



**UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

**“SOBREVIDA GLOBAL EN EL GRUPO DE PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS CON CANCER
PULMONAR DE CELULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO CON TRATAMIENTO SISTEMICO ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI “**

TESIS

**Para obtener la especialidad en:
ONCOLOGIA MÉDICA**

Presenta:

Dr. ELIAS JAVIER VARGAS MARTÍNEZ

Asesores:

Dr. JUAN ALEJANDRO SILVA

Dr. MARIO A. PÉREZ MARTÍNEZ

Dr. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Elías Javier Vargas Martínez
Alumno

Dr. Gabriel González Ávila
Director de Educación e Investigación
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor Metodológico

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe de Servicio de Oncología Médica
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor Clínico

Dr. Mario A. Pérez Martínez
Asesor de Tesis y Profesor Adjunto del Curso de Oncología
Médica

DEDICATORIA

Dedico mi esfuerzo a mi esposa que en los últimos años de mi vida ha sido una inspiración para seguir adelante.

INDICE

	PAGINA.
1. Presentación.....	1
2. Dedicatoria.....	3
3. Índice.....	4
4. Introducción.....	5
5. Planteamiento del problema.....	15
6. Justificación.....	16
7. hipótesis.....	17
8. Objetivo General.....	18
9. Objetivos Específicos.....	18
10. Material y Métodos.....	19
11. Análisis estadístico.....	24
12. Resultados.....	27
13. Discusión.....	30
14. Conclusiones.....	34
15. Referencias.....	35
16. Anexos.....	42
17. Agradecimientos.....	61

ANTECEDENTES.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de pulmón es la causa mas común de mortalidad por cáncer en el mundo, para ambos sexos, aproximadamente 1.2 millones de muertes al año (1). En los Estados Unidos de América se documentaron el 2007, 215,000 casos nuevos de cáncer de pulmón y unas 162,000 muertes relacionadas por el mismo (2), en contraste el cáncer de mama, colorrectal y de próstata combinados fueron responsables de 124,000 muertes. En México en el 2003 se registraron 6,754 defunciones de cáncer broncogénico en ambos sexos con una tasa del 6.5/100,000 habitantes y que represento un porcentaje del 11.25% del total de las causas mortalidad por cáncer. (20).

En términos generales el cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico se refiere a los tumores que surgen de la vía aérea o el parénquima pulmonar, aproximadamente el 95% de todos los canceres pulmonares son clasificados como cáncer de pulmón de células pequeñas o no pequeñas. La distinción es esencial para la etapificación, tratamiento y pronóstico.

Factores de riesgo.

Numerosos factores de riesgo relacionados al estilo de vida y al ambiente se han asociado al desarrollo de cáncer de pulmón, de los cuales el tabaquismo es el más

importante ya que produce cerca del 90% de todos los cánceres de pulmón (3). El riesgo de desarrollar cáncer en un fumador activo es 20 veces más alto cuando fuman 1 paquete por día por 40 años en comparación con los que nunca han fumado, de ahí la importancia en la prevención del tabaquismo. Para aquellos que dejan de fumar el riesgo se reduce al doble en comparación a los que nunca han fumado posterior a 15 años de suspender el tabaquismo (4). La radioterapia también puede incrementar el riesgo de segundos primarios en pulmón en pacientes que han sido tratados por otra causa como cáncer de mama, linfomas, etc. Dicho riesgo se aumenta si el paciente es fumador (5). Otros factores asociados a el riesgo de cáncer de pulmón incluyen toxinas ambientales (asbesto, níquel, radiación ionizante, etc) (3), fibrosis pulmonar (6), infección por VIH, factores genéticos, factores dietéticos, etc.

Detección oportuna.

Las pruebas de tamizaje no han sido ampliamente usado desde que la radiografía de tórax, citología de esputo o la tomografía de tórax no han reducido la mortalidad por cáncer, actualmente se encuentran bajo investigación varias estrategias en Estados Unidos y Europa (7, 8, 9). El diagnóstico de cáncer pulmonar se basa en la evaluación de individuos con síntomas.

Clasificación celular.

De acuerdo a la clasificación de la organización mundial de la salud se reconocen 4 tipos histológicos:

Adenocarcinoma (incluyendo el carcinoma bronquiolo-alveolar)- 38%.

Carcinoma de células escamosas.- 20%.

Carcinoma de células grandes.- 5%.

Carcinoma de células pequeñas.- 13%.

Otros carcinomas de células no pequeñas los cuales no pueden ser clasificados.- 18%.

Otros.- 6%.

Cuadro clínico.

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón se presentan con enfermedad avanzada, esto refleja la agresividad del tumor. Aproximadamente 75% de los pacientes se presentan con uno o más síntomas en el momento del diagnóstico, hay un amplio rango de síntomas entre los que se encuentran:

Síntomas intratorácicos: tos, hemoptisis, dolor torácico, disnea, disfonía, derrame pleural, síndrome de vena cava superior, síndrome de Pancoast 10).

Síntomas extratorácicos: incluyen las relacionadas con metástasis hepáticas, óseas, suprarrenales, sistema nervioso central, así como síndromes paraneoplásicos (hipercalcemia, Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, osteoartropatía hipertrófica, dermatomiositis y polimiositis, manifestaciones hematológicas (anemia, leucocitosis, eosinofilia) síndrome de Cushing, (11, 12, 13).

Diagnóstico y Etapificación.

Historia clínica y examen físico: una historia clínica completa y meticulosa debe ser realizada en cada paciente con sospecha clínica para identificar signos y síntomas de enfermedad, evaluar el estado general de la función pulmonar e identificar comorbilidades (14).

Pruebas de laboratorio:

Todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón deberá realizarse pruebas de biometría hemática completa, electrolitos séricos, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina, pruebas de función hepática y renal con la idea de identificar enfermedad avanzada o metastásica y guiar demás estudios de gabinete (15,16).

Estudios de gabinete:

Se debe realizar a todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón una radiografía Postero-Anterior y lateral, seguido de una Tomografía de tórax y Abdomen (es el estudio ideal para etapificar TNM, se pueden utilizar para identificar lesiones el PET-CT a nivel

mediastinal en caso de tomografía negativa. Resonancia Magnética y gammagrama óseo en caso de síntomas neurológicos y óseos o elevación de fosfatasa alcalina están indicados).

Biopsia:

Los estudios previamente mencionados no pueden diagnosticar cáncer de pulmón. Se requiere de muestras de tejidos para un diagnóstico correcto (se puede realizar por medio de biopsia con aguja fina percutanea guiada por imagen, la cual es la mas utilizada en nuestro medio, ultrasonido endobronquial, broncoscopia, toracoscopia, mediastinoscopia anterior, citología de derrame pleural, de acuerdo a la presentación del cuadro clínico y sus características) (17, 18, 19).

Tratamiento.

El tratamiento del cáncer broncogénico es por etapa clínica de acuerdo al TNM:

Etapa I. (etapa Ia: T1N0M0) (etapa Ib: T2N0M0).

La enfermedad en etapa clínica I, la piedra angular del tratamiento es el manejo quirúrgico, aunque nunca a sido evaluado en ensayos clínicos aleatorizados, solo en estudios retrospectivos y el hecho de que pacientes manejados con otra modalidad no han conseguido sobrevivir a largo plazo hacen pensar que la cirugía es el tratamiento de elección, las opciones quirúrgicas son:

Lobectomía.- Es el tratamiento estándar para pacientes en etapa temprana.

Resección sublobar.- Puede realizarse en pacientes que no toleran una lobectomía.

Neumectomía.- Este procedimiento está asociado a un aumento importante de la mortalidad por lo que no se recomienda de forma rutinaria (21, 22, 23).

Algunos pacientes en etapa clínica Ib podrían beneficiarse de quimioterapia adyuvante, por ejemplo tumores mayores de 4 cm (24).

Etapa Clínica II. (etapa IIa: T1N1M0)(etapa IIb: T2N1M0) (etapa IIb: T3N0M).

En la etapa II del cáncer de pulmón el tratamiento de elección es el manejo quirúrgico si las pruebas de función pulmonar lo permiten.

La radioterapia es una opción para pacientes que no toleran el procedimiento quirúrgico o se rehúsan al tratamiento quirúrgico.

La quimioterapia adyuvante con esquemas basados en cisplatino (doblete) son el tratamiento de elección posterior al manejo quirúrgico con un beneficio del 4.5% en sobrevida global (24).

Etapa clínica III. (etapa IIIa: T1-2N2M0,T3N1-2M0) (etapa IIIb: cualquier T N3M0, T4 cualquier NM0).

La etapa III del cáncer de pulmón es un grupo muy heterogéneo, ya que se divide en una etapa resecable, una irresecable con derrame y otra sin derrame pleural, en la etapa resecable se recomienda quimioterapia adyuvante con un esquema doble basado en platinos; radioterapia de consolidación se recomienda en caso de residual tumoral o márgenes positivos, el manejo quirúrgico es lobectomía/neumectomía con disección ganglionar mediastinal.

Un subgrupo de pacientes se puede beneficiar de quimioterapia de inducción, sin embargo, si persiste N2 posterior a la neoadyuvancia no hay beneficio del tratamiento quirúrgico y la radioterapia es una opción.

En las etapas irresecables sin derrame, la quimioterapia con etopósido y cisplatino concomitante con radioterapia es el tratamiento de elección, y en los estadios IIIb con derrame el manejo es meramente paliativo y se trata con un máximo de 6 ciclos de

quimioterapia con esquemas dobles basados en platinos y agentes de tercera generación (24, 25, 26, 27, 28).

Etapa clínica IV (cualquier T, cualquier N, M1).

El uso de quimioterapia de combinación en pacientes con enfermedad avanzada es el tratamiento de elección, dentro de los agentes mas activos se encuentran agentes platinados (29, 30), y agentes de tercera generación: Taxanos (31, 32), Camptotecinas (33, 34), Vinorelbine (35), Gemcitabine (36), Pemetrexed (37), con los cuales se ha alcanzado mayor sobrevida global, respuestas completas y tolerancia.

Actualmente los agentes únicos están reservados para los pacientes ancianos, con mal ECOG, pacientes pretratados.

La combinación de regímenes se ha asociado a un discreto incremento en la sobrevida global, índices de respuestas mas altos, aunque toxicidad mas severa. La comparación entre Cisplatino y Carboplatino ha favorecido en el perfil de toxicidad a este último, aunque la evidencia sugiere que el cisplatino tiene un índice de respuestas objetivas mas altos, aunque el beneficio en sobrevida global puede ser pequeño y clínicamente no significativo (38).

Actualmente en la terapia blanco su uso es controversial por su bajo perfil de seguridad y alto costo, pero ha mostrado en un subgrupo de pacientes beneficio discreto en sobrevida global y sobrevida libre de progresión (los agentes utilizados son Cetuximab, Bevacizumab, Gefitinib y Erlotinib).

QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES ANCIANOS.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico de cáncer pulmonar es de 68 años. La práctica sugiere que solo una minoría de los pacientes ancianos con cáncer pulmonar avanzado se le ofrece tratamiento citotóxico (39, 40).

En un meta-análisis publicado en 1995 no mostró diferencias entre eficacia y tolerabilidad como resultado del tratamiento sistémico con el uso de agentes de segunda generación, entre pacientes ancianos y jóvenes (41).

La quimioterapia con agentes únicos como Vinorelbine prolonga la supervivencia sin dañar la calidad de vida en comparación con cuidados de mejor soporte, supervivencia global de 28 versus 21 semanas (42). Docetaxel ha sido comparado contra Vinorelbine en pacientes ancianos con índices de respuestas más altos y supervivencia libre de progresión de 5.5 versus 3.1 meses, (43). La administración semanal es menos tóxica sin comprometer eficacia y puede ser una alternativa en estos pacientes.

La quimioterapia de combinación es preferida en pacientes jóvenes sobre agentes únicos por la mejoría en supervivencia con un alto nivel de evidencia, y con un moderado incremento en la toxicidad.

La quimioterapia de combinación en pacientes ancianos con enfermedad avanzada de cáncer de pulmón es incierto su beneficio. En un ensayo de combinación con Gemcitabine más Vinorelbine versus Vinorelbine demostró ventaja en supervivencia y se cerró

prematuramente por este motivo después de reclutar a 120 pacientes (44). Sin embargo, dos estudios fase III posteriores no lograron reproducir este beneficio (45, 46).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo y se espera que en los próximos años su incidencia y mortalidad sean mayores, por lo que representa un serio problema de salud pública. En sujetos ancianos es común que la tolerancia y seguridad a esquemas combinados de quimioterapia sea menor que con pacientes más jóvenes, esto por la labilidad per se de este grupo de edad, debido a disminución de la capacidad orgánica en general, como se ha demostrado en las pruebas funcionales hepáticas, renales, cardiopulmonares, etcétera, y principalmente debido a sus comorbilidades.

La evidencia disponible que evalúa el efecto de la quimioterapia en pacientes mayores de 70 años, comprende el uso de esquemas como el de Gemcitabine/Carboplatino, entre otros; el cual ha mostrado ser equivalente a otras combinaciones, con una sobrevida global de 7.97 meses (47). Así mismo se ha determinado la efectividad del Carboplatino como agente único.

En nuestro hospital y para el grupo de edad establecido, estas dos opciones de tratamiento se encuentran disponibles en forma rutinaria.

JUSTIFICACIÓN.

La justificación para la realización de este estudio retrospectivo se enumera en seguida:

- 1.- Evaluar la sobrevida global con quimioterapia sistémica en pacientes mayor de 70 años y con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas avanzado atendidos en nuestro servicio.
- 2.- Conocer la toxicidad del tratamiento con quimioterapia sistémica en pacientes mayores de 70 años con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas en nuestra unidad.

HIPÓTESIS.

La quimioterapia sistémica aumenta la sobrevida global comparada con cuidados de mejor soporte publicado en la literatura internacional en pacientes con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas y con un perfil bajo de toxicidad hematológica y no hematológica en pacientes ancianos mayores de 70 años.

OBJETIVOS.

Primario.

- Evaluar la sobrevida global en pacientes mayores de 70 años con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas tratados con quimioterapia sistémica

Secundarios.

- Conocer las toxicidades principales del tratamiento con quimioterapia sistémica en pacientes mayores de 70 años con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas.

MATERIAL Y METODOS.

1.- Diseño del estudio: Cohorte Histórica.

2.- Universo de Trabajo: Todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer Broncogénico etapa clínica IIIB y IV vistos en la consulta externa de Oncología Médica del Hospital de Oncología del CMN SXXI mayores de 70 años en el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2007.

3.- Tipo de muestreo y tamaño de la muestra: Casos consecutivos atendidos en la consulta externa de Oncología Médica durante el periodo.

4.-Criterios de Selección.

A.- Criterios de Inclusión.

- Pacientes atendidos en la consulta externa de Oncología Médica con diagnóstico de cáncer pulmonar avanzado (Comprende etapas clínicas IIIB con derrame y IV de acuerdo con AJCC 2002).
- Reporte histopatológico confirmatorio de carcinoma pulmonar según la clasificación de la OMS.

- Pacientes mayores de 70 años.
- Pacientes tratados con cualquier tipo de quimioterápico.
- Cualquier ECOG.

B.- Criterios de Exclusión.

- Pacientes que recibieron cuidados de mejor soporte.
- Pacientes menores de 70 años.
- Pacientes con etapas que no fueran IIIB con derrame o IV.

VARIABLES.

A.-Variables independientes.

- Sexo.
- Variedad histológica.
- Etapa clínica.
- ECOG.
- Pérdida de peso.
- Comorbilidades.

B.-Variables dependientes.

- Sobrevida global.
- Tiempo a la progresión.
- Respuesta clínica por imagen.
- Toxicidad.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Sobrevida global: tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte o pérdida de seguimiento.

Tiempo a la progresión: tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta progresión de la enfermedad en más de un 25% del tumor en mediciones bidimensionales o aumento de signos y síntomas relacionados a la enfermedad.

Respuesta clínica por imagen: de acuerdo a la evaluación de RECIST.

Toxicidad: de acuerdo a los criterios establecidos por el NCI.

PROCEDIMIENTOS.

1.- Captura e inclusión de los pacientes.

- Todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.
- Se revisara el expediente clínico y/o electrónico de los pacientes y se recopilara la información de una base de datos.
- Se hará el análisis estadístico de la información obtenida
- Reporte de resultados y discusión.

2.- Esquema de Quimioterapia.

- Gemcitabine más Carboplatino a cualquier dosis utilizada.
- Carboplatino como agente único a cualquier dosis utilizada.

3.- Análisis estadístico.

Se realizará un análisis bivariado de las variables (ecog, edad, sexo, tipo histológico, pérdida de peso, disnea, ciclos de tratamiento, esquema de tratamiento, etapa clínica tabaquismo y deshidrogenada láctica previa al tratamiento) para establecer la capacidad predictiva que tienen estas sobre la sobrevida global, para este análisis se llevará a cabo la prueba de Cox.

El tiempo a la progresión y la sobrevida global se calcularán con el método de Kaplan y Meier.

IMPLICACIONES ETICAS.

El presente trabajos sigue los lineamientos del al Declaración de Helsinki en su versión modificada, y la Ley General de Salud de México.

La realización del estudio es posible debido a que se encuentra con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico), dada la característica retrospectiva del mismo, no se requiere contacto con el paciente ni su familia por lo que no amerita el llenado de ningún tipo de consentimiento informado

Se hará uso de los expedientes clínicos, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de los pacientes con lo que se conserva su carácter de confidencialidad. Fue evaluado por el comité local de investigación siendo autorizado.

ORGANIZACIÓN

a) Humanos:

- Investigador: Elías Javier Vargas Martínez R4OM.
- Asesores clínicos: Dr. Juan Alejandro Silva
- Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez.
- Asesor Metodológico: Dr. Gabriel González Ávila

a) Financieros:

- No se necesitó apoyo de la industria o de alguna otra organización, debido a que la quimioterapia y la radioterapia se les administró en el Hospital de Oncología del CMN siglo XXI cuenta con ellos.

b) Físico:

- Se utilizó el área de archivo y base de datos de la UMAE del Hospital de Oncología del CMN siglo XXI, IMSS.

CAPTACION DE LA INFORMACION.

- Se determinara el número de pacientes de primera vez vistos en la consulta externa de oncología Médica.

RESULTADOS.

En total se recabaron los datos de 87 pacientes los cuales habían recibido por lo menos un ciclo de quimioterapia con Gemcitabine/Carboplatino (50 pacientes) o Carboplatino monodroga (37 pacientes). Sus características principales se describen en la tabla 1.

Respuestas Globales a Quimioterapia de acuerdo a RECIST.

La respuesta global para los pacientes tratados con quimioterapia fue de 14.9%, mientras que el grupo tratado con gemcitabine/carboplatino fue de 20% y para carboplatino del 8.1% ($p=0.02$), solo un paciente en el grupo de carboplatino presentó respuesta completa. En forma global 41.3% de los pacientes presentaron beneficio clínico por la quimioterapia. Ver tabla 2.

Tiempo a la progresión.

Durante el tiempo de tratamiento de los 87 pacientes 51 progresaron y el tiempo a la progresión fue de 6.5 meses para pacientes tratados con quimioterapia en forma global, mientras que el grupo con gemcitabine/carboplatino fue de 7.00 meses (95% IC, 5.08-8.82, $p=0.209$) y carboplatino fue de 5.00 meses (95% IC, 3.74-6.93, $p=0.209$), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Ver tabla 3, figura 1 y 2.

Sobrevida Global.

Hasta la fecha del análisis de los 87 pacientes 76 (87.4%) habían fallecido. La mediana en sobrevida global fue de 8.50 meses (rango de 0 a 35 meses) independientemente del esquema de tratamiento utilizado, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos. Ver tabla 3 y figura 3 y 4

Toxicidad.

En forma general el 79.1% de los pacientes tratados con quimioterapia presentaron alguna forma de toxicidad, sin embargo para toxicidad hematológica grado 3 y 4 solo fue 6.8% para neutropenia, 3.3% para Trombocitopenia y de 1.1% para anemia. Para la toxicidad no hematológica, grado 3 y 4 fue náusea 3.3%, vómito 1.1%, diarrea 3.4%. Astenia y adinamia grado 3 y 4 se presentó en el 9.2% de los pacientes. En total 12 (13.8%) pacientes suspendieron el tratamiento por toxicidad, 7 en el esquema de carboplatino monodroga y 5 en el esquema de combinación. Los motivos fueron neutropenia febril 3, Insuficiencia renal aguda 3, diarrea 3, Trombocitopenia 1, vómito 1, astenia 1. Ver tabla 4 y 5.

Análisis Bivariado

En el análisis bivariado solo 2 variables mostraron significancia estadística para sobrevida global y tiempo a la progresión, el ECOG y la aplicación de más de 4 ciclos de quimioterapia, Otras variables como pérdida de peso, DHL, anemia, histología no fueron estadísticamente significativos. Hubo relación entre el ECOG al inicio de tratamiento y el

número de ciclos aplicados ya que 49 pacientes con ECOG de 0-1, recibieron 38 pacientes por lo menos 4 ciclos de quimioterapia. Ver tabla 6 y 7.

DISCUSIÓN.

El uso de quimioterapia en pacientes ancianos con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado es complicado por la disminución de la capacidad funcional de órganos, alta prevalencia de comorbilidades asociadas al incremento de la edad, lo cual hace difícil la decisión del médico con respecto a la mejor opción de tratamiento (48).

Se han realizado ensayos fase III en los cuales el subgrupo de pacientes mayores de 70 años no ha sido analizado.

Existen por lo menos 9 estudios que evaluaron el tratamiento de quimioterapia en pacientes mayores de 70 años con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, de los cuales analizaremos los más representativos.

El estudio ELVIS fue el primer estudio aleatorizado fase III específicamente dirigido a pacientes de 70 años, fue conducido por el *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Study Group* (ELVIS). Se incluyeron 161 pacientes etapa clínica IIIB y IV y se comparó vinorelbine *versus* terapia de soporte y mostró un aumento de la supervivencia y mejoría de la calidad de vida para el brazo de vinorelbine, la sobrevida global alcanzada para este estudio en el brazo de tratamiento fue de 7 meses versus 5.25 meses para el brazo de mejor cuidado de soporte siendo estadísticamente significativo. El tiempo a la progresión no fue evaluado. Las tasas de respuesta asociadas a vinorelbine fueron del 19.7% y la toxicidad grado 3-4 relacionada a tratamiento fue mínima, 6.5% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a toxicidad, principalmente estreñimiento grado 3-4, otras toxicidades grado 3-4 como neutropenia, leucopenia, alopecia, neuropatía periférica y vómito fueron

menores al 1%. En este estudio se evaluó calidad de vida con mejoría en los rubros de disnea y dolor, pero peor en cuanto a toxicidad, no se evaluaron factores pronósticos (42).

El estudio MILES comparó vinorelbine *versus gemcitabine versus vinorelbine* combinado a gemcitabine. Se incluyeron 698 pacientes con etapa clínica IIIB y IV, fue diseñado para pacientes ancianos, la combinación no fue superior a los agentes aislados. La sobrevida global alcanzada para el brazo de vinorelbine fue de 9 meses con un estimado de sobrevida global a 1 año del 38%, para gemcitabine 7 meses con un estimado de sobrevida global a 1 año del 28% y para gemcitabine mas vinorelbine fue de 7.5 meses con un estimado de sobrevida global a 1 año de 30%. El tiempo a la progresión para vinorelbine fue 4.5 meses versus 4.25 meses para la combinación sin significancia estadística. Las tasas de respuestas asociadas a vinorelbine fueron 18% , para gemcitabine 16% y para la combinación fueron del 21%. No fueron estadísticamente significativas. La toxicidad fue mayor para el esquema combinado, principalmente trombocitopenia y toxicidad hepática, otras toxicidades fueron estreñimiento, vómito, fatiga todos menores del 5% y neutropenia grado 3-4 la cual fue de 15%, en el análisis multivariado se comparo ECOG, pérdida de peso, sexo, etapa clínica, comorbilidades mayores (cardiovascular, respiratoria y digestiva/hepatobiliar), (45).

El estudio ECOG 5592 evaluó esquemas de quimioterapia basados en cisplatino en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas con etapa clínica IIIB y IV, se incluyeron 574 pacientes de los cuales el 15% (86 pacientes) eran mayores de 70 años, se realizo un análisis retrospectivo de la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 70 años versus menores de 70 años con una sobrevida global alcanzada para pacientes menores de

70 años de 9.05 meses y para mayores de 70 años de 8.53 meses con un índice de sobrevida global a 1 año de 37.7% para menores de 70 años y 29.1% en mayores de 70 años no siendo estadísticamente significativo. El tiempo a la progresión para pacientes más jóvenes fue de 4.37 meses y para los mayores de 70 años de 4.30 meses. Las tasas de respuesta asociadas para pacientes mayores de 70 años fueron del 23% y para menores de 70 años fueron de 22%. La toxicidad asociada a tratamiento fue más importante en pacientes mayores de 70 años, principalmente leucopenia 42 versus 17% $p=0.001$ Otra toxicidad importante fue pérdida de peso mayor al 10% en el 33% de las mujeres mayores de 70 años versus 17% en mujeres más jóvenes. No se evaluaron factores pronósticos. (49)

Otro estudio comparó vinorelbina más gemcitabina versus vinorelbina en pacientes mayores de 70 años con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, un total de 120 pacientes alcanzaron una sobrevida global de 7.2 meses con un estimado de sobrevida global a 1 año del 30% para la combinación y 4.5 meses para vinorelbina con un índice de sobrevida global a un año del 13% (44).

En nuestro estudio la mediana en sobrevida global para todos los pacientes tratados sin importar el esquema de quimioterapia fue de 8.50 meses, para el esquema combinado fue de 9.50 meses y para carboplatino fue de 7.50 meses, el tiempo a la progresión para todos los pacientes fue de 6.00 meses, para gemcitabina/carboplatino fue de 7.0 meses y para carboplatino fue de 5.0 meses, esta diferencia en cuanto a tiempo a la progresión y sobrevida global no fue estadísticamente significativa entre ambos tratamientos, en comparación a los estudios previamente mencionados los rangos manejados son, el perfil de toxicidad hematológica grado 3-4 mostrado en nuestros pacientes fue del rango del 8%

la cual es similar a los pacientes tratados con vinorelbine, la toxicidad no hematológica grado 3-4 no fue mayor al 10%, la cual es similar a otros esquemas de tratamiento utilizados en pacientes ancianos con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado. En el análisis bivariado el ECOG y el número de ciclos aplicados impacto en la sobrevida global y el tiempo a la progresión. Las deficiencias de nuestro estudio en comparación a los estudios previamente mencionados es que es un estudio retrospectivo, el tamaño de la muestra es menor, la comparación entre los dos esquemas de tratamiento no es posible porque los grupos no son equivalentes y la selección de pacientes para inicio de quimioterapia fue de acuerdo al criterio médico.

En resumen los pacientes mayores de 70 años con cáncer pulmonar de células no pequeñas con buen estado funcional aumentan la sobrevida global con el uso de quimioterapia ya sea en combinación o con agentes únicos, está pendiente evaluar en un estudio prospectivo aleatorizado si la combinación es mejor.

Conclusiones.

En pacientes seleccionados con buen estado funcional (ECOG de 0-1) la quimioterapia sistémica aumenta la sobrevida global con perfil de toxicidad bajo ya sea con un esquema combinado o momoterapia

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Parkin, DM, Bray, F, Ferlay, J, Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74.
- 2.-Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71.
- 3.-Alberg, AJ, Samet, JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S.
- 4.-Doll, R, Peto, R, Boreham, J, Sutherland, I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
- 5.-Kaufman, EL, Jacobson, JS, Hershman, DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer: *JCO* 2008;26:392.
- 6.-Hubbard, R, Venn, A, Lewis, S, Britton, J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5
- 7.-Belinsky, SA, Liechty, KC, Gentry, FD, et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in high-risk cohort. *Cancer Res* 2006;66:3338.
- 8.-Baryshnikova, E, Destro, A, Infante, MV, et al. Molecular alterations in spontaneous sputum of cancer-free heavy smokers: results from a large screening program. *Clin Cancer Res* 2008;14:1913.

- 9.-Machado, RF, Laskowski, D, Deffenderfer, O, et al. Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1286
- 10.-Doyle, Tj. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979, *Cancer* 1982;50:752.
- 11.-Hiraki, A, Ueoka, H, Takata, I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:301.
- 12.-Thomas, L, Kwok, Y, Edelman, MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:51.
- 13.-Ilias, I, Torpy, DJ, Pakak, K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institute of Health *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4955.
- 14.-The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:225
- 15.-Spiro, SG, Gould, MK, Colice, GL, Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory test, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:S149.
- 16.-Pretreatment evaluation in non small cell lung cancer: The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320.

- 17.-Silvestri, GA, Hoffman, BJ, Bhutani, MS, et al. Endoscopic Ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1441.
- 18.-Mentzer,SJ, Swanson, SJ, DeCamp, MM, et al. Mediastinoscopy, thoracoscopy and video assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 1997;112:239S.
- 19.-Light, RW, Erozan, YC, Ball, JR, WC, Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Internal Med* 1973;132:854.
- 20.-Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Secretaria de salud, México. 2003.
- 21.-Manser, R, Wright, G, Hart, D, et al. Surgery for early stage non small lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1CD004699.
- 22.-Raz DJ, Zell JA, Ou, SH et al. Natural History of stage I non small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132:193.
- 23.-Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non small lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615.
- 24.-G, D, Addario, E, Felip. Non small Lung Cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol.* 19;139-140.2008.

25.-Albain, KS, Swuan, Rs, Rusch, VR, et al: Phase III study of concurrent Chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical Resection for stage IIIa (pN2) non small cell lung cancer (NSCLC): Outcome Update of North America Intergroup 0139 (RTOG 9309) (abstract) J Clin Oncol 2005;23:624s

26.-Furose, K, Hosoe, S, Masuda, N, et al: impact of tumor control on survival in unresectable stage III non small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:484a.

27.-Curran, WJ, Scott, C, Langer, C, et al: Long term benefit is observed in phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410 (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:621a.

28.-Albain, KS, Crowley, JJ, Turrisi AT, 3rd, et al: concurrent cisplatin, etoposide and Chest radiotherapy in pathologic stage IIIb non small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Phase II study,SWOG 9019.J Clin Oncol 2002;2:2004.

29.-Bunn, PA, Jr. The expanding role of cisplatin in the treatment of non small lung Cancer. Semin Oncol. 1989;16:10

30.-Bunn, PA. Clinical experiences with carboplatin (paraplatin) in lung cancer. Semin Oncol. 1992;19 (supple 2):1.

31.-Ranson, M, Davidson, N, Nicolson, M, et al. Randomized Trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non small lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:1074.

32.-Fosella FV, Lee JS, Murphy WK, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non small cell lung cancer. J Clin Oncol 1994;12:1238.

33.-Fukuoka M, Masuda, N. Clinical studies of irinotecan alone and in combination with cisplatin. Cancer Chemother Pharmacol 1994;34 suppl:S105.

34.-Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non small cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;25:2800.

35.-Depierre, A, Lemarie, E, Dabouis, G, et al. A phase II study of navelbine (vinorelbine) in non small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 1991;14:115.

36.-Anderson, H, Lund, B, Bach, F, et al. Single agent activity of weekly gemcitabine in advanced non small cell lung cancer: a phase II study. J Clin Oncol 1994;12:1821.

37.-Hanna, N, Shepherd, FA, Fossella, FV, et al. Randomized Phase III Trial Pemetrexed versus Docetaxel in Patients with Non Small Cell Lung Cancer Previously treated with Chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589.

38.-Ardizzoni, A, Boni, L, Tiseo, M, et al. Cisplatin versus Carboplatin based Chemotherapy in first line treatment of advanced non small cell lung cancer: a Individual patient data meta analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99:847.

39.-Earle, CC, Venditti, LN, Neumann, PJ, et al. Who gets chemotherapy for metastatic lung cancer?. Chest 2000;117:1239.

40.-Earle, CC, Tsai, JS, Gelber, RD, et al. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly; instrumental variable and propensity analysis. J Clin Oncol 2001;19:1064.

41.-Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trial. BMJ 1995;311:899.

42.-Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. The elderly lung cancer vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst 1999;91:66.

43.-Kudoh, S, Takeda, K, Nakagawa, K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non small cell lung cancer: results of de West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006;24:3657.

44.-Fraci, G, Lorusso, V, Panza, N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non small cell lung cancer. J Clin Oncol 2000;18:2529.

45.-Gridelli, C, Perrone, F, Gallo, C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:362.

46.-Hainsworth, JD, Spigel, DR, Farley, C, et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced non small cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Cancer 2007;110:2027.

47.-Zatloukal, P, Petruzalka, L, Zemanova, M, et al. Gemcitabine plus Cisplatin Versus Gemcitabine plus Carboplatin in non small cell lung cancer stage IIIb and IV: a phase III randomized trial. Lung Cancer 2003; 41;321-331.

48.-Gridelli C. Chemotherapy for Elderly Patients with Non Small Cell Lung Cáncer: A Review of evidence, Chest 2005;128-2 p.947.

49.- Langer C.J et al. Cisplatin-Based Therapy for Elderly Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a Randomized Trial. JNCI Vol 94-3;2002.

Tabla 1. Características basales de los 87 pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado tratados con quimioterapia sistémica.

Características		n (%)
Edad (años)	70-79	72(82.8)
	mayor 80	15 (17.2)
Genero	masculino	58 (66.7)
	femenino	29 (33.3)
ECOG	0	2 (2.3)
	1	47 (54.0)
	2	34 (39.1)
	3	4 (4.6)
Tumor (AJCC)	T1	1 (1.1)
	T2	2 (2.3)
	T3	12 (13.8)
	T4	16 (18.4)
	Tx	56 (64.4)
Etapa clínica	IIIB	57 (65.5)
Histología	IV	30 (30.5)
	Adenocarcinoma	47 (54.0)
	Epidermoide	18 (20.7)
	Células Gigantes	2 (2.3)
	Bronquioloalveolar	6 (6.9)
	Carcinoma poco diferenciado	14 (16.1)
Tabaquismo	Negativo	34 (39.1)
	Positivo	53 (60.9)
Esquema de tratamiento.	Gemcitabine/Carboplatino	50 (57.5)
	Carboplatino	37 (42.5)
Sitios de enfermedad (órganos)	1	70 (80.5)
	2	16 (18.4)
	3	1 (1.1)
Tamaño tumor (inicial) cm	Menor de 3	17 (19.5)
	3.1 a 5.9	34 (39.1)
	Mayor a 6	34 (39.1)
	Tx	2 (2.3)

Tabla 2. Respuestas Objetivas asociadas a Quimioterapia.

Respuesta Objetiva	Gemcitabine/ Carboplatino	Carboplatino	Total
	n=50	n=37	n=87
	No (%)	No (%)	No (%)
Respuestas Globales (RC/RP)	10 (20.0)	3 (8.1)	13 (14.9)
Respuesta Completa (RC)	0 (0)	1 (2.7)	1 (1.1)
Respuesta Parcial (RP)	10 (20.0)	2 (5.4)	12 (13.8)
Enfermedad Estable (EE)	17 (34.0)	6 (16.2)	23 (26.4)
Progresión de la Enfermedad (EP)	23 (46.0)	28 (75.7)	51 (58.6)

Tabla 3. Resultados de sobrevida global y tiempo a la progresión en pacientes tratados con Gemcitabine/Carboplatino y Carboplatino.

Variable (meses)	Gemcitabine/Carboplatino N=50	Carboplatino N=37	%IC	p
Tiempo a la progresión	6.95	5.33	5.08-8.82	0.20
Sobrevida global	9.37	7.52	7.08-10.08	0.26

Tiempo libre a la progresión

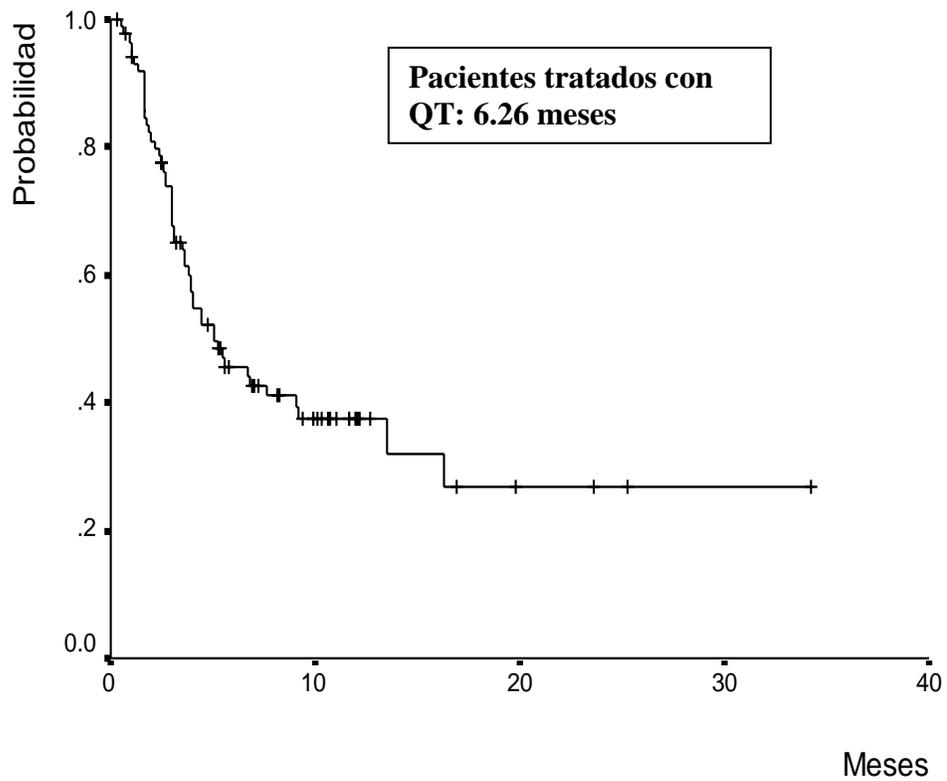


Figura 1.
Tiempo a la progresión en pacientes tratados con QT con ambos esquemas

Tiempo a la progresión de acuerdo a tratamiento

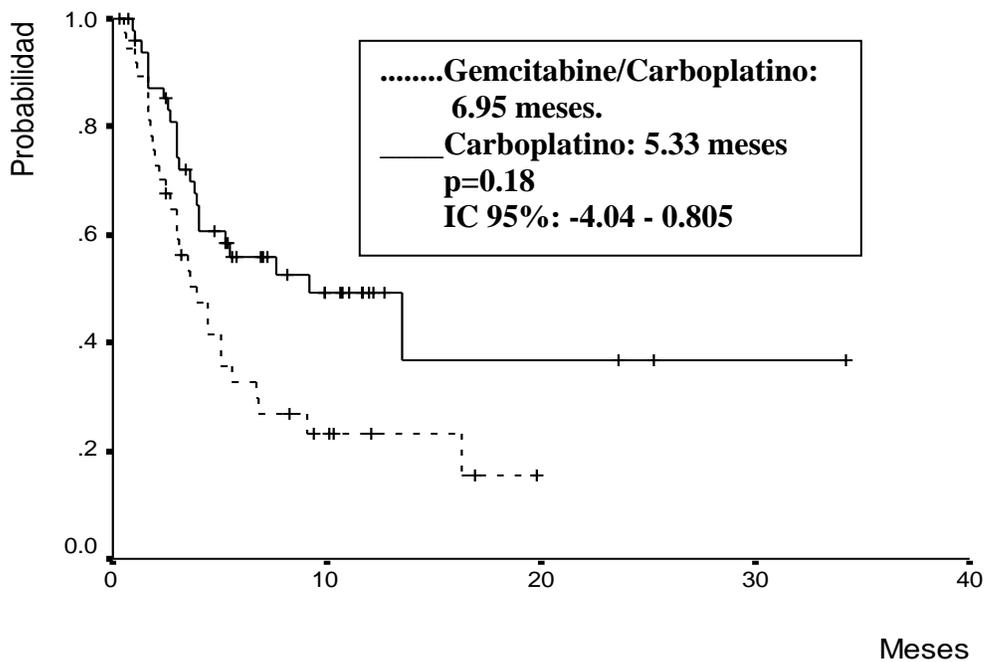


Figura 2.
Tiempo a la progresión en pacientes tratados con Gemcitabine/Carboplatino y Carboplatino.

Sobrevida global

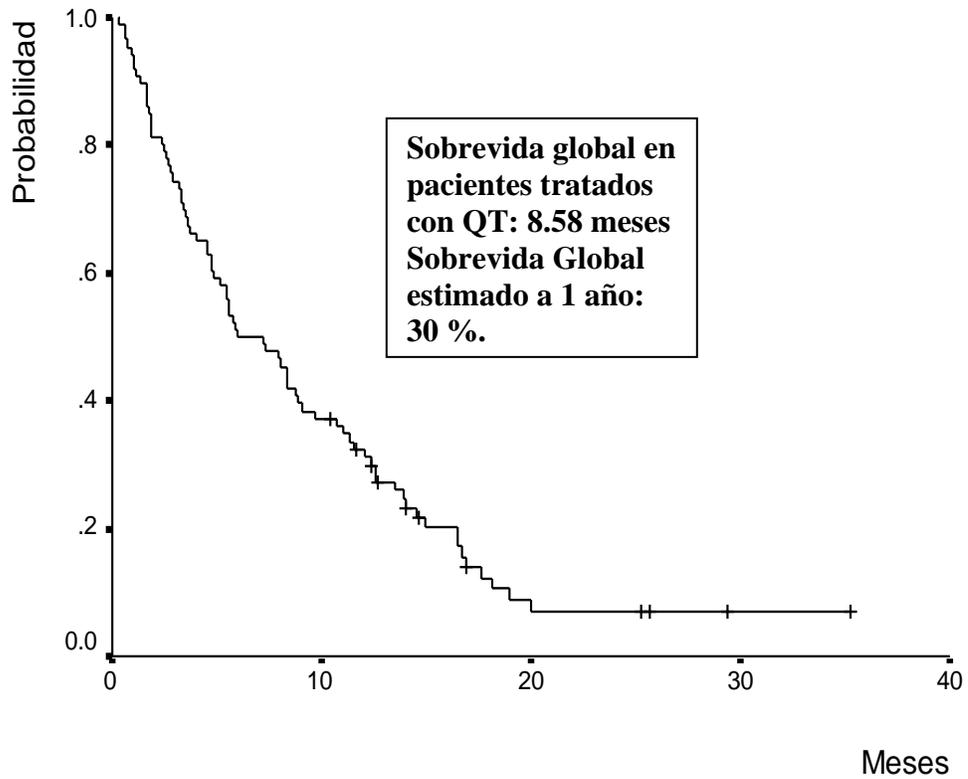


Figura 3.
Sobrevida global alcanzada para pacientes tratados con quimioterapia sin importar el esquema de tratamiento utilizado.

Sobrevida global de acuerdo a esquema de tratamiento
en cáncer broncogénico

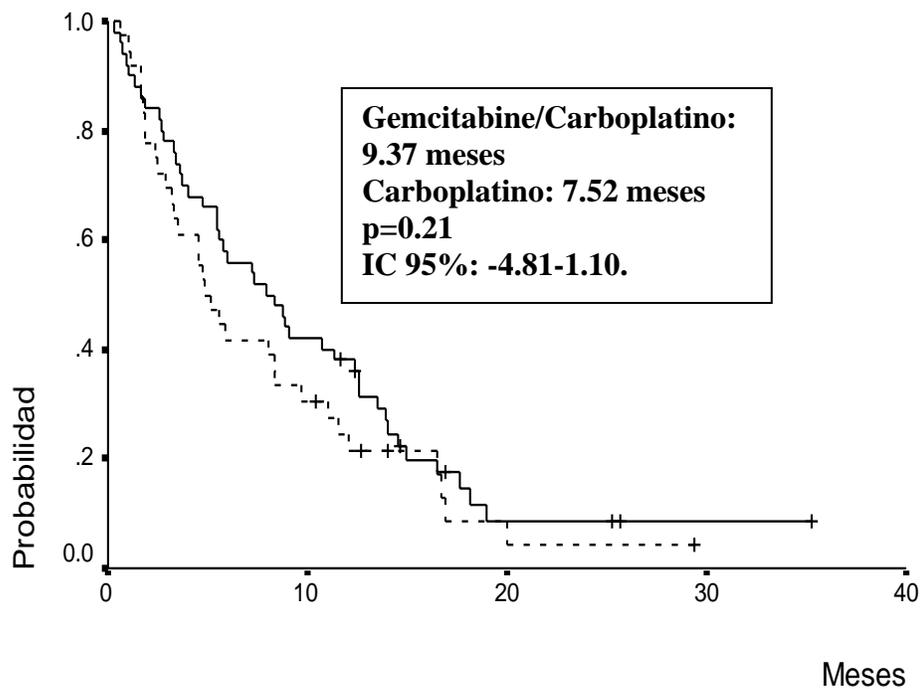


Figura 4.
Sobrevida global en pacientes tratados con
Gemcitabine/Carboplatino y Carboplatino.

Tabla 4. Principales toxicidades hematológicas y no hematológicas en pacientes tratados con Carboplatino y Gemcitabine más Carboplatino.

Esquema de tratamiento	Gemcitabine/ Carboplatino n=50 No (%)	Carboplatino n=37 No (%)	Total n=87 No (%)
Todas las Toxicidades (Hematológicas y no hematológicas)	39 (78)	30 (81)	69 (79.3)
Toxicidad hematológica			
Anemia			
0	38(76.0)	32(86.5)	70 (80.5)
1	9(18.0)	4 (10.8)	13 (14.1)
2	2(4)	1(2.7)	3 (3.4)
3	1(2)	0(0)	1 (1.1)
4	0(0)	0(0)	0 (0)
Neutropenia			
0	33 (66.0)	28 (75.7)	61 (70.1)
1	5 (10.0)	8 (21.6)	13 (14.9)
2	6 (12.0)	1 (2.7)	7 (8.0)
3	3 (6.0)	0 (0)	3 (3.4)
4	3 (6.0)	0 (0)	3 (3.4)
Trombocitopenia			
0	44 (88.0)	33 (89.2)	77 (88.5)
1	2 (4.0)	4 (10.8)	6 (6.9)
2	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.1)
3	2 (4.0)	0 (0)	2 (2.3)
4	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.1)

Tabla 5 . Principales toxicidades hematológicas y no hematológicas en pacientes tratados con Carboplatino y Gemcitabine más Carboplatino.

	Gemcitabine/ Carboplatino n=50	Carboplatino n=37	Total n=87
Toxicidad no hematológica	No (%)	No (%)	No (%)
Náusea			
0	26(52.0)	16(43.3)	42 (48.3)
1	15(30.0)	13 (35.1)	28 (32.2)
2	9(18.0)	5(13.5)	14 (16.1)
3	0(0)	2(5.4)	2 (2.3)
4	0(0)	1(2.7)	1 (1.1)
Vómito			
0	26 (52.0)	17 (45.9)	43 (49.4)
1	17 (34.0)	17 (45.9)	34 (39.1)
2	7 (14.0)	2 (5.4)	9 (10.3)
3	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
4	0 (0.0)	0 (0)	1 (1.1)
Diarrea			
0	44 (88.0)	33 (89.2)	77 (88.5)
1	2 (4.0)	4 (10.8)	6 (6.9)
2	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.1)
3	2 (4.0)	0 (0)	2 (2.3)
4	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.1)
Astenia			
0	19 (38.0)	10 (27.0)	29 (33.3)
1	17 (34.0)	8 (21.6)	25 (28.7)
2	12 (24.0)	13 (35.2)	25 (28.7)
3	2 (4.0)	6 (16.2)	8 (9.2)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adinamia			
0	20 (40.0)	10 (27.0)	30 (34.5)
1	17 (34.0)	8 (21.6)	25 (28.7)
2	11 (22.0)	13 (35.1)	24 (27.6)
3	2 (4.0)	6 (16.2)	8 (9.2)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 5 . Principales toxicidades hematológicas y no hematológicas en pacientes tratados con Carboplatino y Gemcitabine más Carboplatino. Continuación...

Toxicidad renal			
0	49 (98.0)	34 (91.1)	83 (95.4)
1	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)
2	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.3)
3	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad hepática			
0	49 (98.0)	35 (94.6)	84 (96.6)
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	1 (2.0)	2 (5.4)	3 (3.4)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad Neurológica			
0	47 (94.0)	37 (100)	84 (96.6)
1	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.1)
2	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.1)
3	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.1)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otras Toxicidades			
0	48 (96.0)	36 (97.3)	84 (96.6)
1	2 (2.3)	0 (0)	2 (2.3)
2	0 (0)	1 (2.7)	1 (1.1)
3	0 (0)	0 (0)	0
4	0 (0)	0 (0)	0

Tabla 6: Analisis bivariado y su relación con el tiempo a la progresión en los 87 pacientes tratados con quimioterapia.

Variable	Tiempo a la progresión (meses)	p	IC 95 %
Sexo	Hombre	6.15	
	Mujer	6.49	
Edad	70-79	5.83	0.79
	Mayor 80	8.36	-2.8-2.2
Etapa clínica	IIIB	6.37	0.21
	IV	6.06	-6.70-1.63
Tabaquismo	Positivo	6.49	0.82
	Negativo	5.90	-2.47-3.10
Disnea	Positivo	8.59	0.63
	Negativo	5.27	-3.03-1.85
Pérdida de peso	Positivo	6.19	0.27
	Negativo	6.37	0.40-6.23
Hipertensión Arterial	Positivo	6.89	0.89
	Negativo	5.62	-2.66-2.31
Histología	Adenocarcinoma	6.10	0.31
	Epidermoide	7.99	-3.78-1.24
	Bronquioloalveolar	3.95	
	Células gigantes	10.0	
	Car. Poco diferenciado.	5.03	
ECOG	0	8.65	0.42
	1	8.35	5.00-7.52
	2	3.39	
	3	5.03	
DHL	190-340	7.90	0.002
	341-510	5.64	5-00-7.52
	mayor 511	4.91	
ciclos	menos de 3 ciclos	3.07	0.072
	mas de 4 ciclos.	10.38	0.0001
			5.00-7.52
			-9.53— -5.09

Tabla 7: Analisis bivariado y su relación con la sobrevida global en los 87 pacientes tratados con quimioterapia.

variable	Tiempo a la progresión (meses)	p	IC 95 %
Sexo			
Hombre	8.04		
Mujer	9.67	0.28	-4.65-1.40
Edad			
70-79	7.95		
Mayor 80	11.62	0.13	-8.56-1.21
Etapa clínica			
IIIB	9.22		
IV	7.37	0.23	-1.27-4.97
Tabaquismo			
Positivo	8.39	0.75	
Negativo	8.88		-2.59-3.57
Disnea			
Positivo	7.42		
Negativo	11.31	0.02	0.44-7.33
Pérdida de peso			
Positivo	8.16		
Negativo	8.87	0.64	-2.34-3.76
Hipertensión Arterial			
Positivo	7.79		
Negativo	9.35	0.30	-4.55-1.43
Histología			
Adenocarcinoma	9.15		
Epidermoide	10.09		
Bronquioloalveolar	3.98		
Células gigantes	11.4		
Car. Poco diferenciado.	6.29	0.15	7.08-10.08
ECOG			
0	8.65		
1	11.58		
2	4.90		
3	4.60	0.0001	7.08-10.08
DHL			
190-340	10.46		
341-510	7.89		
mayor 511	7.87	0.072	7.08-10.08
ciclos			
menos de 3 ciclos	4.72		
mas de 4 ciclos	13.56	0.0001	-9.53— -5.09

ANEXO 1

Sistema de clasificación de TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) sexta edición 2002. Chicago, Illinois.

Tumor primario

- Tis – carcinoma in situ
- TX – hallazgos citológicos malignos, no se observa lesión
- T1 – diámetro ≤ 3 cm y rodeado de pulmón o pleura visceral o tumor endobronquial distal al bronquio lobar
- T2 – diámetro mayor de 3 cm con extensión a la pleura visceral, atelectasia o neumopatía obstructiva que afecta a menos de un pulmón; tumor endobronquial lobar o tumor en un bronquio principal a más de 2 cm de la Carina
- T3 – tumor en el vértice, atelectasia total de un pulmón; tumor endobronquial del bronquio principal a menos de 2 cm de la carina sin invadirla o tumor de cualquier tamaño con extensión directa a estructuras adyacentes como pared torácica, pleura mediastínica, diafragma, pericardio parietal o grasa mediastínica del nervio frénico
- T4 - invasión de órganos mediastínicos como esófago, tráquea, carina, grandes vasos y/o corazón; obstrucción de la vena cava superior; afectación de un cuerpo vertebral; afectación del nervio recurrente; derrame pleural o pericárdico neoplásico o nódulos pulmonares satélites en el mismo lóbulo que el tumor primario

- Afectación ganglionar linfática regional
 - N0 – sin ganglios linfáticos afectados
 - N1 – invasión de ganglios linfáticos broncopulmonares o hiliares ipsolaterales
 - N2 – invasión de ganglios linfáticos mediastínicos o del ligamento mediastínico
 - Ganglios linfáticos paratraqueales superiores o inferiores
 - Ganglios linfáticos pretraqueales y retrotreaqueales
 - Ganglios linfáticos aórticos y de la ventana aórtica
 - Ganglios linfáticos paraórticos
 - Ganglios linfáticos paresofágicos
 - Ligamento pulmonar
 - Ganglios linfáticos subcarinales
 - N3 – invasión de ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos contralaterales o de cualquier ganglio escaleno o supraclavicular
- Metástasis
 - M0 – ausencia de metástasis
 - M1 – presencia de metástasis

Los estadios son:

- IA – T1N0M0
- IB - T2N0M0
- IIA – T1N1M0
- IIB – T2N1M0 o T3N0M0
- IIIA – T1-3N2M0 o T3N1M0
- IIIB – Cualquier T4 o cualquier N3M0
- IV – cualquier M1.

ANEXO 2

ECOG.

Grado	Estado de salud
0	Capaz de llevar a cabo su actividad normal sin restricciones
1	Restringido para las actividades físicas extenuantes, pero capaz de realizar trabajos ligeros
2	Capaz de llevar a cabo su autocuidado pero incapaz de realizar cualquier trabajo, se encuentra mas del 50 % fuera de cama
3	Capaz solamente limitado a su autocuidado confinado a la cama o silla mas del 50 % del tiempo.
4	Completamente incapacitado, no puede realizar las actividades de su autocuidado, totalmente confinado a la cama.

ANEXO 3

Evaluación de la respuesta por RECIST.

Respuesta	Cambios en el diámetro mayor
Completa	Ausencia de enfermedad confirmado a las 4 semanas
Parcial	Disminución del 30 % confirmado a las 4 semanas
Enfermedad estable	Entre la respuesta parcial y la progresión de la enfermedad
Progresión de la enfermedad	Aumento del 20% confirmado a las 4 semanas

ANEXO 4

Toxicidades relacionadas a quimioterapia según el NCI.

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematológica					
Neutrófilos (x1000/mm ³)	+ 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	- 0.5
Plaquetas (x1000/mm ³)	Valores normales de referencia	75-VNR	50-74.9	25-49.9	- 25
Leucocitos (x1000/mm ³)	+4	3- 3.9	2- 2.9	1-1.9	- 1
Hb (g/dl)	Valores normales de referencia	10- VNR	8-10	6.5- 7.9	- 6.5
Náusea	No	Capaz de comer	Come moderado	Incapaz de comer	ND
Diarrea	No	2-3 veces	4-6 veces	7-9 veces	+ 10 veces
Toxicidad hepática	no	> valor normal-2.5 veces por arriba de su valor normal	> 2.5-5 veces por arriba de su valor normal	>5-20 veces por arriba de su valor normal	> 20 veces por arriba de su valor normal

ANEXO 5

A. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Elaboración de protocolo	X	X	X			
Evaluación Comité de Investigación			X	X		
Recolección y análisis de muestras				X	X	
Elaboración de bases de datos				X	X	
Seminarios de investigación y avances del proyecto		X	X	X	X	X
Análisis de resultados				X	X	X
Escritura y Redacción de tesis				X	X	X

AGRADECIMIENTO.

Agradezco a Dios y a mis padres porque sin su valioso apoyo no hubiera logrado todas mis metas.

Agradezco a cada uno de mis maestros por sus valiosas enseñanzas que me encaminaron durante todos mis estudios.