



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

“IMPACTO DE LA GENOTIPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN
AVANZADO EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. CARLOS JOSÉ ZULOAGA FERNÁNDEZ DEL VALLE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS

DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ

2012





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

“IMPACTO DE LA GENOTIPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN
AVANZADO EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. CARLOS JOSÉ ZULOAGA FERNÁNDEZ DEL VALLE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS

DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ

2012



**IMPACTO DE LA GENOTIPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE
PULMÓN AVANZADO EN PACIENTES DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

Dr. Carlos José Zuloaga Fernández del Valle

Vo.Bo.

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Sub-Dirección de Educación Médica.

Vo.Bo.

Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez

Director de Tesis.

III. DEDICATORIAS Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi Esposa, Mireille que has vivido, sufrido, llorado y te has esforzado conmigo todo el tiempo, has apoyado mis proyectos, has consolado, has sido parte de mi formación como profesional y como persona. Has sido una gran compañera, una gran amiga, una gran mujer, este logro es un fruto del incondicional apoyo que me has dado, te amo.

A mi Hija, Julia que a sus escasos días en este mundo y aun en el vientre de su madre, ha sido una estrella brillante en mi vida y ha estado en mis más prestigiosas prioridades. Quiero ser la primera persona en dedicarte algo en este mundo. Aun siendo tan pequeña, has hecho cosas grandes en mi vida.

A mis Padres: Carlos y Lupita; por su apoyo, amor y ejemplo que me han dado, mismos que me han llevado a donde estoy. Soy afortunado de tenerles y estoy profundamente agradecido con lo que han hecho por mi, toda su vida.

A las personas que han sembrado en mi: Mis tíos Raúl, Male, Lola, Guillermo, mis primos Betoche y Marie. Han sido parte importante en mi vida y han seguido de cerca mi formación, gracias por su amistad y por su cariño tan genuino. Han sido un ejemplo para mi, como personas, como padres, como hijos, como hermanos, como pareja.

A mis Maestros: Fernando Lara, Oscar Arrieta, Germán Calderillo, Alberto Alvarado, Por su disposición a enseñar, mostrarnos el camino, enseñarnos el arte de la Oncología, la investigación y sobre todo porque son un gran ejemplo para mí.

IV. CONTENIDO O ÍNDICE

I. PORTADA.....	1
II. HOJA DE VISTOS BUENOS.....	3
III. DEDICATORIAS Y/O AGRADECIMIENTOS.....	4
IV. ÍNDICE.....	5
V. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	7
VI. INTRODUCCIÓN.....	9
VII. MARCO TEÓRICO.....	10
a) Impacto del Cáncer de Pulmón.....	10
b) La evolución del tratamiento del Cáncer de Pulmón.....	10
c) Marcadores biológicos en el Cáncer de Pulmón.....	14
VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
a) Pregunta de Investigación.....	17
IX. JUSTIFICACIÓN.....	18
X. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	19
XI. OBJETIVOS.....	19
a) Generales.....	19
b) Específicos.....	19
XII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
a) Diseño del Estudio.....	20
b) Criterios de Inclusión.....	20
c) Criterios de Exclusión.....	20
d) Fórmula para calcular la muestra.....	21
c) Mediciones.....	22
d) Análisis Estadístico.....	26
XIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	27
a) Datos demográficos.....	27
b) Mutaciones del EGFR.....	28
c) Mutaciones del KRAS.....	28
d) Tasa de Respuestas.....	29

e) Tasas de Supervivencia.....	31
XIV. DISCUSIÓN.....	33
XV. CONCLUSIONES.....	36
XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
XVII. ANEXOS.....	40

V. RESUMEN

El tratamiento temprano en la enfermedad avanzada del CPCNP produce respuestas en un 30%. Las mutaciones del EGFR y del KRAS se han descrito en estos pacientes y se han relacionado con respuestas diferentes a tratamientos biológicamente dirigidos. Es importante identificar que pacientes se beneficiarán con algún tratamiento (Quimioterapia o ITK).

Objetivos: Demostrar la utilidad de la genotipificación del CPCNP en una población de pacientes mexicanos, así como el impacto que tiene en la selección del tratamiento.

Diseño: Cohorte, retrospectivo.

Métodos: 353 pacientes fueron incluidos, analizando tejido tumoral con búsqueda de mutaciones del EGFR y del KRAS. Los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia basada en platinos y/o ITK. Se observaron las respuestas obtenidas según el estado del EGFR o KRAS, así como la SVG y SVLP a cada tratamiento.

Resultados: Se encontraron mutaciones del EGFR en 31.4% de los pacientes y mutaciones del KRAS en 17.9% de los pacientes. Las mutaciones del EGFR son un factor predictivo de mejor respuesta al tratamiento con ITK o QT. Las mutaciones del KRAS son un factor predictivo de malas respuestas al tratamiento, sobre todo a ITK.

Conclusión: La identificación de mutaciones del EGFR o KRAS al diagnóstico permite seleccionar el mejor tratamiento de primera línea de estos pacientes y puede mejorar la tasa de respuestas a la misma.

PALABRAS CLAVE:

Mutación EGFR, Mutación KRAS, Cáncer de Pulmón Células no pequeñas (CPCNP), Inhibidores Cinasa de Tirosina (ITK).

V. ABSTRACT

Early treatment in advanced stage NSCLC produce 30% response rate. EGFR and KRAS mutations had been described in these patients, and are associated with different response rates to different biologically directed treatment modalities. Is important to identify wich patients will benefit with chemotherapy based treatment or Tyrosine-kinase inhibitors (TKI) based treatment.

Objectives: To demonstrate the importance of genotification of NSCLC in a Mexican patient population and the impact of it in treatment selection.

Design: Retrospective, cohort.

Methods: 353 patients were included, tumour tissue was analized for searching of EGFR and KRAS mutations. Patients received a platin chemotherapy combination regimen or TKI based therapy. Response rate were observed according to EGFR or KRAS mutation status, as well as Overall survival and Progression-free Survival in each treatment group.

Results: We found EGFR mutations in 31.4% of included patients, and 17.9% of KRAS mutations in this population. EGFR mutations were a predictive factor of a better response to TKI or chemotherapy. KRAS mutations were a predictive factor of a worse outcome and low responses to therapy (TKI agents for example).

Conclusions: EGFR and KRAS mutation identification at diagnosis, allows to select the best treatment option as a first line therapy in these patients and may increase response rates in those patients.

KEYWORDS:

EGFR mutation, KRAS mutation, Non-small cell Lung Cancer (NSCLC), Tيروسine-Kinase inhibitors (TKI).

VI. INTRODUCCIÓN

El CP representa la primera causa de mortalidad en el mundo y en el país representa el 19% de las causas de muerte por cáncer cada año.¹ La mayoría de los casos se diagnostica en enfermedad avanzada o metastásica (85%) y la histología principal corresponde al CP de células no pequeñas. Solo la etapa metastásica representa a 2/3 partes de estos pacientes y la supervivencia global a 5 años en estos es solo del 5%.²

La quimioterapia ha sido el tratamiento estándar para el CPCNP metastásico, produciendo respuestas objetivas de hasta el 30% usando combinaciones de agentes de tercera generación con agentes platinados.⁵ Eventualmente todos los pacientes progresan y reciben una segunda y/o hasta una tercera línea de tratamiento con quimioterapia o Inhibidores de Cinasa de Tirosina (ITK) obteniendo respuestas del 10% y hasta del 30% en pacientes seleccionados, pero eventualmente los pacientes progresarán a los 6 meses en promedio.⁷

La identificación de marcadores biológicos ha revolucionado el tratamiento del CPCNP, ya que ha permitido seleccionar tratamientos biológicamente dirigidos que han logrado incrementar las respuestas objetivas hasta en el 60-70% de los pacientes, cuando se usan en primera línea a pacientes previamente seleccionados (quienes tienen mutaciones específicas).^{9,13}

Existe evidencia de una proporción importante de mutaciones del EGFR en pacientes latino-americanos, esto significa que una alta proporción de pacientes de esta población pudieran beneficiarse de ITK como primera línea de tratamiento (Gefitinib o Erlotinib) en vez de quimioterapia.²¹

Explorar la respuesta a los diferentes tratamientos con quimioterapia o con terapias biológicas (ITK) en los pacientes mexicanos con o sin mutaciones permitirá establecer la importancia de la búsqueda de estas mutaciones, durante el diagnóstico de la enfermedad en nuestra población. Además es importante identificar factores que se asocian con la presencia o ausencia de estas mutaciones, para así, poder establecer recomendaciones epidemiológicas que beneficien a la sociedad mexicana.

VII. MARCO TEÓRICO

a) Impacto del Cáncer de Pulmón.

El Cáncer de Pulmón (CP) representa un problema de salud de gran impacto, mundialmente ocupa el primer lugar en mortalidad representando el 19% de las causas de muerte por cáncer (1.37 Millones en el año 2008).¹ Solo el 16% de los pacientes recién diagnosticados de CP, seguirán vivos después de 5 años. Este porcentaje puede variar, dependiendo de la etapa clínica al diagnóstico y del tratamiento administrado. Pero es importante mencionar que las etapas tempranas representan solo el 15% de los casos de CP y estos pacientes podrán seguir vivos aproximadamente en un 50% después de 5 años y el 85% restante de los casos se detecta en etapa Avanzada/Metastásica (50-60% son Metastásicos) y solamente el 20% de ellos seguirán vivos 5 años después y en los Metastásicos la cifra se reduce a solo el 5% de los pacientes vivos después de 5 años.² En el CP existen 2 principales grupos histológicos: Los carcinomas de células pequeñas, que representan solo el 15-20% de los CP y los carcinomas de células no pequeñas (CPCNP), que representan a la mayoría de los casos de CP (80-85%).

En México el CPCNP también representa la mayoría de los casos del CP, en el Instituto Nacional de Cancerología se atienden aproximadamente 115 casos nuevos de CP cada año, lo que representa el 3% de los casos nuevos de cáncer, pero cada año la incidencia ha ido aumentando y gran mayoría de los pacientes recién diagnosticados se detectan en etapa avanzada/metastásica.³

b) La evolución del tratamiento del Cáncer de Pulmón.

La mediana de supervivencia (SVM) de los pacientes con CPCNP metastásicos no tratados es de solo 4-6 meses y el 10% de ellos siguen vivos en el primer año. La Quimioterapia en pacientes con CPCNP reduce los síntomas y mejora la calidad de vida de los mismos⁵. Además, el uso de agentes de tercera

generación (Paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina) junto con agentes platinados, han demostrado beneficio en la Supervivencia de estos pacientes, logrando SVM de hasta 8 meses y 34% permanecen vivos en el primer año.⁴ Por tanto, la Quimioterapia combinada y basada en agentes platinados es el manejo estándar en el tratamiento del CPCNP metastásico, aunque las tasas de respuesta logradas con esta modalidad terapéutica son cercanas al 20% y eventualmente, casi la totalidad de los pacientes tendrán progresión de la enfermedad y requerirán de una segunda línea de tratamiento, siempre y cuando los pacientes se encuentren en un estado funcional favorable.

Una vez que se ha detectado la progresión de la enfermedad en los pacientes con CPCNP, posterior a una primera línea de tratamiento, las tasas de respuesta a una segunda línea de tratamiento con quimioterapia son del 10% aproximadamente (usando Docetaxel, Pemetrexed, entre otros),⁶ sin embargo, en pacientes seleccionados (aquellos que logran un mayor tiempo libre de progresión a la primera línea de tratamiento), el uso de agentes platinados en combinación con pemetrexed, docetaxel, gemcitabina e incluso Irinotecan, han demostrado tasas de respuesta que van del 20-30%, pero finalmente estos pacientes tendrán progresión de la enfermedad en promedio a los 6 meses.⁷

Debido a la reducida respuesta terapéutica en estos pacientes, se han diseñado tratamientos con terapias blanco, como los inhibidores de la Cinasa de Tirosina (ITK), que se comenzaron a utilizar en la tercera línea de tratamiento del CPCNP y actualmente se han llegado a utilizar, incluso en primera línea de tratamiento para pacientes seleccionados. La base para el uso de estos agentes ITK (Erlotinib, Gefitinib, principalmente) ha sido por la detección de la expresión y/o mutación de receptores de membrana con actividad Cinasa de Tirosina en las células tumorales.⁸ Estos receptores, como el del Factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER1), principalmente y receptores HER2/Neu, han sido ampliamente estudiados en pacientes con CP y son importantes marcadores biológicos de pronóstico y además predicen la respuesta a tratamientos biológicamente dirigidos como los ITK.⁹⁻¹²

Gefitinib y Erlotinib son agentes ITK que actualmente están indicados como primera línea en pacientes con CPCNP metastásico con expresión de mutaciones del EGFR.^{9,13} A pesar de que los pacientes con esta mutación, también tienen una mejor respuesta a quimioterapia de primera línea (Respuestas objetivas de hasta 47% en pacientes con EGFR mutado y del 23% en pacientes con EGFR no mutado), la respuesta con Gefitinib en pacientes con EGFR mutado fue, en mucho, superior (Respuestas objetivas del 71%). Este estudio en población asiática observó que las mutaciones del EGFR se asociaron con el sexo femenino, pacientes no fumadores o fumadores ligeros y pacientes mayores de 65 años de edad.¹³

El otro estudio que utilizó Erlotinib en pacientes con CPCNP como tratamiento de primera o segunda línea, demostró que aproximadamente el 16% de los pacientes estudiados (Europeos todos) tenían la mutación del EGFR y a ellos les dieron el tratamiento con Erlotinib, observando respuestas objetivas del 70%, confirmando que las mutaciones del EGFR se asocian mayormente en mujeres, pacientes no fumadores o fumadores ligeros y edades de 60-70 años. Se analizaron las mutaciones del EGFR y la mutación tipo delección del exón 19 se asoció con mayores respuestas al tratamiento con Erlotinib, comparado con la mutación L858R.⁹

Otros estudios confirman la efectividad de los agentes ITK en pacientes con CPCNP como segunda y tercera línea de tratamiento, independientemente de la presencia de mutaciones del EGFR; el primer estudio demuestra respuestas objetivas del 8.9% con Erlotinib en segunda línea y se comparó con placebo en quienes se observaron respuestas objetivas menores al 1%, además se encontró un mayor porcentaje de beneficio clínico y calidad de vida en los pacientes que recibieron Erlotinib.¹⁴ El otro estudio fue en una población más abierta (Europeos, asiáticos, norte-americanos y centro o sur-americanos) y compararon Gefitinib o quimioterapia basada en Docetaxel como tratamiento de segunda o tercera línea en pacientes con CPCNP. No se encontró diferencia

significativa entre el uso de Gefitinib o Docetaxel en cuanto a respuestas objetivas (9.1% y 7.6%), SVM y SVLP, aunque los pacientes que recibieron Gefitinib tuvieron mejor calidad de vida que aquellos que recibieron Docetaxel.¹⁵ Por lo que ambas modalidades terapéuticas (Quimioterapia e ITK) son igual de efectivas en la segunda o tercera línea de tratamiento de los pacientes con CPCNP metastásico, independientemente del estado del EGFR (mutado o no mutado), sin embargo parece que los ITK mejoran la calidad de vida con mayor frecuencia y esto pudiera estar en relación al perfil de toxicidad aceptable de los ITK en comparación con la quimioterapia. En ambos estudios se encontró que los agentes TKI (Gefitinib o Erlotinib) tenían mayores respuestas en pacientes con histología Adenocarcinoma, mujeres y no fumadores o fumadores ligeros.^{14,15}

La terapia de mantenimiento (también conocida como segunda línea temprana), que se ofrece como opción en pacientes con CPCNP metastásico que presentan enfermedad estable (sin progresión) después de 4-6 ciclos de quimioterapia de primera línea, es una modalidad terapéutica que ha utilizado agentes de quimioterapia como mantenimiento (Docetaxel o Pemetrexed), también ha utilizado ITK (Gefitinib o Erlotinib) como mantenimiento hasta que exista evidencia de progresión de la enfermedad. De los agentes utilizados en esta modalidad, ya sea agentes de quimioterapia o ITK, solo el Erlotinib ha demostrado beneficio en SVLP y SVG, los demás agentes (Gefitinib, docetaxel, pemetrexed) solo han demostrado beneficio en SVLP y no en SVG. Aún con esta información no se sabe si el iniciar una segunda línea de tratamiento es mejor hacerlo de forma temprana (al terminar la primera línea de quimioterapia, y siempre y cuando no haya evidencia de progresión y mantener dicho tratamiento hasta la progresión) o esperar a iniciar la segunda línea de tratamiento al evidenciar progresión de la enfermedad.^{16,17}

c) Marcadores biológicos en el Cáncer de Pulmón.

La presencia de marcadores biológicos en el CP ha podido establecer poblaciones de mayor riesgo de recurrencia temprana, mayor mortalidad, mayor agresividad tumoral, mayor o menor sensibilidad a la quimioterapia o agentes ITK. Ya se ha comentado ampliamente sobre la efectividad, en mucho, mayor del Erlotinib o Gefitinib en primera línea de tratamiento del CPCNP metastásico, para aquellos que tienen mutaciones en el EGFR, que principalmente han sido mujeres, no fumadores o fumadores ligeros, pacientes con edades mayores a 60 años y pacientes con histología de adenocarcinoma.⁹⁻¹⁵

El analizar los sub-tipos de mutaciones del EGFR ha permitido identificar cuáles pacientes se benefician más con el tratamiento de Gefitinib o Erlotinib; las mutaciones del exón 19 (delección) y las mutaciones del L858R son las más comunes (cerca del 90%); en la delección del exón 19 se elimina la secuencia Leucina-arginina-glutamato-alanina en el dominio Cinasa de Tirosina (dominio intracelular) del EGFR. La segunda consiste en una transversión de Timina a guanina, en el exón 21 que resulta en una sustitución de la arginina por leucina en el aminoácido 858 (L858R) del EGFR; reacciones en cadena de polimerasa (PCR) han permitido identificar las diferentes mutaciones del EGFR.^{18,19}

Un estudio en pacientes con CPCNP que recibieron tratamiento con ITK y en quienes analizaron por PCR las mutaciones del EGFR, encontró que el 61% de las mutaciones eran por la delección del exón 19 y en el 39% restante eran por L858R; no se encontró alguna correlación con el tipo de mutación del EGFR y alguna variable de edad, sexo o grupo étnico. Las respuestas al tratamiento con ITK fueron más sostenidas en el grupo de pacientes con delección del exón 19, con SVLP de 12 meses, a comparación de 5 meses en el grupo de pacientes con mutaciones L858R del EGFR; la SVM también fue mayor en los pacientes con mutaciones del exón 19 (delección) en comparación con los que tenían mutación L858R del EGFR (34 vs 8 meses), ambos valores tuvieron diferencia estadísticamente significativa.²⁰

Las mutaciones del EGFR han sido identificadas en proporciones diferentes en los estudios, dependiendo del grupo étnico; en asiáticos se ha reportado hasta en el 60%,¹³ en europeos se ha reportado hasta un 16%,⁹ y en latino-americanos se ha reportado hasta en el 35%; dentro de los cuáles Perú obtuvo la mayor frecuencia de mutaciones del EGFR (67%), se cree por la mayor migración asiática que han tenido los peruanos, en cambio en México se obtuvo una frecuencia del 31.2% de mutaciones del EGFR.²¹

Otros marcadores de suma importancia en el CP son las mutaciones del proto-oncogén KRAS (Virus del sarcoma de ratones Kirsten) y las mutaciones del gen ALK (Cinasa del linfoma anaplásico), cuya presencia, de una mutación u otra, se ha asociado a un pronóstico pobre, así como resistencia a ITK (Gefitinib o Erlotinib);²²⁻²⁵ las mutaciones del KRAS se han reportado en un 10-16% de los tumores (CPCNP),²³ en latino-americanos se han reportado hasta en 16% de los CPCNP y en asiáticos la proporción de mutación del KRAS es similar (16%),²¹ el sitio de mutación más común es una mutación puntual del codón 12, (78% de los casos) lo que confiere una activación de las vías RAS que conlleva a la célula a un estado de proliferación independiente del factor de crecimiento (EGFR). Por tanto, estas mutaciones del KRAS tienen peor pronóstico que aquellos que tienen el KRAS no mutado (silvestre), ya que las respuestas objetivas a ITK de los pacientes con KRAS mutado son del 3% y del 26% en pacientes con KRAS silvestre; las mutaciones del KRAS se asocian con fumadores activos y fumadores antiguos, más que con no fumadores.^{22,23} y aunque poco común, las mutaciones del KRAS pueden coexistir con las del EGFR (en el 4.6%), sin embargo lo más frecuente es que no coincidan.²¹

Las mutaciones del gen ALK (fusión de gen EML4-ALK) en pacientes con CPCNP han sido recientemente reportadas; en donde la fusión ocurre con una pequeña inversión del brazo pequeño del cromosoma 2 (2p) y esto conlleva a una expresión de una Cinasa de Tirosina quimérica, en donde la porción terminal-N de la proteína asociada al microtúbulo equinodérmico tipo 4, se une

al dominio Cinasa intracelular del ALK, esta fusión produce una potente actividad oncogénica in vivo e in vitro.^{24,25} La frecuencia de esta mutación se ha reportado en 6-13% de los CPCNP, y en estudios asiáticos se ha reportado hasta en el 5% de los CPCNP, por lo que se trata de una mutación rara; también se observa principalmente en no fumadores o fumadores ligeros con mayor frecuencia, así como en hombres más que en mujeres y se relaciona con una muy mala respuesta al tratamiento con ITK, así como a la quimioterapia, sin embargo las respuestas objetivas a la quimioterapia se han reportado hasta en el 35% de los pacientes con mutaciones del ALK.²⁵

Esta actividad oncogénica de la mutación del gen ALK puede ser bloqueada con agentes inhibidores del ALK, como el Crizotinib, con el que se han alcanzado respuestas objetivas hasta en el 90% de los pacientes con mutaciones del ALK.^{26,27}

La identificación de marcadores biológicos (mutaciones del EGFR, KRAS, ALK) en el CPCNP, permiten establecer pronósticos diferentes en los pacientes que tienen estas mutaciones y han identificado poblaciones de pacientes que se benefician de tratamientos específicos y biológicamente dirigidos.

En los orígenes del tratamiento con quimioterapia, los pacientes globalmente tenían respuestas de un 10-20% a la primera línea, hasta del 30% con esquemas más recientes y actualmente con los ITK se pueden alcanzar respuestas hasta del 70% en primera línea, para los pacientes con mutaciones del EGFR. Por lo que identificar estas mutaciones es de gran relevancia para seleccionar el tratamiento de primera línea. Conocer el perfil de mutaciones del CPCNP en una población mexicana, permitirá conocer el comportamiento del CPCNP en mexicanos. Su relación con el sexo, edad, tabaquismo, histología y la asociación de dichas mutaciones con la respuesta a los esquemas de tratamiento actuales (quimioterapia e ITK) nos dará información muy relevante para seleccionar el tratamiento óptimo en pacientes mexicanos.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CP es la causa principal de mortalidad por cáncer en el país y en el mundo. La mayoría de los pacientes se detectan en enfermedad avanzada o metastásica. El tratamiento con quimioterapia en la población abierta de pacientes con CPCNP produce respuestas objetivas de hasta el 30%, eventualmente los pacientes progresan y mueren. Muchos no alcanzan a recibir segundas o terceras líneas de tratamiento.

Hace falta una mejor estrategia terapéutica para incrementar las respuestas. En estudios de poblaciones asiáticas y de europeos se han identificado que ciertas mutaciones en el EGFR, predicen una mejor respuesta a tratamientos con ITK que pueden llegar al 60-70% de respuestas objetivas. Por lo que identificar estas mutaciones, permitiría seleccionar el tratamiento con ITK (Gefitinib o Erlotinib) para los pacientes que las tienen.

En latino-americanos se ha reportado una importante proporción de pacientes con CPCNP con mutaciones del EGFR, pero no se tiene información de la respuesta que tienen estos pacientes a los diferentes tratamientos (quimioterapia o ITK), ni de la asociación que existe con otras mutaciones.

a) Preguntas de Investigación:

¿Las mutaciones del EGFR y del KRAS, en el CPCNP avanzado se asocian con un pronóstico adverso?

¿Estas mutaciones, en el CPCNP avanzado, influyen en la respuesta a los tratamientos con quimioterapia o inhibidores Cinasa de Tirosina (ITK)?

IX. JUSTIFICACIÓN

Conocer el perfil de mutaciones en una población mexicana representativa, podrá identificar cuáles pacientes tienen un pronóstico más adverso de la enfermedad. Con este estudio se podrá observar la supervivencia y el tiempo de progresión de los pacientes con mutaciones y sin mutaciones (en el EGFR y en el KRAS) y se podrá definir el porcentaje de respuestas que tiene cada subgrupo de pacientes que recibe quimioterapia y las respuestas que tiene cada subgrupo de pacientes que recibe agentes ITK.

Se demostrará cuáles pacientes se benefician del tratamiento con quimioterapia y cuáles se benefician con el tratamiento con ITK, esto es muy importante dado que se podrá escoger el mejor tratamiento individualizado para cada paciente en el CPCNP desde la primera línea de tratamiento, donde una selección inadecuada del tratamiento repercutirá en la calidad de vida del paciente y en su supervivencia.

Podremos, además observar que características tiene la población con mutaciones y sin mutaciones (del EGFR y del KRAS) y podremos asociar dichas características epidemiológicas (edad, sexo, tabaquismo, histología, sitios de metástasis) con la supervivencia y con las respuestas al tratamiento. Así podremos identificar factores pronósticos y predictivos en una población mexicana y podremos establecer recomendaciones epidemiológicas específicas para nuestra población.

X. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las mutaciones del EGFR y del KRAS están asociadas con un pronóstico adverso en el Cáncer de Pulmón de células no pequeñas Avanzado.

Hipótesis secundaria:

La presencia o ausencia de mutaciones del EGFR y del KRAS están asociadas a una respuesta específica con agentes de Quimioterapia y con agentes inhibidores de la Cinasa de Tirosina (ITK).

XI. OBJETIVOS

a) Generales

- Identificar la presencia o ausencia de mutaciones del EGFR y del KRAS en una población mexicana con CPCNP avanzado, que se atienden en el Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y en el Hospital Médica Sur.

b) Específicos

- Observar las respuestas objetivas (respuestas parciales y completas), así como las medianas de supervivencia global (SVM) y de supervivencia libre de progresión (SVLP) que se logran con el tratamiento brindado a los pacientes con CPCNP avanzado con y sin mutaciones del EGFR y del KRAS.
- Identificar las variables epidemiológicas que se asocian con la presencia o ausencia de mutaciones del EGFR y del KRAS en los pacientes con CPCNP.
- Identificar las variables epidemiológicas que se asocian con una mejor respuesta al tratamiento brindado a los pacientes con CPCNP (ya sea con quimioterapia o con ITK) y las variables que se asocian a una mejor SVM y SVLP en estos pacientes.

XII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del Estudio:

Estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo (Efecto → Causa) y comparativo: Diseño de cohorte retrospectivo.

b) Criterios de Inclusión:

Se incluyeron a pacientes hombres y mujeres con Cáncer de pulmón con histología de células no pequeñas (CPCNP) con enfermedad avanzada/metastásica (EC IIIB y IV), tratados en el Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y en el Hospital Médica Sur, con edades desde 18 hasta 85 años; todos con confirmación histológica obtenida por biopsia de corte, adecuadamente estadificados como enfermedad avanzada/metastásica (cualquier sitio de extensión a distancia). Todos los pacientes incluidos eran candidatos a recibir un tratamiento sistémico de primera línea, ya sea con quimioterapia sola o combinada, o bien ITK (Gefitinib o Erlotinib), también se incluyeron a pacientes que no fuesen candidatos a tratamiento sistémico, quienes recibieron solo mejor soporte médico. Los pacientes con metástasis cerebrales fueron incluidos, siempre y cuando se hubiese dado control local de las mismas con radioterapia, antes de iniciar el tratamiento sistémico.

c) Criterios de Exclusión:

Se excluyeron a pacientes mayores de 85 años de edad, aquellos con histología de células pequeñas, aquellos con enfermedad localizada (EC I y II, enfermedad no metastásica), aquellos con enfermedades concomitantes que contraindicaran un tratamiento sistémico. Se excluyeron a pacientes que no tuvieran confirmación histológica por aguja de corte (solo confirmación citológica). Así como también a aquellos que no aceptaron ser parte del estudio. No hubo criterios de eliminación, ya que los pacientes se analizaron de forma retrospectiva.

d) Fórmula para calcular muestra en base a la respuesta a TKI en pacientes mutados y no mutados para EGFR

$$n = [(Z \alpha/2)^2 (pM (qM))] / (d)^2$$

P1= tasa de respuestas en EGFR mutado: 0.65

P2= tasa de respuestas en EGFR no mutado: 0.08

***Referencia → Estudio BR21.¹⁴

pM= 0.73 q1= 0.45 q2= 0.92 qM= 0.68 d= 0.57

$$n = [(1.96)^2 \times (0.73 \times 0.68)] / (0.57)^2$$

$$n = (3.8416 \times 0.4964) / 0.32 = 5.95$$

n=24 por brazo

Tomando en cuenta que la frecuencia de EGFR mutado en latinos es de 33%.

***Referencia → Estudio de LATAM.²¹

n= 72 pacientes en total

e) Mediciones y métodos:

Se obtuvieron los datos epidemiológicos de los pacientes incluidos en el estudio, como la edad, sexo, tabaquismo, alcoholismo, exposición al humo de leña, histología del cáncer de células no pequeñas (adenocarcinoma y otros). Estado funcional de los pacientes (ECOG), presencia o ausencia de metástasis en sistema nervioso central, presencia o ausencia de mutaciones del EGFR y subtipos de mutaciones de la misma (Delección del Exón 19 u otros) y presencia o ausencia de mutaciones del KRAS.

Para documentar la efectividad del tratamiento, se registró la fecha de inicio de cada modalidad terapéutica (Quimioterapia basada en platinos o ITK), se registró la fecha de progresión de la enfermedad. Se registraron las fechas de inicio de las líneas de tratamiento subsecuentes (Quimioterapia basada en platinos o ITK), así como las fechas en las que se documentó la progresión de la enfermedad a las mismas, con la finalidad de poder calcular las medianas de SVLP. Se registró la fecha de muerte de los pacientes que hayan desencadenado dicho evento o bien la fecha última de revisión del paciente, para poder calcular las medianas de supervivencia (SVM). Se utilizó la escala de medición de respuestas de RECIST (versión 1.1)²⁸ para determinar la mejor respuesta obtenida con cada tratamiento utilizado, ya sea quimioterapia o ITK, midiéndose las respuestas objetivas en cada modalidad terapéutica (Respuesta objetiva = Respuesta completa + Respuesta parcial; Ausencia de respuesta objetiva = Enfermedad estable y/o Progresión de la enfermedad).

Obtención de la muestra:

La obtención de la biopsia dependió de las características del paciente y del tumor. Se tomaron biopsias utilizando tomografía computarizada y aguja tru-cut. Las muestras fueron analizadas por el departamento de patología del Instituto Nacional de Cancerología para su diagnóstico histológico y cuantificación de la celularidad neoplásica. Posteriormente, fueron embebidas en parafina hasta su procesamiento para la extracción del DNA.

Extracción del DNA:

El DNA genómico fue extraído de las muestras embebidas en parafina, las cuales contenían >50% de celularidad tumoral, mediante un procedimiento estándar utilizando el QIAamp® DNAFFPE tejido Kit (QIAGEN) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Análisis de mutaciones del EGFR y KRAS:

Las mutaciones más comunes de los genes EGFR y KRAS fueron detectadas mediante TheraScreen RGQ PCR Kit (Quiagen, Scorpions, tecnología ARMS). Este kit combina dos tecnologías: ARMS y Scorpions, con la finalidad de detectar mutaciones mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Todas las reacciones se llevaron a cabo en un volumen final de 25 µl utilizando como templado 1 µl de DNA, 7.5 µl de la mezcla de reacción, 0.6 ml de los cebadores correspondientes y 0.1 ml de Taq polimerasa. La RT-PCR se realizó en un Rotor-Gene® Q 5plex HRM (Quiagen) bajo las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 95 °C durante 5min, seguido de 40 ciclos de amplificación con desnaturalización a 95 °C durante 30 seg, la alineación se llevo a cabo a 60 °C durante 20 seg y una extensión final de 72 °C durante 20 seg con la lectura de fluorescencia (FAM, que permite la excitación óptica a 480 nm y la medición a 520 nm) al final de cada ciclo. El ciclo umbral (Ct) se definió como el ciclo en el pico más alto de la curva de la segunda derivada que representa el punto de máxima curvatura de la curva de crecimiento. Tanto el Ct como la fluorescencia máxima se utilizaron para la interpretación de los resultados. Los resultados positivos fueron definidos como Ct ≤ 45 y una intensidad máxima de fluorescencia ≥ 30.

Análisis mutacional por Secuenciación:

El dominio de cinasa del EGFR fue amplificado mediante PCR. Se llevaron a cabo 5 reacciones de PCR por separado, cada uno con el correspondiente par de oligonucleótidos para amplificar los exones 18, 19, 20 y 21 del EGFR y se

utilizaron como cadena molde 0.2 µg de DNA de muestras de pacientes con CPCNP usando las siguientes condiciones: desnaturalización a 94 °C durante 5 min, luego 30 seg a 94 °C, 1 min a 60 °C y 1 min a 72 °C durante 35 ciclos. Por otra parte, el codón 12 y 13 del gen KRAS fue amplificado por PCR con oligonucleótidos específicos y con las siguientes condiciones de temperatura y tiempo: desnaturalización inicial a 94 °C durante 5 min seguido por 40 ciclos de amplificación con desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos, la alineación en 58 °C durante 30 segundos, la extensión a 72 °C durante 30 segundos, y finalmente, una extensión de 5 min a 72 °C. Los productos de PCR se visualizaron en un gel de agarosa al 2.5%. Los productos de PCR fueron sometidos a secuenciación directa utilizando los mismos cebadores y todas las mutaciones fueron confirmadas analizando y comparando las secuencias mutantes con la secuencia silvestre de los genes EGFR y KRAS.

Definición de variables:

- Edad: Numérica y se midió en años, con su respectiva media.
- Género: Cualitativa (femenino o masculino)
- Tabaquismo: Cualitativa (presente o ausente), se estableció como tabaquismo activo (ya sea actual o pasado)
- Humo de leña: Cualitativa (presente o ausente).
- Histología: Nominal (Adenocarcinoma u otros, por ejemplo carcinoma epidermoide, carcinoma adenoescamoso o carcinoma indiferenciado).
- Estado funcional: Numérica (escala del ECOG de 0 a 5)
 - ECOG 0: Paciente asintomático y capaz de realizar actividades normales de la vida diaria.
 - ECOG 1: Paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos áduos, pero con desempeño normal en trabajos ligeros, permanece en cama solo durante las horas de sueño.

- ECOG 2: Paciente incapaz de desarrollar algún trabajo, tiene síntomas que le obligan a permanecer en cama varias horas al día, sin ser más de la mitad del día. Puede desarrollar sus necesidades personales por sí mismo.
- ECOG 3: Paciente que requiere estar encamado en más de la mitad del día por la presencia de síntomas, requiere de ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
- ECOG 4: Paciente en cama todo el día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.
- ECOG 5: Paciente fallecido.
- Etapa clínica: Nominal (Según la AJCC 2010 – EC IIIB o IV)
 - IIIB: Todos aquellos pacientes con adenopatías mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, adenopatías en escaleno o en región supraclavicular (N3). O bien pacientes con tumores de cualquier tamaño con invasión mediastinal, cardíaca, vascular, traqueal u otros órganos (esófago, hueso, carina) o presencia de nódulos ipsilaterales separados al tumor primario (T4), con adenopatías mediastinales ipsilaterales (N2), sin enfermedad a distancia (M0).
 - IV: Pacientes con enfermedad metastásica a distancia, ya sea con nódulos pulmonares contralaterales, nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico malignos (M1a), o bien enfermedad metastásica en órganos a distancia (M1b).
- Metástasis en Sistema nervioso Central: Cualitativa (presente o ausente, durante el diagnóstico solamente y no durante la evolución terapéutica).
- Mediana de supervivencia libre de progresión (SVLP): Numérica (promedio de meses), medida desde la fecha del inicio de un tratamiento hasta la fecha en la que se documenta progresión de la enfermedad. La mediana corresponde a los meses transcurridos de tratamiento en donde se alcanza la progresión o recurrencia en el 50% de los pacientes estudiados.

- Mediana de supervivencia global (SVM): Numérica (promedio de meses), medida desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha en la que se presenta la muerte o la última visita con el clínico. La mediana corresponde a los meses transcurridos hasta que se presenta la muerte en el 50% de los pacientes estudiados.
- Respuestas objetivas: Cualitativa (se midió como presente si existió respuesta parcial/completa o como ausente en caso de enfermedad estable/progresión de la enfermedad), corresponden a la mejor respuesta obtenida con cada tratamiento administrado, se mide por los criterios de RECIST.²⁸ Se obtuvo el porcentaje de cada respuesta obtenida con los tratamientos basados en quimioterapia o en ITK.
- Mutaciones del EGFR, con sus subtipos: Cualitativa (presente o ausente).
- Mutaciones del KRAS: Cualitativa (presente o ausente).

f) Análisis Estadístico:

Se analizaron los datos demográficos de los pacientes incluidos, reportando los porcentajes del sexo, ECOG, etapa clínica, histología, tabaquismo, exposición al humo de leña, metástasis en el SNC, mutaciones del EGFR y KRAS. Se reportó el promedio de edad de los pacientes incluidos. Para establecer asociaciones de variables se utilizó la prueba Chi cuadrada o Wilcoxon, donde se calcularon los valores de probabilidad por análisis univariado y en aquellos que alcanzaran un valor de probabilidad significativo o limítrofe, se calculó el valor de probabilidad con análisis multivariado y sus respectivas tasas de eventos (Hazard ratios o HR) con intervalos de confianza al 95%. Para el análisis de medianas de supervivencia global o de supervivencia libre de progresión se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se analizó también la asociación, tanto de las respuestas globales como de las medianas de supervivencia, con la presencia o ausencia de mutaciones y con el uso de quimioterapia o agentes ITK. Se utilizó el programa PASW statistics 18.

XIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS

a) Datos demográficos:

Se incluyeron un total de 380 pacientes al estudio, de los cuáles se tuvieron que excluir a 27 pacientes, dado que se confirmaron histologías diferentes en ellos, quedando un total de 353 pacientes finalmente, quienes fueron incluidos al análisis. La edad media de los pacientes fue de 60.3 años (\pm 12.8 años), siendo un 55.2% del género femenino y el 48.8% restante del género masculino. La tabla 1 (ver anexos) muestra la distribución y las frecuencias de los pacientes con diferentes escalas funcionales (ECOG), etapa clínica, histologías, entre otros. El porcentaje de fumadores fue del 53.3% y el porcentaje de pacientes expuestos al humo de leña fue del 34.8%. Al inicio del estudio se confirmaron metástasis al sistema nervioso central presentes en un 23.9% de los pacientes incluidos.

Las mutaciones al EGFR se pudieron determinar en los 353 pacientes incluidos y detectaron en un 31.4% de los mismos (111 pacientes), siendo la delección del Exón 19 la más común (19.5%), se detectaron otras mutaciones del EGFR en un 13.6% de los pacientes, en asociación o no con la delección del Exón 19 (por ejemplo mutaciones del Exón 18, traslocaciones T790M o S768I del Exón 20 y L858R del Exón 21). En cambio las mutaciones del KRAS se pudieron determinar en solo 225 pacientes y se detectaron en 40 pacientes de los mismos (17.7%), sin embargo analizando el total de pacientes, el 11.3% presentaron la mutación del KRAS (Ver Tabla 1 - Anexos).

La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos al estudio fue de 13.9 meses (\pm 13 meses). Un total de 302 pacientes recibió quimioterapia basada en agentes platinados y fueron incluidos al análisis del uso de quimioterapia. Un total de 184 pacientes recibieron agentes inhibidores de Cinasa de Tirosina (ITK) y fueron incluidos al análisis del uso de ITK.

b) Mutaciones del EGFR:

El género femenino tuvo una mayor frecuencia de mutaciones del EGFR en comparación con el género masculino con 38.5 vs 22.3%, respectivamente ($p=0.02$), no hubo diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes, su estado funcional (ECOG) o la etapa clínica al diagnóstico. Los pacientes con Adenocarcinoma tuvieron mayor frecuencia de mutaciones del EGFR que aquellos con otras histologías, con 37.5 vs 10.3% respectivamente (HR 0.22 con IC 95% de 0.10 a 0.49 y $p<0.001$). Por lo que tener otra histología (no Adenocarcinoma) se relaciona con una reducción del riesgo de un 78% a tener mutaciones del EGFR. La presencia o ausencia de metástasis del SNC al diagnóstico no tuvo diferencia significativa en cuanto a la mutación del EGFR. Las variables estudiadas en los pacientes con y sin mutaciones del EGFR se observan en la Tabla 2 (Anexos).

c) Mutaciones del KRAS:

No hubo diferencias significativas en cuanto al género, edad, estado funcional (ECOG) y etapa clínica al diagnóstico en pacientes con o sin mutaciones del KRAS. Lo que si se observó es que los pacientes con otras histologías (No adenocarcinoma) tuvieron una disminución del 78% del riesgo a presentar mutaciones del KRAS (HR 0.22 con IC al 95% de 0.10 a 0.48 y valor de $p<0.001$). Los pacientes con tabaquismo positivo tuvieron mayor frecuencia de mutaciones del KRAS, que aquellos no fumadores, con 25.6 vs 8.1%, respectivamente ($p=0.001$). Entonces los pacientes No fumadores tienen una disminución del 65% del riesgo a tener mutaciones del KRAS, en comparación con los fumadores (HR 0.35 con IC al 95% de 0.20 a 0.52, con un valor de $p<0.001$). Los pacientes con KRAS mutado tuvieron metástasis cerebrales en solo el 5.9%. Las variables estudiadas en los pacientes con y sin mutaciones del KRAS se observan en la Tabla 3 (Anexos).

d) Tasa de Respuestas:

Pacientes tratados con Quimioterapia:

Las respuestas globales (Respuesta Completa + Respuesta Parcial) en los pacientes que recibieron tratamiento con agentes de Quimioterapia se observaron en 115/302 pacientes (38.1%). Se observaron respuestas completas en 5 pacientes (1.7%) y respuestas parciales en 110 pacientes (36.4%). Se observó enfermedad estable en 133 pacientes (44%) y progresión de la enfermedad en 54 pacientes (17.9%).

No hubo diferencias significativas en las respuestas objetivas de los pacientes tratados con Quimioterapia en cuanto al género, la edad, la escala funcional (ECOG), la etapa clínica al diagnóstico, la histología, el tabaquismo o las metástasis cerebrales. Sin embargo se encontró diferencia significativa en cuanto a las respuestas al tratamiento con Quimioterapia en los pacientes con mutaciones del KRAS, siendo mayores las respuestas globales en los pacientes sin mutaciones del KRAS, en comparación con los pacientes con KRAS mutado. Con un 74% menor posibilidad de obtener respuestas globales en los pacientes con KRAS mutado (HR 0.26 con IC al 95% de 0.09 a 0.72, y valores de $p=0.010$). Las mutaciones del EGFR no alcanzaron una diferencia significativa en cuanto a la tasa de respuestas globales al tratamiento con quimioterapia. (HR 1.30 con IC al 95% de 0.70 a 2.40, y valores de $p=0.4$). La Tabla 5 (Anexos) enumera las variables clínicas asociadas al tratamiento con Quimioterapia.

Pacientes tratados con ITK:

Las respuestas globales (Respuesta Completa + Respuesta Parcial) en los pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de Cinasa de tirosina (ITK) se observaron en 51/184 pacientes (27.7%). Se observaron respuestas completas en 13 pacientes (7.1%) y respuestas parciales en 38 pacientes

(20.7%). Se observó enfermedad estable en 84 pacientes (45.7%) y progresión de la enfermedad en 49 pacientes (26.6%).

Sin embargo, a pesar de la menor proporción de respuestas globales, en comparación con las obtenidas con quimioterapia. Los pacientes sin mutaciones del EGFR tuvieron respuestas completas en un 1.7%, respuestas parciales en un 10%, enfermedad estable en un 52% y progresión de la enfermedad en un 35.8%. Aquellos pacientes con mutaciones del EGFR presentaron respuestas completas en un 17.2%, respuestas parciales en un 40.6%, enfermedad estable en 32.8% y progresión de la enfermedad en solo un 9.4%. Por tanto la tasa de respuestas globales a ITK en pacientes con EGFR mutado fue del 57.8% en comparación con las respuestas globales en pacientes sin mutaciones del EGFR de solo el 11.7% ($p < 0.001$). La presencia de mutaciones del EGFR se asocia con un 8.7 veces más riesgo a tener respuestas al tratamiento con ITK (HR 8.70 con IC al 95% de 3.30 a 22.70, con valor de $p < 0.001$).

En cambio las mutaciones del KRAS se asocian con una mala respuesta al tratamiento con ITK (0% respuestas globales), por lo que los pacientes con KRAS mutado tienen un 90% de riesgo de no tener respuestas al tratamiento con ITK (HR 0.10 con IC al 95% de 0.01 a 0.82, con valor de $p = 0.033$).

Las demás variables (que pueden observarse en la Tabla 4 - Anexos) como edad, género, escala funcional (ECOG), etapa clínica al diagnóstico y presencia o ausencia de metástasis cerebrales no influyeron de forma significativa en la tasa de respuestas al tratamiento con ITK. Sin embargo la histología Adenocarcinoma se asoció a mayores respuestas al tratamiento con ITK, en comparación con otras histologías (No adenocarcinoma), con 30.6% vs 11.9%, respectivamente ($p = 0.037$), el tabaquismo negativo también se asoció con mayores respuestas globales, en comparación con el tabaquismo positivo, con respuestas globales de 35.1% vs 20%, respectivamente ($p = 0.022$).

e) Tasas de Supervivencia:

Supervivencia Global:

La mediana de SVG de todos los pacientes fue de 17.4 meses, para pacientes que recibieron tanto quimioterapia, como ITK (ver Figura 1). Los factores que se relacionaron con mayor SVG en los pacientes de forma global, fueron la escala funcional, la histología (adenocarcinoma), el tabaquismo y de forma más importante el estado de las mutaciones del EGFR y/o del KRAS (Ver Tabla 8). No hubo diferencia significativa para la SVG en cuanto a edad, género y etapa clínica al diagnóstico. El ECOG 0-1 se asoció con mayor mediana de SVG con 21.7 meses vs 13.3 meses de aquellos con ECOG ≥ 2 ($p < 0.001$). Los pacientes con Adenocarcinoma tuvieron mayor SVG que aquellos con otras histologías (No adenocarcinoma), con 20.1 vs 11.7 meses, respectivamente ($p = 0.002$). El tabaquismo negativo se asoció con mayor SVG que en aquellos con tabaquismo positivo, con 23.9 vs 14.7 meses ($p = 0.037$).

Las mutaciones del EGFR y KRAS fueron predictivas de SVG (Ver Figura 6). Las mutaciones del EGFR se asociaron con una mediana de SVG de 31.6 vs 13.8 meses, con un 50% mayor riesgo de mortalidad en aquellos pacientes sin mutaciones del EGFR (HR 0.50 con IC al 95% de 0.30 a 0.80 y valor de $p = 0.012$). Las mutaciones del KRAS se asociaron a una menor SVG con 9.5 meses vs 23.9 meses de los que no tienen mutaciones del KRAS. La mutación del KRAS incrementa 2.7 veces el riesgo de mortalidad en comparación con aquellos sin mutación del KRAS (HR 2.70 con IC al 95% de 1.70 a 4.30, y valor de $p < 0.001$), ver Tabla 8 y Figura 6.

Supervivencia Libre de Progresión:

La mediana de SVLP en pacientes que recibieron tratamiento con ITK fue de 6.4 meses (ver Figura 3 - Anexos) y en los pacientes que recibieron tratamiento con Quimioterapia fue de 5.3 meses (ver Figura 2 - Anexos).

No hubo diferencia en la SVLP en cuanto a la edad, género, escala funcional, etapa clínica inicial y tabaquismo en los pacientes que recibieron tratamiento

con ITK. Sin embargo los pacientes con histología Adenocarcinoma presentaron una mediana de SVLP de 7.4 meses vs 2.7 meses en aquellos con otra histología (No adenocarcinoma), por lo que los pacientes con Adenocarcinoma tienen 2.7 veces más riesgo a tener mayor SVLP que aquellos con otras histologías, tratados con ITK (HR 2.70 con IC al 95% de 1.60 a 4.60, y valor de $p < 0.001$). Los pacientes tratados con ITK con metástasis Cerebrales tienen más SVLP que aquellos sin metástasis, con medianas de SVLP de 12.1 vs 5 meses, respectivamente ($p = 0.043$). Las mutaciones del EGFR también se relacionan con una mediana de SVLP mayor, que en aquellos sin mutaciones del EGFR, con 13.4 vs 3.4 meses, respectivamente y las mutaciones del KRAS se relacionan con una mediana de SVLP menor que en aquellos sin mutaciones del KRAS, con 1.9 vs 8.2 meses (ver Figura 5). Por tanto las mutaciones del EGFR y del KRAS son predictivas. Los pacientes sin mutación del EGFR tienen un 50% mayor riesgo de progresión que aquellos con EGFR mutado (HR 0.50 con IC al 95% de 0.30 a 0.80, y valor de $p = 0.009$) y los pacientes con KRAS mutado tienen 70% mayor riesgo de progresión que aquellos sin mutación del KRAS (HR 1.70 con IC al 95% de 1.10 a 2.80, y valor de $p = 0.013$), dichos resultados pueden observarse también en la Tabla 6.

En cambio en los pacientes que recibieron Quimioterapia, las medianas de SVLP no tuvieron diferencia significativa en cuanto al género, la edad, la etapa clínica al diagnóstico, la histología, el tabaquismo y las metástasis cerebrales. Pero si se demostró mejor SVLP en pacientes con ECOG 0-1 vs aquellos con ECOG ≥ 2 , con 5.9 vs 4 meses ($p = 0.001$), con un aumento del riesgo de progresión de un 50% en los pacientes con ECOG ≥ 2 (HR 1.50 con IC al 95% de 1.10 a 2.00, y valor de $p = 0.01$). Las mutaciones del EGFR y KRAS también son predictivas; la mediana de SVLP en pacientes con EGFR mutado es de 6 vs 5 meses de los que no tienen la mutación del EGFR ($p = 0.006$). La mutación del KRAS afecta en la SVLP con 3.3 meses vs 5.3 meses de aquellos que no la tienen ($p = 0.028$) (ver Figura 4 y Tabla 7).

XIV. DISCUSIÓN

El porcentaje de mutaciones del EGFR en este estudio de pacientes mexicanos fue del 31.4% y el de mutaciones del KRAS fue del 17.7%. Comparando esta frecuencia de mutaciones con las de otras poblaciones, la mutación del EGFR es menos frecuente que en asiáticos (59%),¹³ peruanos (67%);²¹ pero es más frecuente que en los europeos (16.6%)⁹ y que en los norte-americanos (10.6%).²⁹ Al igual que en varios otros estudios, en este estudio se confirma que el género femenino, la histología Adenocarcinoma y el tabaquismo negativo, se asocian con mayor frecuencia a mutaciones del EGFR.⁹ Un hallazgo, no reportado con anterioridad, fue la presencia de metástasis en el SNC al diagnóstico, que se asoció con mayor frecuencia a mutaciones del EGFR. La edad, en cambio, no mostró una asociación significativa, a diferencia de otros estudios en los que se ha reportado a la edad mayor de 65 años, como un factor asociado a las mutaciones del EGFR¹³.

Las mutaciones del KRAS obtenidas en este estudio no difieren mucho a las obtenidas en otras poblaciones de latinos (16-17%)²¹ pero en Norte-americanos se ha encontrado esta mutación hasta en el 27.6% de los casos de CPCNP, los afro-americanos son la población con mayor proporción de mutaciones del KRAS.³⁰ En este estudio las mutaciones del KRAS se asociaron al tabaquismo hasta 25.6% vs 8.1% en los no fumadores. En otros estudios las mutaciones del KRAS se han encontrado hasta en el 25% de pacientes fumadores y hasta en 15% de pacientes no fumadores.³⁰ En este estudio la presencia de las mismas mutaciones del KRAS, se asoció a una evolución desfavorable en cuanto a respuestas al tratamiento (QT o ITK) y en cuanto a SVG y SVLP, estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios³¹ y no se encontraron otras variables que se relacionaran significativamente con la presencia o ausencia de mutaciones del KRAS.

De forma global los pacientes del estudio tuvieron una mediana de Supervivencia de 17.4 meses (ver Figura 1 - Anexos). La genotipificación con la identificación de mutaciones del EGFR y/o del KRAS permitió identificar a pacientes que tuvieron mayor o menor SVG. Por ejemplo los pacientes con mutación del EGFR tuvieron una mediana de SVG de hasta 31.6 meses (ver Figura 6 - Anexos) y los pacientes sin mutación del EGFR, vivieron solamente 13.8 meses. En cambio la mutación del KRAS afectó negativamente a la SVG con mediana de 9.5 meses, en contraste con aquellos pacientes sin mutación del KRAS, cuya mediana de SVG fue de 23.9 meses.

La mediana de SVLP pudo separarse por grupos de tratamiento y se encontró que los pacientes que recibieron QT de forma global, tuvieron una mSVLP de 5.3 meses y los que recibieron ITK tuvieron globalmente una mSVLP de 6.4 meses (ver Figura 2 y 3 - Anexos). La genotipificación con la identificación de mutaciones del EGFR y/o del KRAS permitió identificar, también, a los pacientes que tuvieron mayor o menor SVLP. Y se encontró a los pacientes con mutación del EGFR tratados con ITK que presentaron una mSVLP de 13.4 vs 3.4 meses para aquellos sin mutación del EGFR. En cambio la mutación del KRAS impactó negativamente en la SVLP para los pacientes tratados con ITK con una mediana de 1.9 vs 8.2 meses para aquellos sin mutaciones del KRAS. Para los pacientes tratados con quimioterapia, también la mSVLP fue mayor en quienes tuvieron EGFR mutado con 6 vs 5 meses para los EGFR no mutados y el KRAS mutado, también, impactó negativamente en la mSVLP con 3.3 vs 5.3 meses para aquellos con KRAS no mutado (ver Figura 4 - Anexos).

La importancia de la genotipificación también se observó con los resultados obtenidos en las tasas de respuestas a los tratamientos con QT o ITK. Siendo que las respuestas globales a QT fueron de un 38.1% y las respuestas globales a ITK fueron de un 27.7%. Posterior a la genotipificación se observó que los pacientes con mutación del EGFR que recibieron tratamiento con quimioterapia

presentaron respuestas globales hasta del 43.6% vs 36.6% en aquellos sin mutaciones del EGFR y los pacientes con mutación del KRAS tuvieron respuestas globales a la quimioterapia en un 14.7% vs 41.4% en pacientes sin mutación del KRAS. En cambio los pacientes que recibieron tratamiento con ITK y que tenían la mutación del EGFR, alcanzaron respuestas globales hasta del 57.8% vs 11.7% en aquellos sin mutaciones del EGFR y la presencia de mutaciones del KRAS en los pacientes tratados con ITK, produjeron respuestas globales del 0% vs 39.6% de respuestas a ITK en pacientes sin mutación del KRAS (ver Tablas 4 y 5).

Estos resultados demuestran como la historia natural del CPCNP ha ido cambiando, pues antes las respuestas globales alcanzadas solo llegaban a lo mucho al 20-30% en la primera línea de tratamiento e iba reduciéndose este porcentaje de respuestas conforme avanzaba el tratamiento;⁷ ahora tenemos a la mano estos biomarcadores de pronóstico y predictivos de respuesta a tratamientos (EGFR o KRAS) que permiten seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento específico y biológicamente dirigido, con lo que se logrará un impacto en el tratamiento y en la SVG. Así como también podrá identificar qué sub-grupo de pacientes no se beneficiarán de dicho tratamiento y se evitará un tratamiento infructuoso y a la vez costoso en estos pacientes, que podrá repercutir en la calidad de vida de los mismos.

Recientes estudios clínicos han justificado el uso de Erlotinib en la 1era línea de tratamiento sistémico para el CPCNP, en pacientes con mutaciones del EGFR (Estudio OPTIMAL y EURTAC).^{32, 33} En ambos estudios, uno hecho en población Oriental y el otro en población Occidental (Europeos) se compara Erlotinib en 1era línea de tratamiento con quimioterapia combinada y basada en platinos. En ambos estudios, los análisis interinos demostraron beneficio para el brazo de Erlotinib y en el primero se alcanza una mSVLP de 13.7 meses con el brazo de Erlotinib vs 4.6 meses con el brazo de quimioterapia. Las tasas de

respuestas fueron mayores en el brazo de Erlotinib. Por tanto se está convirtiendo en un manejo ampliamente recomendado para aquellos pacientes con mutación del EGFR. Con estos resultados se justifica la realización de la genotipificación en el CPCNP avanzado para poder recomendar un tratamiento óptimo desde la 1era línea de tratamiento e impactar en la supervivencia de los pacientes con CPCNP.

XV. CONCLUSIONES

Con este estudio podemos definir que las mutaciones del EGFR son un factor predictivo de buena respuesta a tratamientos con TKI, en donde se pueden incrementar tanto las respuestas objetivas al tratamiento, como la supervivencia global y la SVLP, independientemente si es 1era, 2da u otras líneas de tratamiento. Conocer que el 31.4% de nuestra población puede tener esta mutación del EGFR, nos permite concluir que una tercera parte de nuestros pacientes con CPCNP avanzado se beneficiará del tratamiento con ITK y conocer esta mutación desde el momento del diagnóstico, no solo nos permite conocer el pronóstico del paciente (mejor respuesta a quimioterapia y a ITK, mayor SVG y SVLP), sino que nos permitirá ofrecerle al paciente un mejor tratamiento de 1era línea con ITK y cambiar la historia natural de la enfermedad.

Vale la pena continuar con las campañas contra el tabaquismo, ya que molecularmente, el tabaquismo se asocia con mutaciones que impactan de forma negativa en los pacientes que tienen CPCNP, como es la mutación del KRAS que se observa más comúnmente en fumadores y se asocia con ausencia de respuestas a ITK y reducidas respuestas a QT, mayores tasas de progresión de la enfermedad y de mortalidad. Los no fumadores tienen mayores mutaciones del EGFR, que se asocian con buenas respuestas a los tratamientos con QT y sobre todo a ITK, además se asocian con menores tasas de progresión y de mortalidad en los pacientes.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information. On-Line.
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
3. Rizo P, Sierra MI, Vázquez G, Cano M, Meneses A, Mohar A. Registro hospitalario de cáncer: Compendio de cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2 (2007): 203-87.
4. Schiller J, Harrington D, Chandra P, et.al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced Non-small cell Lung cancer. *N Engl J Med*, 2002; 346: 92-8.
5. Cullen M, Billingham J, Woodruffe C, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol*, 1999;17: 3188-94.
6. Hanna N, Shepherd F, Fossella F, et.al. 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(9): 1589-97.
7. Arrieta O, Villarreal C, Pachuca D, et.al. High response of second-line chemotherapy with pemetrexed or gemcitabine combined with carboplatin in patients with non-small cell lung cancer experiencing progression following 6 months after concluding platinum-based chemotherapy. *Medical Oncology*, 2011; 28: 300-06.
8. Tsao M, Sakurada A, Cutz JC, et.al. Erlotinib in lung cancer – Molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*, 2005; 353(2): 133-44.
9. Rosell R, Moran T, Querlat C, et.al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009; 361(10): 958-67.
10. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol* 2002;29:3–14.
11. Ritter CA and Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase: A promising therapeutic target in solid tumors. *Semin Oncol* 2003;30:3–11.
12. Hirsch FR, Franklin WA, Veve R, et al. HER2/neu expression in malignant lung tumors. *Semin Oncol* 2002;29:51–58.

13. Mok T, Wu Y, Thongprasert S, et.al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009; 361(10): 947-57.
14. Shepherd F, Rodriguez J, Ciuleanu T, et.al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353(2): 123-32.
15. Kim E, Hirsh V, Mok T, et.al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet*, 2008; 372: 1809-18.
16. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, et.al. Survival benefit with Erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol*, 2011; May 24 (Epub ahead of print).
17. Gridelli C, Maione P, Rossi A, et.al. Potential treatment options after first-line chemotherapy for advanced NSCLC: Maintenance treatment or early second-line? *The Oncologist*, 2009; 14: 137-47.
18. Yang SH, Mechanic LE, Yang P, et.al. Mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2005; 11: 2106-10.
19. Pan Q, Pao W, Ladanyi M. Rapid polymerase chain reaction-based detection of epidermal growth factor receptor gene mutations in lung adenocarcinomas. *J Mol Diagn*, 2005; 7: 396-403.
20. Riely G, Pao W, Pham D, et.al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin Cancer res*, 2006; 12(3): 839-44.
21. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia G, et.al. Genotyping non-small cell lung cancer in Latin America (LATAM). *JTO*, June 2011; 6 Supplement 2: proceedings of the 14th world conference on lung cancer, book 16.
22. Gautschi O, Huegli B, Ziegler A, et.al. Origin and prognostic value of circulating KRAS mutations in lung cancer patients. *Cancer Letters*, 2007; 254: 265-73.
23. Mao Ch, Qiu L, Liao R, et.al. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer*, 2010; 69: 272-78.

24. Soda M, Choi Y, Enomoto M, et.al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007; 448: 561-66.
25. Shaw A, Yeap B, Mino-Kenudson M, et.al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*, 2009; 27(26): 4247-53.
26. Sasaki T, Rodig S, Chirieac L, Jänne P. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 2010; 46: 1773-80.
27. Kwak E, Bang YJ, Camidge R, et.al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*, 2010; 363: 1693-703.
28. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et.al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009; 45: 228-47.
29. Jackman D, Pao W, Riely GJ, et.al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28(2): 357-360.
30. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et.al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2008; 14(18): 5731-34.
31. Hunt JD, Strimas A, Martin JE, et.al. Differences in KRAS mutation spectrum in lung cancer cases between African Americans and Caucasians after occupational or environmental exposure to known carcinogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; 11(11): 1405-12.
32. Zhou C, Wu YL, Chen G, et.al. Updated efficacy and quality of life analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first line Erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR activating mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29(15): Suppl 7520.
33. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et.al. Erlotinib versus chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations: Interim results of the European Erlotinib versus chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2011; 29(Suppl): Abstract 7503.

XVII. ANEXOS

TABLA 1: Características Generales

Características	Número de pacientes	%
Pacientes incluidos	353	100%
Género		
Masculino	158	48.8%
Femenino	195	55.2%
Edad, años		
Media \pm DE	60.3 \pm 12.8 años	-
\leq 60 años	170	48.2%
$>$ 60 años	183	51.8%
ECOG (Escala funcional)		
0	40	11.2%
1	184	52%
2	78	22%
\geq 3	49	14%
No disponible	3	0.8%
Etapa clínica al Inicio		
IIIB	61	17.2%
IV	289	82%
No disponible	3	0.8%
Histología		
Adenocarcinoma	275	77.9%
Otro (CPCNP**)	78	22.1%
Tabaquismo		
Positivo	188	53.3%
Negativo	165	46.7%
Exposición humo de Leña		
Positivo	123	34.8%
Negativo	230	65.2%
Metástasis al SNC* al Dx		
Presente	84	23.9%
Ausente	265	75%
No disponible	4	1.1%
Mutaciones EGFR		
Cualquier mutación EGFR	111	31.4%
Deleción del Exón 19	69	19.5%
Otra mutación	48	13.6%
Sin mutación	242	68.6%
Mutaciones KRAS		
Presente	40	11.3% (17.9%)
Ausente	184	52.1% (82.1%)
No disponible	129	36.5%

*SNC, Sistema nervioso central; ** CPCNP, Cáncer de Pulmón células NO pequeñas

TABLA 2: Asociación Clínica y Mutaciones del EGFR

EGFR	Mutación		Univariado		Multivariado	
	Positivo	Negativo	p	HR	IC 95%	P
Género						
Masculino	22.3%	77.2%	0.02	0.83	0.48 – 1.40	0.5
Femenino	38.5%	61.5%				
Edad						
≤60 años	28.8%	71.2%	0.3	-	-	-
>60 años	33.9%	66.1%				
ECOG						
0-1	32.6%	67.4%	0.5	-	-	-
2-4	29.1%	70.9%				
Etapas clínicas						
IIIB	27.9%	72.1%	0.5	-	-	-
IV	32.2%	67.8%				
Histología						
Adenocarcinoma	37.5%	62.5%	<0.001	0.22	0.10 – 0.49	<0.001
Otro CPCNP	10.3%	89.7%				
Tabaquismo						
Positivo	19.7%	80.3%	<0.001	0.34	0.20 – 0.58	<0.001
Negativo	44.8%	55.2%				
Metástasis al SNC						
Presente	39.3%	60.7%	0.068	1.65	0.95 – 2.90	0.07
Ausente	28.7%	71.3%				

TABLA 3: Asociación Clínica y Mutaciones del KRAS

KRAS	Mutación		Univariado		Multivariado	
	Positivo	Negativo	p	HR	IC 95%	P
Género						
Masculino	21.3%	78.7%	0.2	-	-	-
Femenino	14.4%	84.6%				
Edad						
≤60 años	13.1%	86.9%	0.7	-	-	-
>60 años	22.1%	77.8%				
ECOG						
0-1	16.2%	86.8%	0.5	-	-	-
2-4	19.4%	80.6%				
Etapas clínicas						
IIIB	18.4%	81.6%	0.8	-	-	-
IV	17.3%	82.7%				
Histología						
Adenocarcinoma	18.2%	81.8%	0.8	0.22	0.10 – 0.48	<0.001
Otro CPCNP	16.7%	83.3%				
Tabaquismo						
Positivo	25.6%	74.4%	0.001	0.35	0.20 – 0.52	<0.001
Negativo	8.1%	91.9%				
Metástasis al SNC						
Presente	5.9%	94.1%	0.012	1.70	0.97 – 2.90	0.06
Ausente	21.1%	78.9%				

TABLA 4: Relación entre Variables clínicas y Respuestas al tratamiento con ITK's

INHIBIDORES TK	Respuestas globales*	A. Univariado	Análisis Multivariado		
		p	HR	IC 95%	p
Género					
Masculino	22.7%	0.2	0.90	0.30 – 2.60	0.8
Femenino	31.2%				
Edad					
≤60 años	22.2%	0.1	2.4	0.90 – 6.10	0.05
>60 años	33%				
ECOG					
0-1	25.8%	0.5	-	-	-
2-4	29.9%				
Estadio					
IIIB	22.2%	0.4	-	-	-
IV	28.7%				
Histología					
Adenocarcinoma	30.6%	0.037	0.41	0.10 – 1.70	0.2
Otro CPCNP	11.9%				
Tabaquismo					
Positivo	20%	0.022	0.90	0.30 – 2.90	0.9
Negativo	35.1%				
Metástasis al SNC					
Presente	37.1%	0.1	1.00	0.30 – 3.10	0.9
Ausente	25.5%				
Mutación del EGFR					
Presente	57.8%	<0.001	8.70	3.30 – 22.70	<0.001
Ausente	11.7%				
Mutación KRAS					
Presente	0%	<0.001	0.10	0.01 – 0.82	0.033
Ausente	39.6%				

*Respuestas Globales: Respuesta completas + Respuesta parciales.

**ITK: Inhibidores de Cinasa de Tirosina.

TABLA 5: Relación entre Variables clínicas y Respuestas al tratamiento con Quimioterapia

QUIMIOTERAPIA	Respuestas globales	A. Univariado		Análisis Multivariado	
		p	HR	IC 95%	p
Género					
Masculino	38.8%	0.9	-	-	-
Femenino	38.7%				
Edad					
≤60 años	39.7%	0.8	-	-	-
>60 años	38.2%				
ECOG					
0-1	42.2%	0.07	0.76	0.40 – 1.42	0.39
2-4	31.6%				
Estadio					
IIIB	43.6%	0.4	-	-	-
IV	37.6%				
Histología					
Adenocarcinoma	37.9%	0.5	-	-	-
Otro CPCNP	41.9%				
Tabaquismo					
Positivo	39%	0.9	-	-	-
Negativo	38.4%				
Metástasis al SNC					
Presente	37.5%	0.7	-	-	-
Ausente	39.3%				
Mutación del EGFR					
Presente	43.3%	0.2	1.30	0.70 – 2.40	0.4
Ausente	36.6%				
Mutación KRAS					
Presente	14.7%	0.03	0.26	0.09 – 0.72	0.010
Ausente	41.4%				

*Respuestas Globales: Respuesta completas + Respuesta parciales.

TABLA 6: Análisis de la Supervivencia Libre de Progresión en pacientes tratados con ITK´s

SVLP – ITK*	Mediana (IC) Meses	A. Univariado	Análisis Multivariado		
		p	HR	IC 95%	p
Género					
Masculino	4.4m (2.3 – 6.4)	0.01	1.10	0.70 – 1.70	0.4
Femenino	7.8m (5.7 – 9.9)				
Edad					
≤60 años	5.4m (2.4 – 8.3)	0.9	-	-	-
>60 años	6.4m (4.1 – 8.7)				
ECOG					
0-1	7.3m (4.7 – 10.0)	0.9	-	-	-
2-4	5.2m (3.4 – 7.0)				
Estadio					
IIIB	5.0m (0.4 – 9.6)	0.2	-	-	-
IV	6.8m (4.8 – 8.9)				
Histología					
Adenocarcinoma	7.4m (5.3 – 9.6)	0.004	2.70	1.60 – 4.60	<0.001
Otro CPCNP	2.7m (1.1 – 4.3)				
Tabaquismo					
Positivo	4.4m (2.3 – 6.4)	0.1	-	-	-
Negativo	7.9m (5.3 – 10.5)				
Metástasis al SNC					
Presente	12.1m (5.4 – 18.9)	0.04	1.00	0.60 – 1.80	0.7
Ausente	5.0m (3.4 – 6.7)				
Mutación del EGFR					
Presente	13.4m (9.3 – 17.6)	<0.001	0.50	0.30 – 0.80	0.009
Ausente	3.4m (2.2 – 4.6)				
Mutación KRAS					
Presente	1.9m (1.6 – 2.1)	<0.001	1.70	1.10 – 2.80	0.013
Ausente	8.2m (7.1 – 9.4)				

*ITK: Inhibidores de Cinasa de Tirosina.

TABLA 7: Análisis de la Supervivencia Libre de Progresión en pacientes tratados con Quimioterapia

SVLP - QUIMIOTERAPIA	Mediana \pm DE Meses	A. Univariado	Análisis Multivariado		
		p	HR	IC 95%	p
Género					
Masculino	5.5m (4.9 – 6.2)	0.9	-	-	-
Femenino	5.1m (4.3 – 5.8)				
Edad					
≤ 60 años	5.4m (4.5 – 6.3)	0.4	-	-	-
> 60 años	5.2m (4.5 – 5.8)				
ECOG					
0-1	5.9m (5.3 – 6.5)	<0.001	1.50	1.10 – 2.00	0.01
2-4	4.0m (3.3 – 4.7)				
Estadio					
IIIB	7.6m (6.5 – 8.6)	<0.001	1.00	0.70 – 1.50	0.7
IV	5.0m (4.5 – 5.6)				
Histología					
Adenocarcinoma	5.4m (4.8 – 5.9)	0.4	-	-	-
Otro CPCNP	5.1m (4.3 – 5.8)				
Tabaquismo					
Positivo	5.4m (4.8 – 6.0)	0.4	-	-	-
Negativo	5.2m (4.6 – 5.8)				
Metástasis al SNC					
Presente	4.9m (4.4 – 5.6)	0.09	-	-	-
Ausente	5.4m (4.7 – 6.0)				
Mutación del EGFR					
Presente	6.0m (5.1 – 6.9)	0.006	0.82	0.60 – 1.10	0.2
Ausente	5.0m (4.3 – 5.7)				
Mutación KRAS					
Presente	3.3m (2.5 – 4.1)	0.028	1.10	0.70 – 1.60	0.5
Ausente	5.3m (4.9 – 5.7)				

TABLA 8: Análisis de Supervivencia Global en pacientes tratados con QT o TKI's

SV GLOBAL	Mediana ± DE Meses	A. Univariado	Análisis Multivariado		
		p	HR	IC 95%	p
Género					
Masculino	14.5m (12.8 – 16.1)	0.1	-	-	-
Femenino	24.0m (18.7 – 29.3)				
Edad					
≤60 años	17.4m (12.6 – 22.0)	0.7	-	-	-
>60 años	19.4m (13.5 – 25.0)				
ECOG					
0-1	21.7m (17.5 – 26.0)	<0.001	1.80	1.20 – 2.70	0.001
2-4	13.3m (10.4 – 16.3)				
Estadio					
IIIB	23.6m (16.7 – 30.4)	0.2	-	-	-
IV	15.9m (12.6 – 19.4)				
Histología					
Adenocarcinoma	20.1m (16.1 – 25.8)	0.002	1.00	0.60 – 1.60	0.90
Otro CPCNP	11.7m (7.1 – 16.3)				
Tabaquismo					
Positivo	14.7m (12.2 – 17.2)	0.037	1.10	0.70 – 1.70	0.60
Negativo	23.9m (19.2 – 28.8)				
Metástasis al SNC					
Presente	16.8m (9.9 – 23.7)	0.8	-	-	-
Ausente	19.2m (14.7 – 23.7)				
Mutación del EGFR					
Presente	31.6m (16.5 – 46.8)	<0.001	0.50	0.30 – 0.80	0.012
Ausente	13.8m (12.1 – 15.5)				
Mutación KRAS					
Presente	9.5m (4.5 – 14.6)	<0.001	2.70	1.70 – 4.30	<0.001
Ausente	23.9m (17.5 – 30.5)				

FIGURA 1: Supervivencia global de los pacientes del estudio.

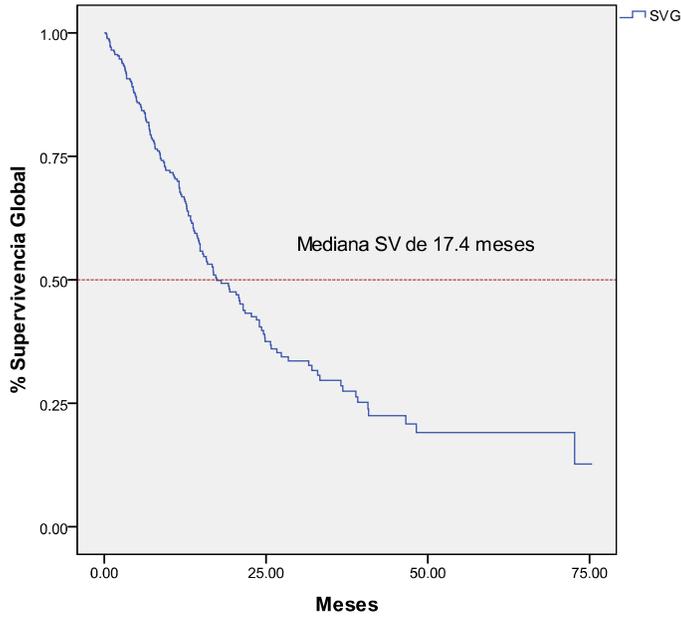


Figura 1:

La Supervivencia global (SVG) alcanzada en los pacientes incluidos en el estudio.

Se incluyen a pacientes tratados con Quimioterapia o con ITK.

La mediana fue de 17.4 meses.

FIGURA 2: Supervivencia Libre de Progresión a Quimioterapia en los pacientes del estudio.

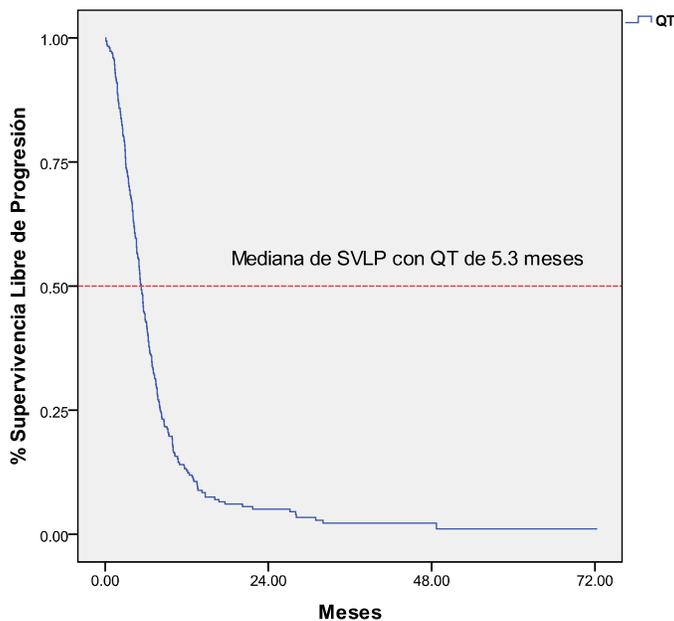


Figura 2:

La Supervivencia libre de progresión (SVLP) alcanzada en los pacientes tratados con Quimioterapia incluidos en el estudio.

La mediana fue de 5.3 meses.

FIGURA 3: Supervivencia Libre de progresión a ITK en los pacientes del estudio.

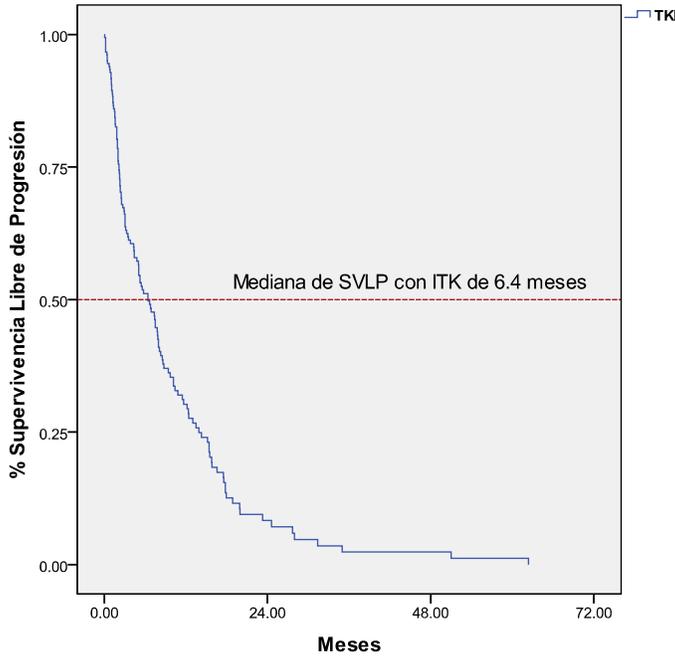


Figura 3:

La Supervivencia libre de progresión (SVLP) alcanzada en los pacientes tratados con Quimioterapia incluidos en el estudio.

La mediana fue de 5.3 meses.

FIGURA 4: Supervivencia Libre de progresión y Mutaciones en pacientes tratados con QT.

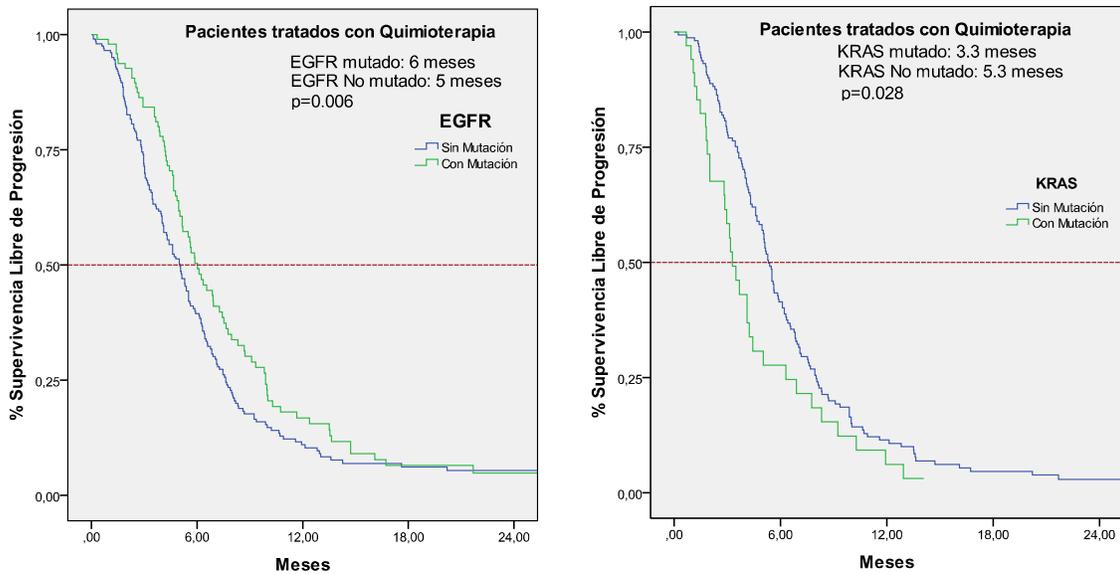


Figura 4: La SVLP en pacientes que reciben QT es mayor en aquellos que tienen EGFR mutado, así como en aquellos que tienen KRAS no mutado.

FIGURA 5: Supervivencia Libre de progresión y Mutaciones en pacientes tratados con ITK

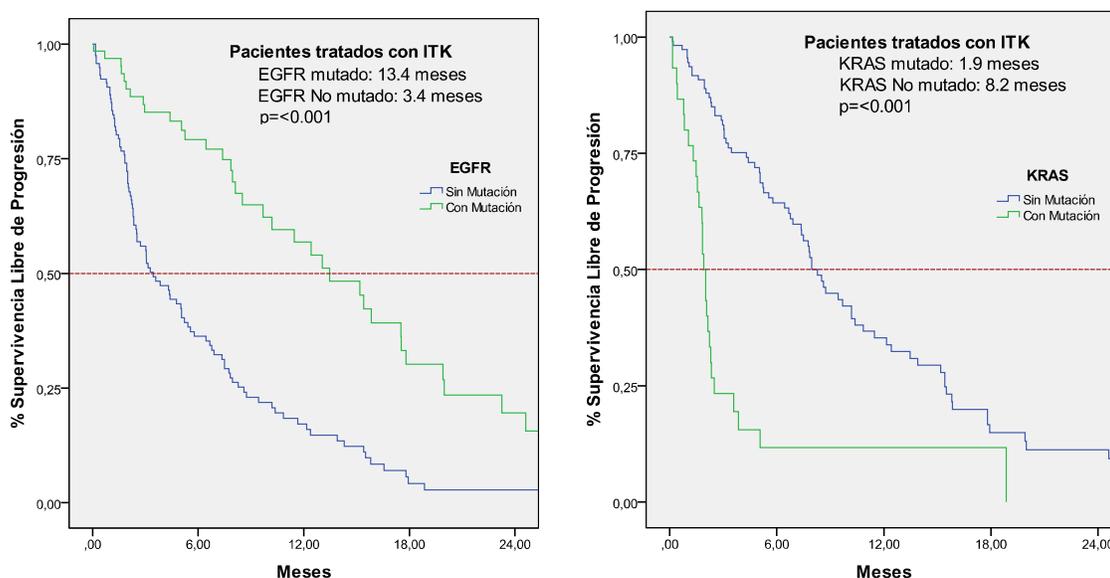


Figura 5: La SVLP en pacientes que reciben ITK es mayor en aquellos que tienen EGFR mutado, así como en aquellos que tienen KRAS no mutado.

FIGURA 6: Supervivencia Global y Mutaciones en pacientes tratados con QT o ITK

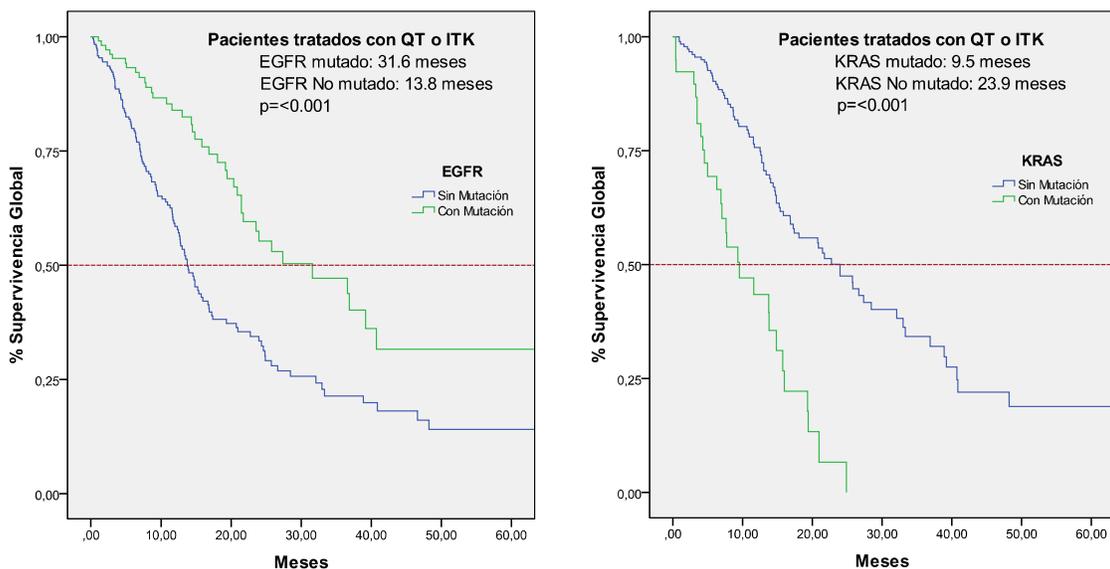


Figura 6: La SVG en pacientes tratados con QT o ITK es mayor en aquellos que tienen la mutación del EGFR, así como también es mayor en aquellos que no tienen la mutación del KRAS.