



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Sobrevida libre de progresión en pacientes con adenocarcinoma de pulmón etapa clínica
IV tratados con Docetaxel como segunda línea de tratamiento en la Unidad Médica de
Alta Especialidad, Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI de Septiembre 2015 a
Septiembre 2016

Presenta:

Dr. Ramoncito Argenes Yacab

Residente de último año de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22818 argenes1@hotmail.com

Asesor Clínico:

Dra. Yolanda Bautista Aragón.

Médico Adscrito a Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22818 yolabau@hotmail.com

Asesor Metodológico:

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22530 maryoperez@aol.com

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

MÉXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **15/08/2017**

DRA. YOLANDA LIZBETH BAUTISTA ARAGON

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Sobrevida libre de progresión en pacientes con adenocarcinoma de pulmón etapa clínica IV tratados con Docetaxel como segunda línea de tratamiento en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI de Septiembre 2015 a Septiembre 2016

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2017-3602-23 |

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602.

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



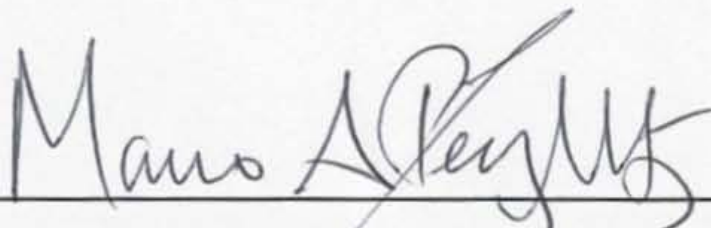
Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Jefe de División de Enseñanza
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



Dr. Samuel Rivera Rivera
Jefe de Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



Dra. Yolanda Bautista Aragón
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



Dr. Mario Aquilino Rérez Martínez
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



icatoria

A ti Dios que me diste la oportunidad de vivir y regalarme una familia maravillosa.

Con mucho cariño principalmente a mis padres que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Gracias por todo papa y mama por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándome y brindándome todo su amor.

A mis hermanos gracias por estar conmigo, los quiero mucho.

A Dra. Beatriz Thompson, gracias por aconsejarme, apoyarme infinitamente e impulsarme a seguir en este mundo de la Oncología. Gracias a todos los miembros del Belize Hospice and Palliative Care Foudation que me apoyaron incondicionalmente.

A mis profesores por orientarme en base a su experiencia y capacidad de guía. Su apoyo y confianza fueron invaluable no solo en la elaboración de mi tesis sino también en mi formación profesional.

A todos mis amigos, especialmente a Yuli y Elías, por su amistad incondicional y presencia constante en cada momento de mi formación.

A Cris por ser mi amigo, consejero, pilar de soporte y fuente de alegría.

.

Índice

| | Contenido | Página |
|------|-----------------------------------|---------------|
| I | Carta de Aprobación | 2 |
| II | Dedicatoria | 4 |
| III | Resumen | 6 |
| IV | Marco Teórico | 7 |
| V | Planteamiento del Problema | 16 |
| VI | Justificación | 17 |
| VII | Objetivos | 18 |
| VIII | Material y Métodos | 19 |
| IX | Resultados | 33 |
| X | Análisis | 39 |
| XI | Conclusión | 41 |
| XII | Anexos | 42 |
| XIII | Referencias Bibliográficas | 50 |

Resumen

El cáncer de pulmón representa el 13% de nuevos casos de cáncer en el mundo y es la principal causa de muertes por cáncer, convirtiéndolo en uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y se estima que estas cifras se triplicaran para el año 2035.^{1,2}

Se divide en 2 grandes grupos: el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, este último representa el 85% de los casos, y a su vez se clasifica de acuerdo al subtipo histológico, siendo el adenocarcinoma la histología predominante. Afecta principalmente a las personas mayores de 60 años con antecedente de tabaquismo.⁹

El 57% de los casos es diagnosticado en una etapa avanzada y reciben un tratamiento de primera línea supeditado al tipo histológico y presencia de marcadores moleculares. La mayoría recibe un esquema basado en un doblete de platino más un agente de tercera generación, la cual brinda un beneficio tanto en calidad de vida como sobrevida global. Sin embargo, 60% de estos casos progresan durante el tratamiento de primera línea, y recibirán una terapia subsecuente. El docetaxel, se ha considerado según guías internacionales como la quimioterapia estándar tras la progresión al esquema platinado, reportándose una mediana de sobrevida de 7 meses y una tasa de respuesta objetiva de 10%.^{9,46}

Dado lo anterior, y ante la ausencia de datos sobre la efectividad del docetaxel como tratamiento de segunda línea en los pacientes tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se considera de suma importancia la evaluación de la efectividad de este fármaco para valorar la práctica oncológica institucional y servir como referencia en la búsqueda de nuevas pautas de tratamiento dentro de la institución.

Marco Teórico

Epidemiología

En el 2012, fueron registrados 1.8 millones de casos de cáncer de pulmón (CP) a nivel mundial, convirtiéndolo en la causa más común de cáncer. Durante ese mismo año, fueron reportados 1.2 millones de muertes por cáncer de pulmón, constituyendo 20% de todas las muertes por cáncer y convirtiéndolo en la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial.¹ En Estados Unidos (EEUU) se prevé que habrán 222,500 casos nuevos y 155,870 muertes atribuidas al CP durante el año 2017. Se estima que para el año 2035 las cifras de muerte por cáncer de pulmón aumentarían 86% (3 millones de casos).²

En México, es la sexta causa de cáncer según incidencia y es superado por el cáncer de mama, próstata, cervico-uterino, colorectal y gástrico. En el 2013 fueron registrados 195,925 nuevos casos de cáncer, del cual 5% era atribuido a cáncer de pulmón (9,277 casos). Fueron registrados 6,154 casos nuevos de CP en hombres y 3,123 casos en mujeres, constituyendo 16% y 7% de casos nuevos según sexo respectivamente. Durante ese año, se reportaron 8,867 de muertes por cáncer de pulmón, convirtiéndolo en la primera causa de muerte por cáncer en México.³ En comparación con el resto del país, las tasas de mortalidad son mayores en los estados del Norte (Baja California, Sonora, Sinaloa y Nuevo León).^{3,4}

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HOCMN SXXI) en un análisis de los datos de morbilidad por tipo de cáncer obtenidos de diciembre 2005 a diciembre de 2012; se reportó una frecuencia de casos nuevos de cáncer de pulmón de 2,420 que representan el 3.3 % del total de los tipos de cáncer atendidos en el hospital, ya su vez es la quinta causa de cáncer en hombres (5.4%) y la décima causa de cáncer en mujeres (2.4%). De acuerdo a los registros del HOCMN SXXI, se estima una supervivencia de 8.5 meses tras la primera línea de tratamiento basado en platino. Las defunciones atribuidas al cáncer pulmonar sumaron 5% de todas las defunciones hospitalarias.⁵

Etiología

El 85% de los casos de CP está asociado a tabaquismo.⁶ Se estima que el tabaquismo aumenta el riesgo 9 a 10 veces comparado con personas no fumadoras. En el 2010, 20% de la población Estadounidense fue reportada como fumador activo, siendo más prevalente en el sexo masculino (21%) y en personas menores de 44 años (21.5%). El tabaquismo se ha asociado predominantemente con la histología de células escamosas y células pequeñas. El CP se ha asociado a la exposición ambiental al humo de tabaco (fumador pasivo), aumentando el riesgo 24% comparado con personas no expuestas. Así mismo, otros métodos de exposición al humo de tabaco incluyendo el uso de pipas y cigarros aumentan el riesgo 3 y 2 veces comparado con personas expuestas respectivamente.^{7,8}

Comparado con el tabaquismo, la proporción de casos de CP asociado a exposición ocupacional o ambiental es bajo, sin embargo cobra importancia en el 10 a 15% de casos de CP en no fumadores. La exposición a radón aumenta el riesgo de desarrollar CP un 8% y presentando una relación dosis respuesta. En presencia de tabaquismo, se genera un efecto sinérgico aumentando el riesgo absoluto 25 veces comparado con no fumadores. La exposición a asbesto aumenta el riesgo de CP 2 a 6 veces comparado con la población no expuesta y se estima que es causa directa del 3% de los casos CP.^{7,9}

La evidencia epidemiológica ha demostrado que algunos casos de CP se han asociado a agregación familiar. El antecedente de CP en un familiar aumenta el riesgo de desarrollo de CP 2 veces, cifra que se incrementa hasta 4 veces ante el antecedente en un familiar de primer grado. Estos datos sugieren que en un grupo de pacientes existe una susceptibilidad genética. Esto se ve apoyado por susceptibilidad heterogénea que presentan los fumadores, dado que únicamente 15% de las personas fumadoras desarrollan CP y 15% se desarrolla en personas sin exposición al humo de tabaco. Es posible que una variación en el perfil genético este asociado a esta susceptibilidad, como una alteración genética de baja penetrancia, siendo la región del Cromosoma 15q la más frecuente.^{7,10}

Presentación Clínica

Los síntomas más frecuentes son respiratorios e incluye tos, disnea, hemoptisis y dolor torácico. Los síntomas locales dependen de la extensión del tumor y la relación que esté tiene con las estructuras adyacentes, presentando disfonía al tener afección del nervio laríngeo recurrente, síndrome de vena cava o involucro del plexo braquial en caso de un síndrome de Pancoast.¹ Según el programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos (SEER), el 57% de los casos se presenta como enfermedad metastásica siendo los sitios afectados con mayor frecuencia: hígado, estructuras óseas y glándulas adrenales.¹¹ En el contexto de enfermedad metastásica, el pronóstico es pobre, con una supervivencia a 5 años de 4%.¹²

Diagnóstico

Ante la sospecha diagnóstica, se recomienda la realización de una radiografía de tórax en presencia de hemoptisis y/o síntomas persistentes (3 semanas) incluyendo la tos, disnea, disfonía o pérdida ponderal. La radiografía de tórax tiene una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CP, sin embargo puede brindar datos sugestivos de malignidad incluyendo una consolidación de resolución lenta o derrame pleural.¹³

La tomografía computarizada (TC) es el estudio de elección para el diagnóstico y estadificación ante la sospecha del CP y tiene una sensibilidad de 94% y especificidad de 73%.^{13,14} Permite caracterizar la extensión del tumor brindando datos sobre la localización anatómica, el tamaño, el volumen tumoral así como la invasión a estructuras adyacentes. La apariencia del tumor primario tiene un espectro muy amplio, pudiendo abarcar desde lesiones centrales o periféricas con bordes lisos o espiculados. La TC permite valorar la presencia de adenomegalias mediastinales tomando como referencia un diámetro mayor a 10 mm en su eje corto, el cual deberá evaluado mediante PET únicamente en caso de ser un tumor potencialmente resecable. Además, permite identificar las metástasis intratorácicas y las distantes. Las guías internacionales recomiendan realizar una TC toracoabdominal al momento del diagnóstico y contemplar realizar una TC de cráneo únicamente en caso de presentar síntomas neurológicos. La

tomografía por emisión de positrones mediante 18 Fluorodeoxiglucosa (18 FDG -PET-CT) es útil para valorar el estado nodal, dado que permite el diagnóstico de metástasis ganglionar mediastinal con una sensibilidad de 93% y especificidad de 95%.¹⁵ Este estudio cobra relevancia ante un tumor potencialmente resecable.

El diagnóstico de CP es histopatológico, por lo que amerita una toma de toma de biopsia que sea adecuado y suficiente para permitir la optimización del tejido y poder realizar pruebas moleculares. La técnica utilizada para la obtención de la biopsia dependerá de la localización e incluye técnicas endoscópicas y la percutánea. La toma de biopsia mediante broncoscopia tiene una certeza diagnóstica del 85% mientras que la biopsia guiada por TC brinda un diagnóstico de 90%. A pesar de no haber un consenso sobre la cantidad del tejido obtenido en la biopsia, se recomienda la toma de 3 muestras la cual permite obtener entre 100 a 400 células malignas, cifras necesarias para poder realizar las pruebas moleculares en el CP metastásico.^{9,16,}

Patología y Biología Molecular

El Cáncer de Pulmón se divide en 2 grandes grupos: el Cáncer de Pulmón de células pequeñas (CPCP) y el Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP), y representa el 85% de los casos y a su vez se clasifica de acuerdo al grupo histológico en: adenocarcinoma (57%) células escamosas (13%), células grandes (10%) y el CPCNP no especificado (20%).¹⁷ El subtipo histológico es un factor predictivo para el tratamiento.^{18,19}

Se han descrito múltiples mutaciones asociadas a los subtipos histológicos, lo que ha conllevado a la generación de terapias dirigidas que ha modificado el paradigma en cuanto al tratamiento del cáncer de pulmón metastásico. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se expresa comúnmente en el cáncer de pulmón y surge como consecuencia de una mutación del gen del EGFR, considerándose un biomarcador predictivo de la sensibilidad al tratamiento con inhibidores de tirosina-quinasa (TKI). La mutación de este gen se encuentra en 10 a 16% de la población occidental y se ha reportado hasta 62% en la población asiática. Es más frecuente en el sexo femenino

(70%), en personas sin antecedente de tabaquismo (66%) y en histología de adenocarcinoma. Las deleciones del cromosoma 19 y la sustitución del L858R en el exón 21 son las mutaciones más frecuentes y abarcan el 90% de estas alteraciones.²⁰ El siguiente grupo molecular que cobra importancia en el adenocarcinoma se caracteriza por la proteína de fusión que resulta del rearrreglo cromosómico uniendo la proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (EML-4) y quinasa de linfoma anaplásico (ALK) generando un producto proteico que funciona como oncogén. Los pacientes con el rearrreglo EML4-ALK son pacientes jóvenes sin antecedentes de tabaquismo y con histología de adenocarcinoma. Se estima que esta presenta en 3 a 5% de los casos de adenocarcinoma.²¹ La tercera alteración molecular implica el rearrreglo del ROS1, un receptor de tirosina quinasa que comparte una homología estructural con el ALK y con los receptores de la familia de insulina. Se encuentra presente en 1% de la población con CPCNP y se considera un marcador predictivo al tratamiento con crizotinib.²² Se ha estimado mutaciones del gen del KRAS en 20 a 25% de los casos de CP y cuya presencia se asocia a un peor pronóstico en ensayos retrospectivos.²³ Actualmente, las guías internacionales recomiendan la determinación del Ligando 1 de la muerte programada (PD-L1) dado que los tumores que presentan una sobreexpresión de este marcador presentan una mejor respuesta a la inmunoterapia.⁹

Etapificación

El CP es estadificado de acuerdo a la séptima edición del manual de estadificación del TNM la cual ha sido revisada por la Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) y adoptado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC). (Anexo 1). De acuerdo a este manual, el CP se clasifica en 4 etapas clínicas, considerando las etapas Clínica I y II como enfermedad temprana, la etapa clínica III como enfermedad localmente avanzado y la Etapa clínica IV como enfermedad avanzada.⁹

Pronostico

El estadio clínico es el factor más importante, reportándose tasas de supervivencia a 5 años del 55% para la enfermedad localizada (etapa clínica I y II), 27% para la enfermedad localmente avanzado y 4% en la enfermedad avanzada tras la primera línea de tratamiento.⁹ Los factores pronósticos en el contexto de una segunda línea de tratamiento incluye el estado funcional, la respuesta al tratamiento de primera línea, la presencia de comorbilidades y el número de sitios de metástasis.⁹

Tratamiento

El abordaje terapéutico del CP es determinado por la etapa clínica e incluye el abordaje quirúrgico, radioterapia y tratamiento sistémico.

Tratamiento de la enfermedad temprana

En la enfermedad temprana (Etapa clínica I y II) el tratamiento quirúrgico es el estándar, recomendándose la lobectomía con disección ganglionar de acuerdo a las especificaciones de la Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC). La quimioterapia adyuvante basada en cisplatino es el tratamiento estándar en la Etapa II y III (Categoría I) y en la etapa clínica IB con factores de riesgo (Categoría 2A) La quimioterapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia a 5 años en 5.4% (HR 0.89, 95%IC 0.82-0.96). En el caso de no ser candidato a cirugía debido a comorbilidades o una pobre función pulmonar, la radioterapia se puede considerar como una alternativa razonable.^{24,}
25

Tratamiento de la Enfermedad Localmente Avanzado

El CP etapa clínica III se caracteriza por la extensión del tumor primario a estructuras adyacentes y/o la presencia enfermedad ganglionar mediastinal que a su vez limita la realización de un abordaje quirúrgico. El tratamiento en estos casos consiste en la radioterapia definitiva concomitante con quimioterapia, la cual demostró un beneficio absoluto en sobrevida global de 4.5% a 5 años (HR 0.84; p= 0.004) comparado con la

radioterapia – quimioterapia secuencial. Esta última modalidad es usada cuando el paciente no es candidato para la concomitancia.²⁶⁻²⁸

Tratamiento de la Enfermedad Metastásica

El 57% de los casos de CP es metastásico al momento del diagnóstico, y el tratamiento está supeditado a factores clínicos e histológicos, así como la presencia o ausencia de alteraciones moleculares que hacen al CP susceptible a una terapia dirigida.

Tratamiento de Primera Línea

El tratamiento sistémico mejora la supervivencia global y mejora la calidad de vida comparado con los mejores cuidados de soporte (MCS). En 1995 se publica el primer meta-análisis y posteriormente actualizado en el 2007, el cual demostró un beneficio absoluto en supervivencia global a 1 año del 9% a favor del uso de quimioterapia (HR 0.77; 95% IC 0.71-0.83 p = 0.001).²⁹ Posteriormente, Hotta y cols demostraron que el esquema combinado en platino aumentaba las tasas de respuestas objetivas (OR 2.32; 95% IC 1.68-3.20) y mejoraba la supervivencia global (HR 0.87; 95% IC 0.80-0.94).³⁰ El carboplatino y cisplatino otorgan un beneficio en supervivencia global equivalente (HR 1.00; 95% CI 0.51 to 1.97) pero un perfil de toxicidad diferente.³¹ En base a esto, las guías internacionales recomiendan la administración de un esquema de doblete basado en platino más un agente de tercera generación por 4 a 6 ciclos, con la opción de agregar terapia de mantenimiento de acuerdo a la respuesta presentada. No hay diferencia en cuanto a supervivencia al utilizar 4 o 6 ciclos de tratamiento (HR 0.94; IC 95% 0.83–1.07 p=0.33).^{9,32}

Schiller y cols, en el 2002 comparó 4 esquemas de doblete basado en platino utilizando fármacos de tercera generación (Paclitaxel, Gemcitabina, Etoposido) sin encontrar una diferencia significativa en supervivencia global, supervivencia libre de progresión o tasas de respuesta.³³ Fosella y Socinski, reportaron resultados similares a las publicadas por Schiller et al.^{34,35} En el adenocarcinoma de pulmón, el estándar es el doblete platino-pemetrexed la cual es eficaz y menos tóxica que el esquema gemcitabina-cisplatino (HR 0.94, 95% IC 0.84-1.05) y un mejor perfil de toxicidad.³⁷ Las guías internacionales

recomiendan agregar bevacizumab, un antiangiogenico, a un doblete de platino, dado que mejora la sobrevida global (HR 0.90; 95% IC 0.81, 0.99; P = 0.03) y sobrevida libre de progresión (0.72; 95% CI 0.66, 0.79; P<0.001).^{9,38-41}

El 20% del adenocarcinoma de pulmón presenta una adicción oncogénica susceptible a la terapia con inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Los TKI del EGFR son el tratamiento estándar en presencia de mutación del gen del EGFR, aumentando las tasas de respuesta (ORR 70.80%) y sobrevida libre de progresión (mediana de 10 meses), sin presentar impacto en la sobrevida global al compararlo con un esquema basado en platinos.^{43, 44} En presencia de un rearrreglo de ALK o mutación ROS 1, la terapia estándar es el uso de crizotinib, un TKI dual para ALK y MET, el cual mejora tanto la sobrevida libre de progresión (HR 0.45; 95% IC: 0.35-0.60; P= 0.001) como tasas de respuesta (74% vs 45%; p=0.001).⁴⁵

Tratamiento de Segunda Línea

El 60% de los pacientes presenta progresión de la enfermedad durante el tratamiento de primera línea y ameritará una terapia subsecuente basada en la ausencia o presencia de una adicción oncogénica.⁴⁶

La quimioterapia mejora la sobrevida global al compararlo con mejores cuidados de soporte como terapia subsecuente en CP. En el 2000, Shepherd y cols demostró que Docetaxel a dosis de 75mg/m² mejoraba tanto la sobrevida libre de progresión (10.6 versus 6.7 semanas; p = 0.001) y sobrevida global (7.0 versus 4.6 meses, 0 0.47). Comparado con otros fármacos (ifosfamida, vinorelbine), el Docetaxel se asoció a una mayor tasa de respuesta objetiva (10%) y sobrevida global a 1 año (32% vs 19%), esto convirtió al docetaxel como la terapia estándar de segunda línea. Posteriormente Hanna y cols en el 2004, demostraron la no inferioridad de pemetrexed, llevando a su aprobación como tratamiento subsecuente, restringiéndose a la histología no escamosa.⁴⁸

Recientemente, se ha evaluado la combinación de un anti-angiogenico agregado a docetaxel. El primero de estos fármacos, fue la combinación de ramucirumab, un

anticuerpo monoclonal humanizado anti VEGFR 2, y docetaxel. Esta combinación demostró un beneficio en supervivencia global (HR 0.86, IC 95% 0.75–0.98; $p=0.023$), supervivencia libre de progresión (HR 0.76, 95% IC 0.68–0.86; $p<0.0001$) y tasa de respuesta objetiva (23% vs 14%) al compararse con Docetaxel monodroga.⁴⁹ En el 2014, Reck y cols demostraron la eficacia de la combinación nintedanib – docetaxel en el subgrupo de pacientes con histología de adenocarcinoma refractario al tratamiento de primera línea.⁵⁰ Las guías internacionales recomiendan la consideración de estos fármacos durante la terapia subsecuente dado que ofrece un beneficio clínico limítrofe.⁵⁰

Actualmente, la inmunoterapia es considerada como la terapia subsecuente preferida por las guías internacionales basado en una mejor eficacia y mejor perfil de toxicidad que la quimioterapia.⁹ Nivolumab, un inhibidor PD-1, aumenta las tasas de supervivencia global (HR 0.73, 95% IC: 0.59–0.89; $P= 0.002$), tasas de respuesta (19% versus 12%) duración de respuesta (17.2 meses versus 5.6 meses) y ofrece un mejor perfil de toxicidad grado 3 (10% vs 57%).⁵¹ Rittmeyer y cols demostraron la superioridad de atezolizumab, un inhibidor anti PD-L1 sobre docetaxel, reportando un beneficio en supervivencia global (mediana de 13.8 meses versus 9.6 meses; HR 0.73 IC 95% 0.62-0.87, $p=0.003$).⁵³

En el grupo de CP con adicción oncogénica, el estándar de tratamiento de segunda línea está basado en el uso de tirosina quinasa. La mayoría de pacientes que reciben una TKI de EGFR progresan después de 9 a 12 meses de tratamiento, principalmente por la mutación T790M. Osimertinib, es el tratamiento estándar de segunda línea, reduce el riesgo de progresión 70% (HR 0.30, 95% IC 0.23-0.41, $p =0.0001$), mejora las tasas de respuestas (71% vs 31%) y presenta un mejor perfil de toxicidad comparado con la quimioterapia. En el adenocarcinoma de pulmón con ALK positivo, se recomienda el uso de alectinib o ceritinib tras la progresión a crizotinib en base a las tasas y duración de respuesta reportados en ensayos clínicos.⁹

Planteamiento del Problema

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y se estima que para el año 2035, las cifras de muertes por cáncer de pulmón se triplicarán.^{1,2} En México, representa 5% de los cánceres registrados y la primera causa de muerte por cáncer.³ La enfermedad metastásica representa el 57% de los casos al momento de diagnóstico y la mayoría de pacientes recibirá tratamiento sistémico de primera línea con un doblete basado en platino.⁹ Sin embargo, la mayoría de estos pacientes presentarán progresión de la enfermedad y ameritarán una terapia subsecuente. Docetaxel, es uno de los fármacos aprobados en este terreno basado en resultados de ensayos clínicos donde se ha demostrado su eficacia y seguridad. En la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, este agente es uno de los más utilizados tras la progresión al esquema basado en platinos, y hasta el momento no se ha documentado la eficacia de este tratamiento en los pacientes que son atendidos en el hospital. Con base a lo anterior, resulta importante evaluar la seguridad y efectividad de este tratamiento en nuestros pacientes. Este estudio servirá como base para la realización de estudios posteriores.

Con base en lo anterior, es posible plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión en pacientes con adenocarcinoma de pulmón etapa clínica IV tratados con Docetaxel como segunda línea de tratamiento en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Septiembre 2015 a Septiembre 2016?

Justificación del Problema

A pesar de los avances en el tratamiento, el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo con una supervivencia a 5 años de 16% y en presencia de enfermedad metastásica esta disminuye a 4%. Pese a que 60% de la población en ensayos clínicos recibe una segunda línea de tratamiento tras la progresión al esquema basado en platino, únicamente 30% recibe este tratamiento en la práctica clínica.⁹ En el servicio de Oncología Médica de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI y de acuerdo a las guías internacionales se prescribe Docetaxel como la piedra angular del tratamiento de segunda línea dado su perfil de eficacia y seguridad reportadas en la literatura. Se considera de suma importancia la evaluación de la efectividad y el perfil de toxicidad de este fármaco para valorar nuestra práctica oncológica institucional y poder compararlo con los datos reportados en la literatura y servir como referencia en la búsqueda de nuevas pautas de tratamiento dentro de la institución.

HIPÓTESIS

Al ser un estudio observacional descriptivo y retrospectivo no requiere de hipótesis.

OBJETIVOS

Primario:

Determinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico o recurrente, tratados con Docetaxel como segunda línea de tratamiento en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Septiembre 2015 a Septiembre 2016

Secundario

Determinar la toxicidad que se presenta en los pacientes con Adenocarcinoma de pulmón avanzado, tratados en segunda línea con docetaxel en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Septiembre 2015 a Septiembre 2016.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño estadístico

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo de una Cohorte histórica

Universo de estudio

Pacientes con el diagnóstico de Adenocarcinoma de Pulmón metastásico que progreso a una primera línea de tratamiento basado en platino y con acceso a Docetaxel en la Consulta Externa de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de Septiembre 2015 a Septiembre 2016.

Tipo de muestreo

No probabilístico casos consecutivos

Criterios de selección

Inclusión

- a. Sexo Indistinto
- b. Mayores de 18 años
- c. Diagnóstico histopatológico confirmatorio de adenocarcinoma de pulmón
- d. Estadios clínicos IV
- e. Tratados en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
- f. Que hayan recibido al menos un ciclo de administración de Docetaxel en 2da línea de tratamiento.

Exclusión

- a. Pacientes con segunda neoplasia sincrónica o metacrónica, manejadas con tratamiento sistémico.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tratamiento de Segunda Línea

Tipo de Variable: Cuantitativa Ordinal

Definición Conceptual: Agente farmacológico utilizado a dosis estandarizada como tratamiento subsecuente después de presentar progresión radiológica de acuerdo a la guía de los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1 (Anexo 2) o toxicidad inaceptable posterior al tratamiento de primera línea.

Definición Operacional: Aplicación de al menos 1 ciclo de Docetaxel a dosis estandarizada después de presentar progresión radiológica de acuerdo a RECIST versión 1.1 o toxicidad inaceptable durante o posterior al tratamiento de primera línea

Escala de Medición: Número de Ciclos

Supervivencia libre de progresión

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Definición conceptual: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta el momento de documentar progresión radiológica de acuerdo a la guía de los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1 (Anexo 2) o muerte del paciente.

Definición operacional: Período entre la fecha de inicio de la primera dosificación de Docetaxel y la fecha de progresión radiológica de acuerdo a la guía de RECIST versión 1.1 o muerte por cualquier causa.

Escala de medición: meses

Edad

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.

Definición operacional: Número de años de vida que el paciente refiere tener a la valoración inicial en la Consulta Externa del Servicio de Oncología Médica.

Escala de medición: Número de años

Sexo

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.

Definición operacional: Género del paciente

Escala de medición:

1. Masculino
2. Femenino

Toxicidad

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Efectos adverso producido por el medicamento

Definición operacional: Medición de cualquier grado de toxicidad presentada, la cual se clasificara en cuanto a severidad en grados de acuerdo a criterios de la terminología común de eventos adversos (CTCAE) versión 4.0, empleados por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos. (Anexo 3)

Diarrea

Definición Conceptual: Desorden caracterizado por aumento de evacuaciones intestinales acompañado de movimientos intestinales.

Definición Operacional: Desorden caracterizado por aumento de evacuaciones intestinales acompañado de movimientos intestinales.

Escala de Medición:

Diarrea Grado 1: Presencia de menos de 4 evacuaciones sobre los hábitos basales.

Diarrea Grado 2: Presencia de 4 a 6 evacuaciones sobre los hábitos basales.

Diarrea Grado 3: Presencia de más de 7 evacuaciones sobre los hábitos basales, incontinencia, indicación de hospitalización o incremento severo de gastos a través de estoma, limitación de actividades de autocuidado.

Diarrea Grado 4: Condición que se caracteriza por alteraciones hemodinamicamente que pone en riesgo la vida, indicación de intervención urgente.

Diarrea Grado 5: Muerte

Mucositis

Definición Conceptual: Condición caracterizada por la inflamación la mucosa del tracto gastrointestinal.

Definición Operacional: Desorden caracterizada por la inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal

Escala de Medición

Mucositis Grado 1: Presencia de eritema de la mucosa

Mucositis Grado 2: Presencia de ulceración en parche o pseudomembranas

Mucositis Grado 3: Condición caracterizada por úlceras confluentes o presencia de pseudomembranas que presentan hemorragia con el menor trauma.

Mucositis Grado 4: Presencia de necrosis tisular o hemorragia espontánea que pone en peligro la vida.

Mucositis Grado 5: Muerte

Vómitos

Definición Conceptual: Desorden caracterizado por un acto reflejo que culmina con la expulsión por la boca de lo que está contenido en el estómago.

Definición Operacional: Desorden caracterizado por un acto reflejo que culmina con la expulsión por la boca de lo que está contenido en el estómago

Escala de Medición:

Vomito Grado 1: Presencia de 1 a 2 episodios en 24 horas

Vomito Grado 2: Presencia de 3 a 5 episodios en 24 horas

Vomito Grado 3: Presencia de más 6 episodios de vomito en 24 horas, limitando la alimentación mediante sonda enteral, nutrición parenteral total o ameritando hospitalización

Vomito Grado 4: Condición que se caracteriza por alteraciones que pone en riesgo la vida, indicación de intervención urgente.

Vomito Grado 5: Muerte

Síndrome Mano Pie

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por enrojecimiento, malestar marcado edema y parestesia en las palmas de las manos o en las plantas de los pies.

Definición Operacional: Trastorno caracterizado por enrojecimiento, malestar marcado edema y parestesia en las palmas de las manos o en las plantas de los pies.

Escala de Medición

Síndrome Mano Pie Grado 1: Presencia de dermatitis o cambios mínimos incluyendo hiperqueratosis, edema o eritema, sin presencia de dolor.

Síndrome Mano Pie Grado 2: Presencia de alteraciones cutáneas caracterizadas por descamación, presencia de ampollas o hiperqueratosis, con presencia de dolor y limitando las actividades instrumentales para la vida cotidiana.

Síndrome Mano Pie Grado 3: Cambios severos (descamación, ampollas, sangrado o hiperqueratosis) limitando el cuidado personal

Alopecia

Definición Conceptual: Desorden caracterizado por una disminución de la densidad del cabello en comparación con la normal para un individuo según edad y localización corporal.

Definición Operacional: Desorden caracterizado por una disminución de la densidad del cabello en comparación con la normal para un individuo según edad y localización corporal

Escala de Medición

Alopecia Grado 1: Pérdida de Cabello menor al 50% de lo normal para el individuo y únicamente obvio durante la inspección cercana.

Alopecia Grado 2: Pérdida de Cabello igual o mayor al 50% de lo normal para un individuo y aparente durante la inspección. Tiene un impacto psicosocial.

Anemia

Definición Conceptual: Desorden caracterizado por una reducción de la cantidad de hemoglobina en 100 ml de sangre. Los signos y síntomas de la anemia pueden

incluir palidez cutánea y de membranas, disnea, palpitations, soplo sistólico , letargo y fatigabilidad.

Definición Operacional: Desorden caracterizado por una reducción de la cantidad de hemoglobina en 100 ml de sangre

Escala de Medición:

Anemia Grado 1: Presencia de niveles de hemoglobina debajo del valor normal de referencia – 10 g/dl.

Anemia Grado 2: Cifra de nivel de hemoglobina entre 8 y 10 g/dl.

Anemia Grado 3: Cifra del nivel de hemoglobina entre 6.5 y 8 g/dl

Anemia Grado 4: Cifra de nivel de hemoglobina menor a 6.5 g/dl

Anemia Grado 5: Muerte

Leucopenia

Definición Conceptual: Un hallazgo basado en los resultados de las pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de leucocitos en una muestra de sangre.

Definición Operacional: Un hallazgo basado en los resultados de las pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de leucocitos en una muestra de sangre.

Escala de Medición:

Leucopenia Grado 1: Cifras de leucocitos en una muestra sanguínea menor a 3000/mm³

Leucopenia Grado 2: Cifras de leucocitos en una muestra sanguínea entre 2000 a 3000/mm³

Leucopenia Grado 3: Cifras de leucocitos en una muestra sanguínea entre 1000 y 2000mm³

Leucopenia Grado 4: Cifras de leucocitos en una muestra sanguínea menor a <1000mm³

Neutropenia

Definición Conceptual: Un hallazgo basado en los resultados de las pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.

Definición Operacional: Un hallazgo basado en los resultados de las pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.

Escala de Medición:

Neutropenia Grado 1: Cifras de neutrófilos en una muestra sanguínea entre 1500 a 2000/mm³

Neutropenia Grado 2: Cifras de neutrófilos en una muestra sanguínea entre 1000 y 1500/mm³

Neutropenia Grado 3: Cifras de neutrófilos en una muestra sanguínea entre 500 y 1000 /mm³

Neutropenia Grado 4: Cifras de neutrófilos en una muestra sanguínea menor a $500/\text{mm}^3$

Trombocitopenia

Definición Conceptual: Un hallazgo basado en los resultados de las pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de plaquetas en una muestra de sangre.

Definición Operacional: Cifras de plaquetas por debajo del límite inferior de la normalidad.

Escala de Medición:

Trombocitopenia Grado 1: Cifras de plaquetas en una muestra sanguínea entre $75,000/\text{mm}^3$ y el valor más bajo de la normalidad.

Trombocitopenia Grado 2: Cifras de plaquetas en una muestra sanguínea entre $50,000 - <75,000/\text{mm}^3$

Trombocitopenia Grado 3: Cifras de plaquetas en una muestra sanguínea entre $10,000 - <50,000/\text{mm}^3$

Trombocitopenia Grado 4: Cifras de plaquetas en una muestra sanguínea menor a $<10,000/\text{mm}^3$

Fiebre Neutropenica

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por un recuento absoluto de neutrófilos menor a $1000 / \text{mm}^3$ y una temperatura única de > 38.3 grados C (101 grados F) o una temperatura sostenida igual o mayor a 38 grados C (100.4 grados F) durante más de una hora.

Definición Operacional: Trastorno caracterizado por un recuento absoluto de neutrófilos menor a $1000 / \text{mm}^3$ y una temperatura única de > 38.3 grados C (101 grados F) o una temperatura sostenida igual o mayor a 38 grados C (100.4 grados F) durante más de una hora.

Escala de Medición:

Fiebre Neutropenica Grado 3: Cifras de Neutrófilos menor a $1000/\text{mm}^3$ en presencia de temperatura > 38.3 grados o temperatura sostenida > 38 grados por más de 1 hora.

Fiebre Neutropenica Grado 4: Condición que pone en riesgo la vida, amerita una intervención urgente.

Fiebre Neutropenica Grado 5: Muerte

Hipertensión

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por un aumento patológico de la presión arterial; una elevación repetida en la presión sanguínea superior a $140/90$ de 90 mm Hg .

Definición Operacional: Trastorno caracterizado cifras de tensión arterial superior a $140/90$ de 90 mm Hg .

Escala de Medición:

Hipertensión Grado 1: Se considera como pre- hipertensión, con cifras de tensión arterial sistólica entre 120 a 139 mmHg y tensión arterial diastólica entre 80-89 mmHg.

Hipertensión Grado 2: Se considera como hipertensión estadio 1, con cifras de tensión arterial sistólica entre 140 a 159 mmHg y tensión arterial diastólica entre 90-99 mmHg, ameritando manejo con antihipertensivo como monoterapia.

Hipertensión Grado 3: : Se considera como hipertensión estadio 1, con cifras de tensión arterial sistólica igual o mayor a 180 mmHg y tensión arterial diastólica mayor o igual a 100 mmHg, amerita intervención farmacológica con antihipertensivos en forma de monoterapia a dosis altas o múltiples antihipertensivos.

Hipertensión Grado 4: Cifras de tensión arterial que ponen en riesgo la vida y ameritan una intervención urgente, riesgo de hipertensión maligna, daño neurológico transitorio o permanente, crisis hipertensiva.

Hipertensión Grado 5: Muerte

Hipotensión

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por una presión arterial que es inferior a la normal esperada para un individuo en un ambiente dado.

Definición Operacional: Trastorno caracterizado por una presión arterial que es inferior a la normal esperada para un individuo en un ambiente dado.

Escala de Medición:

Hipotensión Grado 1: Hipotensión asintomática sin ameritar intervención alguna.

Hipotensión Grado 2: Hipotensión ameritando intervención médica no urgente

Hipotensión Grado 3: Hipotensión ameritando una intervención médica o requiriendo hospitalización+

Hipotensión Grado 4: Pone en riesgo la vida y amerita una intervención urgente.

Hipotensión Grado 5: Muerte

Neuropatía Periférica Sensitiva:

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por inflamación o degeneración de los nervios sensoriales periféricos.

Definición Operacional: Cuadro Clínico que surge como secuela de degeneración de los nervios sensoriales periféricos.

Neuropatía Periférica Sensitiva Grado 1: Asintomático o con pérdida de los reflejos tendinosos profundos o parestesia

Neuropatía Periférica Sensitiva Grado 2: Presencia de síntomas moderados limitando las actividades cotidianas instrumentales

Neuropatía Periférica Sensitiva Grado 3 Síntomas Severos, limitando los cuidados personales básicos

Neuropatía Periférica Sensitiva Grado 4 Pone en riesgo la vida, amerita una intervención urgente

Neuropatía Periférica Sensitiva Grado 5: Muerte

Neuropatía Periférica Motora

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por inflamación o degeneración de los nervios motores periféricos.

Definición Operacional: Cuadro Clínico que surge como secuela de degeneración de los nervios motores periféricos

Neuropatía Periférica Motora Grado 1: Asintomático o con pérdida de los reflejos tendinosos profundos o parestesia

Neuropatía Periférica Motora Grado 2: Presencia de síntomas moderados limitando las actividades cotidianas instrumentales

Neuropatía Periférica Motora Grado 3: Síntomas Severos, limitando los cuidados personales básicos

Neuropatía Periférica Motora Grado 4: Pone en riesgo la vida, amerita una intervención urgente

Neuropatía Periférica Motora Grado 5: Muerte

Alanina Aminotransferasa Elevado

Definición Conceptual: Un hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) en la muestra de sangre.

Definición Operacional: Cifras de Alanina Aminotransferasa sobre los valor de referencia en una muestra sanguínea.

Escala de Medición:

Alanina Aminotransferasa Elevado Grado 1: Cifras séricas de Alanina aminotransferasa 3 veces más alto que el límite superior de referencia

Alanina Aminotransferasa Elevado Grado 2: Cifras séricas de Alanina aminotransferasa entre 3 y 5 veces más alto que el límite superior de referencia

Alanina Aminotransferasa Elevado Grado 3: Cifras séricas de Alanina aminotransferasa entre 5 a 20 veces más alto que el límite superior de referencia

Alanina Aminotransferasa Elevado Grado 4: Cifras séricas de Alanina aminotransferasa igual o más de 20 veces más alto que el límite superior de referencia

Aspartato Aminotransferasa Elevado

Definición Conceptual: Un hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de aspartato aminotransferasa (AST) en la muestra de sangre.

Definición Operacional: Cifras de aspartato aminotransferasa sobre los valor de referencia en una muestra sanguínea.

Escala de Medición:

Aspartato Aminotransferasa Elevado Grado 1: Cifras séricas de Alanina aminotransferasa 3 veces más alto que el límite superior de referencia

Aspartato Aminotransferasa Elevado Grado 2: Cifras séricas de Alanina aminotransferasa entre 3 y 5 veces más alto que el límite superior de referencia

Aspartato Aminotransferasa Elevado Grado 3: Cifras séricas de Alanina aminotransferasa entre 5 a 20 veces más alto que el límite superior de referencia

Aspartato Aminotransferasa Elevado Grado 4: Cifras séricas de Alanina aminotransferasa igual o más de 20 veces más alto que el límite superior de referencia

Bilirrubinas Elevadas

Definición Conceptual: Un hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de bilirrubinas en la muestra de sangre.

Definición Operacional: Cifras de bilirrubinas sobre los valor de referencia en una muestra sanguínea.

Escala de Medición:

Bilirrubinas Elevadas Grado 1: Cifras séricas de bilirrubinas 1.5 veces más alto que el límite superior de referencia

Bilirrubinas Elevadas Grado 2: Cifras séricas de bilirrubinas 1.5 a 3 veces más alto que el límite superior de referencia

Bilirrubinas Elevadas Grado 3: Cifras séricas de bilirrubinas 3 a 10 veces más alto que el límite superior de referencia

Bilirrubinas Elevadas Grado 4: Cifras séricas de bilirrubinas mayor a 10 veces el límite superior de referencia

Fatiga

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por un estado de debilidad generalizada con una pronunciada incapacidad para reunir suficiente energía para realizar las actividades diarias.

Definición Operacional: Estado de debilidad generalizada que limita la realización de actividades diarias.

Escala de Medición:

Fatiga Grado 1 La fatiga remite con el reposo

Fatiga Grado 2 La fatiga no remite con el reposo, limita actividades de la vida cotidiana

Fatiga Grado 3 La fatiga no remite con el reposo, limita las actividades se autocuidado

Retención Hídrica

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por edema debido a la acumulación excesiva de líquido en sitios del cuerpo.

Definición Operacional: Trastorno caracterizado por edema debido a la acumulación excesiva de líquido en sitios del cuerpo

Escala de Medición:

Retención Hídrica Grado 1: Edema Localizado en áreas dependiente, sin alteración funcional

Retención Hídrica Grado 2: Edema moderado ameritando intervención

Retención Hídrica Grado 3: Edema severo ameritando intervención, y limitando las actividades de la vida cotidiana.

Reacción Asociada a la Infusión

Definición Conceptual: Trastorno caracterizado por una reacción adversa a la infusión de sustancias farmacológicas o biológicas.

Definición Operacional: Trastorno caracterizado por una reacción adversa a la infusión de Docetaxel

Escala de Medición:

Reacción Asociada a la Infusión Grado 1: Reacción transitoria leve, sin indicación de interrumpir la infusión

Reacción Asociada a la Infusión Grado 2: Reacción que amerita interrupción de la infusión pero responde rápidamente al tratamiento sintomático

Reacción Asociada a la Infusión Grado 3: Presencia de Síntomas recurrentes, ameritando hospitalización por secuelas clínicas

Reacción Asociada a la Infusión Grado 4: Reacción que pone en riesgo la vida, amerita tratamiento urgente.

Reacción Asociada a la Infusión Grado 5: Muerte

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Análisis univariado: Se realizará estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y dispersión en el caso de variables cuantitativas, para variables nominales y ordinales se calculan las frecuencias y en caso necesario los intervalos de confianza. Dicho análisis estadístico se realizará con el programa SPSS, versión 17 para Windows

PROCEDIMIENTOS

Para llevar a cabo este estudio se obtendrá de la base de datos del servicio de oncología médica, una lista de pacientes con Adenocarcinoma Pulmón metastásico corroborado histológicamente, en tratamiento con docetaxel y con seguimiento en el servicio de la Consulta Externa Oncología Médica, que cumplan con los criterios de inclusión y se revisaran los expedientes clínicos/electrónicos y radiológicos. Los datos se analizarán con el programa SPSS, versión 17 para Windows y se hará un reporte con el análisis y la discusión de los datos obtenidos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se rige bajo los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki en su versión revisada y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México. Es un estudio sin riesgo que al ser retrospectivo, no requiere de consentimiento informado ya que no habrá contacto con el paciente o sus familiares, la información se obtendrá de fuentes secundarias (expediente físico y electrónico). En este estudio según el artículo 13 de la LGS en MIS en relación al respeto, dignidad y protección de los derechos de los pacientes; la información obtenida se maneja con confidencialidad, anonimato y los resultados se darán en manera grupal sin indicar nombre. . El estudio se considera de riesgo mínimo. Se solicita su evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud.

RECURSOS

Humanos

- Asesor Clínico: Dra. Yolanda Bautista Aragón, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor Metodológico: Dr. Mario Pérez Martínez, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dr. Ramoncito Argenes Yacab, Residente Oncología Médica.

Físicos

- Archivo clínico y electrónico del hospital de Oncología de CMN Siglo XXI
- Uso de computadora personal e institucional.

Financieros

No requiere financiamiento económico.

Cronograma de actividades:

| Año | | | | 2017 |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Mes | Marzo | Abril | Mayo | Junio y Posterior |
| Elaboración de antecedentes y marco teórico | X | X | | |
| Solicitud de evaluación por comité local de investigación y ética | | | Atención a Sugerencias hechas por CLIES | |
| Recolección de datos en expedientes de pacientes seleccionados | | | | Al Momento de su aprobación por CLIES |
| Determinación de resultados | | | | Al Momento de su aprobación por CLIES |
| Análisis de Resultados | | | | Una vez completada la revisión de expedientes y posterior a la evaluación por el CLIES |
| Impresión del trabajo de Investigación | | | | Una vez completados y analizados los resultados expedientes |

Resultados

De acuerdo a los criterios de inclusión propuestos se incluyeron 33 expedientes de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón estadio clínico IV que recibieron tratamiento de segunda línea de quimioterapia con docetaxel, de los cuales de acuerdo a las características epidemiológicas 57.6% eran hombres, la media de edad fue de 62.3 ± 9.12 años, con un rango de edad de 42 a 79 años. De estos el 48.5% de los casos se engloba en el grupo de 61 a 70 años como se muestra en la figura 1. El 90.9% de los pacientes tenía un estado funcional (ECOG) de 1.

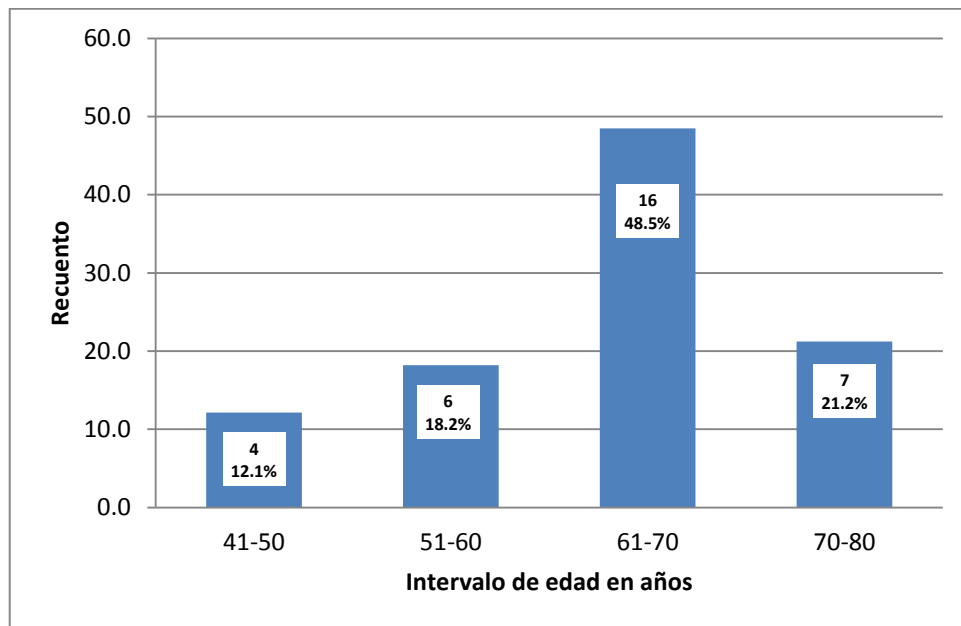


Figura 1. Características epidemiológicas de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón

Características clínicas

Los 33 pacientes evaluados recibieron tratamiento de primera línea basado en platino, de estos 6.1% (2 casos) recibió monoterapia a base de carboplatino y 93.9% recibió tratamiento combinado, utilizado carboplatino en 77.4% de los casos. El doblete de gemcitabina- carboplatino fue el esquema utilizado en 51.5% de los casos, estas

frecuencias se muestran en la figura 2. La mediana de ciclos recibidos durante el tratamiento de primera línea de 5.2 ciclos, con un rango entre 4 a 8 ciclos. 24.2% de los casos recibió tratamiento de mantenimiento, esto a base de pemetrexed.

| Tabla No.1. Características de los pacientes con Cáncer de Pulmón Etapa Clínica IV en tratamiento de segunda línea con Docetaxel. | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|
| | Frecuencia | Porcentaje % |
| Genero | | |
| Masculino | 19 | 57.6 |
| Femenino | 14 | 42.4 |
| Edad | | |
| Mediana | 63 | |
| Rango | (42-79) | |
| Estado Funcional | | |
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 30 | 90.9 |
| 2 | 2 | 9.1 |
| Mantenimiento | | |
| Si | 8 | 24.2 |
| No | 25 | 75.8 |

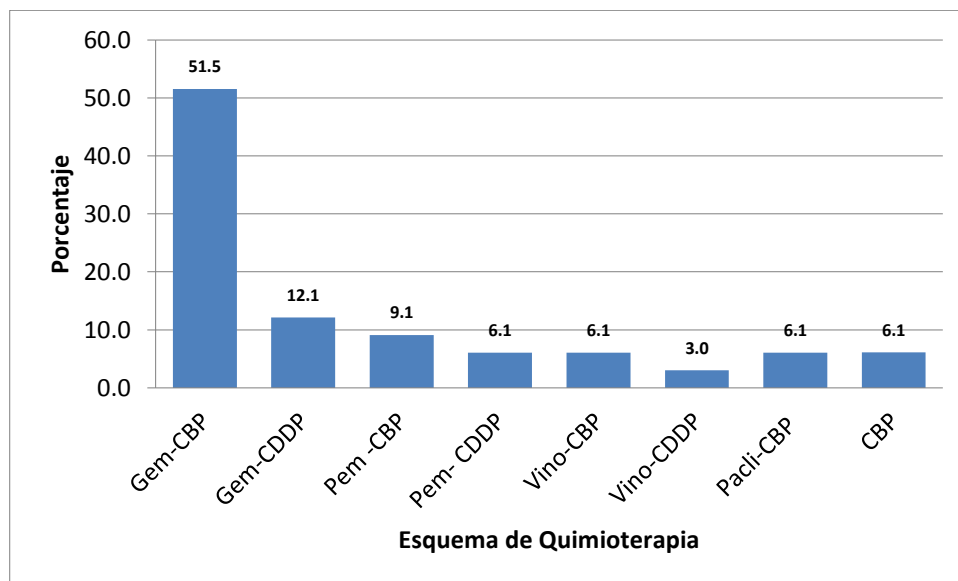


Figura 2. Esquema de Quimioterapia utilizado en primera línea de tratamiento. Abreviaturas: Gem = Gemcitabine, CBP= Carboplatino, CDDP= Cisplatino, Pem= Pemetrexed, Vin= Vinorelbine, Pacli= Paclitaxel.

La mediana de ciclos de docetaxel administrado fue de 5 ± 1.8 ciclos, con un rango de (1-10). La mediana de dosis inicial administrado fue de 75 ± 6.5 mg/m², del cual 27.3% (9 casos) amerito una reducción de dosis, el 55.5% ocurrió durante el segundo ciclo de quimioterapia. La mediana de dosis de Docetaxel tras la reducción fue 70 ± 7.5 mg/m².

Evaluación de respuesta

Los 33 pacientes incluidos presentaban enfermedad medible por RECIST versión 1.1, de los cuales 6.1% (2 casos) presentaron respuesta parcial y 33.3% (11 casos) permanecieron con enfermedad estable como se ilustra en la tabla No. 2. Se documentó una tasa respuesta objetiva de 6.1% y una tasa de control de enfermedad del 39.4%. En la tabla 1 se muestra la tasas de respuesta obtenida según el número de ciclos administrados. El 65% de los casos presento progresión en un solo sitio y 35% presento progresión en dos o más sitios. En la tabla No 3, se muestra los sitios de metástasis tras presentar progresión a la segunda línea de tratamiento con Docetaxel. 39.4% de los pacientes recibieron una tercera línea de tratamiento con vinorelbine.

| Tasa de Respuestas | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------------|------------|----------------|
| Enfermedad Estable | 11 | 33.3 |
| Respuesta Parcial | 2 | 6.1 |
| Progresión | 20 | 60.6 |
| Total | 33 | 100 |

| Sitio de Metástasis | Frecuencia | Porcentaje % |
|---------------------|------------|--------------|
| Pulmón | 16 | 80 |
| Ganglios | 3 | 15 |
| SNC | 2 | 10 |
| Tejidos Blandos | 1 | 5 |
| Óseo | 1 | 5 |
| Pleura | 1 | 5 |

Tabla No. 4. Tasa de respuesta según el número de ciclos recibidos

| | 1 a 3 ciclos N=10 | 4 ciclos N=21 | 6 ciclos N=2 |
|--------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| Respuesta Completa | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) |
| Respuesta parcial | 0% (0) | 4.8% (1) | 50% (1) |
| Enfermedad Estable | 10% (1) | 47.6% (10) | 0% (0) |
| Progresión | 90% (9) | 47.6% (10) | 50% (1) |

En cuanto a la sobrevida libre de progresión, el número de casos totales fue de 33 de los cuales ocurrieron 20 eventos y 13 casos censurados (39.4%). La sobrevida libre de progresión a 6 meses fue de 45.5%. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5.2 meses con un intervalo de confianza del 95 % (3.09-7.36 meses). Este grafico se muestra en figura 3.

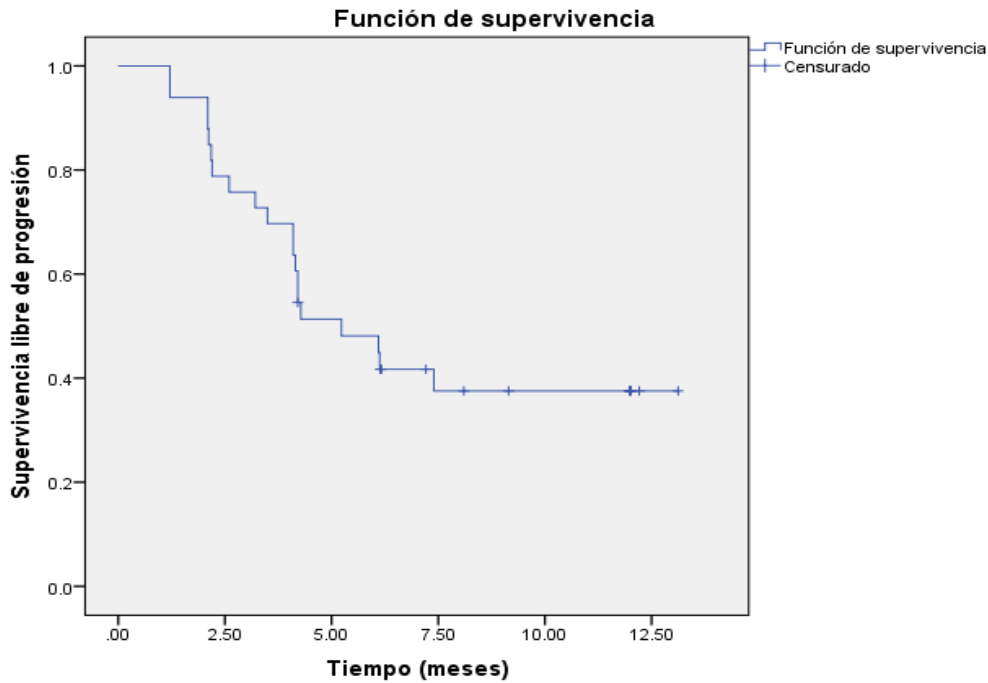


Figura No 3. Estimación de Kaplan Meier en relación a sobrevida libre de progresión

La sobrevida libre de progresión fue estratificada de acuerdo al número de ciclos recibidos en tres grupos, mediante la prueba de Mantel Cox. En el grupo de pacientes que recibieron más de 6 ciclos de quimioterapia, la mediana de sobrevida libre de progresión

de 7.2 meses mientras que los que recibieron de 4 a 6 ciclos no se alcanzaron una mediana. Este grafico se muestra en la figura 4.

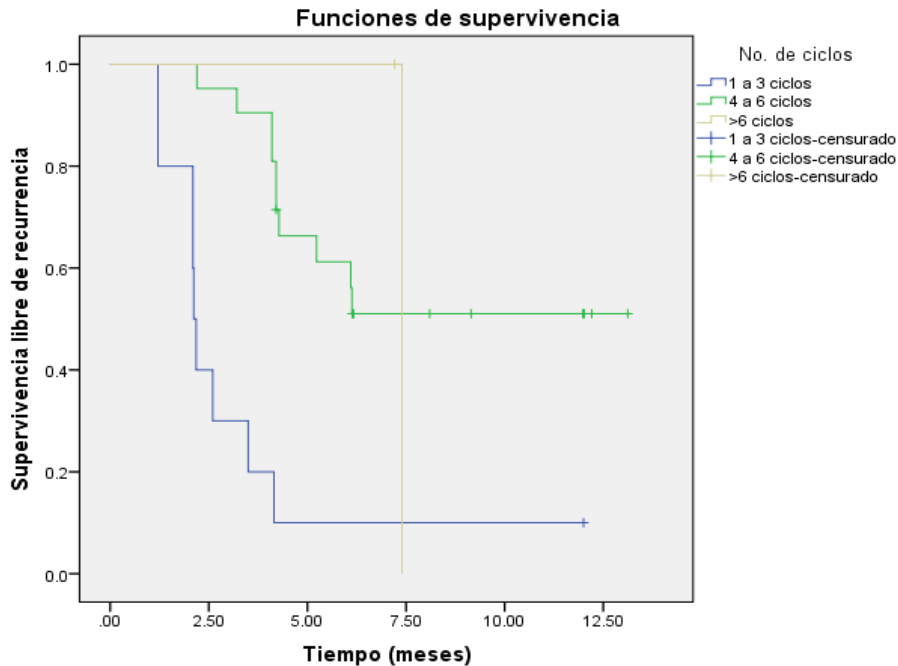


Figura No 4. Estimación de Kaplan Meier en relación a sobrevida libre de progresión de acuerdo al número de ciclos de Docetaxel recibido

Toxicidad

La toxicidad fue evaluada en los pacientes que recibieron al menos 1 ciclo de docetaxel como tratamiento. Se administraron 155 ciclos de quimioterapia, con una mediana de dosis de 70 mg/m². El tratamiento fue suspendido por reacción adversa en 15.1% (5 casos) y 6% (2 casos) amerito un diferimiento en la administración del mismo.

Se documento anemia grado 1 en 45.5% de los pacientes (15 casos) y grado 2 en 27.3% de los casos (9 pacientes). La distribución de toxicidad hematológica esta listado en la tabla No. 5. Se reportaron 3% de anemia grado 3 y grado 4 respectivamente. 21% (7 casos) de los pacientes requiero de apoyo transfusional con concentrados eritrocitarios. La neutropenia grado 3 o 4 ocurrió en 3% de los casos. El uso de filgrastim profiláctico o

terapéutico fue utilizado en 6% de los pacientes. No se reportó ningún caso de trombocitopenia grado 3 o 4, leucopenia grado 3 o 4 ni neutropenia febril.

Como se ilustra en la tabla No.6, se registro fatiga grado 1 y 2 en 48.5% de los casos respectivamente; así como náusea grado 1 en 54.5% de los casos y grado 2 en 24.5%. Se reportó diarrea grado 3 o 4 en 9.1% de los casos (3 pacientes), neuropatía grado 3 o 4 en 6.1% de los casos (2 pacientes) y reacción asociado a la infusión grado 3 o 4 en 6.1% de los casos.

| Tabla No.5. Toxicidad Hematológica en pacientes con Cáncer de Pulmón Etapa Clínica IV recibiendo tratamiento de segunda línea con Docetaxel. | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|---------|---------|
| Toxicidad Hematológica según Grados (n=33) | | | | |
| | Grado1 | Grado2 | Grado 3 | Grado 4 |
| Leucopenia | 0% (0) | 3% (1) | 0% (0) | 0% (0) |
| Neutropenia | 3% (1) | 6% (1) | 0% (0) | 3% (1) |
| Anemia | 45.5% (15) | 27.3% (9) | 3% (1) | 3% (1) |
| Trombocitopenia | 3% (1) | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) |

| Tabla No 6. Toxicidad No Hematológica según Grados en pacientes con cáncer de pulmón etapa clínica IV recibiendo tratamiento de segunda línea con Docetaxel | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------|----------|
| Toxicidad No Hematológica (n=33) | | | | |
| | Grado1 | Grado2 | Grado 3 | Grado 4 |
| Fatiga | 48.5% (16) | 48.5% (16) | 6.1% (2) | 0% (0) |
| Alopecia | 18.2% (6) | 48.5% (18) | 0% (0) | 0% (0) |
| Nausea | 54.5% (18) | 24.2% (8) | 3.0% (1) | 0% (0) |
| Diarrea | 30.3% (10) | 21.2% (7) | 9.1% (3) | 0% (0) |
| Neuropatía sensitiva | 33.3% (11) | 18.2% (6) | 6.1% (2) | 0% (0) |
| Mucositis | 3.0% (1) | 6.1% (2) | 0% (0) | 0% (0) |
| Vómitos | 6.1% (2) | 3.0% (1) | 3.0% (1) | 0% (0) |
| Reacción asociada a Infusión | 0% (0) | 6.1% (2) | 3.0% (1) | 3.0% (1) |
| Hipotensión | 0% (0) | 3% (1) | 0% (0) | 0% (0) |
| Falla Renal | 0%(0) | 3% (1) | 0% (0) | 0% (0) |

Análisis

El régimen de quimioterapia basada en platinos aumenta la sobrevida (12 a 14 meses) y mejora calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado. Todos los pacientes con enfermedad avanzada, presentaron progresión de la enfermedad ante una primera línea de tratamiento y mientras el estado funcional lo permita, recibirá tratamiento subsecuente basado en inmunoterapia, quimioterapia o inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y de acuerdo a guías internacionales, se utiliza Docetaxel como la quimioterapia de segunda línea estándar tanto por la efectividad así como seguridad reportada en la literatura.

Este es el primer reporte de una cohorte retrospectiva que brinda datos acerca de la eficacia de Docetaxel como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados en el hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. La tasa de respuesta objetiva fue del 6.1%, cifra similar a la reportada por Shepherd et al y Fosella et al. La tasa de control de la enfermedad reportada fue de 39%, esta cifra fue menor a la descrita por Shepherd et al utilizando Docetaxel a dosis de 75mg/m².⁴⁶ Este resultado puede ser secundario a la selección de pacientes con enfermedad más avanzada y múltiples comorbilidades que pudieron influir en la tolerancia al tratamiento y por ende en su eficacia. El 100% de los pacientes incluidos en la cohorte presentaba enfermedad metastásica y 9% presentaba un ECOG de 2 y el 6% amerito diferimiento de docetaxel por reacción adversas asociadas al tratamiento.

A pesar de obtener una baja tasa de respuesta, el tratamiento con Docetaxel fue asociado a una prolongación en sobrevida. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5.2 meses y la tasa de sobrevida libre de progresión a 6 meses fue 45.5%. Estos datos son similares a los reportados con una primera línea de tratamiento y superiores a las reportadas por Fosella et al y Shepherd et al en el tratamiento de segunda línea con Docetaxel.^{46,47} Probablemente este asociado al estado funcional del paciente, el antecedente de un tratamiento de mantenimiento y la tolerancia a la dosis empleada. El

91% de la cohorte presentaba un ECOG de 1 y 25% había recibido tratamiento de mantenimiento previo.

La mediana de dosis empleada al inicio del tratamiento fue de 75 mg/m², y del cual 27.3% amerito un ajuste de dosis. Tras esta reducción la mediana de dosis empleada por ciclo fue de 70 mg/m², permitiendo la aplicación de un mayor número de ciclos de docetaxel (mediana de 5 ciclos). Se registró 82.1% de eventos adversos de cualquier grado, siendo estos responsables de la suspensión de tratamiento (15.1%) así como diferimiento de tratamiento (6%).

La toxicidad hematológica fue grado 1 y 2 en su mayor parte, principalmente a expensas de anemia. La anemia grado ≥ 3 y neutropenia grado ≥ 3 fue reportado en 6% y 3% de los casos respectivamente. 21% de los paciente amerito apoyo transfusional con concentrados eritrocitarios. No se documentó ningún caso de neutropenia febril. Estos resultados son diferentes a los reportados en la literatura donde la principal toxicidad hematológica es la neutropenia. En el TAX 320, Fosella et al, reporto neutropenia grado 4 en 54% de la población en estudio mientras Shepherd et al lo reporto en 67% de los casos.^{46,47}

La toxicidad no hematológica fue en su mayoría grado 1 o 2. La diarrea, neuropatía y fatiga grado 3 o 4 fueron reportadas en menos del 10% de los casos. Se destaca que 12% de los pacientes presento una reacción asociada a la infusión, la mitad de los casos fueron documentados como grado 3 o 4.

CONCLUSION

En conclusión, el empleo de docetaxel a una dosis de 70 mg/m² se asocia a un beneficio clínico al brindar una sobrevida libre de progresión a 6 meses de 45.5 %, una mediana de 5.2 meses y una tasa de control de la enfermedad de 39.4%. Así mismo, se relaciona principalmente con toxicidad hematológica y no hematológica grado 1 y 2, haciendo el empleo de este fármaco seguro para los pacientes tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Sin embargo, es recomendable evaluar la calidad de vida y poder valorar el binomio riesgo-beneficio, especialmente en el tratamiento de segunda línea donde la intención es meramente paliativa lo cual puede ser motivo de una nueva tesis que pueda complementar estos datos iniciales que hemos obtenido en esta revisión

ANEXOS

ANEXO 1. TNM DE CANCER DE PULMON (AJCC 7ª EDICION)

T0- Sin evidencia de tumor primario

Tis- carcinoma in situ

T1- Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar

- T1a Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro

- T1b Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor diámetro

T2- Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no afecta al pulmón entero

- T2a Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm en su mayor diámetro

- T2b Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro

T3- Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón completo o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en el mismo lóbulo

T4- Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente ipsilateral

NX- Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0- No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales

N1- Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa

N2 - Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales homolaterales y/o subcarinales

N3- Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares

MX- Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas

M0- No existen metástasis a distancia

M1 -Existen metástasis a distancia

- M1a - Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno
- M1b- existen metástasis a distancia

| Estadios | T | N | M |
|-----------------|-------------|-------------|----------|
| Estadio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estadio IA | T1 a,b | N0 | M0 |
| Estadio IB | T2a | N0 | M0 |
| Estadio IIA | T1 a,b | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N0 | M0 |
| Estadio IIB | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Estadio IIIA | T1,T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1,N2 | M0 |
| | T4 | N0,N1 | M0 |
| Estadio IIIB | T4 | N2 | M0 |
| | Cualquier T | N3 | M0 |
| Estadio IV | Cualquier T | Cualquier N | M1a,b |

ANEXO 2 Criterios de RECIST

| Criterios | RECIST 1.1 |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Respuesta completa | Desaparición de todas las lesiones, ganglios linfáticos menores de 10 mm |
| Progresión | Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas lesiones |
| Respuesta parcial | Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles |
| Enfermedad estable | Sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial. |

ANEXO 3. Grado de toxicidad (National Cancer Institute versión 4)

Toxicidad Gastrointestinal

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Diarrea | Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con el basal | Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV < 24 hrs; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal; no interfiere con actividades de la vida diaria | Aumento de > 7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma; interfiere con actividades de la vida diaria | Que pone en peligro la vida (choque) | Muerte |
| Mucositis | Eritema de la mucosa | Ulceración en parche o pseudomembranas | Ulceraciones confluentes o pseudomembranas; hemorragia con trauma menor | Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida | Muerte |
| Vomito | 1-2 episodios en 24 horas | 3 a 5 episodios en 24 horas | ≥ 6 episodios en 24 horas, alimentación mediante sonda enteral, nutrición parenteral total o ameritando hospitalización | Pone en Riesgo la vida | Muerte |

Toxicidad Dermatológica

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eritrodisestesia palmo-plantar Síndrome de mano pie | Cambios mínimos en piel sin dolor | Cambios en la piel (descamación, ámpulas, edema, hiperqueratosis) con dolor | Cambios severos (descamación, ámpulas, sangrado o hiperqueratosis) limitan cuidado personal |
| Alopecia | Pérdida de Cabello <50% de lo normal para el individuo únicamente obvio durante la inspección cercana. | Pérdida de Cabello ≥50% de lo normal para el individuo aparente. Tiene un impacto psicosocial. | |

Toxicidad Hematológica

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------|
| Anemia | <LIN – 10.0 g/dL | 8.0 - < 10.0 g/dL | 6.5 - < 8.0 g/dL | < 6.5 g/dL | Muerte |
| Leucopenia | <LIN - 3000/mm ³ | 2000 – <3000/mm ³ | 1000 - <2000mm ³ | <1000mm ³ | |
| Neutropenia | 1500 - <2000/mm ³ | 1000 - <1500/mm ³ | 500 - <1000/mm ³ | <500/mm ³ | |
| Trombocitopenia | <LIN – 75,000/mm ³ | 50,000 - <75,000/mm ³ | 10,000- <50,000/mm ³ | <10,000/mm ³ | |
| Neutropenia Febril | | | Neutrófilos <1000/mm ³ en presencia de temperatura > 38.3 grados o temperatura sostenida > 38 grados por más de 1 hora. | Pone en riesgo la vida, amerita una intervención urgente. | Muerte |

Toxicidad Vascular

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Hipertensión | Pre hipertensión: TA sistólica 120-139 mmHg TA diastólica 80-89 mmHg | Estadio 1 Hipertensión TA sistólica 140-159 mmHg TA diastólica 90-99 mmHg Requiere intervención médica con antihipertensivo con monoterapia | Estadio 2 Hipertensión TA sistólica ≥ 180 mmHg TA diastólica ≥ 100 mmHg Requiere intervención médica con antihipertensivo con monoterapia más intensa o con múltiples fármacos | Pone en riesgo la vida requiere intervención urgente. Riesgo de hipertensión maligna, daño neurológico transitorio o permanente, crisis hipertensiva | Muerte |
| Hipotensión | Asintomático, No está indicada la intervención | Está indicada la intervención médica no urgente | Amerita una intervención medica o hospitalización | Pone en riesgo la vida y amerita una intervención urgente. | Muerte |

Toxicidad Neurológica

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------|
| Neuropatía Periférica Motora | Asintomático, No amerita intervención | Síntomas Moderados, limita las actividades cotidianas instrumentales. | Síntomas Severos, limita los cuidados personales básicos, está indicado un dispositivo de apoyo | Pone en riesgo la vida, amerita una intervención urgente. | Muerte |
| Neuropatía Periférica Sensitiva | Asintomático, perdida de los reflejos tendinosos profundos o parestesia | Síntomas Moderados, limita las actividades cotidianas instrumentales | Síntomas Severos, limita los cuidados personales básicos, | Pone en riesgo la vida, amerita una intervención urgente | Muerte |

Toxicidad Hepática

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Incremento de la Alanino aminotransferasa (ALT) | >3.0 veces el límite normal alto | 3.0-5.0 veces el límite normal alto | >5.0-20.0 veces el límite normal alto | >20.0 veces el límite normal alto |
| Incremento de la Aspartato aminotransferasa (AST) | >3.0 veces el límite normal alto | 3.0-5.0 veces el límite normal alto | >5.0-20.0 veces el límite normal alto | >20.0 veces el límite normal alto |
| Incremento Bilirrubina | >1.5 veces el límite normal alto | 1.5-3.0 veces el límite normal alto | >3.0-10.0 veces el límite normal alto | >10.0 veces el límite normal alto |

Toxicidades Generales

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------|
| Fatiga | La fatiga remite con el reposo | La fatiga no remite con el reposo, limita actividades de la vida cotidiana | La fatiga no remite con el reposo, limita las actividades se autocuidado | | |
| Retención Hídrica | Localizado en áreas dependiente , sin alteración funcional | Edema moderado ameritando intervención. | Edema severo ameritando intervención, y limitando las actividades de la vida cotidiana. | | |
| Reacción Asociada a Infusión | Reacción transitoria leve, sin indicación de interrumpir la infusión | Amerita interrupción de la infusión pero responde rápidamente al tratamiento sintomático | Síntomas recurrentes, ameritando hospitalización por secuelas clínicas | Pone en riesgo la vida, amerita tratamiento urgente. | Muerte |

Bibliografía

1. Loda M, Mucci L, Mittelstadt M.L, Van Hemelrijck M, Cotter M. Pathology and Epidemiology of Cancer. Springer International Publishing Switzerland 2017. 345-367.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med* 2016;4(8):150 -167
3. Gómez Dantes H, Lamadrid Figueroa Hector, Cahuana-Hurtado L, Silverman-Retana O, Montero P et al. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Pública de México* 2016: 58 (2): 118-131
4. Tovar-Guzmán VJ, López-Antuñano FJ, Rodríguez-Salgado N. Tendencias recientes de la mortalidad por cáncer pulmonar en México, 1980–2000. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(4):254–62.
5. Martinez-Sanchez YL, Escudero-de los Ríos PM, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2013; 81: 508-516.
6. Smith PW, Jones DR. *Biology and epidemiology of lung cancer*. Pearson's thoracic and esophageal surgery. Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
7. Ahmad A, Gadgeel S. *Lung Cancer and Personalized Medicine: Current Knowledge and Therapies*. Springer International Publishing. 2016. 21-41
8. Clément-Duchêne C, Vignaud JM, Stoufflet. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer*. 2010; 67:144-150.
9. National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2017*.
10. Coté ML, Liub M, Bonassic S, Neric M, Schwartz A, Christianid D et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *European Journal of Cancer* 2012; 48 (13) 1957–1968

11. Howlader NNA, Krapcho M . SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012, National Cancer Institute. 2015.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.*2016;66:7-30.
13. The National Institute for Health and Care Excellence Clinical Guideline. The diagnosis and treatment of lung cancer. Updated version. 2012
14. The National Lung Screening Trial Research Team. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:1980-1991
15. Kumar PG, Singh K, Prakash G, Jakhetiya A, Pandey D. Role of positron emission tomography-computed tomography in non-small cell lung cancer. *World J Methodol* 2016 March 26; 6(1): 105-111
16. Yao X, Gomes MM, Tsao MS. Fine-needle aspiration biopsy versus core needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review. *Current Oncology* 2012 (19): e16–27
17. Ho C, Tong KM, Ramsden K, Laskin. Histologic classification of non-small-cell lung cancer over time: reducing the rates of not-otherwise-specified. *Curr Oncol.* 2015 Jun; 22(3): e164–e170.
18. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, von Pawel J,Manegold C, Martins RG, et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.*2010;21(3):556–61.
19. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2184-91.
20. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung.cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):169–81.
21. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S,Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561–6.

22. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(21):1963–71.
23. Johnson ML, Sima CS, Chaft J, Paik PK, Pao W, Kris MG, et al. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinomas. *Cancer*. 2013; 119(2):356–62.
24. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25: 1462–1474
25. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G, Douillard JY, Shepherd F, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008. 26:3552-3559
26. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2015; 26: 1573–1588
27. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313–318.
28. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-90
29. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617-4625.
30. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials.. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1782–1789.
31. De Castria TB, da Silva EMK, Gois AFT, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 8: 1-59

32. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien M, Von Plessen C, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patients. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1254–62
33. Schiller J, Harrington A, Belani C, Langer C, Sandler A, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.)
34. Scagliotti G.V, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.*2002; 20:4285-4291
35. Socinski M, Bondarenko I, Karaseva N, Makhson A, Vynnychenko I. Weekly nab-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2055-2062
36. Fossella F, Pereira J, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, et al. Randomized, Multinational, Phase III Study of Docetaxel Plus Platinum Combinations Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-3024
37. Scagliotti GV , Parikh P , von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-3551.
38. Vokes EE , Salgia R, Karrison TG. Evidence-based role of bevacizumab in non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology.* 2013; 24: 6–9
39. Pirker R, Pereira JR, Sczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–31
40. Alan Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller J, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
41. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Johnson DH, Burcoveanu D , et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2013;24: 20–30

42. Novello S, Califano R, Cufer T, Ekman S, Leva M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (5): v1–v27
43. Wu YL, Zhou C, Hu CP. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for firstline treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–222.
44. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246.
45. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167–2177
46. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-2103.
47. Fossella FV, DeVore R, Kerr R, Crawford J, Natale R, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354-2362
48. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597.
49. Garon EB, Ciuleu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trials. *Lancet* 2014; 384: 665–673
50. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–155.

51. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627–1639.
52. Herbst RS, Baas P, Kim DW . Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540–1550.
53. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389: 255-265.