



Original article

Relación entre el lactato deshidrogenasa y la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que reciben tratamiento con inmunoterapia

Claudia Rosique-Aznar^a, Alejandro Valcuende-Rosique^{b,*}, Dolores Rosique-Robles^c Agustín Sánchez-Alcaraz^b

^a Facultad de Farmacia, Universidad de Murcia, Murcia, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital de Sagunto, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2024

Aceptado el 11 de septiembre de 2024

On-line el xxxx

Palabras clave:

Lactato deshidrogenasa

Biomarcadores

Supervivencia

Cáncer de pulmón no microcítico

Inmunoterapia

R E S U M E N

Objetivo: el nivel de expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) es el único biomarcador aprobado para predecir la respuesta a la inmunoterapia, pero su eficacia no siempre es consistente. La lactato deshidrogenasa (LDH) se ha asociado con la agresividad tumoral y un peor pronóstico en varios tipos de cáncer, y podría ser un biomarcador útil para monitorear la respuesta al tratamiento. El objetivo de este estudio es analizar la relación entre los niveles de LDH previos al inicio del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) y los resultados clínicos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Método: se realizó un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de CPNM tratados con al menos 3 ciclos de inmunoterapia. Se analizaron datos demográficos, características clínicas y patológicas, tratamiento recibido, niveles de LDH antes del tratamiento y resultados clínicos como respuesta al tratamiento y la supervivencia global (SG).

Resultados: un total de 181 pacientes diagnosticados de CPNM fueron incluidos. Los niveles elevados de LDH (superiores a 244 U/l) antes del tratamiento con inmunoterapia se asociaron con una SG significativamente menor. La mediana de supervivencia fue de 548 días en pacientes con LDH menor que 244 U/l, comparado con 332 días en aquellos con LDH mayores que 244 U/l ($p = 0,037$). En hombres, la supervivencia global fue mayor en el grupo con LDH menor que 244 U/l (623 días) frente a 332 días en aquellos con LDH mayores que 244 U/l ($p = 0,043$). En pacientes con enfermedad metastásica, la supervivencia global fue mayor en aquellos con LDH menores que 244 U/l (474 días) comparado con 249 días en aquellos con LDH superiores a 244 U/l ($p = 0,023$). En pacientes tratados con inmunoterapia y quimioterapia, la supervivencia global fue mayor en aquellos con LDH inferiores a 244 U/l (623 días) frente a 281 días en el grupo con LDH mayor que 244 U/l ($p = 0,042$).

Conclusiones: niveles elevados de LDH previo al inicio del tratamiento con ICI se asocian con una menor eficacia al tratamiento y un peor pronóstico de la enfermedad, especialmente en pacientes varones, metastásicos y con un nivel de expresión de PD-L1 menor al 1%.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Relationship between Lactate Dehydrogenase and survival in patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy

A B S T R A C T

Objective: The expression level of programmed death ligand 1 (PD-L1) is the only approved biomarker for predicting response to immunotherapy, yet its efficacy is not always consistent. Lactate dehydrogenase (LDH) has been associated with tumor aggressiveness and poorer prognosis across various cancer types and may serve as a useful biomarker for monitoring treatment response. The objective of this study is to analyze the relationship between LDH levels prior to the start of treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Keywords:

Lactate dehydrogenase

Biomarkers

Survival

Non-small cell lung cancer

Immunotherapy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alexvalcuende@gmail.com (A. Valcuende-Rosique).

Method: A retrospective study was conducted including patients diagnosed with NSCLC who were treated with at least three cycles of immunotherapy. Data on demographics, clinical and pathological characteristics, treatment received, pre-treatment LDH levels, and clinical outcomes such as treatment response and overall survival (OS) were analyzed.

Results: A total of 181 patients diagnosed with NSCLC were included. Elevated pre-treatment LDH levels (more than 244 U/l) were associated with significantly reduced OS. The median survival was 548 days in patients with LDH less than 244 U/l, compared to 332 days in those with LDH more than 244 U/l ($p = 0.037$). Among men, OS was greater in the LDH less than 244 U/l group (623 days) versus 332 days in the LDH more than 244 U/l group ($p = 0.043$). In patients with metastatic disease, OS was higher in those with LDH less than 244 U/l (474 days) compared to 249 days in those with LDH more than 244 U/l ($p = 0.023$). In patients receiving both immunotherapy and chemotherapy, OS was greater in those with LDH less than 244 U/l (623 days) compared to 281 days in the LDH more than 244 U/l group ($p = 0.042$).

Conclusions: High levels of LDH prior to the start of treatment with ICIs are associated with lower treatment efficacy and a worse prognosis of the disease, especially in male, metastatic patients with a PD-L1 expression level less than 1%.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial¹. A pesar de los avances significativos en las estrategias de tratamiento, incluyendo los fármacos inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), la respuesta de los pacientes sigue siendo variable y en muchos casos, impredecible. Actualmente, el único biomarcador aprobado para predecir la respuesta a los ICI en CPNM es el nivel de ligando 1 de muerte programada (PD-L1)^{2,3}. Sin embargo, la correlación entre el nivel de PD-L1 y la eficacia de los ICI no es siempre consistente, lo que subraya la necesidad urgente de identificar nuevos biomarcadores que puedan ayudar a predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad^{4,5}.

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima involucrada en el metabolismo anaerobio y ha sido asociada con procesos inflamatorios y de proliferación celular. Niveles elevados de LDH en suero se han vinculado con un mayor grado de agresividad tumoral y peor pronóstico en varios tipos de cáncer, incluyendo el CPNM^{6,7}. Estudios recientes sugieren que la LDH podría ser un biomarcador útil en la monitorización de la respuesta a los ICI, debido a su relación con el microambiente tumoral y la inflamación sistémica^{8,9}.

La LDH es una enzima intracelular involucrada en la vía glucolítica que permite la conversión de piruvato a ácido láctico en condiciones anaeróbicas. Las células tumorales tienen incrementada la actividad glucolítica de esta enzima, lo que conlleva a un aumento de la acidosis y un microambiente hipóxico, favoreciendo así la angiogénesis, la inmunosupresión y la agresividad tumoral¹⁰. Este fenómeno resalta la importancia de la LDH no solo como marcador de la carga tumoral, sino también como un potencial modulador de la respuesta inmune¹¹.

En el contexto del CPNM, estudios han demostrado que niveles elevados de LDH antes del tratamiento se asocian con una menor supervivencia global (SG) y una mayor incidencia de metástasis, especialmente en pacientes tratados con ICI^{12,13}. Además, la literatura sugiere que la LDH no solo tiene utilidad como biomarcador de respuesta al tratamiento antineoplásico, sino que también podría estar implicada en la propia respuesta antitumoral¹⁴. Estudios *in vitro* han confirmado que la inhibición de la LDH está estrechamente relacionada con un aumento de la producción de células T de memoria y una disminución de la evasión de la respuesta inmune por parte de la célula tumoral^{15,16}.

Por ello, los resultados de este análisis podrían tener importantes implicaciones clínicas, proporcionando una herramienta adicional para la estratificación de pacientes y la personalización de los tratamientos en CPNM. La utilización de LDH como biomarcador es una alternativa práctica y económica, que podría facilitar la monitorización rutinaria y la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre los niveles de LDH previos al inicio del tratamiento con ICI y los resultados clínicos en pacientes con CPNM. La hipótesis principal plantea que niveles elevados de LDH antes del tratamiento se asocian con una menor eficacia de los ICI y un peor pronóstico de la enfermedad.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico en el Hospital Universitario de la Ribera (Alzira, Valencia), abarcando el periodo de agosto de 2021 a febrero de 2024. Se incluyeron pacientes diagnosticados de CPNM que recibieron al menos 3 ciclos de inmunoterapia con uno de los siguientes agentes: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab o cemiplimab, ya sea en monoterapia o en combinación con quimioterapia. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico confirmado de CPNM en cualquier estadio, tratamiento con al menos 3 ciclos con los agentes especificados y disponibilidad de datos clínicos incluyendo niveles de LDH antes del inicio del tratamiento.

Para este estudio, los datos se recogieron de las historias clínicas electrónicas de pacientes hospitalizados. Los datos se obtuvieron a través de la revisión de la historia clínica electrónica registrada en el programa de prescripción ambulatoria de la Comunidad Valenciana, Abucasis® y el programa de prescripción médica del Hospital de la Ribera, NouSIS®. Posteriormente, los datos fueron ingresados en una base de datos anónima.

Se recopilaron y analizaron las siguientes variables: datos demográficos (edad, sexo), características clínicas y patológicas (estadio del CPNM, expresión de PD-L1, histología tumoral y localización de metástasis), tratamiento recibido (tipo de ICI, ya sea en monoterapia o combinada con quimioterapia), niveles de LDH (niveles séricos de LDH antes del inicio del tratamiento, utilizando como punto de corte el límite superior establecido en nuestro laboratorio: 244 U/l) y resultados clínicos (supervivencia en función del nivel de LDH y respuesta al tratamiento, considerada como respuesta completa, respuesta parcial o estabilización de la enfermedad, evaluada según los criterios RECIST v 1.1).

Los niveles de LDH se midieron mediante ensayos estándar en muestras de sangre obtenidas antes del inicio del tratamiento con ICI y la expresión de PD-L1 se determinó mediante inmunohistoquímica en muestras de tejido tumoral.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS (versión 25.0). Las variables continuas se describieron con medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos (RIC) según su distribución, mientras que las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes. Se emplearon pruebas t de Student para

comparar variables continuas entre grupos de LDH, y las variables categóricas se analizaron mediante pruebas de chi-cuadrado. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. Además, se realizaron análisis de regresión de Cox para identificar factores independientes asociados con la SG.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki (código de referencia: HULR 22022022).

Resultados

Un total de 181 pacientes diagnosticados de CPNM fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (IC95%: 64–76 años) y la mayoría de los pacientes fueron hombres (80,7%) y fumadores (85,6%). El 61,0% de los pacientes presentaron histología adenocarcinoma, mientras que el 29,8% fueron clasificados como carcinoma epidermoide o escamoso y un 9,4% representó otras histologías de CPNM (tabla 1).

La expresión de PD-L1 se observó en el 94,5% de los pacientes y un 71,8% fue clasificado como CPNM metastásico. El 58,0% de los pacientes recibieron ICI como primera línea de tratamiento y en referencia al esquema de tratamiento, un 52,5% fueron tratados en monoterapia, mientras que el 47,5% recibieron una combinación de ICI asociado a quimioterapia (tabla 1).

El análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier reveló que los pacientes con niveles de LDH mayor a 244 U/l presentaron una mediana de supervivencia significativamente menor (fig. 1). Los pacientes con niveles de LDH menores que 244 U/l presentaron una mediana de supervivencia de 548 días (IC 95%: 242–854), en comparación con 332 días (IC 95%: 147–517) en aquellos con niveles de LDH superiores a 244 U/l ($p = 0,037$) (tabla 2). Además, los pacientes con niveles de LDH menores que 244 U/l presentaron porcentajes de respuesta al tratamiento superiores, aunque no de forma estadísticamente significativa, en comparación con el grupo de pacientes con niveles LDH mayores a 244 U/l ($p = 0,062$) (tabla 3).

En la tabla 2 se analizan los resultados por subpoblaciones en función del nivel de LDH (punto de corte 244 U/l). Los resultados identificaron diferencias significativas en la supervivencia en función del sexo. En los hombres, la mediana de supervivencia fue superior en el grupo con niveles de LDH menores a 244 U/l, alcanzando 623 días (IC 95%: 222–1.023), frente a 332 días (IC 95%: 121–543) en el grupo con LDH mayor que 244 U/l ($p = 0,043$). En las mujeres, las diferencias en la supervivencia no fueron estadísticamente significativas.

En cuanto al estadio del cáncer, la supervivencia en pacientes con enfermedad localmente avanzada no se vio modificada entre los sujetos con distinto nivel de LDH. Sin embargo, en el grupo con enfermedad metastásica, la supervivencia fue significativamente superior en pacientes con LDH menor que 244 U/l, con una mediana de 474 días (IC 95%: 363–585), comparado con 249 días (IC 95%: 111–387) en

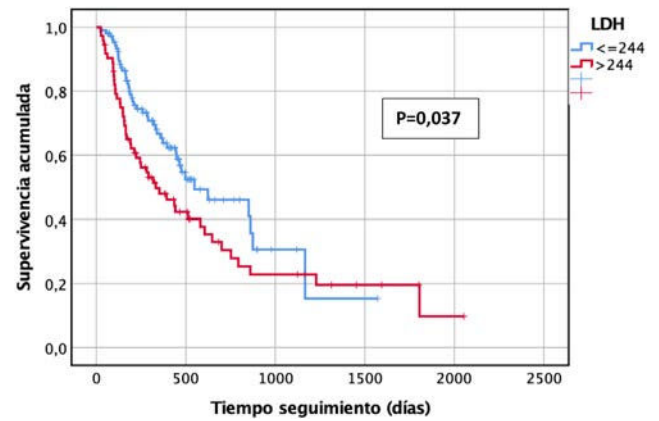


Figura 1. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en función del punto de corte de LDH (244 U/l).

aquellos con LDH mayor que 244 U/l ($p = 0,023$). Al analizar en profundidad el subtipo de metástasis, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de LDH en aquellos pacientes que presentaron metástasis a nivel del sistema nervioso central o hepáticas ($p > 0,05$). No obstante, los pacientes con metástasis óseas ($p = 0,006$) y metástasis a nivel de las glándulas suprarrenales ($p = 0,004$) sí que presentaron niveles significativamente más elevados de LDH.

En pacientes con expresión de PD-L1 menor al 1%, la supervivencia fue superior en aquellos con LDH menor a 244 U/l, con una mediana de 497 días (IC 95%: 339–655), en comparación con 190 días (IC 95%: 13–367) en pacientes con LDH mayor a 244 U/l ($p = 0,033$). En subgrupos con niveles de PD-L1 entre 1 y 49% y mayores al 50%, no se observaron diferencias significativas en función del nivel de LDH.

Finalmente, en pacientes tratados con ICI en combinación con quimioterapia, la mediana de supervivencia fue significativamente mayor en aquellos con niveles de LDH menor que 244 U/l, alcanzando 623 días (IC 95%: 246–1.000), frente a 281 días (IC 95%: 185–377) en el grupo con niveles de LDH mayor que 244 U/l ($p = 0,042$). No obstante, el nivel de LDH no mostró influencia significativa en la supervivencia de pacientes tratados con ICI en monoterapia.

Discusión

La muestra analizada refleja adecuadamente la población estándar de pacientes con CPNM, mostrando un predominio de pacientes varones y fumadores, con una edad media avanzada y en su mayoría diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad. Además, la histología predominante fue el adenocarcinoma, el subtipo más común de CPNM¹⁷.

Nuestros resultados coinciden con diversas publicaciones en diferentes tipos de cáncer, incluidos CPNM, donde los niveles elevados de LDH han sido identificados como un predictor de peor pronóstico^{18–20}. En paralelo, Peng et al.²¹ y Sung et al.²² observaron una disminución en la supervivencia en pacientes con niveles elevados de LDH tratados con inhibidores de PD-1. Además, los metaanálisis de Zhang et al.¹³ y Deng et al.²³ también respaldaron la evidencia de que los niveles elevados de LDH pretratamiento están asociados con una supervivencia en pacientes con CPNM tratados con ICI.

No obstante, en el análisis de supervivencia Kaplan-Meier obtenido en nuestro estudio, se observa que las curvas de supervivencia de los pacientes en función del nivel de expresión de LDH se cruzan al final del seguimiento. Este hecho podría ser debido a que los pacientes han recibido tratamientos adicionales tras la progresión a la inmunoterapia, impactando de manera similar en la supervivencia de ambos grupos. En adición, el estado de salud general y la capacidad de respuesta de los pacientes a diferentes tratamientos pueden cambiar con el tiempo, igualando las diferencias iniciales observadas en la supervivencia entre

Tabla 1
Características basales y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	n (%)
Edad, mediana (años) ± IC95%	69 ± 64–76 años
Hombres	146 (80,7)
Fumadores	155 (85,6)
Histología adenocarcinoma	110 (61,0)
Histología epidermoide/escamoso	54 (29,8)
Otras histologías de CPNM	17 (9,4)
CPNM metastásico	130 (71,8)
Expresión de PD-L1	171 (94,5)
Inmunoterapia en primera línea	105 (58,0)
Inmunoterapia en monoterapia	95 (52,5)
Inmunoterapia + quimioterapia	86 (47,5)

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; PD-L1: ligando 1 de muerte programada.

Tabla 2

Supervivencia en función del nivel de lactato deshidrogenasa (punto de corte 244 U/l)

		LDH ≤ 244 U/l		LDH > 244 U/l		p
		n	Mediana de supervivencia (días)	n	Mediana de supervivencia (días)	
Muestra total		108	548 (IC 95%: 242–854)	73	332 (IC 95%: 147–517)	0,037
Sexo	Hombre	87	623 (IC 95%: 222–1023)	59	332 (IC 95%: 121–543)	0,043
	Mujer	21	548 (IC 95%: 50–1.046)	14	435 (IC 95%: 244–626)	0,550
Histología tumoral	Adenocarcinoma	66	548 (IC 95%: 355–741)	44	393 (IC 95%: 119–667)	0,209
	Epidermoide	30	851 (IC 95%: 266–1.436)	24	249 (IC 95%: 4–494)	0,252
	Adenoescamoso	4	338 (IC 95%: 260–416)	1	441 (IC 95%: –)	0,362
	Otros CPNM	7	234 (IC 95%: 36–422)	6	212 (IC 95%: 28–396)	0,087
Estadio tumoral	Localmente avanzado	34	568 (IC 95%: 389–624)	17	605 (IC 95%: 137–1073)	0,771
	Metastásico	72	474 (IC 95%: 363–585)	58	249 (IC 95%: 111–387)	0,023
Expresión PD-L1	<1%	38	497 (IC 95%: 339–655)	26	190 (IC 95%: 13–367)	0,033
	1–49%	29	361 (IC 95%: 59–663)	24	435 (IC 95%: 154–716)	0,884
	>50%	36	861 (IC 95%: 303–1419)	18	700 (IC 95%: 133–1267)	0,794
	Desconocida	6	–	4	–	–
Inmunoterapia	Monoterapia	54	548 (IC 95%: 210–886)	41	435 (IC 95%: 173–697)	0,299
	Combinada con quimioterapia	54	623 (IC 95%: 246–1.000)	32	281 (IC 95%: 185–377)	0,042
Tipo de ICI	Pembrolizumab	64	548 (IC 95%: 314–782)	38	512 (IC 95%: 237–787)	0,417
	Atezolizumab	14	474 (IC 95%: 44–900)	6	155 (IC 95%: 53–257)	0,091
	Nivolumab ± ipilimumab	20	874 (IC 95%: –)	27	244 (IC 95%: 27–461)	0,093
	Cemiplimab	10	–	2	97 (IC 95%: –)	0,471

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; LDH: Lactato deshidrogenasa; PD-L1: ligando 1 de muerte programada.

los grupos. Estos hallazgos sugieren la necesidad de un análisis adicional para comprender mejor los factores que afectan la supervivencia a largo plazo en estos pacientes.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, no pudo demostrarse una significación estadística a favor del subgrupo de pacientes que expresaron niveles de LDH menores a 244 U/l, seguramente como consecuencia del limitado tamaño muestral. Sin embargo, en línea con diferentes publicaciones^{18–20}, sí que se produjo una reducción significativa en la tasa de mortalidad a fecha fin de estudio en el subgrupo de pacientes con niveles inferiores de LDH (tabla 3).

Con relación al sexo de los pacientes, nuestros hallazgos sugieren que los niveles de LDH pueden tener un impacto pronóstico más marcado en hombres con CPNM, lo cual podría estar relacionado con diferencias biológicas y hormonales que influyen en la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento²⁴. No obstante, puesto que las mujeres representaron menos del 20% de los pacientes incluidos, estos resultados se deberán interpretar con precaución.

El nivel de LDH previo al inicio del tratamiento con ICI también influyó significativamente en aquellos pacientes metastásicos y con un nivel de expresión PD-L1 menor al 1%, subrayando la importancia de esta enzima como posible biomarcador predictivo en pacientes con CPNM de peor pronóstico, donde la carga tumoral y la agresividad del cáncer son mayores²⁵.

En cuanto a la combinación de ICI y quimioterapia, nuestros datos indican que los pacientes con niveles altos de LDH tienen una supervivencia significativamente menor en comparación con aquellos con niveles bajos. Esto refuerza la hipótesis de que la LDH puede servir

como un biomarcador para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse menos de ciertos regímenes de tratamiento y que podrían necesitar estrategias terapéuticas alternativas^{25,26}.

No obstante, el estudio presenta varias limitaciones: su diseño retrospectivo y unicéntrico introduce sesgos inherentes y limita la generalización de los hallazgos a otros entornos clínicos. Además, el tamaño muestral limitado afecta la consistencia de los resultados y a la capacidad para detectar diferencias significativas en subgrupos más pequeños.

Nuestros hallazgos sugieren que niveles elevados de LDH previo al inicio del tratamiento con ICI se asocian con una menor eficacia al tratamiento y un peor pronóstico de la enfermedad, especialmente en pacientes varones, metastásicos y con un nivel de expresión de PD-L1 menor al 1%. Por ello, la medición de los niveles séricos de LDH previo al inicio del tratamiento podría proporcionar información valiosa sobre el pronóstico y la respuesta a los ICI en pacientes con CPNM.

Aportación a la literatura científica

Estos hallazgos refuerzan la relevancia de la LDH no solo como biomarcador de carga tumoral, sino también como modulador de la respuesta inmune, proporcionando nuevas perspectivas sobre su papel en la oncología clínica.

En la práctica clínica, la medición de la LDH previo al tratamiento con ICI podría mejorar la estratificación de pacientes y personalizar los tratamientos, ofreciendo una herramienta práctica y económica para la toma de decisiones terapéuticas en CPNM.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Claudia Rosique-Aznar: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources,

Tabla 3

Respuesta a la inmunoterapia en función del nivel de lactato deshidrogenasa (punto de corte 244 U/l)

Respuesta a la inmunoterapia		LDH ≤ 244 U/l n (%)	LDH > 244 U/l n (%)	p
Tipo de respuesta	Respuesta completa	10 (9,5)	5 (7,6)	0,062
	Respuesta parcial	36 (34,3)	18 (27,3)	
	Estabilización de la enfermedad	32 (30,5)	13 (19,7)	
	Progresión	27 (25,7)	30 (45,5)	0,001
Tasa de mortalidad a fecha fin de estudio		45 (41,7)	49 (67,1)	

LDH: Lactato deshidrogenasa.

Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Alejandro Valcuende-Rosique**: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Dolores Rosique-Robles**: Validation, Supervision, Methodology. **Agustín Sánchez-Alcaraz**: Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Supervision, Conceptualization.

Bibliografía

- Sharma R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(4):665–75. doi: [10.1007/s10147-021-02108-2](#).
- Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3–17. doi: [10.1007/s12094-018-1978-1](#).
- Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12) CD013257.
- Roque K, Ruiz R, Mas L, Pozza DH, Vancini M, Silva Júnior JA, et al. Update in immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: optimizing treatment sequencing and identifying the best choices. *Cancers*. 2023;15(18):4547. doi: [10.3390/cancers15184547](#).
- Pabst L, Lopes S, Bertrand B, Creusot Q, Kotovskaya M, Pencreach E, et al. Prognostic and predictive biomarkers in the era of immunotherapy for lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7577. doi: [10.3390/ijms24087577](#).
- Criscitello C, Marra A, Morganti S, Zagami P, Viale G, Esposito A, et al. Pretreatment blood parameters predict efficacy from immunotherapy agents in early phase clinical trials. *Oncologist*. 2020;25(11):e1732–42. doi: [10.1634/theoncologist.2020-0518](#).
- Ding J, Karp JE, Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomark*. 2017;19(4):353–63. doi: [10.3233/CBM-160336](#).
- Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J, Marconcini R, Gore M, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2016;114(3):256–61. doi: [10.1038/bjc.2015.467](#).
- Miholjčić TBS, Halse H, Bonvalet M, Bigorgne A, Rouanne M, Dercle L, et al. Rationale for LDH-targeted cancer immunotherapy. *Eur J Cancer*. 2023;181:166–78. doi: [10.1016/j.ejca.2022.11.032](#).
- Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cell Mol Biol Lett*. 2020;25:35. doi: [10.1186/s11658-020-00228-7](#).
- Wei Y, Xu J, Huang X, Xie S, Lin P, Wang C, et al. C-reactive protein and lactate dehydrogenase serum levels potentially predict the response to checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2023;15(4):1892–900. doi: [10.21037/jtd-23-240](#).
- Su S, Chen F, Lv X, Qi L, Ding Z, Ren W, et al. Predictive value of peripheral blood biomarkers in patients with non-small-cell lung cancer responding to anti-PD-1-based treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2024;73(1):12. doi: [10.1007/s00262-023-03620-2](#).
- Zhang Z, Li Y, Yan X, Song Q, Wang G, Hu Y, et al. Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2019;8(4):1467–73. doi: [10.1002/cam4.2024](#).
- Kim SH, Baek KH. Regulación del metabolismo del cáncer mediante enzimas desubiquitinantes: el efecto Warburg. *Rev Int Cienc Mol*. 2021;22(12):6173.
- Hermans D, Gautam S, García-Cañaveras JC, Gromer D, Mitra S, Spolski R, et al. Lactate dehydrogenase inhibition synergizes with IL-21 to promote CD8 + T cell stemness and antitumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(11):6047–55. doi: [10.1073/pnas.1920413117](#).
- Yang Y, Su D, Zhao L, Zhang D, Xu J, Wan J, et al. Different effects of LDH-A inhibition by oxamate in non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*. 2014;5(23):11886–96. doi: [10.18632/oncotarget.2620](#).
- Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446–54. doi: [10.1038/nature25183](#).
- Wang X, Chen D, Ma Y, Mo D, Yan F. Variation of peripheral blood-based biomarkers for response of anti-PD-1 immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(8):1934–43. doi: [10.1007/s12094-024-03416-5](#).
- Tas F, Aydinler A, Demir C, Topuz E. Serum lactate dehydrogenase levels at presentation predict outcome of patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001;24(4):376–8. doi: [10.1097/00000421-200108000-00013](#).
- Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta Oncol*. 2015;54(7):961–70. doi: [10.3109/0284186X.2015.1043026](#).
- Peng L, Wang Y, Liu F, Qiu X, Zhang X, Fang C, et al. Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(9):1813–22. doi: [10.1007/s00262-020-02585-w](#).
- Sung M, Jang WS, Kim HR, Park JA, Lim SM, Kim HR, et al. Prognostic value of baseline and early treatment response of neutrophil-lymphocyte ratio, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase in non-small cell lung cancer patients undergoing immunotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(7):1506–16. doi: [10.21037/tlcr-23-7](#).
- Deng T, Zhang J, Meng Y, Zhou Y, and Li W. Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 97 (38), 2018, e12524, doi:10.1097/MD.00000000000012524.
- Marshall WJ, Bangert SK. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2014.
- Prelaj A, Ferrara R, Rebuzzi SE, Proto C, Signorelli D, Galli G, et al. EPSLoN: a prognostic score for immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a validation cohort. *Cancers (Basel)*. 1954;11(12):2019. doi: [10.3390/cancers11121954](#).
- Inomata M, Hayashi R, Tanaka H, Shimokawa K, Tokui K, Taka Ch, et al. Elevated levels of plasma lactate dehydrogenase is an unfavorable prognostic factor in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer, receiving treatment with gefitinib or erlotinib. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(5):774–8. doi: [10.3892/mco.2016.779](#).