr Peset en el intervalo de tiempo comprendido entre 2010 y 2015.

Proyecto de investigación. Tesis doctoral

Código Ceic: 25/17

Valencia 30 de Marzo de 2017

Fdo.: Dra. Pilar Codoñer Franch



## 10.2. Cuaderno de recogida de datos

### DATOS DEL PACIENTE:

Número de paciente:	Sexo:
Fecha de nacimiento:	Fecha de diagnóstico:
Peso (kg):	Altura (m):
IMC:	ECOG:
Peso previo (kg):	Peso perdido (kg):

### ANTECEDENTES:

Fumador: sí / no	Índice paquetes/año:
Cardiopatía isquémica: sí / no	DM2: sí / no
Broncopatía: sí / no	



EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

**Bioquímica al diagnóstico:**

PCR (mg/l):	Albúmina (g/dl):
Colesterol total (mg/dl):	LDH (UI/l):

**Hemograma al diagnóstico:**

Hemoglobina (g/dl):	Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> ):
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> ):	Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> ):

**Pruebas funcionales respiratorias:**

FEV1 (litros):	DLCO (%):
CPT (litros):	

**Bioquímica tras tratamiento (en el grupo de QRT):**

PCR (mg/l):	Albúmina (g/dl):
Colesterol total (mg/dl):	LDH (UI/l):

**Hemograma tras tratamiento (en el grupo de QRT):**

Hemoglobina (g/dl):	Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> ):
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> ):	Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> ):

**DIAGNÓSTICO:**

Histología:	Estadio:
T:	N:
Resecabilidad: sí / no	

**TRATAMIENTO:**

Tratamiento:	Fecha 1º tratamiento:
--------------	-----------------------

**Inducción:**

Inducción: sí / no	Esquema inducción:
Nº ciclos de inducción:	

**Quimiorradioterapia:**

Secuencial / Concomitante	Dosis total de RT:
Sobreimpresión:	Retraso de RT: sí / no
Fecha de inicio RT:	Fecha de fin RT:
Tipo de QT:	Nº ciclos de QT:

**Consolidación:**

Consolidación: sí / no	Esquema consolidación:
Nº ciclos de consolidación:	

**Toxicidad:**

Retraso de QT: sí / no	Reducción de dosis: sí / no
Neumonitis: sí / no	Máxima toxicidad pulmonar (grado):
Máxima toxicidad neurológica (grado):	Máxima toxicidad hematológica (grado):

**Evaluación:**

Respuesta: Completa / Parcial / Estable / Progresión	Recaída: sí / no
Fecha de recaída:	Tipo de recaída:
Fecha del último seguimiento:	Situación actual: Sin evidencia de enfermedad / Vivo con enfermedad / Exitus
Fecha de exitus:	Motivo exitus: progresión / toxicidad / otros