



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO ABC

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

FRECUENCIA DE MUTACIONES EN PACIENTES CON CNCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS Y SU RELACION CON EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN UN HOSPITAL MEXICANO DE TERCER NIVEL

PRESENTA:
DR. GUILLERMO MARTOS RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRAN

FECHA DE PRESENTACIÓN: 11 DE NOVIEMBRE DEL 2016

LUGAR DE PRESENTACIÓN: CENTRO MÉDICO ABC, IAP.

CD.MX.



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.

FIRMAS

Alumno

Dr. Guillermo Martos Ramírez

Asesor de Tesis

Dr. Guillermo Alberto Olivares Beltrán
Médico Adscrito del Centro Oncológico Integral del Centro Médico ABC

Asesor de Tesis

Dr. Cesar Lara Torres
Médico Adscrito del Departamento de Patología/Biología Molecular del Centro
Médico ABC

Dra. Raquel Gerson Cwilich
Titular del curso de especialización de Oncología Médica del Centro Médico ABC

Dr. José Halabe Cherem
Dirección de Enseñanza del Centro Médico ABC

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Epidemiología.....	5
1.2. Factores de Riesgo.....	6
1.3. Definición y Clasificación.....	6
1.4. Subtipos Histológicos.....	7
1.4.1 Adenocarcinoma.....	8
1.4.2 Carcinoma Epidermoide.....	9
1.4.3 Carcinoma de Células Grandes.....	9
1.5. Presentación Clínica.....	10
1.5.1 Estadificación.....	11
2. MARCO REFERENCIAL.....	13
2.1. Mutaciones.....	13
2.1.1 Rearreglo EML4-ALK.....	14
2.1.2 Mutación de Kras.....	15
2.1.3 Mutación de EGFR.....	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
4. JUSTIFICACIÓN.....	22
5. OBJETIVO.....	22
6. HIPÓTESIS.....	23
6.1. Hipótesis Nula.....	23
7. DISEÑO DE ESTUDIO.....	23
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
8.1. Universo de Estudio.....	23
8.2. Tamaño de Muestra.....	24

8.3. Muestreo.....	24
8.4. Selección de pacientes.....	24
8.4.1 Criterios de Inclusión.....	24
8.4.2 Criterios de Exclusión.....	24
8.5. Definición de Variables.....	25
8.6. Descripción de Procedimientos.....	25
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
10. RESULTADOS.....	27
10.1. Características Generales.....	27
10.2. Mutaciones K-RAS, ALK, EGFR.....	30
10.3. Supervivencia global y características asociadas.....	33
11. DISCUSIÓN.....	37
12. CONCLUSIONES.....	43
13. BIBLIOGRAFÍA.....	45

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más prevalente en el mundo y la primera causa de muerte por cáncer (1). Se estima que anualmente se detectan 1.8 millones de casos nuevos, lo que representó en el 2012 el 12.9% de todas las neoplasias diagnosticadas y una mortalidad anual del 19.4% de todas las neoplasias, lo que se traduce en 1.59 millones defunciones de acuerdo a las estadísticas mundiales, siendo más frecuente (hasta un 58%) en regiones con menos desarrollo socio-económico, como Europa del este, Asia oriental y África subsahariana, probablemente asociado a las campañas mediáticas en regiones desarrolladas para la disminución del tabaquismo (1).

En los Estados Unidos de América, para tomar una región desarrollada como ejemplo, se calcula una incidencia de 57.3 casos por 100 000 habitantes lo que se traduce en 220 000 esperados para el año 2016 y una mortalidad de 46 por cada 100 000 habitantes, alrededor de 158 000 muertes solo en este año, lo que nos habla de la estrecha relación entre incidencia y mortalidad, puesto que, se calcula que solo el 17.7% de todos las neoplasias de pulmón permanecerán vivos a los 5 años de seguimiento, relacionándose principalmente con el estadio clínico al momento del diagnóstico (2).

En cuanto a nuestro país, a diferencia del resto de los países desarrollados, la muerte relacionada a neoplasias malignas no es la principal causa de muerte, pero ha se ha incrementado con respecto a los censos pasados, al situarse en tercer lugar con 94 000 defunciones solo superada por la enfermedades vascular y las complicaciones de Diabetes Mellitus tipo 2 (3); sin embargo respecto al cáncer de pulmón en específico, las estadísticas no distan mucho de representar el mismo patrón global con una incidencia que oscila entre 4.3-6.8 por cada 100 000 habitantes en el último reporte epidemiológico,

sin embargo, en este reporte en específico, se incluyeron tumores de tráquea y bronquios manteniéndose en los últimos años en 6.3 lo que representa el 11% de las defunciones específicas por cáncer, siendo más en los estados del norte del país y conservándose el predominio en el género masculino en una relación 2.1:1 respecto a las mujeres (4) lo que se ejemplifica la ser la segunda causa muerte específica por cáncer solo detrás de los tumores de próstata y en el sexo femenino no encontrarse dentro de las tres primeras (3).

1.2 Factores de Riesgo

Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón podemos dividirlos en tres grandes grupos (5):

- Enfermedad/Genéticos: Historia familiar de Cáncer de Pulmón, enfermedades crónicas (EPOC).
- Exposición Laboral: Industrias de producción de Aluminio, Sílice y Carbón entre otras, al igual que la industria minera (Radón) y petroquímica.
- Carcinógenos: Principalmente el tabaquismo, en especial la intensidad del mismo (índice tabáquico) puesto que se estima que está relacionado con 85% de los tumores en hombres y 47% en mujeres e incluso aumenta el riesgo en fumadores pasivo (RR oscila ente 1.03-1.24) y las sustancias agregadas en su producción (Benzapireno, Cloro-metil-eter, Nitrosaminas, etc.) (5)

1.3 Definición y Clasificación

El cáncer de pulmón se refiere y engloba a todas las neoplasias que se originan de los múltiples tejidos que comprometen el parénquima pulmonar, sin embargo, se dividen entre aquellas originadas por células neuroendocrinas o carcinoides y propias del epitelio bronquial siendo denominados de células pequeñas y no pequeñas respectivamente (5, 6, 7).

A su vez los tumores comprendidos dentro de la clasificación de Células No pequeñas pueden dividirse en tres grandes grupos (Fig. 1) basándose en su epitelio de origen y apariencia celular remanente, sin embargo, desde las últimas clasificaciones de IASLC/ATS/ERS desde el 2004 hasta la actual del 2015 ha agregado de manera progresiva más peso a la inmunohistoquímica (principalmente Citoqueratinas 7 y 20, TTF-1, Apoproteína A surfactante entre otros) con el fin de identificar los subgrupos de manera más específica puesto que pronóstico y comportamiento clínico varía entre ellos (7, 8).

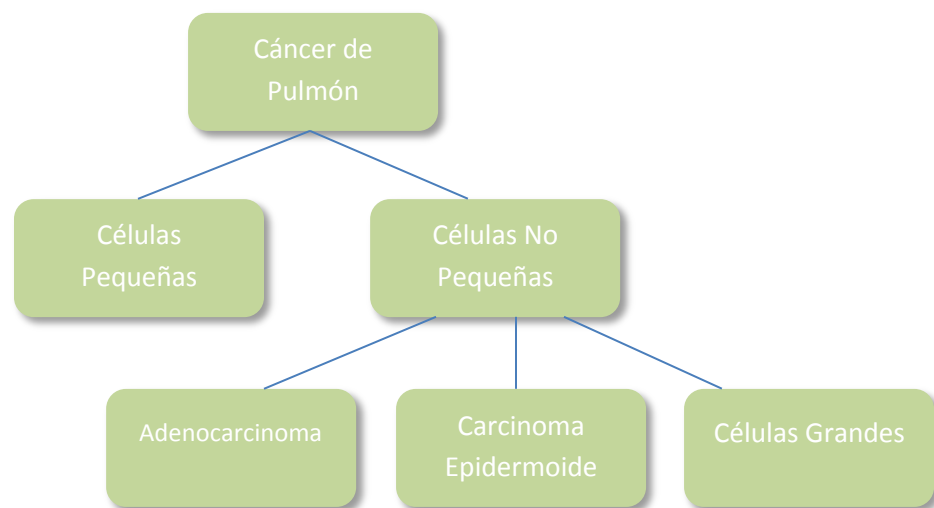


Figura 1. División del cáncer de pulmón por etiología

1.4 Subtipos Histológicos

Como se mencionó previamente los tres grandes grupos que se engloban en los tumores de pulmón de células no pequeñas difieren en forma y frecuencia de presentación, subtipos histológicos, clasificación por inmunohistoquímica, frecuencia de expresión de mutaciones específicas y rearrreglos, lo que se traduce en diferente respuesta a tratamientos y finalmente pronósticos distintos (5, 6, 7).

1.4.1 Adenocarcinoma

Es el subtipo histológico más común de todos, se le atribuye el 40% de los casos en hombre y hasta el 50% en mujeres (7), aunque, como todos se asocia al tabaquismo, es el subtipo más frecuente en personas no fumadoras y a su vez presenta subdivisiones dependiendo de la cantidad de mucina que produzca, presencia de estructuras papilares o glandulares que pueden reflejarse en estudios de imagen o tienen implicación en el pronóstico y recurrencia. Además de ser el más frecuente también cuenta con la característica de tener la mayor frecuencia de mutaciones en diversos genes, principalmente EGFR (que varía entre 10% en fumadores hasta 50% en no fumadores), Kras, ALK y ROS1 entre otras que varían entre los subtipos de adenocarcinoma y que además de ser pronosticas cuentan también con medicamentos específicos como dianas terapéuticas (5, 7).

Subtipo	Clasificación Molecular	Riesgo de recurrencia (RR)
<i>Lepídico</i>	TTF1: 100 %, EGFR (Amplificación 20-50% y Mutación 10-30%), Kras mutado (10%), Braf mutado (5%)	1.0
<i>Papilar</i>	TTF1: 90-100 %, EGFR (Amplificación 20-60% y Mutación 10-30%), Kras mutado (3%), Braf mutado (5%)	2.7
<i>Acinar</i>	TTF1: Negativo, EGFR (Amplificación 10% y Mutación <10%), Kras mutado (20%), Rearreglo ALK (5%)	2.3
<i>Micropapilar</i>	EGFR (Mutación 20%), Kras mutado (30%), Braf mutado (20%)	4.4
<i>Sólido</i>	TTF1: 70 %, EGFR (Amplificación 20-50% y Mutación 10-30%), Kras mutado (10-30%), Rearreglo ALK (>5%)	5.7
<i>Mucinoso</i>	TTF1: 0-30 %, MUC 2,5 y 6, EGFR (Amplificación y Mutación: Negativo), Kras mutado (80-100%)	Desconocido

Tabla 1. Clasificación histológica de los subtipos de Adenocarcinoma de pulmón

1.4.2 Carcinoma Epidermoide

El segundo tipo histológico más frecuente, lo que representa alrededor del 30% de todos los casos nuevos diagnosticado de cáncer de pulmón de células no pequeñas en hombres y hasta un 20% en mujeres, a diferencia del Adenocarcinoma, presenta una asociación mucho más directa al tabaquismo, presenta menos frecuencia de mutaciones asociadas y generalmente posee un comportamiento más agresivo (5, 7). Si bien se ven acompañados de mutaciones puntuales son mucho menos frecuentes que en adenocarcinoma y difieren de este último siendo mutaciones en SOX TP53 y la vía de PI3K/AKT/mTOR las principales y solo presentando mutaciones en EGFR entre el 1-3% (3-6% amplificaciones) y Kras entre 1-6% (7). Debido a esto la mayoría de estos pacientes poseen menos opciones de tratamiento dirigidos tanto por Inhibidores de Tirosin-cinasa o anticuerpo monoclonales, a pesar de recientes avances, especialmente estos últimos mostrando beneficio contra la quimioterapia citotóxica únicamente (11.5 vs 9.9 meses con Nectinumab en supervivencia global) (11).

1.4.3 Carcinoma de Células Grandes

El tercer subtipo que existe y representa el menos frecuente (entre un 8-15% de todos los tumores), cuenta con subtipos a su vez que poseen poca relevancia clínica, su frecuencia ha disminuido debido a la mejoría en los métodos diagnósticos tanto en inmunohistoquímica como en arreglos genéticos, sin embargo, aquellos que cuentan con este diagnóstico cuentan con pocas mutaciones diana y poseen una pobre respuesta a la quimioterapia lo que se traduce en una pobre respuesta clínica y un mal pronóstico. (5, 7).

1.5 Presentación Clínica

Habitualmente los tumores pequeños o en estadios clínicos tempranos pueden evolucionar de manera asintomática, hasta que el propio crecimiento tumoral o la diseminación, ya sea local o a distancia se presenta, por lo cual la mayoría de los diagnósticos tempranos se realizan por hallazgos accidentales en estudios de imagen de rutina o bien por seguimiento estricto de un nódulo pulmonar previamente identificado como sospechoso (contenido mixto no sólido, opacidades en vidrio despolido) puesto que la identificación y tratamiento temprano conllevan una supervivencia del 100% a 5 años (6). Debido al número de casos asociados al tabaquismo y a fuerte relación entre la intensidad del consumo y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón tanto de células pequeñas como no pequeñas (ya sea adenocarcinoma o epidermoide principalmente) existe una recomendación del beneficio de la Tomografía de Tórax de baja dosis como método de screening tanto en sensibilidad 93.8% como en especificidad 73.4% (comparativa con Radiografía Tórax 73.5% y 91.3% respectivamente) sin embargo con la indicación de realizarse únicamente a fumadores con alto índice tabáquico (9).

En cuanto al resto de los pacientes que debutan con enfermedades más avanzadas habitualmente se relacionan con el crecimiento de la masa tumoral incluyendo tos productiva o sea, hemoptisis, estridor, disnea progresiva, dolor pleural o torácico e incremento de infecciones (neumonía post-obstrucción), sin embargo, en múltiples ocasiones se pueden producir síntomas relacionados a la compresión extrínseca de otras estructuras como los plexos nervios cervicales, torácicos superiores o nervios para vertebrales (Síndrome de Pancoast o Horner) o afección de nervios u otras estructuras específicas (nervios frénico, diafragma o vena cava superior) (5, 7).

En ciertos pacientes con un estadio avanzado las manifestaciones clínicas no siempre son evidentes y en ciertos individuos pueden presentarse de manera diferente a la afección por contigüidad de la neoplasia, es decir, son originados por la producción extrínseca de hormonas o complejos peptídicos similares a estas. Estos llamados síndromes para-neoplásicos pueden afectar múltiples sistemas (endocrinológico, hematológico, neurológico, entre otros), retrasar el diagnóstico e incluso provocar la muerte de no ser atendidos de manera adecuada junto con el tratamiento para la etiológica basal (7).

Sistema	Afección	Manifestación
Endocrino	Alteración de ACTH, PTH, GH, LH/FSH	Síndrome de Cushing, SIADH, ginecomastia, síndrome Carcinoide
Neurológico	SNC, nervios craneales y placa neuromuscular	Degeneración Cerebelar, síndrome de Eaton-Lambert, polimiositis, neuropatía periférica
Esquelético	Esqueleto y articulaciones	Osteoartropatía, acropaquia
Hematológico	Todas las líneas celulares	Anemia, linfopenia, trombocitopenia
Cutáneo	Piel, folículo y mucosas	Hiperpigmentación, hipertrichosis, acantosis
Otros	Gastrointestinal, Nefrológico	Síndrome nefrótico, hipersecreción de VIP, hiperuricemia

Tabla 2. Principales síndromes para-neoplásicos

1.5.1 Estadificación

Parte fundamental para iniciar el tratamiento es la adecuada clasificación de la enfermedad por medio de un conjunto de estudios de extensión tanto de laboratorio como de gabinete y que aunado al resultado histopatológico dirigirá la forma y extensión del tratamiento dependiendo del estadio clínico final (enfermedad temprana, localmente avanzada o metastásica). Principalmente y dependiendo de la disponibilidad los estudios y herramientas utilizadas son (6):

- Historia Clínica + Exploración Física completa
- Laboratorios Generales Completos (incluyendo marcadores tumorales)
- TAC de Tórax y Abdomen que incluya las suprarrenales
- Ultrasonido Endoscópico y Mediastinoscopía: principalmente como auxiliares en guiar la toma de biopsia y en estadificación de ganglios linfáticos)
- PET-CT: en especial en enfermedad metastásica; en estadificación logró una reducción en el número de toracotomías diagnósticas en comparación con la estadificación tradicional 52% vs 35% pero sin impacto en la supervivencia (10).

Estadio Clínico		T (Tamaño tumoral)	N (Afección ganglionar)	M (Enfermedad a distancia)
I	A	T1a/T1b	N0	M0
	B	T2a	N0	M0
II	A	T1a/T1b/T2a – T2b	N1 – N0	M0
	B	T2b – T3	N1 – N0	M0
III	A	T1a/T1b/T2a/T2b/T3 – T3/T4 – T4	N2 – N1 – N0	M0
	B	T1a/T1b/T2a/T2b/T3 – T4	N2 – N3	M0
IV		Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 3. Clasificación de Estadio Clínico por sistema T/N/M (12).

2. MARCO REFERENCIAL

2.1 Mutaciones

El pronóstico de los pacientes varía dependiendo de la ya mencionada histología y la presentación clínica, sin embargo, debido a las nuevas técnicas moleculares de diagnóstico y al entendimiento de los mecanismos de activación de vías intracelulares, la mutaciones puntuales de receptores o segundos mensajeros intracelulares han cobrado vital importancia en el pronóstico, debido a que hasta un 64% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas presentarán alguna, lo que incrementa la posibilidad de algunas de ellas poseer una diana terapéutica, cambiando también el manejo de estos pacientes, siendo cada vez más estudiadas y sumándose más vías de señalización y tratamientos específicos, para dichas alteraciones, en años recientes (5, 6, 7). Debido a que el número de mutaciones se incrementa cada año en especial para los tumores de células no pequeñas de pulmón, se centra la atención en las primeras descubiertas, con más investigación, líneas de tratamiento y que además de ser las más frecuentes, confieren un cambio en el pronóstico y manejo de cada paciente.

Gen	Mutación	Vía afectada	Frecuencia	Terapéutica
<i>EGFR</i>	Exon 19 y 21 (85-90%)	Vía de RAS y PI3K/AKT/mTOR	10-15% (fumadores) 40-45% (no fumadores)	Erlotinib, Gefitinib
<i>KRAS</i>	Codones 12 y 13	RAS/RAF/MEK- MAPK/ERK	30% (fumadores) 15% (no fumadores)	Ninguna
<i>EML4/ALK</i>	Inversión cromosoma 2p	Activación de vía de Ras y PI3K	4-7%	Crizotinib, Alectinib
<i>PI3K</i>	Múltiples	PI3K/AKT/mTOR	7%	Ninguna
<i>c-MET</i>	Exon 14	Activación de MET	7%	Crizotinib, Cabozantinib
<i>ROS1</i>	Múltiples rearrreglos	Activación de vía de Ras y PI3K	1%	Cabozantinib, Lorlatinib

Tabla 4. Frecuencia de principales mutaciones en CPCNP (6, 7, 22)

2.1.1 Rearreglo EML4-ALK

Es un oncogén creado a través de la fusión de ALK con algún otro gen, generalmente EML-4, su estándar de detección es por medio de hibridación fluorescente in situ (FISH) de tejido obtenido por biopsia (6) y es tanto un marcador predictivo, como una diana terapéutica en un selecto grupo de pacientes, puesto que su frecuencia de presentación es baja (entre 2-7% de todos los casos) y se encuentra mayormente asociado a pacientes jóvenes, no fumadores con etiología de Adenocarcinoma, con la diferencia de que no responden en inhibidores de Tirosin-cinasa (6). En la cohorte más larga de pacientes reclutados se comprobaron dichas características encontrando una incidencia similar (6.7%), pacientes más jóvenes y sin historia de tabaquismo que aquellos Wild-type (WT) o con mutaciones EGFR, además de presentar tumores sólidos y generalmente ser mutuamente excluyentes con mutaciones de EGFR y Kras (13). Posteriormente y hasta el advenimiento de la terapia dirigida, se demostró que cuentan con un peor pronóstico y cursan con un desenlace clínico desfavorable similar a los paciente WT pero con la diferencia de que se ha demostrado su respuesta inferior a una primera línea basada en platinos comparado con aquellos pacientes que presentan mutación de EGFR (13, 14). Sin embargo, al utilizar una terapia dirigida como el Crizotinib, un inhibidor múltiple de Tirosin-cinasa dirigido a ALK, MET y ROS1, demostró reducción tumoral y respuesta objetiva en sus estudios iniciales Fase I/II (15) lo que posteriormente llevo a su aprobación como el estándar de segunda línea posterior a una línea de quimioterapia basada en platinos dos años después (16, 17). Finalmente en el estudio PROFILE 1014 se comparó contra el estándar de tratamiento citotóxico en primera línea (Platino + Pemetrexed) logrando demostrar su beneficio tanto en supervivencia libre de progresión (10.9 vs 7 meses) y tasa de respuesta (74% vs 45%) y una supervivencia global a 1 año de 84% vs 79% llevándolo a su aprobación como primera línea de tratamiento en estos pacientes desde el 2014 (18). Actualmente se han aprobado nuevos inhibidores dirigidos como el

Cabozantinib, indicado para mutación de RET pero también en la resistencia desarrollada asociada a ROS 1 (19) o como segundas líneas de nueva generación para aquellos pacientes que ha progresado, han desarrollado resistencia o intolerancia al tratamiento con Crizotinib como Cetirininib (20) o Alectinib (21) y actualmente se encuentran comparando para averiguar su papel como nuevo estándar de primera línea.

2.1.2 Mutación de Kras

El v-Ki-Ras o Kirsten rat sarcoma viral oncogene (Kras), es la mutación más frecuente de la vía Ras (90%), provocando alteración intrínseca de la actividad GTPasa, evitando la hidrólisis posterior a la señalización y permitiendo la activación continua de la vía hasta en un 97% debiéndose a las alteraciones en los exones 2 o 3. Esta vía se presenta alterada en alrededor de un 15-25% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas de etiología Adenocarcinoma (6) en Epidermoide se encuentran presentes en <5% (22). A diferencia del rearrreglo ALK, expuesto previamente, se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con antecedente de tabaquismo, aunque hasta 15% sin este antecedente pueden presentarlo (23), es mutuamente excluyente con las mutaciones de EGFR, presentándose extremadamente rara en <1% (24) y por lo tanto presenta menor beneficio de las terapias blanco dirigidas (25), lo que le confiere un peor pronóstico (siendo más evidente en estadios avanzados o metastásicos), evidencia contradictorias en cuanto a la velocidad de metástasis, mayor riesgo de desarrollo de afección al SNC (26) y generalmente pobre respuesta al tratamiento citotóxico (5, 6). Parte de estas alteraciones se deben a la complejidad de la vía Ras y la activación cascada abajo que conlleva la mutación de esta entre las que se encuentran las vías de PI3K-mTOR y BRAF-MEK1/MEK2-MAPK, TBK1-NF-KB entre otras, lo que está dirigiendo la investigación actual a bloqueo de objetivos terapéuticos previamente activados por la mutación de la vía Ras como la producción de citosinas (inhibidor de NF-

KB), estrese proteotóxico (inhibidor de HSP-90), inhibir la supervivencia celular (alteración de la vía PI3K) y finalmente disminución de la proliferación celular (vías de MEK-MAPK) (27). Siendo la vía de MAPK la más explorada actualmente y con avances satisfactorio en inhibidores selectivos en ensayos clínicos Fase II en conjunto con otra terapia citotóxica como Selumetinib, un inhibidor de MEK1/2 + Docetaxel (SG: 9.4 vs 5.2 meses) (28) que garantizó un nuevo Fase III y otras moléculas nuevas en monodroga que se encuentran pruebas iniciales como el Dacomitinib (29).

2.1.3 Mutación de EGFR

Las mutaciones en el receptor de factor de crecimiento endotelial o EGFR son las más comunes en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, seguido por Kras (el primer mensajero intracelular cascada abajo, activado por este receptor), ALK y otras más, como expuesto previamente (6). A su vez las mutaciones en EGFR son múltiples y algunas de ellas poseen relevancia clínica puesto que presentar mejor respuesta a terapias blanco o la resistencia intrínseca a las mismas (7).

Mutación	Frecuencia	Repercusión Clínica (TKI)
<i>Delección Exon 19</i>	45-50%	Sensible a TKI
<i>Sustitución Exon 21 (L858R)</i>	40-45%	Sensible a TKI
<i>Inserción Exon 20</i>	5%	Resistencia a TKI
<i>Inserción Exon 12 y 18</i>	2-3%	Respuesta incierta a TKI
<i>Sustitución Exon 20 (T790M)</i>	1-5%	Resistencia a TKI

Tabla 5. Frecuencia de mutaciones de EGFR y relevancia clínica

La delección del exón 19 y la sustitución del exón 21 componen casi el 90-95% de los casos, siendo la frecuencia variable dependiendo del tabaquismo (desde un 10 hasta 45%

de expresión en no fumadores), existe una ligera tendencia a mejores resultados terapéuticos en mujeres con las mutaciones sensible, la histología del tumor (mucho más frecuente en adenocarcinomas) y la raza del paciente, en caucásicos presentándose alrededor del 10-15% mientras que en asiáticos hasta en un 50% (6). Debido a la frecuencia de presentación y a la afección de un receptor con dominio tanto intra como extracelular, la terapéutica dirigida a este receptor fue de las primeras en aparecer y sentó las bases para la futura medicina personalizada y primero éxitos con terapias blanco en este tipo de tumor cuando la quimioterapia se había mostrado insuficiente para prologar la supervivencia (5, 6, 7).

Los primeros agentes en aparecer fueron los inhibidores de Tirocin-cinasa, llamados de primera generación para pacientes con delección del exón 19 o sustitución L858R (exón 21), iniciando con Gefitinib comparado contra quimioterapia estándar basada en platinos (Carboplatino + Paclitaxel) en estudio IPASS, demostró beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) a 1 año (24.9% vs 6.7%) y mejoría en supervivencia global (18.6 vs 17.3 meses) (30), lo cual fue corroborado contra el mismo esquema de quimioterapia por el North-East Japan Study Group, encontrando una SLP de 10.5 vs 5.5 meses (31) y posteriormente se encontraron los mismos hallazgos aun con otros esquemas de quimioterapia como el japonés WJTOG3405 con Cisplatino + Docetaxel manteniendo el beneficio en SLP de 9.2 vs 6.3 meses (32), de esta forma se dio la aprobación como esquema de primera línea para enfermedad metastásica con las mutaciones ya mencionadas en EGFR al igual que Erlotinib que comprobó su eficacia por medio de los estudios OPTIMAL comparando Erlotinib vs Carboplatino + Gemcitabina con una SLP de 13.1 vs 4.6 meses (33) y el estudio EURTAC que tuvo la particularidad de no realizarse en población asiática como la mayoría de los estudio de los TKI de primera generación que reportó un beneficio en SLP de Erlotinib vs múltiples esquemas de quimioterapia basados

en platinos (Cisplatino/Carboplatino + Docetaxel/Gemcitabina) conservó el beneficio demostrando con Erlotinib en SLP 9.7 vs 5.2 meses (34), a la par de estos resultados el estudio TORCH que reclutó pacientes a recibir quimioterapia o Erlotinib sin conocer el estado de EGFR demostró que el beneficio en SLP, que no se traduce en supervivencia global, solo se presenta cuando esta la mutación sensibilizante de EGFR presente (35). Debido a los beneficios obtenidos se llevó a utilizar como una estrategia aceptable como tercera línea de tratamiento, incluso en aquellos pacientes sin mutación de EGFR (36) hasta que recientes publicaciones han terminado contraindicado el uso de esta estrategia con al advenimiento de nuevos tratamiento tanto en segunda como en tercera línea y no mostrar un claro beneficio contra otras drogas citotóxicas, como en este caso Erlotinib vs Docetaxel (SLP 1.3 vs 2.9 y SG 9.0 vs 10.1) (37).

Posterior a la aprobación de estos agentes de inhibición reversible de EGFR, se dio inicio a la búsqueda de mejores formas de inhibición irreversible con la introducción de enlaces covalentes en nuevas moléculas, los llamados, inhibidores de segunda generación, siendo su representante más conocido el Afatinib, con el fin de mejorar el perfil de toxicidad y obtener una nueva línea de tratamiento en aquellos pacientes con resistencia a inhibidores de primera generación tanto por mutaciones somáticas o por el desarrollo específico de la sustitución T790M (exón 20) que confiere una resistencia obtenida a este tipo de agentes o secundaria (38).

Afatinib demostró su eficacia en dos ensayos clínicos Fase II, de manera inicial en el estudio LUX-Lung 1 (Fase IIb/III) contra placebo en aquellos pacientes con falla aun TKI previo, quimioterapia citotóxica o ambos, demostrando beneficio en SLP (3.3 vs 1.1 meses) sin impacto en SG pero mostrando efectividad como tercera línea (39) y de nuevo como segunda línea en aquellos que progresaron a quimioterapia citotóxica en LUX-Lung

2, alcanzando beneficio en respuestas completas (2 vs 0%) y en SLP (10. Vs 3.1 meses hasta 13.7 don del exón 19/L858R) y una tendencia de beneficio en SG hasta el reporte realizado mostrándolo como una opción aceptable en segunda línea en aquellos con mutación y quimioterapia citotóxica previa (40), siendo el último estudio en corroborarlo el Lux-Lung 8 donde se valoró el mejor inhibidor de Tirocin-cinasa como segunda línea frente a la progresión a quimioterapia basada en platinos, por lo que recibieron Erlotinib o Afatinib mostrando el beneficio de este último en SLP (2.6 vs 1.9 meses) y SG (7.9 vs 6.8 meses) sin diferencia en tasa de respuesta pero mayor presencia de Diarrea asociada a tratamiento, sin embargo menor incidencia de reacciones adversas graves (Grado $\frac{3}{4}$) (41).

Debido a estos resultados, se decidió valorar la utilidad de Afatinib en pacientes sin tratamiento previo con mutación de EGFR en el estudio LUX-Lung 3 contra un brazo de quimioterapia basado en platinos (Cisplatino + Pemetrexed) donde obtuvo beneficio tanto en SLP (11 vs 6.9 meses, hasta 13.6 meses en Del exón 19 y sustitución L858R exón 21) y duración de respuesta (11.1 vs 5.5 meses), sin beneficio estadístico en SG (16.6 vs 14.8 meses) (42), estos hallazgos se corroboraron en un ensayo similar contra un esquema de quimioterapia distinto (Cisplatino + Gemcitabina) en el LUX-Lung 6 con un beneficio en SLP (11 vs 5.6 meses) y duración de respuesta (9.7 vs 4.3 meses) a favor del inhibidor, de la misma forma sin impacto en la SG (43), pero mostrando ser una mejor opción respecto a quimioterapia citotóxica por la SLP y el perfil de toxicidad, sin embargo, en el análisis conjunto de ambos estudios se encontró beneficio significativo en SG en aquellos pacientes con delección del exón 19 (33.3 - 31.4 vs 21.1 - 18.4 meses) mientras que no se encontró beneficio en los que presentaron sustitución L858R del exón 21 (27.6 - 19.6 vs 40.3 - 24.3 meses) (44).

Al corroborar la superioridad de Afatinib tanto en primera línea como en segunda línea respecto a la quimioterapia en los pacientes con mutaciones sensibilizantes, se prosiguió a valorar su eficacia posterior en el ensayo LUX-Lung 4 que reclutó pacientes con progresión después de 12 semanas de haber recibido Gefitinib, Erlotinib o ambos, a los cuales se les inicio Afatinib demostrando beneficio en tasa de respuesta en delección exón 19 (4.8%) y L858R en exón 21 (6.7%), una SLP de 4.4 meses (hasta 4.7 con delección del exón 19), mostrándolo como una estrategia aceptable en aquellos pacientes que progresan a un TKI pero no han desarrollado la sustitución T790M (alrededor del 50%) (45), de manera similar en el ensayo LUX-Lung 5 se valoró una población similar que había recibido quimioterapia basada en platino, posteriormente Erlotinib o Gefitinib y haber progresado con Afatinib después de un mínimo de 12 semanas de tratamiento, se aleatorizaron a continuar recibiendo Afatinib + Docetaxel o quimioterapia citotóxica que eligiera el centro participante, concluyendo que el continuar Afatinib y agregar un citotóxico pesar de previa progresión comparado con iniciar quimioterapia únicamente se traduce en beneficio en SLP (5.6 vs 2.8 meses) y tasa de respuestas (32.1 %vs 13.2%), sin embargo, de manera similar a los estudios previos no tuvo impacto en SG (46).

Recientemente el ensayo clínico LUX-Lung 7 valoró por medio de un estudio aleatorizado el uso de Afatinib en la primera línea de tratamiento contra Gefitinib en pacientes con mutaciones de EGFR sensibles para inhibidores de Tirosin-cinasa (delección exón 19, sustitución L858R exón 21) que mostró beneficio en tiempo a falla de tratamiento (13.7 vs 11.5 meses), tasa de respuesta (70 % vs 56%) y tendencia en SG (27.9 vs 25 meses), sin alcanzar beneficio en SLP (11 vs 10.9 meses) (47), además de este estudio, actualmente se encuentra valorando otro inhibidor irreversible de segunda generación llamado Dacomitinib que mostro actividad en dos ensayos Fase II en pacientes con falla a quimioterapia previa comparado contra Erlotinib (48) y en aquellos con progresión a

quimioterapia y Erlotinib (49), contra Gefitinib como primera línea, de manera similar al LUX-Lung 7, hasta ahora el análisis preliminar muestra ventaja sobre el nuevo TKI (50).

Debido a la persistencia de la progresión a los TKI disponibles, por la resistencia innata o adquirida por sustitución del exón 20 T790M y en menor medida la resistencia primaria, se ha continuado el desarrollo de nuevos agentes de tercera generación en los últimos años, dos nuevos inhibidores irreversibles de las mutaciones sensibles de EGFR y la sustitución de resistencia T790M del exón 20 se encuentran actualmente desarrollados. El primero de estos AZD9291 o Osimertinib demostró actividad en el ensayo clínico AURA1 Fase I en pacientes con progresión TKI previos (51) por lo que actualmente se encuentran en desarrollo tanto un Fase II como un Fase III (FLAURA) para comparar su beneficio en pacientes con presencia de esta mutaciones como terapia de segunda línea (posterior a Erlotinib/Gefitinib) y como primera línea comparado contra Gefitinib (52), con resultados preliminares satisfactorios hasta el momento (53). De la misma manera la molécula CO-1686 o Rociletinib demostró actividad en pacientes con sustitución T790M en un ensayo clínico Fase I/II (54), por lo que actualmente se encuentran en desarrollo estudios Fase II/III comparando su uso en pacientes con falla a tratamiento citotóxico y anti-EGFR previo (55) o en primera línea contra Erlotinib (56) que la igual que la molécula previa muestran resultados promisorios.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón de células no pequeñas es la primera causa de muerte por cáncer, a pesar de los avances en tratamiento quirúrgico, equipos de radioterapia y nuevos esquemas de quimioterapia citotóxica, el diagnóstico suele ser tardío y el pronóstico desconcertante, por lo que resulta fundamental identificar a aquellos que presentan mutaciones guía para el tratamiento dirigido e incrementar la supervivencia con el advenimiento de nuevas moléculas como parte del inicio de la medicina personalizada.

4. JUSTIFICACIÓN

En México existen limitados reportes de frecuencia de las mutaciones EGFR, ALK y Kras en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y la relación directa con su terapéutica inicial, algo fundamental en describir puesto que se ha vuelto clave para el inicio de una terapéutica específica, ya que, dependiendo de las alteraciones existe la opción de no solamente utilizar cirugía, radioterapia o tratamiento citotóxico, sino, poder realizar un tratamiento molecular individualizado y dirigido sustentado por múltiples ensayos clínicos y actualmente aprobado en varias guías de práctica clínica.

5. OBJETIVO

Determinar la frecuencia de expresión de las mutaciones EGFR, ALK y Kras en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, las características de su presentación y su implicación en la decisión terapéutica inicial.

6. HIPÓTESIS

Existe una frecuencia de expresión de mutaciones (EGFR ALK y Kras) en cáncer de pulmón de células no pequeñas similar al resto de lo reportado por instituciones de tercer nivel y una adecuada correlación entre este perfil y la terapéutica inicial

6.1 HIPÓTESIS NULA

No existirá una frecuencia de expresión de mutaciones (EGFR ALK y Kras) en cáncer de pulmón de células no pequeñas similar al resto de lo reportado por instituciones de tercer nivel y no se presentará una adecuada correlación entre este perfil y la terapéutica inicial.

7. DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico de tipo observacional tomando una muestra o Cohorte transversal retrospectiva, se clasifica como retrolectivo por la obtención de la información basándonos en reporte de patología para la histología y perfil mutacional además del expediente clínico electrónico para la obtención de datos epidemiológicos y esquemas de tratamiento de la población diagnosticada dentro del Centro Médico ABC.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Universo de Estudio

Población de estudio: Todos los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas (con cualquiera de las histologías) del Centro Médico ABC

8.2 Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (con cualquiera de las histologías) del Centro Médico ABC cuyo diagnóstico se realizó entre mayo del 2012 y Marzo del 2015

8.3 Muestreo

No se realiza por la metodología observacional del estudio

8.4 Selección de Pacientes

8.4.1 Criterios de Inclusión

Mayores de 18 años

Diagnóstico de Cáncer de pulmón de células no pequeñas de cualquier histología (Adenocarcinoma, Epidermoide o Células Grandes)

Contar con solicitud y resultado de perfil mutacional que incluya EGFR, ALK y Kras

8.4.2 Criterios de Exclusión

Diagnóstico de cualquier otra neoplasia diferente a la indicada para estudio

Perfil mutacional ausente o no solicitado en su totalidad

Expediente clínico incompleto

8.5 Definición de Variables

Variable Independiente (Causa)		Variable Dependiente (Efecto)	
Variable	Escala	Variable	Escala
Nombre	Nominal		
Fecha de Diagnostico	Intervalo		
Diagnostico	Nominal		
Edad	Intervalo		
Genero	Nominal		
TNM	Ordinal		
Estadio Clínico	Ordinal		
EGFR	Nominal		
Kras	Nominal		
ALK	Nominal		
Tratamiento Quirúrgico	Nominal		
Tratamiento Radioterapia	Nominal		
Tratamiento Quimioterapia	Nominal		
Tratamiento Concordante	Nominal		
Supervivencia	Nominal		

Tabla 6. Definición de variables.

8.6 Descripción de Procedimientos

Se identificaron de manera retrospectiva a través de los registros del departamento de anatomía patológica pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas sin importar la histología, solicitud de EGFR, ALK y Kras desde mayo del 2012 hasta marzo del 2015, posteriormente con el nombre y datos de identificación se obtendrá el expediente clínico electrónico para la obtención de datos epidemiológicos información clínica y terapéutica utilizada.

Variable	Definición Operacional
Nombre	Calificativo específico y personal de distinción para cada paciente
Fecha de Diagnóstico	Indicación de tiempo orientada a definir un evento en específico, expresada tanto en valor nominal como numérico
Diagnóstico	Determinación y análisis de múltiples variables para la expresión de una entidad nosológica responsable de la afección
Edad	Rango de biológico de acumulación de años expresado en valor numérico
Género	Conjunto de características genéticas, biológicas y sociales que determinan si se trata de una mujer u hombre
TNM	Conjunto de clasificaciones previamente definidas que incluye tamaño tumoral, afección ganglionar y presencia de enfermedad metastásica
Estadio Clínico	Expresión del conjunto de clasificaciones agrupadas en TNM que confieren un grado de avance de la enfermedad y una implicación pronóstica y de selección de terapéutica
EGFR	Presencia de alguna de las múltiples mutaciones en el Receptor de factor de crecimiento endotelial
Kras	Presencia de mutación en Tirocin-cinasa Kras dentro de la vía EGFR-Ras-MAPK
ALK	Presencia de rearreglo con otro gen expresado de forma cuantitativo en porcentaje (>10%)
Tratamiento Quirúrgico	Uso de cualquier intervención quirúrgica con intento curativo o paliativo durante el curso de la enfermedad
Tratamiento Radioterapia	Uso de radiación artificial específica utilizada con intento curativo o paliativo durante el curso de la enfermedad
Tratamiento Quimioterapia	Uso de drogas citotóxicas o terapias biológicas con intento curativo o paliativo durante el curso de la enfermedad
Tratamiento Concordante	Conjunto de acciones terapéuticas indicadas a un paciente que se encuentren respaldadas en guías de tratamiento internacionales (NCCN, ESMO)
Supervivencia	Constancia de paciente vivo corroborado hasta una fecha específica de corte analítico

Tabla 7. Definición operacional de variables utilizadas.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas serán expresadas con medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como promedio y desviación estándar o mediana y rangos intercuantiles según corresponda al comportamiento de la distribución de frecuencias. Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales serán la prueba de t de Student o prueba de U de Mann Whitney Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se realizarán análisis de sobrevida con modelos de regresión de Cox y se representarán de forma gráfica con curvas de Kaplan – Meier para mortalidad, las medidas de fuerza de asociación se expresarán como razones de momios e IC95%. Se considerará significancia estadística a un error alfa ajustado menor de 5% a dos colas. La paquetería estadística utilizada será STATA special edition V 11.1.

10. RESULTADOS

10.1 Características Generales

De la búsqueda inicial realizada entre mayo del 2012 y marzo del 2015 se obtuvieron de manera inicial 90 pacientes para la base de datos a corroborar con el expediente clínico. Posterior a una revisión tanto del perfil mutacional de patología como de las características epidemiológicas se eliminaron 26 pacientes (18 pacientes con expediente incompleto, 3 pacientes repetidos y 5 pacientes con diagnóstico erróneo) quedando únicamente 64 paciente con expediente completo y adecuada selección para el análisis final.

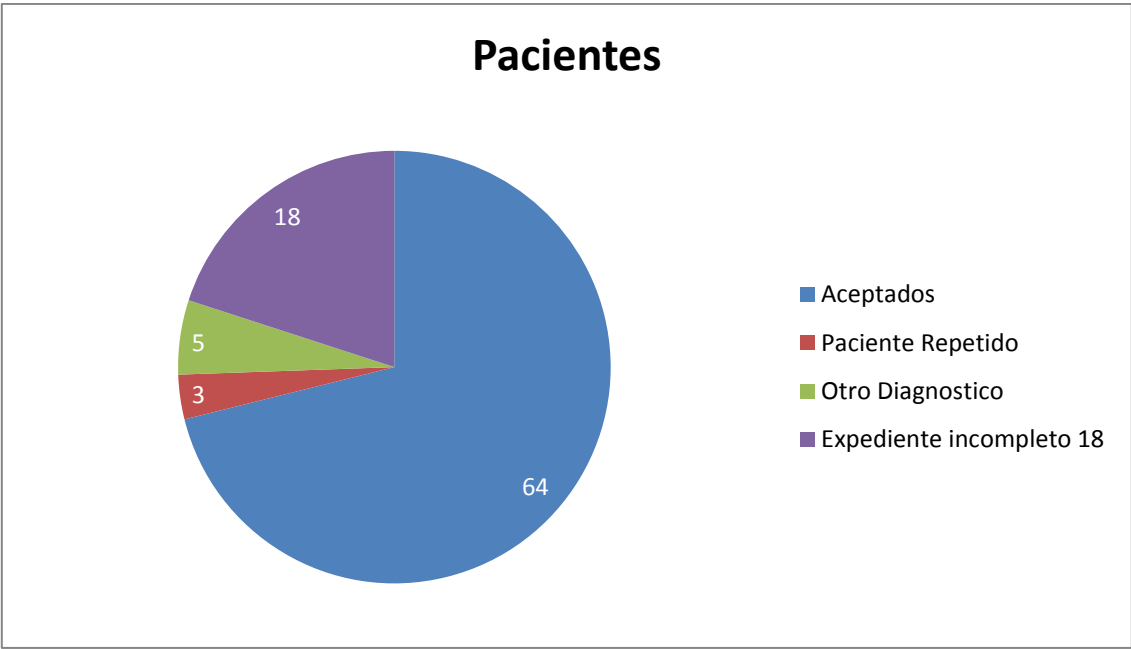


Figura 2. Población excluida del estudio.

En total incluimos 64 pacientes con edad promedio de 68 años \pm 12.9 años, de estos 56% mujeres y 43.8% varones.

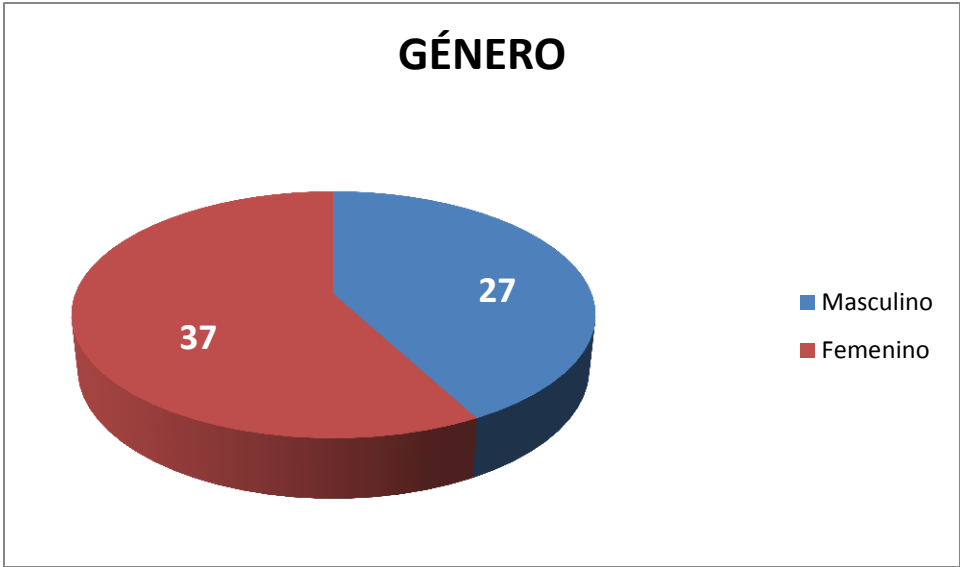


Figura 3. Población dividida por género.

El tiempo total de seguimiento con mediana de 23.5 meses, durante este periodo se identificaron los principales tipos histológicos como: adenocarcinoma, epidermoide y mixto en el 89.1, 4.7 y 6.3%, respectivamente.

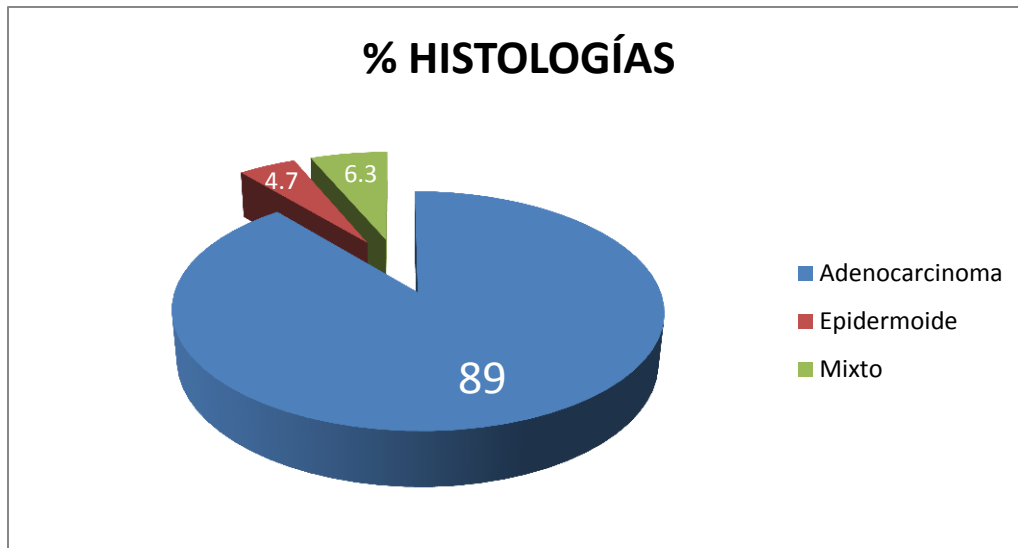


Figura 4. Población dividida por histologías.

En cuanto a la etapa diagnóstica, el estadio clínico más frecuente fue IV en el 53% de los casos, seguidos de EC I, EC II y III con 18.8, 14.1 y 14.1, respectivamente.

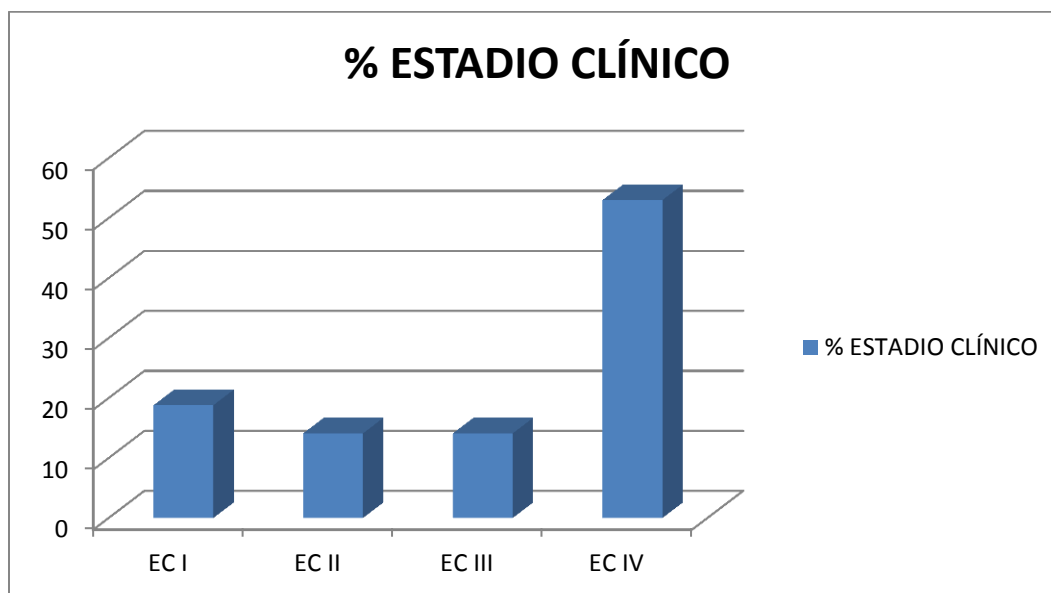


Figura 5. Población dividida por Estadio Clínico.

Dentro de estos diferentes estadios el tratamiento inicial incluyó cirugía, radioterapia y quimioterapia en el 43.8, 15.6 y 67%, respectivamente, siendo en el grupo de quimioterapia, el esquema basado en platino el más utilizado en el 81% (31/43). El 34.4% fue sometido a tratamientos de segunda línea con múltiples esquemas y la mayoría de ellos después de progresión a una línea con dos fármacos al menos alguno de ellos platino.

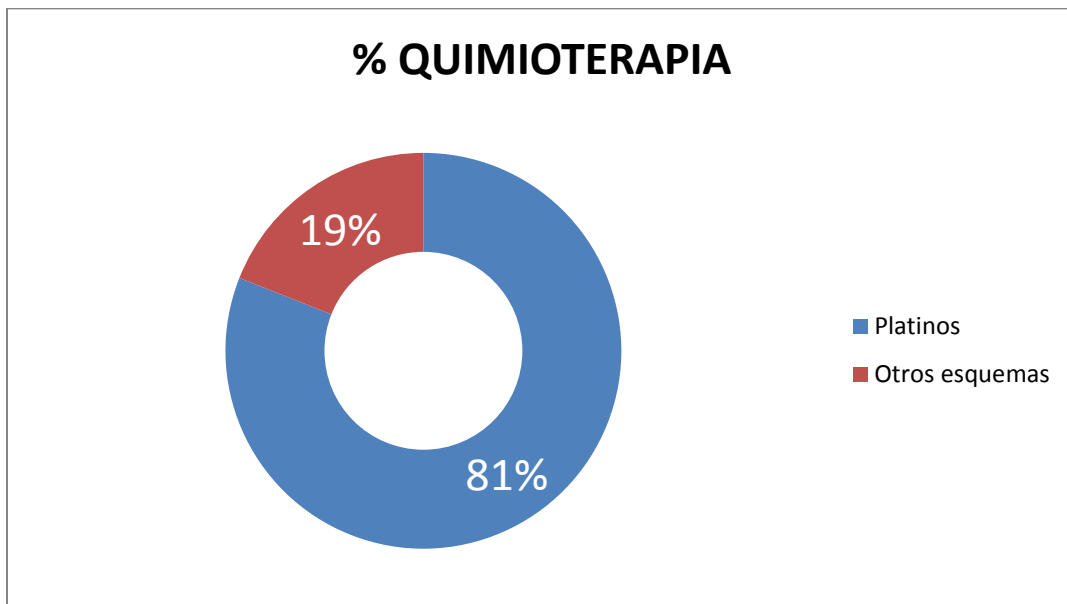


Figura 6. División de esquemas de quimioterapia utilizados.

10. 2 Mutaciones K-RAS, ALK, EGFR

El porcentaje de las mutaciones identificadas fueron KRAS en el 28%, rearreglo ALK en el 3.1% y EGFR en el 14.8%. El 100% de mutaciones se concentró en los adenocarcinomas, para KRAS (14/44), ALK (2/49), EGFR (9/49).

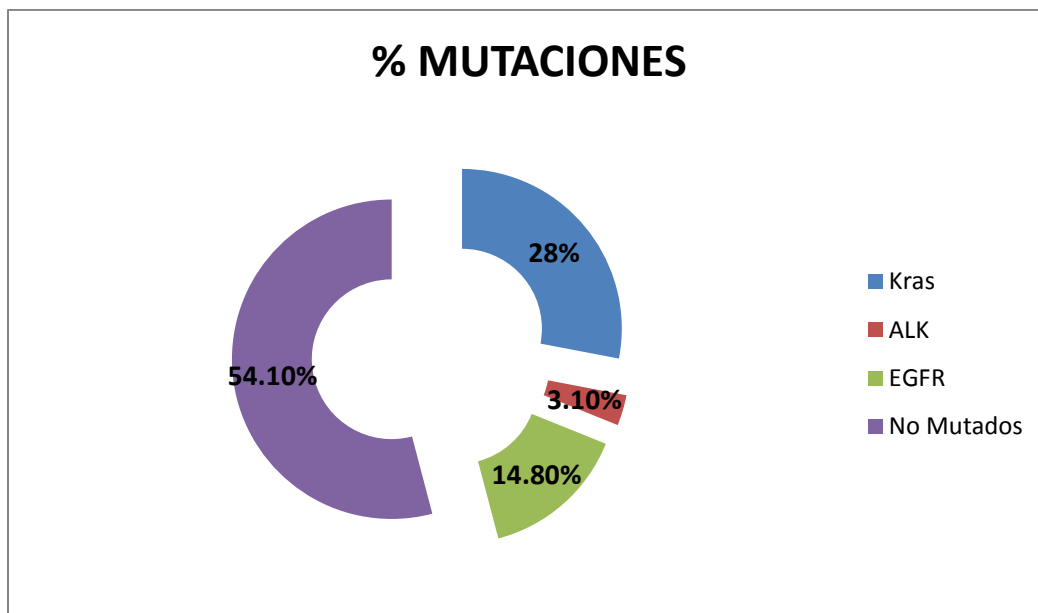


Figura 7. Frecuencia de mutaciones en la población estudiada.

Los estadios clínicos I y IV con mayor frecuencia con mutación KRAS (35%), EC II para ALK (100%) y EC IV para EGFR (77.8%). (La distribución de las mutaciones de acuerdo al tipo histológico, estadio clínico y tratamiento recibido se detallan en las tablas 8-10). La presencia de mutaciones no mostró diferencias significativas agrupadas por edades y estadio clínico (tabla 11).

Tratamiento	KRAS		ALK		EGFR	
	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Quimioterapia	23	10	37	0	36	5
QT con Platinos	21	7	30	0	31	3
Segunda línea	14	5	18	1	21	0

Tabla 8. Tipos de tratamiento de primera línea de acuerdo a las mutaciones.

Tipo histológico	KRAS				ALK				EGFR			
	Negativo		Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		Positivo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Adenocarcinoma	30	83.3	14	16.7	47	90.4	2	9.6	46	88.5	9	11.5
Epidermoide	2	5.6	0	0.0	1	1.9	0	0.0	2	3.8	0	0.0
Mixto	4	11.1	0	0.0	4	7.7	0	0.0	4	7.7	0	0.0

Tabla 9. Tipo histológico y frecuencia de mutaciones

Estadio	KRAS				ALK				EGFR			
	Negativo		Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		Positivo	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	6	16.7	5	35.7	10	19.2	0	0.0	9	17.3	2	22.2
II	4	11.1	2	14.3	5	9.6	2	100.0	7	13.5	0	0.0
III	6	16.7	2	14.3	8	15.4	0	0.0	9	17.3	0	0.0
IV	20	55.6	5	35.7	29	55.8	0	0.0	27	51.9	7	77.8

Tabla 10. Estadio clínico y frecuencia de mutaciones

Mutación	EC I	EC II	EC III	EC IV	p
EGFR	82 (1)			65 (14)	NS
KRAS	63 (4)	68 (6)	60 (3)	69 (7)	NS
EGFR	82 (1)			65 (14)	NS

Tabla 11. Mutaciones, edad de presentación y estadio clínico.

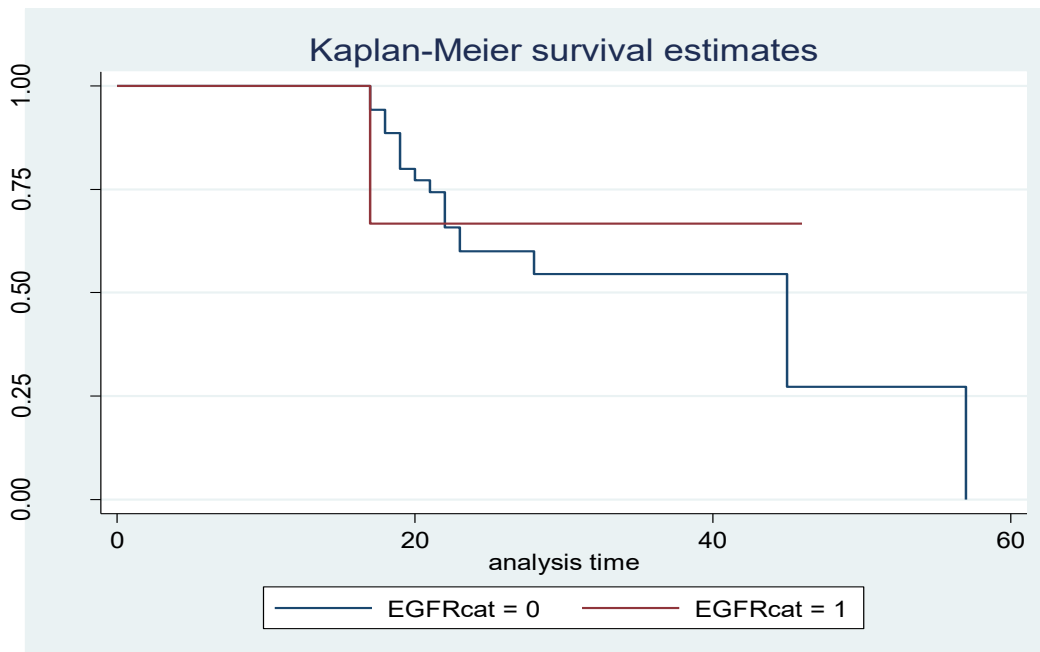
*Los datos se presentan como media y desviación estándar, ANOVA.

10.3 Supervivencia global y características asociadas.

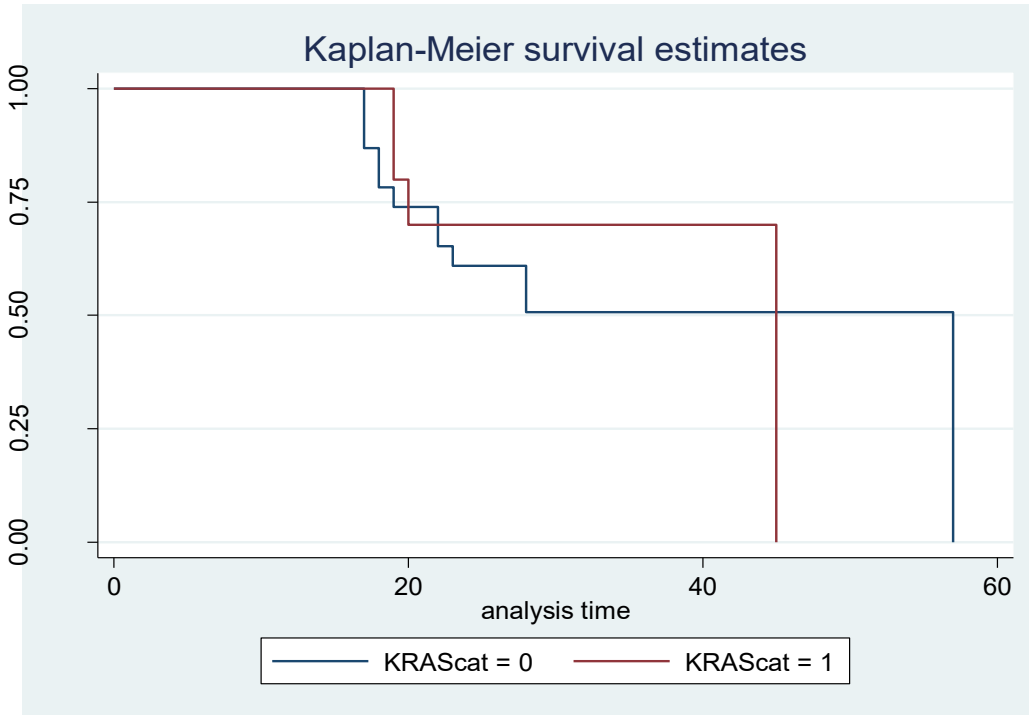
La mortalidad global durante el tiempo de seguimiento de 47.5% con un tiempo total de exposición de 1050 meses y una tasa de mortalidad de 0.18 (IC 95% 0.11 - 0.028). La sobrevida global a los 18 y 24 meses de 0.58 (IC95% 0.41-0.71) y 0.42 (0.24-0.60).

El análisis multivariado por modelos de regresión de COX no identificó variables predictivas independientes para sobrevida, sin embargo el estadio clínico I al ingreso tuvo una sobrevida del 100% durante el tiempo de seguimiento. La presencia de las mutaciones y sus combinaciones no tuvo capacidad predictiva para mortalidad. (Gráficas 1-5).

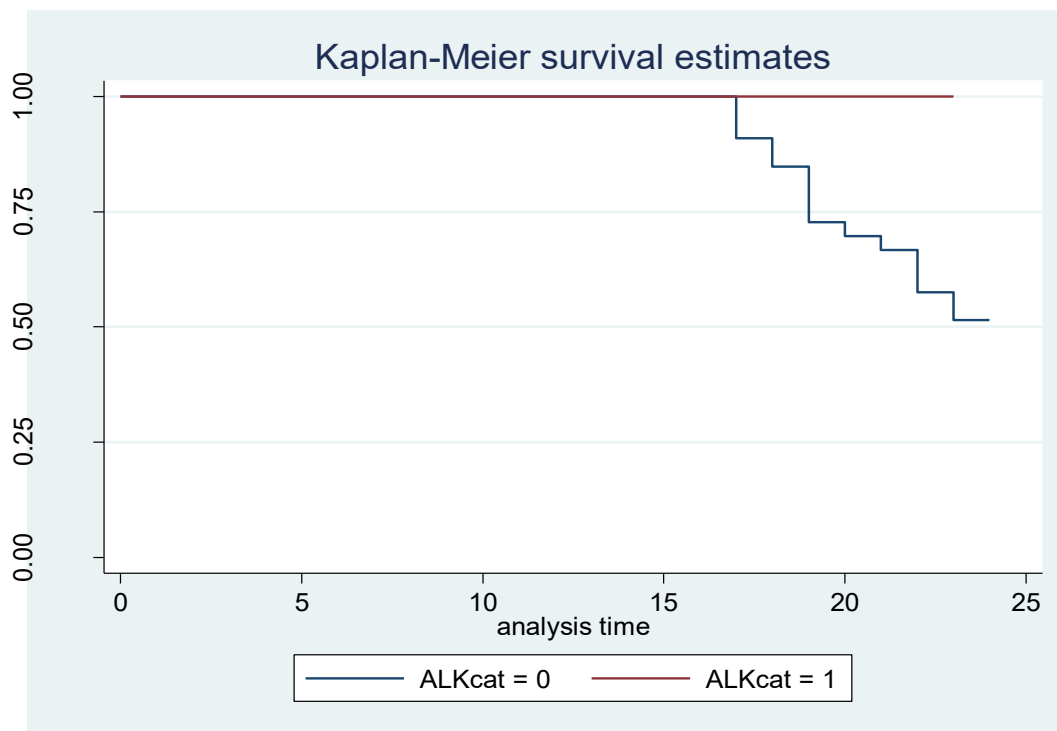
El tratamiento recibido de acuerdo a las mutaciones fue concordante en el 86.5% y de acuerdo al estadio clínico de 83%. El análisis de sobrevida multivariado reveló que el tratamiento discordante es un factor independiente de mortalidad 18 vs 41 meses, ($p < 0.001$) HR = 2.021 (IC95% 1.9 – 1.66). (Gráfica 6)



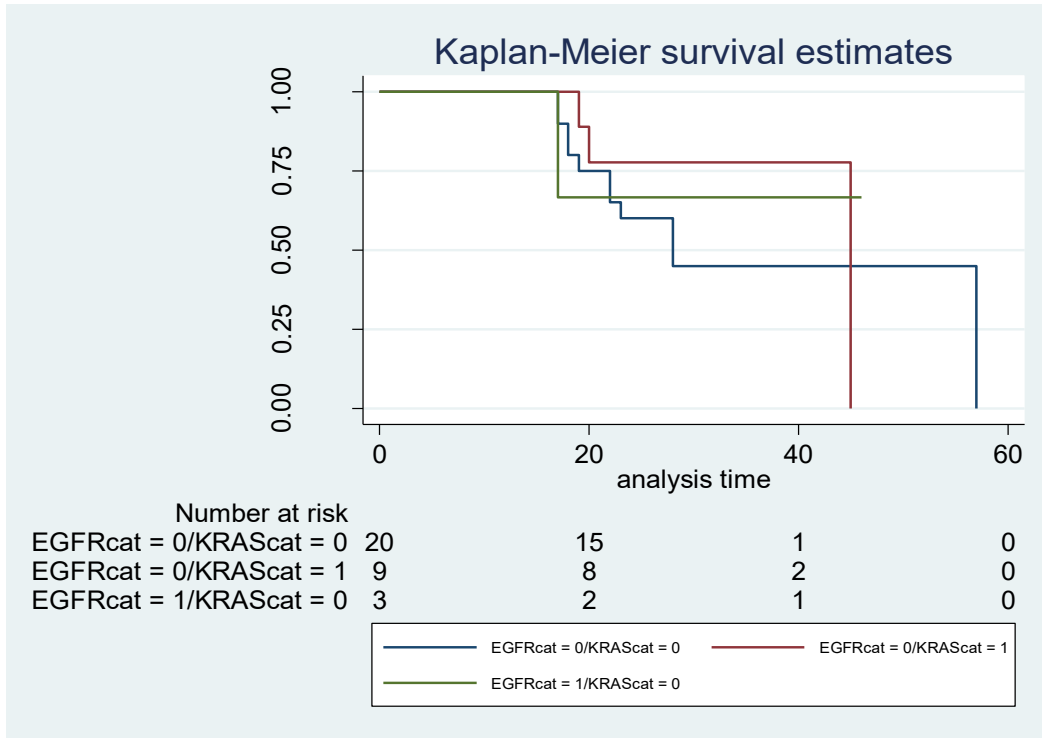
Gráfica 1. Estimación de Kaplan-Meier para presencia de mutación EGFR



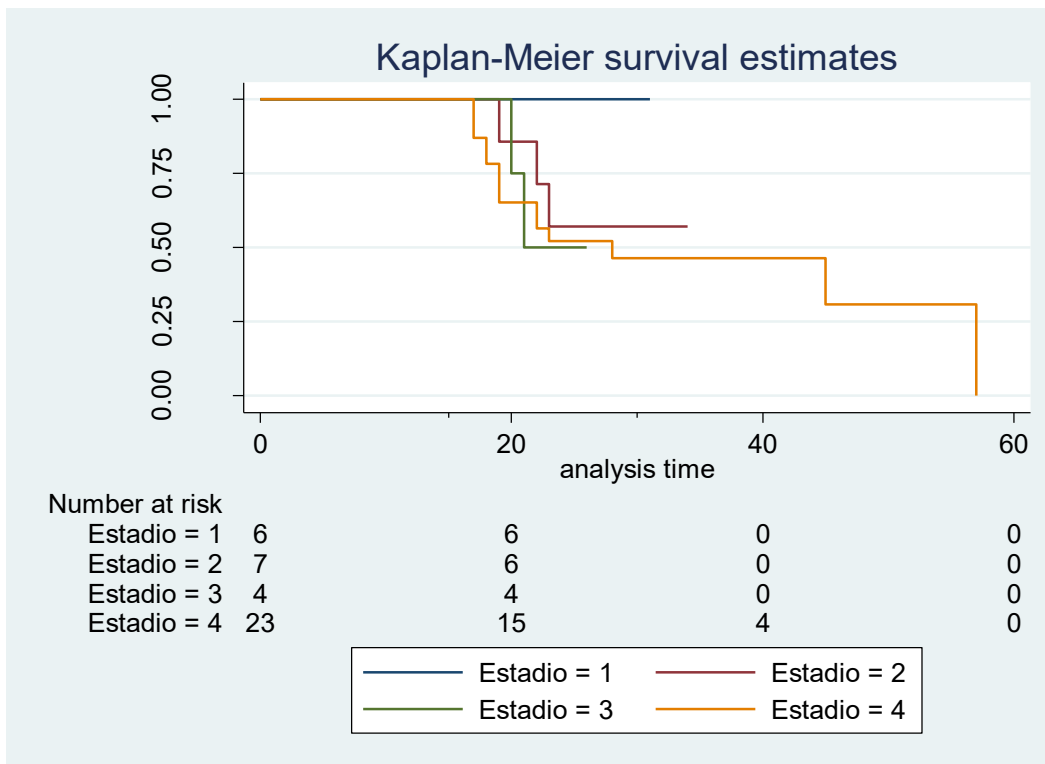
Gráfica 2. Estimación de Kaplan-Meier para presencia de mutación K-RAS



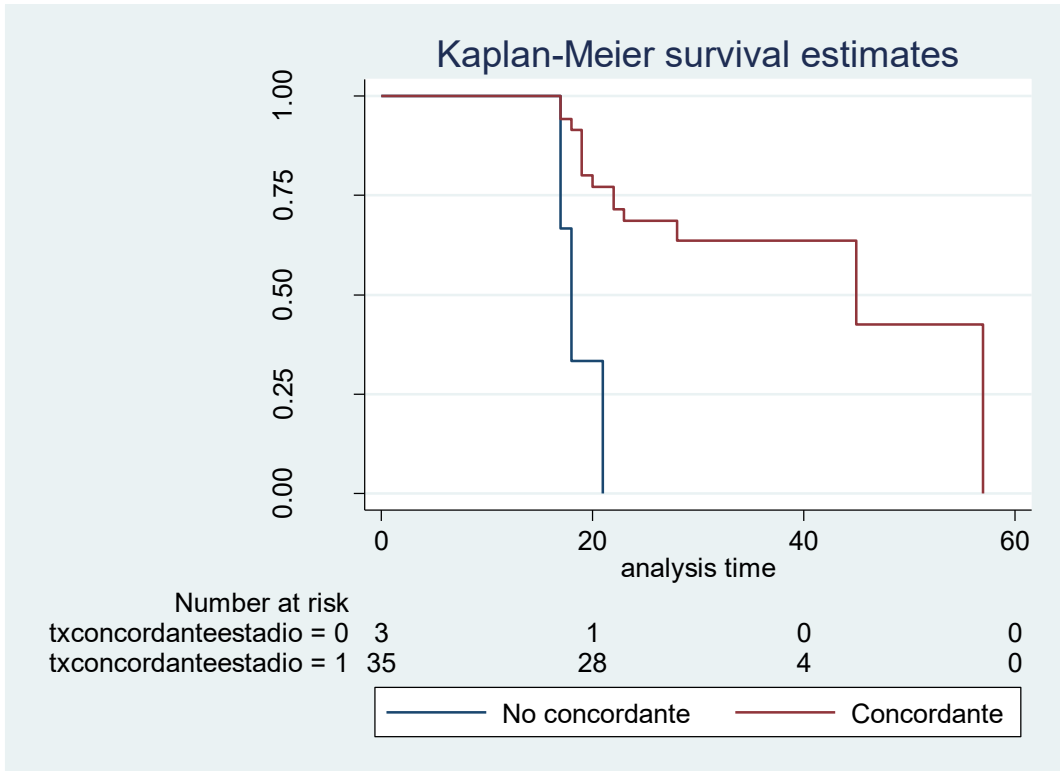
Gráfica 3. Estimación de Kaplan-Meier para presencia de mutación ALK



Gráfica 4. Estimación de Kaplan-Meier para presencia de combinaciones EGFR/KRAS



Gráfica 5. Estimación de Kaplan-Meier por estadios clínicos.



Gráfica 6. Curva de sobrevivida para tratamiento discordante

11. DISCUSIÓN

Dentro de los primeros resultados arrojados por nuestros estudios en cuanto a las características generales, encontramos una diferencia en cuanto a la presentación, al referirnos al género hay una clara mayoría de pacientes del sexo femenino (56%) lo cual es discordante con lo reportado en las bases de datos epidemiológicos tanto americanas como mexicanas (1, 2, 4) y el comportamiento usualmente descrito (5, 6, 7), esto puede deberse a la intensidad del tabaquismo que no fue reportada de manera adecuada en la mayoría de los expedientes por lo que no pueden realizarse conclusiones fidedignas al respecto, otra posibilidad es el número de pacientes del sexo femenino con diagnósticos temprano y en estadios clínicos curables con cirugía o cirugía con radioterapia/quimioterapia adyuvantes pudiendo inferir una mayor frecuencia de consultas médicas o revisiones programadas, lo que explicaría la incidencia en este grupo pero a su vez lo temprano de los estadios clínicos. La edad promedio de nuestros pacientes (68 +/- 12.9 años) se encuentra dentro de un rango similar a lo descrito en la epidemiología mundial (1) y de nuestro país (4).

Los datos reportados referentes a la histología vuelven a ser compatibles con la descripción usual del comportamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, siendo la mayoría de ellos Adenocarcinomas (89.1%) seguido del Epidermoide (4.7%) que a pesar de ser el segundo más frecuente se encontró a penas en un 4.7% de los diagnósticos en nuestra población a diferencia de lo descrito, donde se reporta hasta un 30% y de menor manera hasta un 20% e mujeres, o que podría apoyar la pobre presentación debido a nuestra mayor cantidad de pacientes del sexo femenino, sin embargo, aun tomando en cuenta esto, la incidencia es mucho menor a los esperado (5, 7)

Dentro de esta frecuencia de histologías un pequeño porcentaje lo describimos como mixto por ser imposible diferenciar la histología predominante en su totalidad, algo que generalmente no se presenta tan común y que puede representar un pequeño subgrupo donde el patrón de mutaciones pueda diferir y el pronóstico, por lo tanto, no comportarse de manera similar al resto. De la misma manera, en nuestra población de estudio no encontramos pacientes con tumores de células grandes, esto puede deberse a, como ya se ha mencionado antes, la mejoría de los métodos diagnósticos, contando en nuestra institución con experiencia en el diagnóstico por parte de anatomía patológica y una amplia gama de estudios auxiliares, especialmente la inmunohistoquímica y los otros estudios moleculares, por lo que al igual que otras instituciones de diversos países, la frecuencia de esta histología se encuentra en descenso (5, 7).

En cuanto a la presentación clínica, nuestra población se comportó como lo descrito en bases epidemiológicas (2, 3) siendo los pacientes en EC IV o metastásico lo más frecuente, constituyendo el 53% de los casos, sin embargo, a diferencia de lo descrito comúnmente, los pacientes en estadio clínico temprano (EC I) fueron los segundos más frecuentes con un 18.8%, al que no suele presentarse, en el caso de nuestra población se lo atribuimos a un mayor número de hallazgos fortuitos por estudios de imagen realizados por otra circunstancia al igual que seguimiento en revisiones anuales de nódulos previamente identificados o decisión de los pacientes respecto a sus opciones con dichos hallazgos y un mayor porcentaje optando por la resección quirúrgica de los mismos.

Respecto al tratamiento, 43 de los 65 pacientes recibieron quimioterapia (67%) ya sea como modalidad paliativa, combinada con radioterapia o adyuvante, este último escenario obtuvo relevancia al encontrarse un 14.1 % en EC II, dentro de este grupo los esquemas utilizados en adyuvancia y en especial en paliativo fueron basados en platino en un 81%,

lo cual resulta contradictorio a la evidencia actual que sustenta el uso de estos agentes como primera línea de tratamiento y es requisito para el inicio de la mayoría de los agentes de segunda línea (6). Esta fue una de las principales razones de tratamiento calificado como discordante pues la efectividad de los esquemas basados en platinos ha demostrado superioridad sin importar la droga acompañante desde el 2002 (57) y eventualmente son base del esquema de elección cuando se acompañan con Pemetrexed, demostrando mejoría en SG y SLP además de un mejor perfil de toxicidad (58), sin embargo en este último punto, se ha descrito que los pacientes con histología epidermoide no se benefician de esta combinación, los que forman únicamente el 4.7 % de los identificados en este estudio. En cuanto al resto de las modalidades de tratamiento hasta un 43.8% recibió algún tipo de intervención quirúrgica, siendo la mayoría de ellas curativas por el ya mencionado importante porcentaje de pacientes dentro de los EC I/II, principalmente Lobectomías +/- disección ganglionar mediastinal sin embargo, algunos de estos pacientes, también clasificados dentro de aquellos que recibieron tratamiento discordante, fueron sometidos a Segmentectomias a pesar de que la evidencia desde principios de la década de los 90`s señala el beneficio supervivencia libre de recurrencia en pacientes que reciben Lobectomías comparado contra Segmentectomias o cirugía sublobares (59) y a pesar de que se ha debatido su eficacia en estadios clínicos tempranos, únicamente IA (60), sigue siendo el estándar de tratamiento hasta este momento tanto por las guías de práctica de los colegios de cirugía como por los estudio de seguimiento a largo plazo (61, 62); el resto de los pacientes recibieron intervenciones paliativas para el manejo de la enfermedad metastásica. Por último, los pacientes que recibieron radioterapia fueron en su mayoría paliativos para control de la enfermedad metastásica con un mínimo número recibiendo quimio-radioterapia por indicación de tratamiento en EC III, los principales sitios afectados fueron óseos, sistema nervioso central, mediastino y retroperitoneo.

Respecto a la frecuencia de mutaciones identificadas en nuestro estudio, como era de esperarse por los antecedentes teóricos, el conjunto de mutaciones estudiadas de EGFR, Kras y ALK se presentaron únicamente en histologías de tipo Adenocarcinoma (5, 7). Hablando de manera individual, en EGFR se registraron un 14.8% de mutaciones esta frecuencia de mutaciones corresponde por lo descrito en publicaciones americanas y europeas con una frecuencia alrededor del 15% (6, 22, 34), mientras que dista de poblaciones asiáticas que suelen presentarla hasta en un 40-45% dependiendo de la presencia e intensidad del tabaquismo (31, 33), debido a que en los pacientes no se conocía dicho estado de tabaquismo al momento del diagnóstico ni la intensidad de manera fidedigna podemos hacer la comparación con grupos similares resultando en la misma frecuencia de expresión que estudios anglosajones o europeos (6, 7). Al igual que en lo reportado de manera mundial la presencia de mutaciones sensibles fue >90% (10/11), principalmente delección de exón 19, seguido de la sustitución L858R en el exón 21 y únicamente una mutación de resistencia en el exón 20, en conjunto, podemos afirmar un comportamiento similar al comparar la frecuencia con la población de estudios occidentales. Las mutaciones identificadas en Kras se comportaron de manera similar a las de EGFR, reportándose una frecuencia del 28% los que oscila entre lo reportado en la literatura, alrededor de un 15-20% hasta 30% en fumadores (6, 7), no se presentó en conjunto con alguna otra mutación ni en carcinomas epidermoides, ambas conductas son generalmente raras, todos los pacientes con EC IV recibieron quimioterapia basada en platinos y 5 de ellos una segunda línea, existieron pacientes en estadios clínicos tempranos que fueron resecados sin recurrencia hasta el seguimiento, en cualquier caso, ninguno de los pacientes recibió algún tipo de terapia dirigida. El rearreglo ELM4-ALK al igual que las previas mutaciones se presentó dentro de un rango esperado aun para una muestra relativamente pequeña, fue hallado en dos pacientes, lo que represento el 3.1%, algo coherente con el porcentaje reportado que oscila entre 2-7% (6, 7), sin embargo,

cabe destacar que a diferencia de las poblaciones donde suele encontrarse con mayor frecuencia, uno de nuestro pacientes era un hombre, con historia de tabaquismo y fumador activo al momento del diagnóstico de 86 años, algo fuera de lo reportado y que representa una presentación clínica sumamente rara de esta alteración, a pesar de que existen estudios contradictorios respecto al sexo, la edad avanzada se mantiene como un factor en contra de presentar el rearreglo (63); sólo el paciente restante, una mujer sin antecedente de tabaquismo, recibió terapia dirigida con Crizotinib en una segunda línea (16, 17), puesto que el paciente del sexo masculino previamente mencionado se encontró en EC IIa y fue sometido a cirugía con intento curativo egresándose de manera posterior sin recibir tratamiento adyuvante ni registro de recurrencia hasta el seguimiento de este estudio.

A pesar de presentar una frecuencia de mutaciones similar a lo reportado e literatura occidental, al momento de relacionar las mutaciones como predictores de supervivencia resultaron negativos, es decir, aquellos pacientes que recibieron terapia dirigida en EGFR y ALK comparados contra aquellos que fueron tratados con quimioterapia basada en platinos no tuvieron diferencias en supervivencia global, esto puede deberse a que a diferencia de la mayoría de los estudios y bases de datos epidemiológicas, contamos con un alto porcentaje de pacientes en estadios clínicos I/II potencialmente curables con cirugía y que sólo recibieron quimioterapia en algunos casos como parte del protocolo de adyuvancia, en esta instancia no está aprobado el uso de inhibidores de Tirocin-cinasa de manera rutinaria y en mutaciones con Kras la encontrarse en EC I comparable con el EC IV y ser tratados con cirugía curativa, no impacto de manera negativa en la supervivencia a pesar de poseer la mutación. De la misma forma el contar con histología de tipo Adenocarcinoma no tuvo impacto sobre epidermoide o mixto, lo cual puede deberse a la

escasa cantidad de pacientes con estas últimas histologías, a pesar de que ninguno de ellos expresó mutaciones puntuales.

Nuestro estudio cuenta con una mortalidad inferior a lo reportado en estos pacientes de 47.5% en un seguimiento de más de 1000 meses, lo cual atribuimos a la cantidad de pacientes en estadio clínico temprano (EC I) o localmente avanzado (EC II/III) que fueron curados a través de una intervención quirúrgica y se mantuvieron en vigilancia durante nuestro seguimiento sin reportar recurrencias, aunado a esto, aquellos pacientes que debutaron localmente avanzados no resecables o metastásicos (EC III/IV) recibieron una línea de tratamiento basado en platinos en un >80% y hasta 34.4% continuo con al menos una segunda o más líneas de tratamiento, demostrando una buena tolerancia a los citotóxicos que puede ser explicado por una adecuada intervención de cuidados de soporte. Los beneficios en supervivencia en los estadios clínicos tempranos son conocidos (2, 4, 5, 6, 7) y se reflejaron también en nuestro estudio comparado contra el resto de los estadios clínicos (EC I vs EC II/III/IV) como lo demuestra la gráfica 5, sin embargo el factor independiente de mortalidad francamente significativo (18 vs 41 meses, $p 0.001$) como ilustra la gráfica 6, fue el uso de tratamiento denominado concordante sin importar el EC o la presencia de mutaciones, es decir el haber recibido el manejo considerado estándar para cada presentación clínica, con un 83% de los pacientes tratados acordes a su estadio clínico, generalmente siendo las variaciones: el uso de cirugía en pacientes avanzados o la elección de tratamiento citotóxico de primera línea presencia de mutaciones sensibles siendo concordante en un 86.5%, cuando ya se ha demostrado el beneficio de su uso prioritario contra quimioterapia en primera línea (33, 34, 42, 47) o refiriéndonos a aquellos pacientes sin mutaciones, el uso de esquemas de primera línea no basados en platinos como un estándar de tratamiento, como mencionamos anteriormente (57, 58).

12. CONCLUSIONES

Dentro de nuestro estudio podemos observar que las características demográficas fueron similares respecto a la edad de presentación pero no al sexo, asociado a frecuencia de estudios de imagen de seguimiento o análisis programados en la población del sexo femenino.

La frecuencia de las mutaciones estudiadas de EFGR, Kras y ALK se comportaron de manera similar a los reportado en estudios de población americana y de Europa occidental lo que nos lleva a inferir que a pesar de la diferencia que existe entre este tipo de poblaciones y nuestro país, se comportaran de manera occidental tanto en frecuencia como en respuesta a tratamientos molecular, sin embargo, es difícil poder extrapolar esta conclusión debido a que, a pesar de ser un hospital de tercer nivel, nuestro centro médico (Centro Médico ABC) posee una población distinta al común del resto del país, debido a que varios pacientes son de origen extranjero o descendientes de inmigrantes de Europa occidental.

La presentación clínica en nuestro hospital fue similar a lo reportado en la mayoría de la instituciones siendo principalmente pacientes en estadio clínico IV o metastásicos, sin embargo, similar a la diferencia por género y probablemente relacionada encontramos un importante número de pacientes en estadio clínico temprano o I que fueron tratados quirúrgicamente con intento curativo y fue reportado como exitoso, lo cual se deba en mayor manera al acceso a estudios de imagen y servicio de salud a disposición del paciente, realizar seguimiento de nódulos de manera constate y la decisión personal de muchos de ellos de realizar el procedimiento por recomendación de su médico tratante.

A nuestro juicio y por el estudio que hemos conducido, aun con la limitante de ser retrospectivo y observacional, el principal factor independiente que influyó en la mortalidad fue el ser adecuadamente diagnosticada, clasificada y estratificada por presentación clínica para recibir el tratamiento acorde a su estadio clínico y a su perfil mutacional, lo que nosotros denominamos tratamiento concordante, que depende tanto de los que intervienen quirúrgicamente, el uso de radioterapia en combinación con quimioterapia y especialmente, el adecuado uso de los esquemas citotóxicos basados en las aprobaciones internacionales por organismos reguladores o lineamientos de tratamiento de sociedades clínicas basados en evidencia, de igual manera la importancia de obtener un adecuado patrón de mutaciones y su correspondiente tratamiento molecular, de contar con alguno, son piezas claves del tratamiento y del desenlace que se reflejará en la supervivencia del paciente y cada vez cobrará mayor importancia al estarse desarrollando medicamentos inhibidores de segunda y tercera línea, además de incrementar las opciones de nuevas vías de señalización intracelular, su forma de inhibirlas o activarlas y llevar a la realidad en un futuro cercano la idea de la medicina personalizada guiada por el perfil de mutaciones específicas de cada paciente.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/lung-new.asp>
2. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp
4. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Junio.2011
5. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. "DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology", 8th Edition, 2008 Lippincott Williams & Wilkins
6. NCCN Clinical Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016
7. The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff; McGraw Hill, 2016
8. "The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors", Travis, William D. et al. Journal of Thoracic Oncology, Volume 10 , Issue 9 , 1243 – 1260
9. "Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening", The National Lung Screening Trial Research Team, N Engl J Med 2011, Vol 365, Pg 395-409
10. "Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET–CT", Barbara Fischer Ph.D et al, N Engl J Med 2009, Vol 361, 32-39
11. "Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial", Nick Thatcher et al, Lancet Oncol 2015; 16: 763–74

12. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, Springer-science, 2010, the American Cancer Society (ACS)
13. "Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK", Alice T. Shaw et al, J Clin Onc, Vol 27, Number 26, September 10, 2009
14. "Clinical outcome for EML4-ALK-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy", M. Takeda et al, Annals of Oncology 23: 2931–2936, 2012
15. "Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer", Eunice L. Kwak et al, N Engl J Med 2010;363:1693-703
16. "Phase III trial shows crizotinib superior to single-agent chemotherapy for ALK-positive advanced NSCLC", Shaw AT et al, presented at ESMO 2012, abstract 2862
17. "Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer", Alice T. Shaw et al, N Engl J Med 2013;368:2385-94
18. "First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer", Benjamin J. Solomon et al, N Engl J Med 2014;371:2167-77
19. "Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion positive cancer", Ryohei Katayama et al, Clin Cancer Res. 2015 January 1; 21(1): 166–174
20. "Ceritinib in ALK-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer", Alice T. Shaw et al, N Engl J Med 2014;370:1189-97
21. "Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial", Alice T Shaw et al, Volume 17, No. 2, p234–242, February 2016

22. "Prognostic and Predictive Value in KRAS in Non-Small-Cell Lung Cancer A Review" Kevin Wood, et al, Clinical Review & Education, JAMA Oncology, April 21, 2016
23. "Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma", Riely GJ et al, Clin Cancer Res 2008;14:5731-4.
24. "Concomitant occurrence of EGFR (epidermal growth factor receptor) and KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) mutations in an ALK (anaplastic lymphoma kinase)-positive lung adenocarcinoma patient with acquired resistance to crizotinib: a case report", Rossing et al. BMC Research Notes 2013, 6:48
25. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer", Herbst R, et al. J Clin Oncol. 2005;23(25):5892-5899.
26. "Alterations of LKB1 and KRAS and risk of brain metastasis: comprehensive characterization by mutation analysis, copy number, and gene expression in non-small-cell lung carcinoma", Zhao N. et al. Lung Cancer. 2014;86(2):255-261.
27. KRAS mutant NSCLC, a new opportunity for the synthetic lethality therapeutic approach Javier de Castro Carpeño et al, Transl Lung Cancer Res 2013;2(2):142-151
28. "Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study", Alice T Shaw et al, Lancet Oncology, Volume 14, No. 1, p38-47, January 2013
29. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039336> "Dacomitinib Plus PD-0325901 in Advanced KRAS Mutant Malignancies (M13DAP)"
30. "Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma", Tony S. Mok et al, N Engl J Med 2009;361:947-57

31. "Gefitinib or Chemotherapy for Non–SmallCell Lung Cancer with Mutated EGFR", Makoto Maemondo et al, The North-East Japan Study Group, N Engl J Med 2010;362:2380-8
32. "Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial", Mitsudomi T. et al, Lancet Oncol. 2010 Feb;11(2):121-8
33. "Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study", Caicun Zhou et al, Lancet Onc Volume 12, No. 8, p735–742, August 2011
34. "Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFRmutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial." Rosell R et al, Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46
35. "First-Line Erlotinib Followed by Second-Line Cisplatin-Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial", Cesare Gridelli et al, JCO July 9, 2012
36. "Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis", Cromwell et al, Lung Cancer. 2012 Jun;76(3):472-7
37. "Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA)", Tomoya Kawaguchi et al, JCO May 19, 2014

38. "Second-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer", LECIA V. SEQUIST et al, *The Oncologist* 2007;12:325–330
39. "Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial", Vincent A Miller, Vera et al, *Lancet Oncol* Mar 2012; 13: 528–38
40. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial James Chih-Hsin Yang et al, *Lancet Oncol* Mar 2012; 13: 539–48
41. "Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial", Jean-Charles Soria et al, *Lancet Oncol* Jul 2015; 16: 897–907
42. "Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations", Lecia V. Sequist et al, *J Clin Oncol* 31:3327-3334. Sept 2013
43. "Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial", Yi-Long Wu et al, *Lancet Oncol* Jan 2014; 15: 213–22
44. "Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials", James Chih-Hsin Yang et al, *Lancet Oncol* Jan 2015; 16: 141–51

45. "LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both", Nobuyuki Katakami et al, J Clin Oncol 31:3335-3341. Sep 2013
46. "Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial", M. Schuler et al, Annals of Oncology 27: 417–423, 2016
47. "Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial", Keunchil Park et al, Lancet Oncol Apr 2016; 17: 577–89
48. "Randomized Phase II Study of Dacomitinib (PF-00299804), an Irreversible Pan-Human Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, Versus Erlotinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer", Ramaligam SS et al, J Clin Oncol. 2012 Sep 20;30(27):3337-44
49. "A Phase 2 Trial of Dacomitinib (PF-00299804), an Oral, Irreversible Pan-HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor) Inhibitor, in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Prior Chemotherapy and Erlotinib", Karen L. Reckamp et al, Cancer. 2014 Apr 15;120(8):1145-54. doi: 10.1002/cncr.28561. Epub 2014 Feb 5
50. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774721> - ARCHER-1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC
51. AZD9291 in TKI EGFR resistance in non-small cell lung cancer and the new concept of phase I trials Ignacio Gil-Bazo et al, Transl Lung Cancer Res 2016;5(1):85-88

52. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02296125> - AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA)
53. "Targeted therapies and immunotherapy in non-small-cell lung cancer", D. Cortinovis et al, *ecancer* 2016, 10:648
54. "Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer", L.V. Sequist et al, *N Engl J Med* 2015;372:1700-9
55. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02186301> - TIGER-3: Open Label, Multicenter Study of Rociletinib (CO-1686) Mono Therapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients With Mutant EGFR NSCLC Who Have Failed at Least One Previous EGFR-Directed TKI and Platinum-doublet Chemotherapy
56. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02186301> - TIGER-1: Safety and Efficacy Study of Rociletinib (CO-1686) or Erlotinib in Patients With EGFR-mutant/Metastatic NSCLC Who Have Not Had Any Previous EGFR Directed Therapy
57. "Comparison of four Chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer", Joan H. Schiller et al, *NEJM* Jan 2002; 346:92-08
58. "Phase III study comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer", Giorgio V. Scagliotti *J Clin Oncol* Mar 2008 Vol 26: 3543-3551
59. "Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1-No non-small cell lung cancer", Robert J. Ginsberg MD et al, *The Annals of Thoracic surgery*, Sep 1995, Vol 60, 615-623
60. "Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13 year analysis" Amgad El-Sherif MD et al, *The Annals of Thoracic surgery* August 2006, Vol 82 408-416

61. "Treatment of Stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer", The American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines, 3er edition, Chest 2013;143
62. "The surgical management of primary lung tumors: Data from the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database", Boffa DJ et al, J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135, 247-254
63. "ALK gene rearrangements in unselected caucasians with non-small cell lung carcinoma", M. Varella-Garcia et al, J Clin Onc 2010, Vol 28; N°15 suppl