



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

## **FACULTAD DE MEDICINA.**

### **DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**MORTALIDAD EN CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS  
ETAPAS III – IV y RECURRENTE: ANALISIS DE FACTORES  
CLINICO/BIOLOGICOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL CENTRO  
MEDICO ABC EN EL PERIODO 2009 A 2014.**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA  
QUE PRESENTA:**

**YAZMÍN CAROLINA BLANCO VÁZQUEZ**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. JUAN ALBERTO SERRANO OLVERA.  
DRA. RAQUEL GERSON CWILICH**

**MÉXICO, DISTRITO FEDERAL A 10 NOVIEMBRE 2014  
CENTRO MÉDICO ABC**



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.



Noviembre 2014.

**AUTORIZACIONES DE TESIS.**

---

---

**DR. JOSE HALABE CHEREM**

**JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA, CENTRO MEDICO ABC.**

---

**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH.**

**PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN ONCOLOGIA MÉDICA,  
CENTRO MEDICO ABC.**

---

**DR. JUAN ALBERTO SERRANO OLVERA.**

**ASESOR DE TESIS. DEPARTAMENTO ONCOLOGÍA MÉDICA  
CENTRO MEDICO ABC**

## **DEDICATORIAS:**

**A mis padres,** por tanta paciencia, amor y sacrificio, sin ustedes no hubiera sido posible este logro, por haber sacrificado tiempo, por ser mi motivación ¡gracias por siempre!

**A mis hermanos,** por tener tanta fe en mí y ayudarme a cumplir mis objetivos.

**A mis amigos,** por ayudarme a conseguir mis objetivos a pesar de los obstáculos

## **AGRADECIMIENTOS:**

**Al Centro Médico ABC**, que ha sido mi segunda casa, gracias por permitir mi desarrollo profesional y humano.

**A la Dra. Raquel Gerson Cwilich**, que me brindó la oportunidad de formar parte del grupo de residentes de Oncología Médica; por el apoyo, la paciencia y las enseñanzas.

**Al Dr. Juan Alberto Serrano Olvera**, por el apoyo para la realización de este estudio.

**Al Dr. Guillermo Olivares Beltrán, Dr. Álvaro Aguayo González, Dr. Alberto Villalobos Prieto, Dr. Miguel Lázaro León, Samuel Rivera Rivera**, por el apoyo y enseñanzas durante la residencia de Oncología Médica

## ÍNDICE.

<b>1. MARCO TEÓRICO. ....</b>	<b>9</b>
1.1 Epidemiología mundial.....	9
1.2 Estadística en México.....	9
1.3 Evaluación diagnóstica.....	11
1.4 Clasificación histológica.....	13
1.5 Perfil genético.....	13
1.6 Etapa Clínica.....	16
1.7 Tratamiento.....	17
1.8 Anticuerpo monoclonal.....	23
1.9 Mantenimiento.....	23
1.10 Pronóstico.....	26
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....</b>	<b>27</b>

3. JUSTIFICACION.....	27
4. PREGUNTAS DE INVESTIGACION.....	28
5. OBJETIVOS.....	29
5.1 Objetivo primario.....	29
5.2 Objetivo secundario.....	29
6. HIPOTESIS.....	31
7. FACTIBILIDAD.....	31
8. METODOLOGÍA. ....	32
8.1 Diseño de estudio.....	32
8.2 Población y muestra.....	32
8.2.1 Población de estudio.....	32
8.2.2 Criterios de selección.....	32
8.2.3 Tamaño de la muestra.....	33
8.2.4 Variables.....	33

8.2.5 Definición de variables.....	37
8.2.6 Recolección de datos.....	40
8.2.7 Estudios de laboratorio.....	40
8.2.8 Estudios de gabinete.....	40
8.2.9 Estudios especiales.....	40
8.3 Plan de análisis.....	41
8.3.1 Análisis estadístico.....	41
8.3.2 Consideraciones éticas y consentimiento informado.....	41
<b>9. RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
9.1 Descripción de la población.....	43
9.2 Presentación clínica.....	47
9.3 Tratamiento.....	51
9.4 Complicaciones.....	59
9.5 Supervivencia global.....	60
9.5.1 Curvas de supervivencia global por sexo de Kaplan Meier.....	61
9.5.2 Curvas de supervivencia global por edad de Kaplan Meier.....	62



9.6 Análisis multivariado .....	63
9.6.1 Prueba de Hosmer y Lemeshow .....	63
10. DISCUSIÓN.....	65
11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	69
12. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	70
13. CONCLUSIONES.....	71
14. BIBLIOGRAFÍA.....	72
15. ANEXOS.....	76

# 1. MARCO TEORICO

## 1.1 Epidemiología Mundial.

Durante el año 2012, mundialmente, se registraron 14.1 millones de casos nuevos con cáncer, 8.2 millones de muertes relacionadas al cáncer y 32.6 millones de personas viviendo con cáncer (con 5 años de diagnóstico). En el mismo año se observó que el 57% de los nuevos casos y el 65% de las muertes oncológicas ocurren en las regiones geográficas con menor desarrollo económico.

El cáncer de pulmón ha permanecido, por varias décadas, como la neoplasia más común a nivel mundial. En el año 2012, se registró 1.8 millones de casos nuevos lo que representó el 12.9% del total de los casos con cáncer; además, el 58% de ellos se diagnostican en regiones geográficas con menor desarrollo. Esta enfermedad sigue siendo reconocida como el cáncer más común entre los varones a nivel mundial con 1.2 millones de casos (16.7% del total); la tasa de incidencia estandarizada por edad más elevada se registró en Europa del este y Europa Central (53.5 por 100,000). Entre las mujeres, el índice estimado más alto refleja la diferencia histórica en la exposición al tabaco con 33.8% en Norteamérica y 23.7 en Europa con un índice relativamente alto en Asia con 19.2%.

El cáncer pulmonar es la causa más común de muerte, mundialmente, se considera que éste es el responsable de uno de cada cinco muertes por cáncer; en el año 2012 se contabilizaron 1.59 millones de muertes por cáncer pulmonar lo que representó el 19.4% del total. Actualmente, se reconoce que el carcinoma pulmonar tiene un alto índice de fatalidad y la relativa carencia de variabilidad en la supervivencia entre las diferentes regiones del mundo.

En los Estados Unidos de Norte América el cáncer de pulmón es, también, la principal causa de muerte por cáncer. En 2012, se identificaron 226,000 nuevos casos (116,000 en hombres y 110,000 en mujeres) y 160,000 muertes (88,000 en hombres y 72,000 en mujeres). Se calcula que solo el 15.9% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón logran sobrevivir 5 años.<sup>1</sup>

## 1.2 Epidemiología en México.

En México durante 2010, se observó que los principales tumores malignos que afectaron a la población femenina adulta (mayores de 20 años) fueron el cáncer de mama (24.3%), cervicouterino (9.7%) y el cáncer de colon (3.2%) mientras que entre los varones adultos

el cáncer de próstata (7.9%), bronquios y pulmón (4.9%) y colon (4.6 %) fueron los más frecuentes.

Al considerar las dos principales causas de morbilidad hospitalaria de la población masculina en México, se observó que el cáncer de bronquios y pulmón, al igual que el de próstata, afectaron principalmente a la población de 65 a 74 años (32.2 y 37.1%, respectivamente).

En México durante el año 2011 entre los principales tumores de la población adulta se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Las principales causas de muerte oncológica entre las mujeres obedecieron al cáncer de mama (13.8%), cervicouterino (10.4%), gástrico (7%) y pulmonar (6.4 %); comparativamente, la mortalidad oncológica en la población masculina fue debida al cáncer de próstata (16.9%), bronquios y pulmón (12.8%) y gástrico (8.6%).

En comparación con países desarrollados, en México los enfermos con cáncer de pulmón se presentan a recibir atención especializada en etapas más avanzadas de la enfermedad. Ello se debe al bajo nivel académico de la mayoría de la población, aunado a la falta de programas de educación para la salud que informen sobre los signos y síntomas característicos, poca difusión en medios masivos de comunicación, la falta de capacitación de los médicos de primer contacto y un sistema de referencia lento.<sup>2</sup>

El principal factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma pulmonar es el hábito de fumar tabaco ya que en el se han encontrado una gran cantidad y variedad de agentes carcinogénicos (nitrosaminas, benzo(a)pireno-dio-epóxido). No se puede calcular exactamente el riesgo de una persona basado en cuantos cigarros se fuma durante determinado lapso de tiempo. Pero los estudios muestran que el riesgo más alto para cáncer de pulmón es en aquellos que han fumado más durante un periodo prolongado. La duración del tiempo que se ha estado fumando parece ser el factor más importante. El British Doctor`s Study encontró que la gente que ha fumado por 45 años tiene 100 veces mayor riesgo de cáncer de pulmón que aquellos que han fumado por menos de 15 años, independientemente de si ellos fumaron moderadamente a severo. Y el fumar un paquete al día durante 40 años es cerca de 8 veces más riesgo que fumar 2 paquetes al día por 20 años. Un estudio encontró que incluso la gente que se ha fumado de 1 a 4 cigarrillos al día tiene mucho mayor riesgo de morir de cáncer de pulmón o enfermedad cardiaca, mientras que los que solo fumaron 2 cigarrillos al día era más probable desarrollar problemas de la boca y esófago. En el estudio de EPIC encontró que los fumadores ocasionales que nunca han fumado diario, tienen mayor riesgo para todos los tipos de cáncer, con el doble para vejiga. Los fumadores pasivos también tienen un

incremento en el riesgo relativo oscilando en RR=1.24 a 1.05 dependiendo de la serie revisada. El gas radón, un gas radioactivo el cual es producido por la desintegración de radio 226, también es una causa conocida principalmente en los no fumadores. El asbesto es un carcinógeno conocido principalmente en personas que fuman. Otros posibles factores son inflamación pulmonar, cicatrización pulmonar secundario a tuberculosis, historia pulmonar, exposición a otros carcinógenos (hidrocarburos policíclicos aromáticos, cromo, níquel, arsénico, berilio, sílice).<sup>3</sup>

En la literatura mundial se describe que aproximadamente entre 85% y 90% de los casos con cáncer de pulmón son causados por el tabaquismo. La Encuesta Nacional de Adicciones, realizada en 2008, mostro que 18.5% de la población mexicana entre los 12 y 65 años es fumadora activa, lo cual equivale a 14 millones de mexicanos fumadores. La relación por género es de 3:1 a favor de los varones; y la edad promedio de inicio de consumo diario de cigarrillos es de 13.7 años.<sup>4,5</sup>

Los principales factores de riesgo en México son el tabaquismo y la exposición al humo de leña. En México, 16% de las personas mayores de 15 años son fumadoras (11 millones, ENA 2008) y 16.4 millones de habitantes están expuestos a humo de leña (censo 2010). La relación de exposición al humo de leña por más de 50 años se ha relacionado con cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras (OR 1.9; IC 95% 1.1-3.5) afectadas en particular por cáncer de pulmón de tipo adenocarcinoma. Otros factores de riesgo incluyen la exposición a elementos como arsénico, sílice, asbesto, ácido crómico, éter, clorometilo, níquel e hidrocarburos policíclicos aromáticos, así como factores genéticos y la contaminación ambiental. Actualmente sabemos que la tuberculosis pulmonar puede aumentar el riesgo de cáncer pulmonar hasta 11 veces, en particular el tipo histológico adenocarcinoma en poblaciones asiáticas.<sup>6,7,8</sup>

### 1.3 Evaluación Diagnóstica

Hasta el momento, no existe un cuadro clínico específico para el diagnóstico de cáncer pulmonar; sin embargo, síntomas como tos persistente (presente en más de 65% de los pacientes al momento del diagnóstico), hemoptisis, disnea, dolor torácico, pérdida de peso, y fatiga son síntomas y signos que al persistir por más de tres semanas se debe evaluar con radiografía de tórax. Un aspecto relevante en el Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas es el incremento del adenocarcinoma, que en la actualidad es más frecuente que el epidermoide, a diferencia de lo que sucedía hace 60 años cuando la relación entre el epidermoide y adenocarcinoma era de 17.1.<sup>9</sup>

En la evaluación de la disnea existen diversas escalas existe la clasificación de acuerdo a la NYHA en la cual se divide la **clase I**: ausencia de síntomas con actividades tales

cuales como vestirse o actividades habituales, **clase II**: síntomas con la actividad ordinaria, **clase III**: síntomas con actividad inferior a la ordinaria y **clase IV**: síntomas al menor esfuerzo o en reposo.

En la evaluación inicial se debe solicitar también estudios de laboratorio que incluyan al menos, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación. El antígeno carcinoembionario como marcador tumoral en caso de sospecha de adenocarcinoma. El antígeno carcinoembrionario es una proteína oncofetal ligada a la membrana apical epitelial via c-terminal glucosilfosfatidil-inositol, un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas de las células de adhesión (IgCAMs). Se considera que se involucra en el reconocimiento celular y modula procesos celulares. Este biomarcador ha sido extensamente estudiado en una variedad de neoplasias, tales como cáncer colorectal, gástrico, esófago, pancreático, mamario por su potencial pronóstico. Para cáncer de pulmón de células no pequeñas ha sido ampliamente correlacionado con enfermedad avanzada, recurrencia temprana y pobre respuesta terapéutica así como de supervivencia. La elevada expresión de antígeno carcinoembrionario se detecta más en adenocarcinomas (72.2%) que en los epidermoides (25.4%) p: 0.001. Presentando en análisis univariado y multivariado que es un factor pronóstico independiente para sobrevida y sobrevida libre de enfermedad (p:0.005). En conclusión el nivel sérico de antígeno carcinoembrionario conlleva información pronóstica y predictiva de riesgo de recurrencia y muerte en cáncer de pulmón de células no pequeñas independientemente del tratamiento. <sup>10</sup>

La determinación del tipo histológico, dependerá principalmente de la localización del tumor primario dado que existen diferentes alternativas para la obtención de tejido para estudio patológico eligiendo el método menos mórbido para el paciente. Para tumores periférico definidos como aquéllos localizados en los 2/3 externos del pulmón se prefiere biopsia transtorácica guiada por tomografía axial computada (TAC) con aguja de corte (Tru-cut) sobre la aspiración con aguja fina (BAAF), ya que la primera proporciona tejido suficiente para estudios de patología, inmunohistoquímica y genotipificación; esta forma de biopsia tiene una sensibilidad del 90%, especificidad del 97% y certeza del 96%, cuando la lesión mide más de 15mm. En el caso de tumores centrales el estudio de elección suele ser la broncoscopia ya que en el caso de las lesiones con extensión endobronquial la biopsia tiene una sensibilidad del 74% cuando se toman al menos tres muestras y puede incrementarse hasta 88% en conjunto con lavado y cepillado bronquial. Cuando el diagnóstico no se puede establecer por ninguno de los métodos ya mencionados, se recurre a la biopsia mediante cirugía torácica video asistida (VATS) o toracotomía.<sup>11</sup>

Una vez que se tiene una alta probabilidad de diagnóstico de cáncer, el estudio de imagen inicial que se recomienda es la TAC de tórax, misma que debe incluir al menos cortes de 5 a 10 mm desde los ápices pulmonares hasta el hígado y las suprarrenales. La tomografía computarizada con emisión de positrones (PET/CT) se puede usar en casos de duda diagnóstica con respecto a nódulos y lesiones focales pulmonares de más de 1 cm. La sensibilidad y especificidad promedio para detectar cáncer primario son de 97 y 78%, con tasas de falsos negativos y falsos positivos de 8 y 10%, respectivamente.<sup>12</sup>

## 1.4 Clasificación Histológica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó al cáncer pulmonar de células no pequeñas de la siguiente manera (2004): carcinoma epidermoide (células escamosas) con variantes de células claras, papilar, basaloide. Adenocarcinoma con las variantes; sólido con mucina, células claras, papilar, bronquioloalveolar (mucinoso y no mucinoso). Células grandes con las variantes neuroendocrino, basaloide, células claras, tipo linfopitelioma y rabdoide.<sup>13, 14, 15</sup>

## 1.5 Perfil genético.

En cuanto al tipo de muestra, el tejido incluido en parafina debe tener un mínimo de celularidad tumoral de 80% con dimensiones aproximadas de 5 mm, debe transportarse y almacenarse a temperatura ambiente (24-30°C). Para la detección de mutaciones en EGFR y KRAS, se recomienda realizar cortes de 15 micras y para el análisis de FISH para ALK dos cortes de 4 micras. Para determinar la expresión del gen ERCC1 son necesarios, al menos, dos cortes de 15 micras cada uno.<sup>16</sup>

Muchos marcadores han emergido como factores predictivos y pronósticos, entre estos se encuentran, con mayor evidencia el EGFR, la 5' endonucleasa del nucleótido de excisión del complejo de reparación ERCC1, oncogén KRAS y el oncogén de fusión ALK (fusión entre cinasa anaplásica de linfoma y otros genes (ejemplo: proteína tipo 4 asociada a microtúbulos).

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a una familia de cuatro receptores localizados en la superficie celular que tienen actividad de cinasa de tirosina (TK), a saber: ErbB1 (EGFR, HER1). Las mutaciones en EGFR se identifican en 51% de los pacientes no fumadores, y sólo en 10% de los fumadores. El EGFR se sobreexpresa en 50% de los cánceres pulmonares. Las mutaciones en los exones 18, 19, 20 y 21 del gen corresponden al dominio de cinasa de tirosina y se relacionan con

una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina del EGFR, sobre todo las deleciones del exón 19 y la mutación puntual L858R del exón 21; mientras que la mutación T790M del exón 20 es reportada de resistencia a dichos inhibidores.

La frecuencia de mutaciones en EGFR se ha reportado en diferentes poblaciones, principalmente en población asiática (40%) en comparación con la caucásica (13%). Los datos registrados en Latinoamérica ubican una frecuencia de mutaciones entre estas dos poblaciones (31.2%). Las características clínicas que se asocian a la presencia de estas mutaciones son histología de adenocarcinoma, mujeres no fumadoras y con historia de exposición al humo de leña. Adenocarcinoma es el tipo más común en Estados Unidos y el más frecuente encontrado en no fumadores.<sup>17</sup>

EGFR es un receptor transmembranal que es detectable en 80 a 85% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, y los niveles de expresión varían ampliamente en una escala continua. La mutación más comúnmente encontrada es la deleción del exón 19 (Exon19del) en 45% de los pacientes y la mutación en el exón 21 (L858R en 40%). Ambas mutaciones resultan en activación del dominio de la tirosin-cinasa, y ambas son asociadas con sensibilidad a las moléculas pequeñas de inhibidores de la tirosin-cinasa, erlotinib y gefitinib. Estas mutaciones se encuentran en 10% de los pacientes caucásicos y 50% de los pacientes asiáticos. Otras mutaciones que son sensibles a estos fármacos son la mutación puntual del exón 21 (L861Q) y del exón 18 (G719X). Por otra parte, la resistencia primaria a la terapia con inhibidores de la tirosin-cinasa se asocia a la mutación del KRAS y rearrreglos del gen ALK. La mutación EGFR T790M se ha asociado a resistencia adquirida siendo reportada en hasta un 50% de los casos con progresión después de haber inducido una respuesta inicial al erlotinib. También, se considera resistencia adquirida a la transformación histológica de células no pequeñas a células pequeñas con transición epitelial a mesenquimal.

Estudios retrospectivos han mostrado una respuesta objetiva aproximada de 80% con una media de supervivencia libre de progresión de 13 meses en pacientes con adenocarcinoma variante bronquialveolar y mutación del EGFR. Un estudio prospectivo ha mostrado que el índice de respuesta objetiva entre norteamericanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no epidermoide con mutación del EGFR es 53% Exon19del (deleción LREA), 26% L858R, 21% otras mutaciones, y una media de supervivencia libre de progresión de 9.2 meses. El análisis para evaluar la mutación del EGFR en pacientes con cáncer epidermoide no se recomienda, a menos que estos casos NO hayan fumado o que únicamente se cuente con una biopsia pequeña para valorar la histología. Los datos sugieren que las mutaciones del EGFR pueden ocurrir en

pacientes con carcinoma adenoescamoso el cual es difícil de discriminar del epidermoide en especímenes pequeños.

Datos sugieren que aproximadamente el 25% de los adenocarcinomas de la población norteamericana tienen mutaciones en el KRAS, siendo esta la mutación más común, misma que es asociada a fumar cigarrillos. Las proteínas de la familia RAS (H-ras, N-ras y K-ras) se localizan en la región intracelular de la membrana plasmática, poseen actividad de GTPasa y desempeñan un papel clave en la vía de transducción de señales de EGFR. En la forma mutada del KRAS tiene la capacidad de transformación a células inmortalizadas capaces de promover la proliferación y supervivencia. Se han detectado mutaciones activas en el gen KRAS en el cáncer de pulmón; más del 90% de ellas se presenta en el codón 12 del gen; y se reportan con mayor frecuencia en tumores de pacientes fumadores. Dichas mutaciones son recíprocamente excluyentes de las mutaciones del EGFR, aparecen casi exclusivamente en los adenocarcinomas, y nunca en tumores de células pequeñas. Se asocian a la resistencia de los inhibidores de cinasa de tirosina y a una pobre supervivencia. La terapia dirigida no está actualmente recomendada para pacientes con KRAS mutado, aunque los inhibidores de MEK se encuentran bajo ensayo clínico.<sup>18</sup>

Se estima que entre un 2 al 7% de los pacientes tiene rearrreglo en el gen ALK, cerca de 10,000 pacientes en los Estados Unidos. Estos pacientes son resistentes a los inhibidores de la tirosin-cinasa pero tienen eficacia clínica similar a los pacientes con EGFR mutados excepto por que son hombres y más jóvenes. Las mutaciones del EGFR y el rearrreglo ALK son generalmente mutuamente exclusivos. El gen de fusión EML4 y la cinasa de ALK (EML4-ALK) se vinculan fuertemente con la carcinogénesis pulmonar, modificación del crecimiento la supervivencia celular, en particular adenocarcinoma (4-7%). Pacientes que presentan este gen de fusión y son tratados con crizotinib tienen altas tasas de respuesta cerca del 60%. Crizotinib es un inhibidor de tirosin cinasa ALK y MET que ha sido aprobada por la FDA para pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico. Los pacientes responden rápidamente a crizotinib con una mediana de tiempo a la progresión de menos de 1 año.<sup>19, 20</sup>

El gen ERCC1 (excision repair cross-complex) es una proteína de la vía NER que, junto con el gen de reparación del xeroderma pigmentoso, realiza una reparación en la doble cadena de ADN, desde la posición 5' a la 3'. Los niveles de la proteína de alguno de estos genes, medidos por inmunohistoquímica, son un importante factor para predecir respuesta al tratamiento con cisplatino, puesto que en pacientes con etapa clínica IV



tratados con cisplatino y gemcitabina los porcentajes de respuesta han sido de 52 y 36% en los que tenían baja y elevada expresión de ERCC1, respectivamente.<sup>21</sup>

## 1.6 Etapa Clínica

Para la definición se emplea el sistema de etapificación TNM de la AJCC para la Etapificación de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas.

T1: Tumor de  $\leq 3$  cm en la dimensión mayor, rodeada de pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar.

T1a: Tumor  $\leq 2$  cm en su mayor dimensión.

T1b: Tumor  $\geq 2$  cm pero  $\leq 3$  cm en su mayor dimensión.

T2: Tumor  $>3$  cm pero  $\leq 7$  cm de tumor que involucra el bronquio principal,  $\geq 2$  cm distal a la carina, invade la pleura visceral, asociado a una atelectasia o pneumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no se involucra con el pulmón.

T2a: Tumor  $>3$  cm pero  $\leq 5$  cm en su mayor dimensión.

T2b: Tumor  $> 5$  cm pero  $\leq 7$  cm en su mayor dimensión.

T3: Tumor  $> 7$  cm o uno que directamente invade: pared torácica (incluyendo sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a  $< 2$  cm distal a la carina pero sin involucro de la misma, o asociación a atelectasia o pneumonitis obstructiva el pulmón completo o nódulos separados en el mismo lóbulo.

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulos separados en un lóbulo diferente ipsilateral.

N1: Metástasis peribronquiales ipsilaterales y/o hilar ipsilateral o nódulos intrapulmonares, incluyendo involucro por extensión directa.

N2: Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales y/o subcarinales.

N3: Metástasis en ganglios linfáticos: mediastinal contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral o contralateral o supraclavicular.

M0: sin metástasis a distancia.

M1: Metástasis distantes:

M1a: nódulos separados en lóbulo contralateral, tumor con nódulos pleurales o derrame pleural maligno o pericárdico.

M1b: Metástasis distantes.<sup>22, 23</sup>

Occult Carcinoma	TX	N0	M0	Stage IIIA	T1a	N2	M0	
Stage 0	Tis	N0	M0		T1b	N2	M0	
Stage IA	T1a	N0	M0		T2a	N2	M0	
	T1b	N0	M0		T2b	N2	M0	
Stage IB	T2a	N0	M0		T3	N1	M0	
Stage IIA	T2a	N0	M0		T3	N2	M0	
	T2b	N0	M0		T4	N0	M0	
	T1a	N1	M0		T4	N1	M0	
Stage IIB	T1b	N1	M0		Stage IIIB	T1a	N3	M0
	T2a	N1	M0			T1b	N3	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0			T2a	N3	M0
	T3	N0	M0			T2b	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a			T3	N3	M0
						T4	N2	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1b	T4		N3	M0	

## 1.7 Tratamiento

El estudio International Adjuvant Lung reporta un beneficio en la supervivencia estadísticamente significativa con terapia adyuvante con cisplatino en pacientes con etapas clínicas I, II o III completamente resecados. Este estudio incluyó 1867 pacientes con cáncer de pulmón operado que fueron aleatorizados a recibir quimioterapia adyuvante u observación, con una mediana de seguimiento de 56 meses. Un índice de supervivencia mayor se obtuvo (45% vs 40% a 5 años, HR: 0.86, IC 95% 0.76-0.98 con p: 0.03) y una supervivencia libre de enfermedad (39 vs 34% a 5 años, HR: 0.83, IC 95% 0.74-0.94 con p:0.003) en comparación con el grupo de observación. Sin embargo, después de 7.5 años de seguimiento hubo más muertes en el grupo de quimioterapia, notándose una disminución del beneficio de la quimioterapia con el tiempo. Los datos muestran que la quimioterapia adyuvante previene recurrencias

El estudio NCIC CTG JBR.10 y el estudio ANITA comparan la efectividad de vinorelbine con cisplatino adyuvante versus observación en etapa temprana. En el JBR.10, 482

pacientes (ECOG 0-1) con etapa IB completamente reseçada o etapa II fueron aleatorizados. La quimioterapia adyuvante prolongo significativamente la sobrevida global (94 vs 73 meses, HR: 0.69,  $p=0.03$ ), y la sobrevida libre de recurrencia (no alcanzada versus 47 meses, HR: 0.60,  $p:0.001$ ) cuando se comparó con observación únicamente. La sobrevida a 5 años fue 69% vs 54% con  $p:0.03$ . Sin embargo, la actualización a 9 años de seguimiento mostro que la quimioterapia versus observación únicamente es benéfica en etapa clínica II con una mediana de sobrevida de 6.8 vs 3.6 años en comparación con el grupo tratado con observación.

En el estudio de ANITA, 840 pacientes con etapa IB, II o IIIA fueron aleatorizados a recibir adyuvancia con cisplatino y vinorelbine o únicamente observación. Después de un seguimiento de 76 meses, la mediana de sobrevida fue 66 meses versus 44 meses en el grupo de observación. Con una mejoría de 8.6% a 5 años de sobrevida global en los pacientes completamente reseçados con etapa II y IIIA, aunque no se observó beneficio en etapa clínica I.

Un metanálisis de 4,584 pacientes (LACE) encontró que la quimioterapia postoperatoria basada en cisplatino incrementa la sobrevida con un beneficio absoluto a 5 años del 5.4%; sin existir diferencia entre las diferentes combinaciones.

El CALGB 9633 analiza al carboplatino con paclitaxel en pacientes con IB, 344 pacientes aleatorizados a recibir la quimioterapia versus observación, dentro de las 4 a 8 semanas posterior a la cirugía. La sobrevida global a los 6 años no fue diferente, aunque a los 3 años si fue significativa 80 vs 73%,  $p:0.02$ ).

Los datos obtenidos de adyuvancia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas reseçado indican que administrar la quimioterapia es un problema en el postquirúrgico debido a comorbilidades importantes que interfieren con la tolerancia al tratamiento.

Scagliotti et al publicó un estudio fase III con quimioterapia neoadyuvante con cisplatino con gemcitabina versus cirugía únicamente en 270 pacientes con etapa clínica IB a III A. Aunque el estudio se cerro tempranamente, un beneficio en la sobrevida significavio estadísticamente se observó en pacientes con etapa IIB y IIIA que recibieron la quimioterapia (HR:0.63). Song et al publicó un metanálisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados que encontraron una mejoría en la sobrevida en el grupo de quimioterapia neoadyuvante comparado con cirugía sola (HR: 0.83, IC 95% 0.77-0.92;  $p=0.0001$ ). Estos resultados son similares a los reportados en otro metaanálisis (HR: 0.89; IC 95% 0.81-0.8),  $p=0.02$ ). El beneficio de la quimioterapia neoadyuvante fue similar.

Para la etapa IA con lesión periférica, tenemos que si el paciente es médicamente operable se requiere de exploración quirúrgica y resección pulmonar con disección mediastinal y mapeo sistemático de ganglios, y en caso de que sea médicamente inoperable por comorbilidades o reserva pulmonar podría ser candidato a radioterapia definitiva incluyendo radioterapia ablativa estereotáctica.

Para etapas IB, IIA y IIB tenemos que se realizaría la misma indicación que en etapa IA, teniendo en cuenta que si presentará adenopatías mediastinales positivas sería considerado una etapa III A, además de que en caso de presentar algún factor de riesgo se deberá valorar tratamiento adyuvante.

Los ejemplos de factores de riesgo para cáncer de pulmón en etapa temprana son tumores pobremente diferenciados (incluyendo tumores neuroendocrinos –excluyendo los bien diferenciados-), invasión vascular, resección en cuña, tumores mayores de 4 cm, involucro de pleura visceral, mapeo ganglionar incompleto, son factores que independientemente no son indicación pero deben ser considerados para tratamiento adyuvante.

La mayor controversia en cáncer de pulmón de células no pequeñas de acuerdo a las tres modalidades se sabe que la quimioradioterapia concurrente es superior a la terapia secuencial, con mayor índice de esofagitis grado 3 o 4. Los regímenes de quimioradioterapia que pueden ser empleados en todas las histologías incluye cisplatino/etopósido o cisplatino/vinorelbine. Para la histología no escamosa, otros regímenes de quimioradioterapia concomitante incluye carboplatino/pemetrexed y cisplatino/pemetrexed. Un ensayo clínico con 203 pacientes irresecables con etapa IIIA o IIIB se aleatorizaron a quimioterapia seguida de radioterapia sola o quimioradioterapia empleando paclitaxel; la mediana de supervivencia fue de 14.1 versus 18.7 meses ( $p:0.091$ ).

Ciertos factores pronósticos influyen en la supervivencia de los pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas: estado funcional, pérdida de peso no mayor del 5% y género femenino. La mayor parte de los pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas se diagnostican en etapas avanzadas. Varios estudios clínicos han determinado la importancia del tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de pulmón metastásico. La mejor evidencia proviene de dos meta-análisis. Un primer meta-análisis realizado por el Grupo Cooperativo de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas analizó la información de 11 estudios con 1,190 pacientes. Se incluyeron estudios pequeños, heterogéneos, y los esquemas de quimioterapia fueron diversos, con agentes alquilantes y otros basados en platino. Se encontró un beneficio

estadísticamente significativo a favor de la quimioterapia en relación con mejor cuidado de soporte (10% de beneficio absoluto a un año, 5 vs 15%, reducción en el riesgo de muerte de 27% y ganancia de 1.5 meses de vida, HR: 0.73, p: -.0001. En el meta-análisis del grupo cooperativo se analizó la información de 2,714 pacientes. Los resultados demostraron un incremento absoluto de 9% en la supervivencia a 12 meses, así como un incremento relativo en la supervivencia del 23% (HR 0.77, IC 95% 0.71-0.83, p: 0.0001) para pacientes que recibieron quimioterapia.<sup>24</sup>

Para determinar si la quimioterapia afecta la calidad de vida, en el estudio Big Lung Trial se designó aleatoriamente a un total de 725 pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas se designó aleatoriamente a un total de 725 pacientes con CPCNP metastásico para recibir tratamiento con quimioterapia o con mejor cuidado de soporte. En este estudio, al igual que en el meta-análisis previamente mencionado, se observó un beneficio en la tasa de supervivencia general en pacientes tratados con quimioterapia (HR0.77, IC 95% 0.66-0.89%, p: 0.0006).<sup>25</sup>

Existía controversia en cuanto al beneficio o detrimento en la calidad de vida de los pacientes tratados con quimioterapia, por lo que fueron analizados 273 pacientes del estudio Big Lung Trial, con valoración de calidad de vida con cuestionarios EORTC QLQ-C304 y Lung Cancer Supplementary Questionnaire (LC17). Al no encontrar diferencias significativas –a pesar de la toxicidad asociada a la quimioterapia-, se concluyó que la quimioterapia mejora la supervivencia global sin deterioro de la calidad de vida. En pacientes con CPCNP en etapas avanzadas está justificada la quimioterapia paliativa, ya que aumenta significativamente la supervivencia, con mejoría de los síntomas sin deteriorar la calidad de vida.<sup>26</sup>

Se han realizado varios estudios aleatorizados para determinar la ventaja que ofrece el tratamiento combinado, en comparación con monoterapia. En un metaanálisis que examinó la información de 65 estudios que incluyeron a 13,601 pacientes se demostró que el tratamiento combinado con dos medicamentos aumenta el índice de respuestas (OR 0.42, IC 95% 0.37-0.47, p:0.001) y la supervivencia a un año (OR 0.80, IC 95% 0.79-0.89, p: 0.001), en comparación con monoterapia. Agregar un tercer fármaco incrementa las tasas de respuesta (OR: 0.66; IC 95%, 0.58-0.75; p: 0.001, pero no aumenta la tasa de supervivencia a un año (OR: 1.01, IC: 95%, 0.85-1.21; p: 0.88).<sup>27</sup>

Un grupo francés aleatorizó a 451 pacientes con edad mayor a 70 años y ECOG: 0-2 para recibir tratamiento combinado con carboplatino más paclitaxel semanal en un grupo y monoterapia a base de vinorelbina o gemcitabina en el otro grupo. El estudio mostro una mayor tasa de sobrevida global (HR: 0.60, IC 95% 0.46 -0.78, p=0.0001), con una

mediana de supervivencia global de 10.3 vs 6.2 meses a favor de la combinación, así como mayor supervivencia libre de progresión (HR: 0.55, IC 95% 0.44-0.70, p:0.0001) con tratamiento combinado.<sup>28</sup>

Uno de los estudios más representativos es el publicado por Schiller (2002), en el que fueron aleatorizados 1,207 pacientes para recibir uno de los 4 esquemas diferentes: cisplatino más paclitaxel, carboplatino más paclitaxel, cisplatino más docetaxel y cisplatino más gemcitabina; el estudio mostro que no existe diferencia en supervivencia global, sólo diferencias en toxicidad. Los autores recomendaron individualizar el tratamiento dependiendo de las características de cada paciente.<sup>29</sup>

Un estudio de no inferioridad comparó dos esquemas de primera línea de tratamiento, incluyendo a 1,725 pacientes, aleatorizados para recibir dos esquemas diferentes de quimioterapia de primera línea con cisplatino más gemcitabina vs cisplatino con pemetrexed. Demostró no inferioridad en la tasa de supervivencia global con el esquema de cisplatino y pemetrexed (HR 0.94, 95% IC 0.84-1.05, P= 0.003) ante cisplatino gemcitabina. Sin embargo, un análisis de subgrupos registró beneficio en supervivencia general para pemetrexed en pacientes con histología no escamosa (HR: 0.84; IC 95% 0.71-0.99; p=0.03). En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado e histología no escamosa, la combinación de cisplatino y pemetrexed es menos tóxica y puede mejorar la tasa de supervivencia global.<sup>30, 31</sup>

Un meta-análisis de 9 estudios aleatorizados demostró que el tratamiento con esquemas que incluyen cisplatino o se asocia con un mayor índice de respuesta que el de las combinaciones basadas en carboplatino (30 vs 24%, respectivamente, p:0.001), sin embargo, no hubo diferencia significativa de la supervivencia global. Los esquemas combinados basados en cisplatino se deben usar como primera línea de tratamiento. No obstante, en pacientes con comorbilidades que contraindican el empleo de cisplatino, los esquemas basados en carboplatino son útiles.<sup>32, 33</sup>

Erlotinib fue aprobado por la FDA en 2004 para el tratamiento de pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico. El tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina (TKIs) –como gefitinib y erlotinib- que bloquean a receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha mostrado ser efectivo en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Desde el punto de vista clínico, los factores predictivos de respuesta a estos medicamentos son sexo femenino, raza asiática, no haber fumado nunca, histología tipo adenocarcinoma siendo la delección del exón 19 se asocia con el mayor grado de respuesta.<sup>34, 35</sup>

Existen varios estudios aleatorizados fase III que han comparado diferentes inhibidores de tirosin-cinasa vs quimioterapia en primera línea. El estudio IPASS comparó el tratamiento con gefitinib contra quimioterapia (carboplatino/paclitaxel) en primera línea. Los estudios demostraron beneficios en supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0.48, IC 95% 0.35-0.64, p= 0.001) entre los pacientes con adenocarcinoma y mutaciones del EGFR, con índices de respuesta 71.2% vs 47.3%.

Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la supervivencia global debido a que un alto número de pacientes con progresión fueron cruzados al otro grupo de tratamiento. Los pacientes con mutación de EGFR tuvieron mayores tasas de respuesta y una supervivencia libre de progresión mayor que los grupos de quimioterapia (71 vs 47%, y 10 vs 6 meses, respectivamente).

Los pacientes sin mutación de EGFR tuvieron tasas de respuesta de 1.1% y mejor supervivencia libre de progresión, comparada con quimioterapia. Erlotinib también ha sido comparado en primera línea contra tratamiento citotóxico a base de platinos.<sup>36, 37, 38</sup>

El estudio OPTIMAL realizado en población China, comparó erlotinib vs carboplatino con gemcitabina. La supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta estuvieron a favor de erlotinib; la supervivencia global no fue reportada.<sup>39</sup>

Otro estudio, el EURTAC, incluyó 153 pacientes con adenocarcinoma y mutaciones de EGFR. El estudio mostró un aumento importante en el porcentaje de respuesta (54.5 vs 10.5%, p:0.0001) y tasa de supervivencia libre de progresión (9.4 meses vs. 5.2 meses, p=0.0001) a favor de erlotinib. No hubo diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global.<sup>40</sup>

Un análisis de 5 ensayos clínicos principalmente en pacientes occidentales (n=223) con cáncer de pulmón de células no pequeñas (etapa IIB o IV) encontró que pacientes con mutación del EGFR que reciben inhibidores de la tirosin-cinasa tienen respuesta del 67% y una supervivencia global de 24 meses aproximadamente.

El pronóstico de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado o metastásico ha mejorado con avances recientes en la quimioterapia sistémica, pero permanece siendo pobre, con una media de supervivencia global de 4 y 15 meses. Los factores pronósticos que han sido identificados en estudios previos son: etapa clínica, estado funcional, pérdida de peso, género, deshidrogenasa láctica y presencia de metástasis hepáticas y óseas.

Aunque marcadores histológicos e inmunológicos han sido identificados, estos son generalmente mediciones que consumen tiempo y no son parte de la práctica cotidiana.

## 1.8 Anticuerpos monoclonales.

En el 2006, la FDA aprobó bevacizumab para pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas: irresecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico. ECOG recomienda el bevacizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino para pacientes basados en ensayo clínico ECOG 4599, para recibir el tratamiento el paciente debe cumplir con los siguientes criterios: no escamoso y sin historia reciente de hemoptisis, estado funciona con ECOG 0 o 1 sin mutaciones del EGFR ni rearrreglos del ALK.

La combinación de tratamiento antiangiogénico con el anticuerpo monoclonal bevacizumab, en contra del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), se valoró en primera línea en dos estudios. El estudio ECOG E4599 aleatorizó pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas para recibir terapia combinada de carboplatino y paclitaxel, con o sin bevacizumab. Los resultados mostraron beneficio en supervivencia global (mediana de 12.3 meses vs 10.3 meses, HR 0.79, IC 95% 0.67-0.92) El trabajo excluyó a pacientes con metástasis a sistema nervioso central y los de histología epidermoide. Presentando un beneficio en la supervivencia global de 15 meses en comparación con 10 meses, aquellos pacientes que desarrollaron hipertensión arterial grado 3.<sup>41</sup>

Un segundo trabajo de fase III (AVAiL) aleatorizó a 693 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, histología no epidermoide y sin metástasis a sistema nervioso central, para recibir tratamiento a base de cisplatino y gemcitabina con o sin bevacizumab. Los resultados demostraron un beneficio en supervivencia libre de progresión (HR 0.75, IC 95% 0.64-0.87 p: 0.0003) sin diferencia en supervivencia global.<sup>42</sup>

Un estudio fase III aleatorizado (FLEX) compara cisplatino/vinorelbina con o sin cetuximab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, obteniéndose un incremento de la supervivencia global de 11.3 meses vs 10.1 meses p=.04, siendo una opción para pacientes sin mutaciones del EGFR o rearrreglos del ALK, ni histología, siendo una categoría 2B por el beneficio clínico tan limitado y la pobre tolerancia al mismo observándose en un 40% grados 4 de neutropenia.<sup>43</sup>

## 1.9 Terapia de Mantenimiento

La terapia de mantenimiento se refiere a la terapia sistémica que puede ser administrada a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas después de 4 a 6 ciclos



de la quimioterapia inicial. Sin embargo, los pacientes son solo candidatos para terapia de mantenimiento si estos han respondido al tratamiento previo. La continuación de la terapia de mantenimiento se refiere al uso de por lo menos uno de los agentes que fue administrado como parte del régimen de primera línea. Cambio en la terapia de mantenimiento se refiere al inicio de un agente diferente que no ha sido incluido como parte de la primera línea de quimioterapia. La observación estrecha o continuación del tratamiento actual hasta evidencia de progresión de la enfermedad también son opciones validas de tratamiento.

Para dar continuidad al tratamiento de mantenimiento este debe ser continuado hasta evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Agentes comúnmente empleados son bevacizumab en pacientes sin mutaciones del EGFR o rearrreglos del ALK. También se ha empleado como agente único el pemetrexed. El estudio fase III PARAMOUNT encontró que la continuación de la terapia de mantenimiento con pemetrexed ligeramente incrementa la supervivencia libre de progresión cuando se compara con placebo (4.1 vs 2.8 meses). Datos preliminares sugieren que la continuidad de dicho tratamiento también mejora la supervivencia global (13.9 vs 11.0 meses). Asimismo como el cetuximab más allá de 4 a 6 ciclos de la terapia inicial (cisplatino, vinorelbina) en aquellos pacientes con histología epidermoide o los no escamosa sin mutación del EGFR ni rearrreglos del ALK.<sup>44</sup>

Cuando se emplea bevacizumab/pemetrexed versus bevacizumab solo como terapia de mantenimiento, datos preliminares del AVAPERL muestran un incremento de 3.6 meses en la supervivencia libre de progresión (10.2 vs 6.6 meses) con régimen inicial de bevacizumab/cisplatino/pemetrexed. Un estudio fase III que compara el mantenimiento con gemcitabina o erlotinib con terapia inicial basada en cisplatino/gemcitabina. Los datos muestran que continuar la terapia de mantenimiento con agente único gemcitabina incrementa la supervivencia libre de progresión a 3.8 meses en comparación con cambiar a erlotinib (2.9 meses) obteniéndose únicamente 1.9 meses con observación.

46

Dos estudios han mostrado beneficio de erlotinib como terapia de mantenimiento posterior a quimioterapia. El estudio SATURN incluyó a 889 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Todos ellos presentaron respuesta o enfermedad estable después de 4 ciclos de tratamiento con quimioterapia basada en platino y se les aleatorizó para recibir erlotinib versus placebo. Los pacientes que recibieron erlotinib tuvieron mayor supervivencia libre de progresión, en comparación con el grupo placebo (31 vs 17% HR: 0.71, IC 95% 0.62-0.82). El beneficio se observó

tanto en pacientes con histología no epidermoide como epidermoide. Los pacientes con mutación en EGFR fueron los más beneficiados por este esquema (HR=0.09), sin embargo, los pacientes sin dichas mutaciones de EGFR también se vieron beneficiados.

46

En el estudio ATLAS se incluyeron 768 pacientes con tratamiento previo a base de cuatro ciclos de quimioterapia basada en combinaciones de platino con bevacizumab, y que habían presentado respuesta tumoral o enfermedad estable. Estos pacientes se aleatorizaron para recibir bevacizumab con erlotinib, o bevacizumab con placebo como mantenimiento. El estudio se detuvo antes de lo planeado, ya que alcanzó su meta principal y demostró beneficio en supervivencia libre de progresión en el grupo de bevacizumab con erlotinib (mediana de 4.8 vs 3.8 meses, HR: 0.72, IC: 95% 0.59-0.88).

47

En un estudio realizado en pacientes japoneses, con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas de etapa clínica IIIb y IV, se aleatorizó a 604 pacientes para recibir quimioterapia a base de dobletes, con platinos (6 ciclos), o tres ciclos de quimioterapia a base de dobletes con platino, y posteriormente gefitinib en dosis de 250 mg/día hasta progresión. La supervivencia libre de progresión fue mejor en pacientes que recibieron gefitinib (HR:0.68, IC 95% 0.57-0.80; p: 0.001). La sobrevida global no mostro diferencia estadística entre grupos; sin embargo, un subanálisis de grupos demostró que los pacientes con adenocarcinoma sí tenían mejoría en la sobrevida global con tratamiento a base de gefitinib (HR, 0.79; IC 95% 0.65-0.98, p: 0.003).<sup>48</sup>

Un estudio fase III, multicéntrico incluyó a 566 pacientes con respuesta tumoral o enfermedad estable, posterior a 4 ciclos de gemcitabina y carboplatino. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, cada 21 días hasta por 6 ciclos de tratamiento (inicio temprano); la misma dosis de docetaxel, una vez iniciada la progresión. Los resultados mostraron un beneficio en la supervivencia libre de progresión (5.7 vs 2.7 meses, p=0.0001) para docetaxel de inicio temprano. También se mostró una tendencia hacia la mejoría de la sobrevida global (12.3 vs 9.7, p=0.085). La toxicidad y calidad de vida en ambos grupos fueron similares.<sup>49</sup>

Aunque muchos agentes nuevos están disponibles para el cáncer de pulmón, las tasas de respuesta reportadas a la segunda línea de tratamiento es menor del 10%. Docetaxel, pemetrexed, erlotinib o un doblete con platino con o sin bevacizumab son recomendadas para aquellos pacientes que tengan adecuado estado funcional y hayan progresado a la primera línea de tratamiento. Docetaxel ha probado ser superior que los mejores cuidados de soporte, vinorelbina e ifosfamida mejoran la supervivencia y la

calidad de vida. Cuando comparamos con docetaxel, pemetrexed tiene similar media de sobrevida pero con menos toxicidad. Erlotinib ha probado ser superior que los mejores cuidados de soporte con mejoría significativa en la supervivencia y retraso en el tiempo de deterioro sintomático.

## 1.10 Pronóstico

El cáncer de pulmón se divide en dos grupos: cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de pulmón de células pequeñas; este último es el subtipo más frecuente en la población, ya que representa aproximadamente 75% de todos los tumores pulmonares. El cáncer de pulmón de células no pequeñas en tres tipos histológicos: escamoso, adenocarcinoma y células grandes.

Esta neoplasia tiene un pronóstico pobre de sobrevida por la baja efectividad de los tratamientos asociado con el desarrollo de resistencia tumoral intrínseca y adquirida, manifestada clínicamente por progresión temprana y respuestas transitorias. De los pacientes con cáncer de pulmonar, sólo el 16% sobrevive a 5 años. La combinación del cisplatino con agentes de tercera generación (como paclitaxel) ha alcanzado respuestas objetivas del 20-35%, con una mediana de sobrevida libre de progresión de 4 a 5 meses y una sobrevida global de 8 a 11 meses. Los regímenes actuales de quimioterapia tienen una eficacia limitada, con un modesto beneficio en términos de sobrevida y conlleva una toxicidad significativa que da a lugar a que muchos pacientes no reciban este tratamiento, incluso en el marco de terapia de primera línea.<sup>50</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Qué características clínicas, bioquímicas y moleculares tienen los pacientes atendidos en servicio de Oncología del Centro Médico ABC en los últimos 5 años con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas con Etapa Clínica III y IV?

## **3. JUSTIFICACIÓN.**

El cáncer pulmonar es un problema de salud pública a nivel mundial ya que se considera la primera causa de muerte por cáncer. Desafortunadamente, al momento del diagnóstico el 80% de los pacientes se encuentra en etapa clínica avanzada (III y IV), con una expectativa de supervivencia inferior al 5% a 5 años y media de supervivencia entre 8 y 10 meses.

La respuesta a la primera línea de quimioterapia parece depender de diversos factores como lo son: la edad, el género, el estado físico, la historia de tabaquismo, la histología y el perfil molecular. Siendo este último el que mayor atención ha recibido en los últimos años, asociándose su presencia a un incremento en la sobrevida global por el uso de terapias dirigidas, tales como EGFR, ALK y KRAS.

Nosotros consideramos de vital importancia, analizar las características epidemiológicas de la población atendida en este centro hospitalario en los últimos 5 años, con la finalidad de identificar los factores clínicos, bioquímicos y moleculares, que puedan influir en las decisiones terapéuticas y en el pronóstico de los pacientes atendidos en el Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado.

#### 4. PREGUNTAS DE INVESTIGACION.

1. ¿Cuáles son los datos clínicos más frecuentes en los pacientes tratados con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas tratados en Centro Médico ABC?
2. ¿Cuál es el tipo histológico más frecuente en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?
3. ¿Cuál es la frecuencia del perfil molecular en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?
4. ¿Cuál es la etapa clínica más frecuente en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?
5. ¿Cuál es la frecuencia de pacientes candidatos a subsecuentes líneas de quimioterapia tras fallos a terapéuticas iniciales en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?
6. ¿Cuál es frecuencia de pacientes con metástasis a Sistema Nervioso Central en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?
7. ¿Cuál es frecuencia de pacientes que requirieron radioterapia paliativa en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?
8. ¿Cuál es frecuencia de pacientes que cursaron con alguna complicación hematológica en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?
9. ¿Cuál es la media de supervivencia global en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?
10. ¿Cuáles son los factores que contribuyen a incrementar la mortalidad en los pacientes tratados en Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas?

## **5. OBJETIVOS.**

### **4.1 Objetivo general:**

Definir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas con Etapa Clínica III y IV tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.

### **4.2 Objetivos específicos:**

1. Determinar los datos clínicos, más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.
2. Determinar el subtipo histológico, más frecuente en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.
3. Determinar el perfil molecular más frecuente en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.
4. Determinar la etapa clínica en la que se diagnostican más frecuentemente los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.
5. Determinar el porcentaje de pacientes candidatos a subsecuentes líneas de tratamiento, en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.
6. Determinar la frecuencia de pacientes con metástasis a Sistema Nervioso Central en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.
7. Determinar la frecuencia de pacientes sometidos a radioterapia paliativa con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.

8. Determinar la complicación hematológica más frecuente en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.
9. Determinar la sobrevida global en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.
10. Determinar los factores son los que incrementan la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado tratados en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014.

## **6. HIPÓTESIS.**

### **6.1 HIPOTESIS DE INVESTIGACION (Hi):**

Edad al diagnóstico, género y genotipo molecular serán factores asociados con la mortalidad por cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa clínica avanzada en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014. .

#### **6.2.1 HIPOTESIS NULA (H0):**

Ningún factor clínico biológico tendrá valor pronóstico asociado a la mortalidad por cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa clínica avanzada en el Centro Médico ABC campus observatorio, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2014. .

## **7. FACTIBILIDAD.**

El Centro Médico ABC campus Observatorio cuenta con una infraestructura amplia tanto en recursos materiales y humanos para la atención de pacientes con diagnóstico oncológico; entre estos recursos se encuentra un área de hospitalización exclusiva para pacientes oncológicos y un área de quimioterapia ambulatoria; cada una de estas áreas se encuentra atendida por personal médico calificado que incluye médicos especialistas, personal de enfermería especializada, etc. Para la realización de este estudio de carácter retrospectivo no fue necesario el apoyo financiero por parte de la institución u otro ajena a esta.



## **8. METODOLOGÍA.**

### **8.1 Diseño de estudio.**

- Retrospectivo.
- Descriptivo.
- Correlación

### **8.2 Población.**

Todo paciente con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en etapa avanzada tratado en el Centro Médico ABC, campus observatorio en el periodo comprendido del 01 de enero de 2008 a enero 2014;

#### **8.2.1 Población de estudio.**

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas con diagnóstico histopatológico y molecular en etapa avanzada o recurrente que hayan sido tratados en Centro Médico ABC campus observatorio en el periodo comprendido entre enero del 2008 y enero del 2014.

#### **8.2.2 Criterios de selección.**

##### **Criterios de inclusión:**

- Cualquier paciente con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas atendido y tratado en el Centro Médico ABC
- Ambos géneros
- Edad mayor de 18 años.
- Etapa Clínica III A y B, IV ó metastásico
- ECOG 0 a 3
- Perfil molecular (EGFR, ALK y/o KRAS).

##### **Criterios de exclusión:**

- Carencia de información en el expediente.

### Criterios de eliminación:

- Paciente con neoplasia primaria distinta al carcinoma pulmonar, sincrónico.
- No haber recibido al menos 1 ciclo de quimioterapia

### 8.2.3 Tamaño de la muestra.

Se trata de un muestreo por conveniencia. Al tratarse de un estudio de carácter retrospectivo y descriptivo, no fue necesario calcular un tamaño de muestra.

### 8.2.4 Variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta: 0 si edad <65 años 1 si edad $\geq$ 65 años
<b>Sexo</b>	Cualitativa ordinal: Masculino = 0 Femenino = 1
<b>Comorbilidad</b>	Cualitativa ordinal: No = 0 Si = 1
<b>Índice de masa corporal</b>	Cualitativa ordinal: 0: Normal: 20 a 25 1: Sobrepeso: 26 a 29 y Obesidad: $\geq$ a 30
<b>Diagnóstico histológico dividido en tumor adenocarcinoma o epidermoide</b>	Cualitativa ordinal: Adenocarcinoma = 0 Epidermoide = 1

<b>Estadio Clínico</b>	Cualitativa ordinal: III o IV = 0 Recurrente = 1
<b>Estado Funcional (ECOG)</b>	Cualitativa ordinal 0 -1 = 0 2 ó 3 = 1
<b>Metástasis a SNC</b>	Cualitativa ordinal: Al diagnóstico = 0 Durante el tratamiento = 1
<b>Tabaquismo (No. De paquetes/año)</b>	Cualitativa ordinal: 0 = ≤ 20 paquetes/año 1 = 21 a 40 paquetes/año 2 = ≥ 41 paquetes/año
<b>Bronquitis crónica</b>	Cualitativa ordinal: 0 = No 1 = Si
<b>Disnea</b>	Cualitativa ordinal No = I Si = II o ≥
<b>Pérdida de peso mayor del 5% en 6 meses</b>	Cualitativa ordinal No = 0 Sí = 1
<b>Tos</b>	Cualitativa ordinal No = 0 Si = 1

<b>Dolor</b>	Cualitativa ordinal No = 0 Si = $\geq 3$
<b>Empleo de oxígeno suplementario</b>	Cualitativa ordinal No = Puntas nasales Si = BiPAP
<b>Mutación EGFR</b>	Cualitativa ordinal Si = 0 No = 1
<b>KRAS</b>	Cualitativa ordinal No mutado = 0 Mutado = 1
<b>Gen de fusión ALK</b>	Cualitativa ordinal Detectado = 0 No Detectado = 1
<b>Radioterapia paliativa</b>	Cualitativa ordinal No = 0 Si = 1
<b>Transfusión de paquetes globulares durante la quimioterapia por Hb &lt;10 g/dL</b>	Cualitativa ordinal No = 0 Si = 1
<b>Hospitalización por durante la quimioterapia</b>	Cualitativa ordinal No = 0 Si = 1

<b>Transfusión de aféresis plaquetaria por plaquetas &lt; 50,000</b>	Cualitativa ordinal No = 0 Si = 1
<b>Uso de factor estimulante de colonias</b>	Cualitativa ordinal No = 0 Si = 1
<b>Administración de anticuerpo monoclonal</b>	Cualitativa ordinal Si = 0 No = 1
<b>Platino en 1era línea</b>	Cualitativa ordinal Carboplatino = 0 Cisplatino = 1
<b>Sobrevida global</b>	Cuantitativa discreta

## 8.2.5 Definición de variables

Edad: se dividió a los pacientes en 2 grupos, geriátrico y no geriátrico, tomando los 65 años como punto de corte; los pacientes geriátricos se asocian con mayor riesgo de mortalidad.

Sexo: se dividió a los pacientes en 2 grupos, hombre o mujer, de acuerdo a la condición orgánica.

Comorbilidad: Es la coexistencia temporal o definitiva de dos o más enfermedades. La asociación entre neoplasia y otra enfermedad sistémica se asocia a peor pronóstico.

Índice de Masa Corporal: Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, donde el peso se expresa en kilogramos y la estatura en metros, siendo el valor obtenido resultado de la división del peso entre la talla al cuadrado.

Sitio de Metástasis o recurrencia: Es el sitio anatómico de afección por actividad tumoral al diagnóstico o a la recurrencia, ejemplo: cavidad pleural, sistema nervioso central, ganglios no mediastinales.

Bronquitis crónica: se denomina a la condición clínica caracterizada por la presencia de tos con expectoración en la mayoría de los días por más de tres meses al año, por dos o más años consecutivos y que estos síntomas no sean atribuibles a otra enfermedad como asma bronquial, descarga nasal posterior, reflujo gastroesofágico, bronquiectasias, tuberculosis pulmonar, silicosis, insuficiencia cardíaca, etcétera.

Tipo Histológico: Se dividió a los pacientes en 2 grupos, aquellos con adenocarcinoma y los de tipo epidermoide, considerando la clasificación de patología de la Organización Mundial de la Salud.

Estadio clínico: Las neoplasias se clasificaron de acuerdo con el sistema de estadificación TNM, de la *American Joint Committee on Cancer* y se dividió a los pacientes en 2 grupos, en el primer grupo se incluyó a la etapa clínica III y en el segundo grupo a la enfermedad o metastásica IV.

Estado Funcional de acuerdo al ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): sistema de medición del estado funcional en los pacientes oncológicos, aquellos pacientes con ECOG  $\leq 2$  se consideran con buen estado funcional y candidatos a recibir tratamiento médico oncológico, cuando el ECOG  $> 2$  se asocian a mal estado general y no son candidatos a recibir tratamiento médico oncológico, en distintos estudios estos pacientes se asocian a peor pronóstico.

Metástasis en Sistema Nervioso Central: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia documentada por Tomografía y/o resonancia magnética con evidencia de propagación de un foco canceroso en cerebro y/o medula espinal.

Tabaquismo: se dividió a los pacientes en 2 grupos, definidos de acuerdo al antecedente de fumar cigarrillos o no tener el consumo.

Índice tabáquico: estimación acumulativa de consumo de tabaco mediante la fórmula (Número de cigarrillos fumados al día)(Número de años de fumador/20).

Disnea: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia del síntoma de tener la dificultad para respirar al momento del diagnóstico.

Pérdida de peso: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de haber perdido más del 5% del peso corporal en 6 meses.

Tos: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia del síntoma del movimiento convulsivo y sonoro del aparato respiratorio al momento del diagnóstico.

Dolor: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de la sensación molesta y aflictiva de alguna parte del cuerpo al momento del diagnóstico.

Escala de dolor visual-analógica graduada numérica: Es una prueba en la que el paciente en una escala de 1 al 10 marca la intensidad del síntoma de sensación molesta y aflictiva de alguna parte del cuerpo al momento del diagnóstico.

Uso de oxígeno suplementario: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia de requerir oxígeno suplementario por presentar saturación por oximetría de pulso menor al 88% al momento del diagnóstico por empleo de puntas nasales o uso de dos niveles de presión positiva de aire.

EGFR: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de la detección de mutación de los exones 18, 19, 20 o 21 del receptor del factor de crecimiento epidérmico por PCR en tiempo real obtenida de tejido fijado en formalina e incluido en parafina.

KRAS: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de mutación del gen K-RAS determinado por PCR en tiempo real de tejido fijado en formalina e incluido en parafina.

Reordenamiento de ALK: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de la identificación de reordenamiento de ALK por FISH en

muestra conservada en parafina a través de una sonda break apart con presencia de más del 15% de células tumorales con señales divididas en una muestra de al menos 60 células.

Radioterapia paliativa: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo al antecedente de haber ameritado recibir tratamiento con radioterapia a dosis de 30 Gy en 10 fracciones por la presencia de dolor óseo.

Complicaciones hematológicas: se dividió a los pacientes en 3 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de haber ameritado hemotransfusión de paquetes globulares por Hb <10 g/dL, transfusión de aféresis plaquetaria por cuentas menores de 100,000 y por último haber ameritados hospitalización por cuadro documentado de Neutropenia de 1500 células/microlitro o inferior y cursar con fiebre durante la administración de quimioterapia.

Evento de trombosis: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia de defecto de llenado a nivel pulmonar por angiotomografía computarizada o evidencia por ultrasonido doppler venoso de miembros pélvicos de trombosis venosa profunda.

Empleo de factor estimulante de colonias: se dividió a los pacientes en 2 grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de haber sido administrado de factor estimulante de colonias de granulocitos a fin de incrementar los neutrófilos en sangre periférica dentro de las 24 horas tras su administración, con elevaciones mínimas de monocitos y/o linfocitos por neutropenia secundaria a la quimioterapia de manera profiláctica dado el esquema de quimioterapia o por complicación de neutropenia.



### **8.2.6 Recolección de datos.**

Se revisaran los expedientes de los pacientes tratados con diagnóstico oncológico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas etapa clínica III y IV en el Centro Médico ABC en el periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 1 de enero del 2014. En la hoja de recolección de datos se registrarán las variables indicadas en el párrafo anterior.

### **8.2.7 Estudios de laboratorio.**

- Biometría hemática.

### **8.2.8 Estudios de gabinete**

- Tomografía Axial Computarizada
- PET CT
- Ultrasonido doppler de miembros pélvicos venosos

### **8.2.9 Estudios especiales.**

- PCR en tiempo real para determinar Mutación de EGFR
- PCR en tiempo real para determinar Mutación KRAS
- FISH para la Detección de reordenamiento de ALK

## **8.3 Plan de análisis.**

### **8.3.1 Análisis estadístico.**

Los datos recolectados serán analizados con el paquete estadístico portable SPSS PASW statistics 18. Release 18.0.0 (julio 30,2009); organización: National defunc Lab.

Para determinar el perfil del paciente oncológico con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas tratado en el Centro Médico ABC se emplearán los métodos de la estadística descriptiva con las medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar).

### **8.3.2 Consideraciones éticas y consentimiento informado.**

Este se trata de un estudio con carácter retrospectivo, donde no se realizará ninguna intervención clínica en el paciente; de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación este proyecto cumple criterios para ser considerado SIN RIESGO por lo que no es necesario solicitar consentimiento informado específico. Sin embargo, el protocolo de este trabajo fue registrado y aprobado por el área de investigación y enseñanza del Centro Médico ABC.

La información plasmada en el expediente clínico es de carácter oficial y de acuerdo a lo establecido en la NOM-168-SSA1-1998, "del Expediente Clínico", así como los lineamientos de la Conferencia Internacional de Armonización (*del inglés International Conference of Harmonization*) para las Buenas Prácticas Clínicas (CH-E6-R1) y las Buenas Prácticas de Documentación (BPD), los derechos, integridad y confidencialidad Ley de Protección de Datos Confidenciales dichos datos se mantendrán protegidos durante todo el proceso del estudio

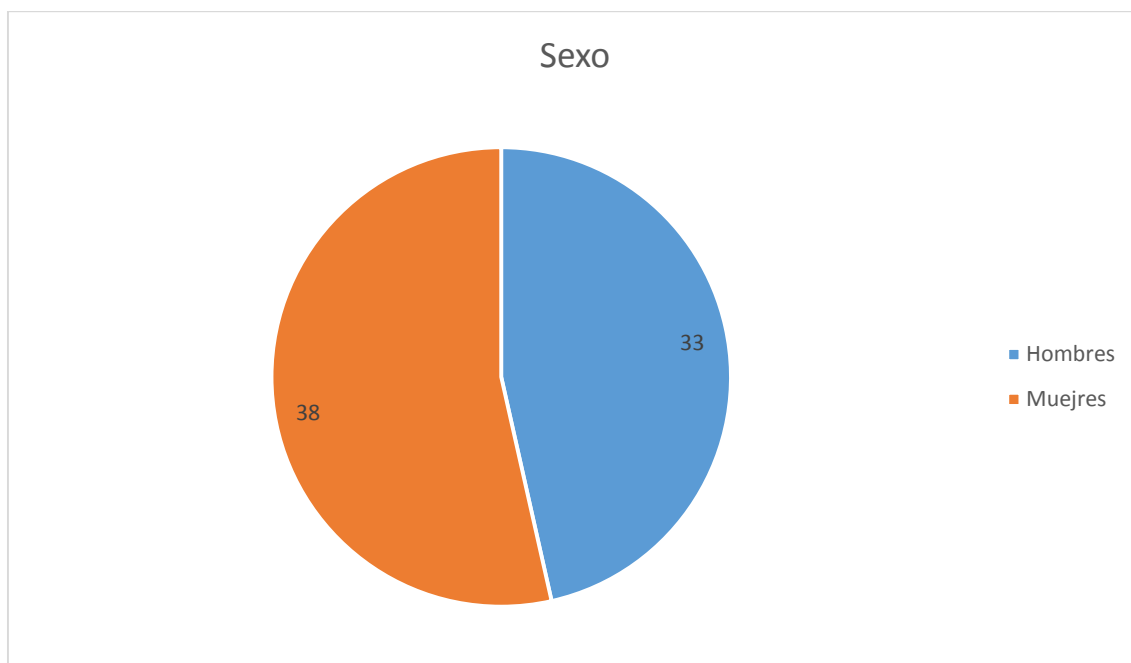
## Resultados:

Se revisaron los expedientes de los pacientes oncológicos con Diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en etapa Clínica IIIA, III B, IV y recurrente; quienes recibieron tratamiento con quimioterapia en el Centro Médico ABC campus observatorio en el periodo comprendido de 01 de enero de 2008 a Mayo del 2014; obteniendo 73 casos de los cuales se eliminaron 2 por presentar cáncer sincrónico, por lo que para el presente análisis se consideran solo 71 pacientes. Presentamos la siguiente gráfica con las características de la población analizada en este estudio.

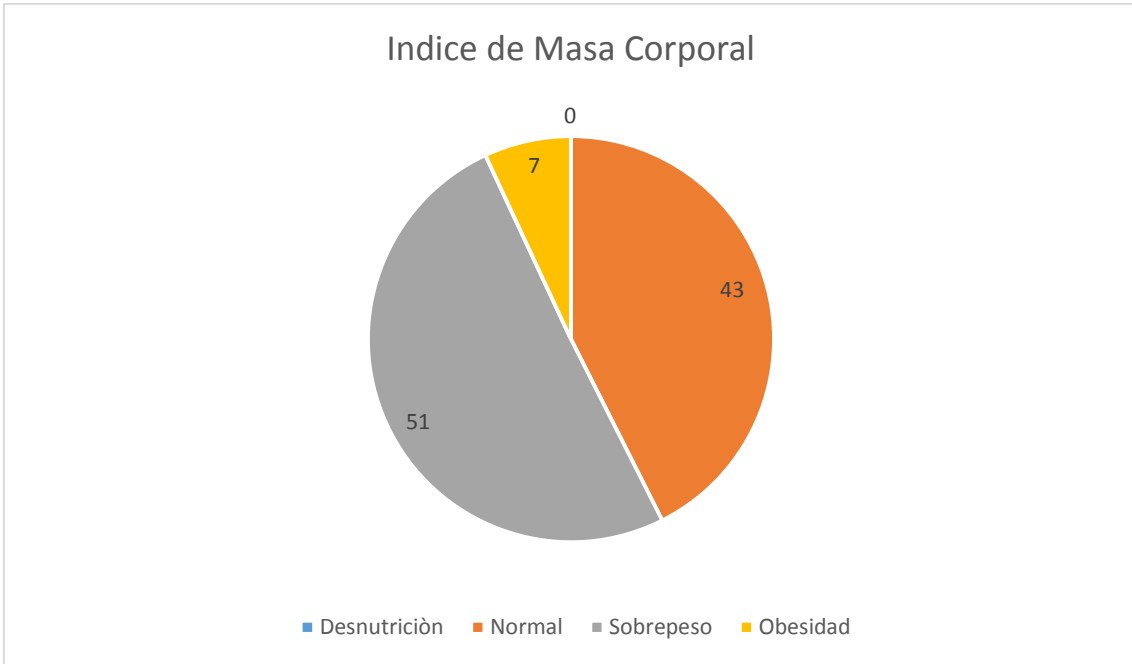
<b>Características de la Población</b>			
<b>Género</b>	Hombre	46 %	33/71
	Mujer	38 %	38/71
<b>Edad</b>	≤ 45	13 %	9/71
	46 - 65	48 %	34/71
	≥ 66	39 %	28/71
<b>Histología</b>	Adenocarcinoma	83 %	59/71
	Epidermoide	11 %	8/71
	Otros	5 %	4/71
<b>Etapa Clínica</b>	III A	3 %	2/71
	III B	13 %	9/71
	IV	62 %	44/71
	Recurrente	22 %	16/71
<b>ECOG</b>	0	24 %	17/71
	1	45 %	32/71
	2	27 %	19/71
	3	4 %	3/71
<b>Índice de Masa Corporal</b>	≤ 20	0 %	0/71
	21 - 24.9	42 %	30/71
	25 - 29.9	51 %	36/71
	≥ 30	7 %	5/71
<b>Perfil de mutaciones</b>	EGFR	19 %	9/47
	KRAS	30 %	10/34
	ALK	3 %	1/39

## 9.1 Descripción de la Población en Estudio.

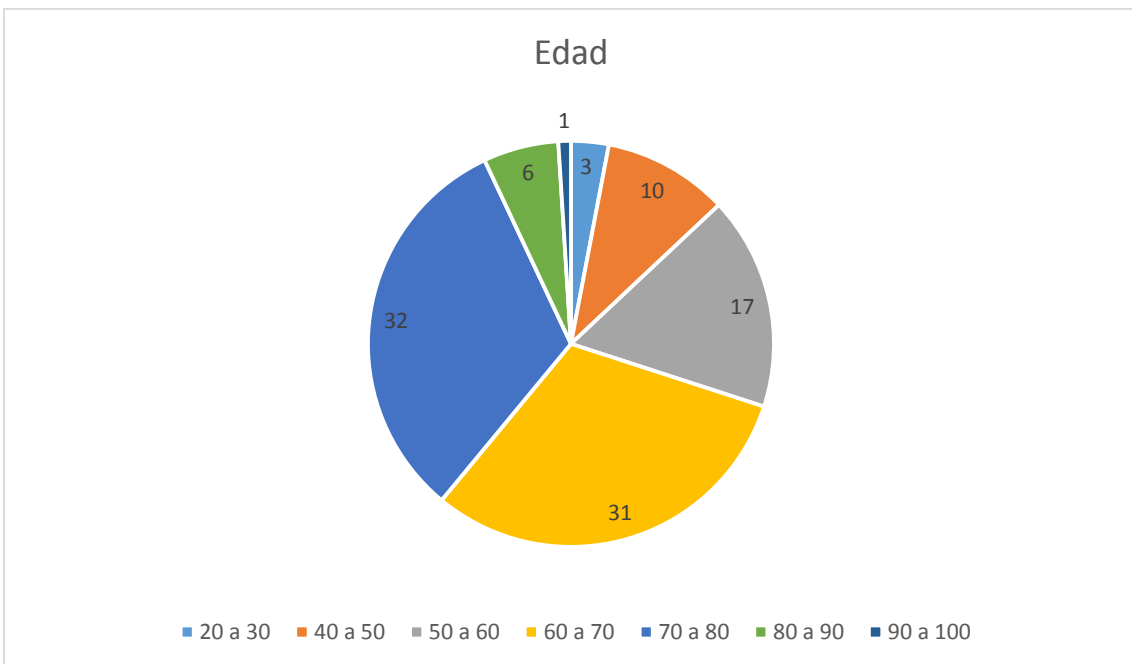
Las características demográficas de nuestra población fueron las siguientes en cuanto al género encontramos del total un 54 % (38 pacientes) para las mujeres y un 46% (33 pacientes) para los hombres.



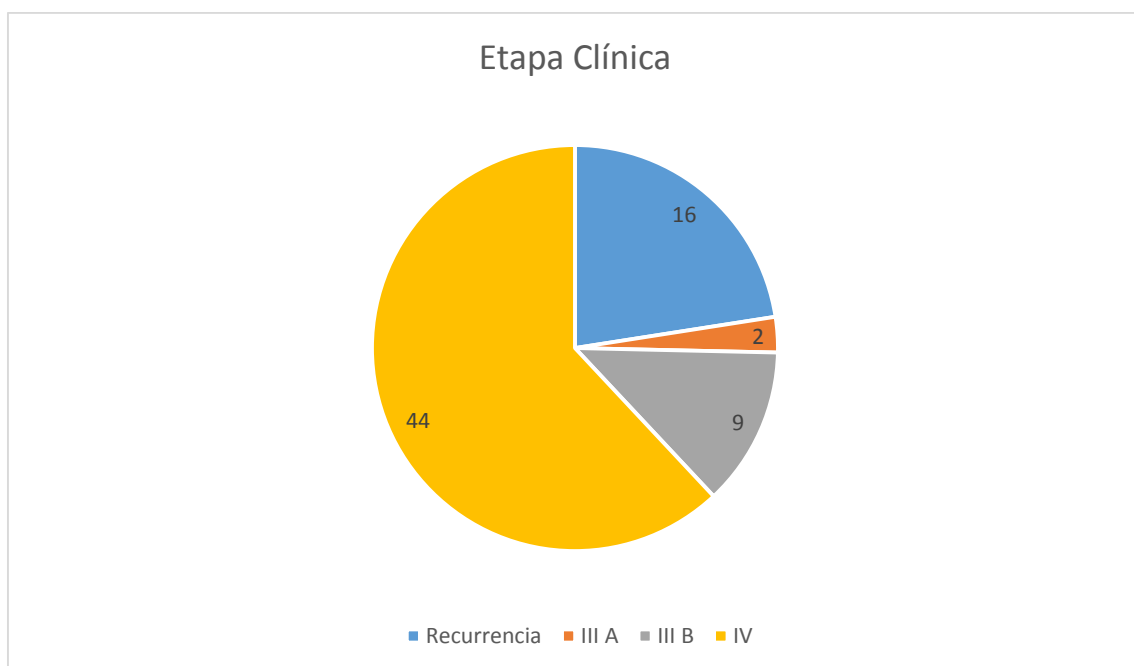
En relación al índice de masa corporal, la media de la población fue media de  $24 \pm 2.28$  IC 95% (24.73-23.65). Aquí encontramos que el 51% (36 pacientes) de los pacientes se encontraban con sobrepeso al momento del diagnóstico (IMC 25 a 29.9 m<sup>2</sup>); no se observó casos con desnutrición, a pesar de la pérdida de peso documentada como parte del cuadro clínico inicial. El 42% (30 pacientes) se encontró con Índice de Masa Corporal dentro de la normalidad de acuerdo a la escala de la OMS y por último un 7% (5 pacientes) los cuales tenían un índice de masa corporal en rango de obesidad.



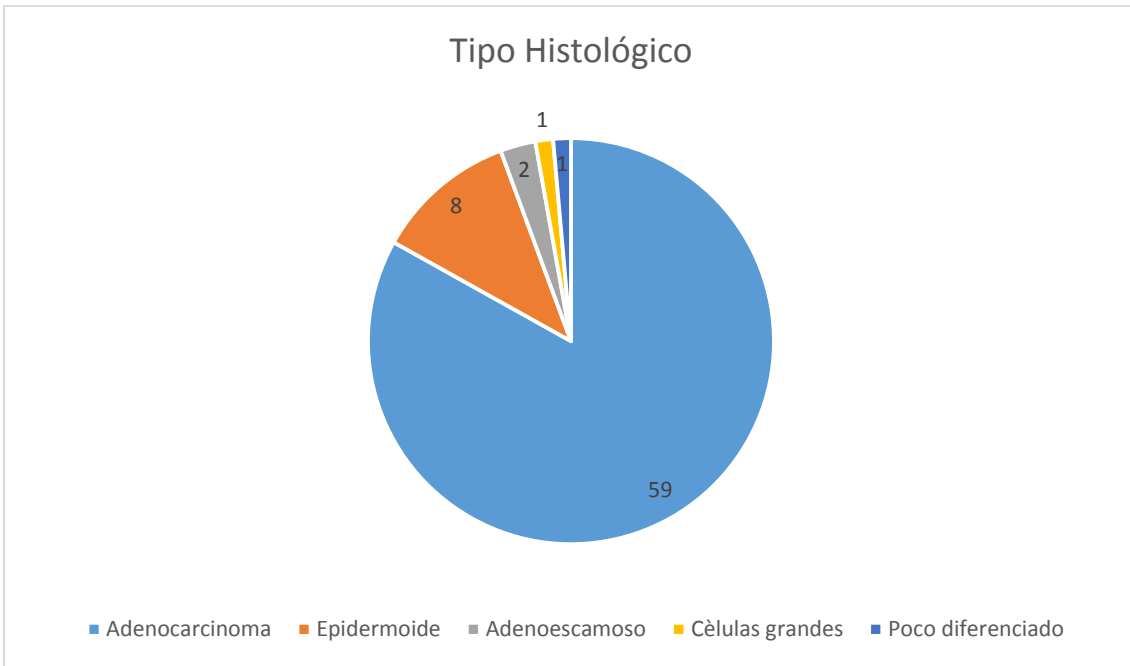
La edad promedio de la población analizada fue 65 años  $\pm$  1.44, IC 95% (67.46-61.69). Solo el 3% (2 pacientes) se encontró en edad comprendida entre los 20 y 30 años, siendo los casos con edad más joven documentados en este estudio. En el grupo de 40 a 49 años se registraron 7 casos (10%). En el grupo de 50 a 59 años se observó un aumento en el número de casos registrados, 12 pacientes (17%); mientras que en el grupo de 60 a 69 años se detectaron 22 pacientes (31%); además, en el grupo de 70-79 23 pacientes (32%) y en aquel de 80 – 89 años, 4 pacientes (6%) y, 1 caso (1%) en el grupo de 90 o más años.



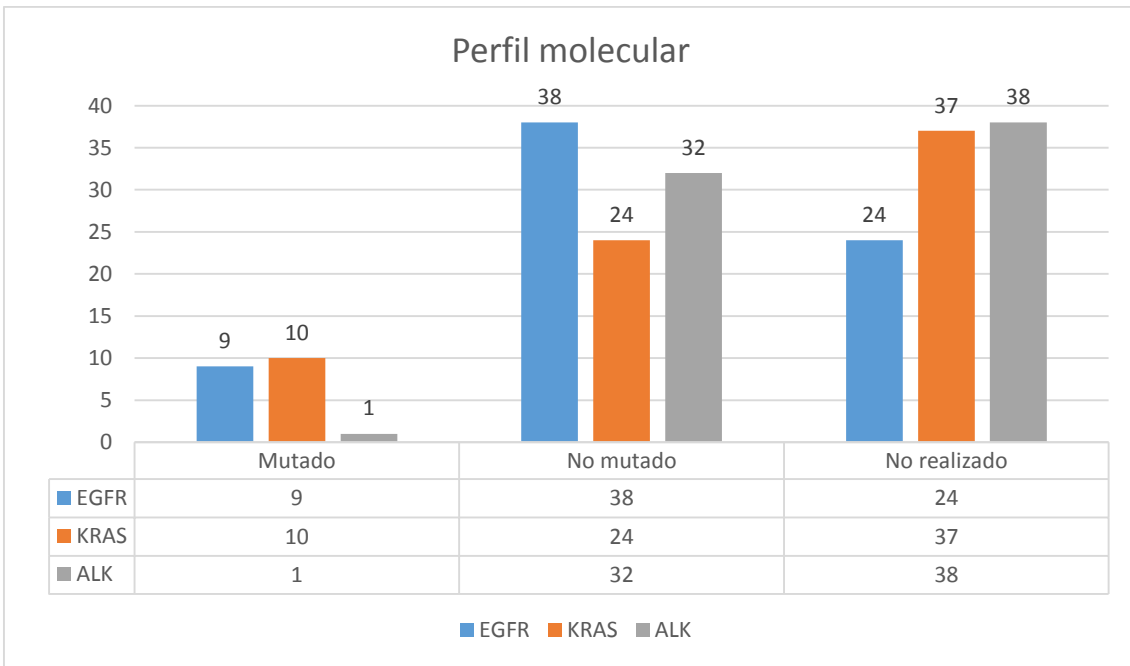
Para la Etapa Clínica que se encontró que la recurrencia se documentó en un 22% (16 pacientes) de la población estando comprendidas etapas iniciales de IA, IB, IIA y IIB, teniendo en cuenta un caso documentado inicialmente II A al cual se le dio neoadyuvancia y se dio progresión de la enfermedad durante el tratamiento, 3% (2 pacientes) para la Etapa Clínica III A, 13% (9 pacientes) para la Etapa Clínica IIIB y un 62% (44 pacientes) para la Etapa Clínica IV.



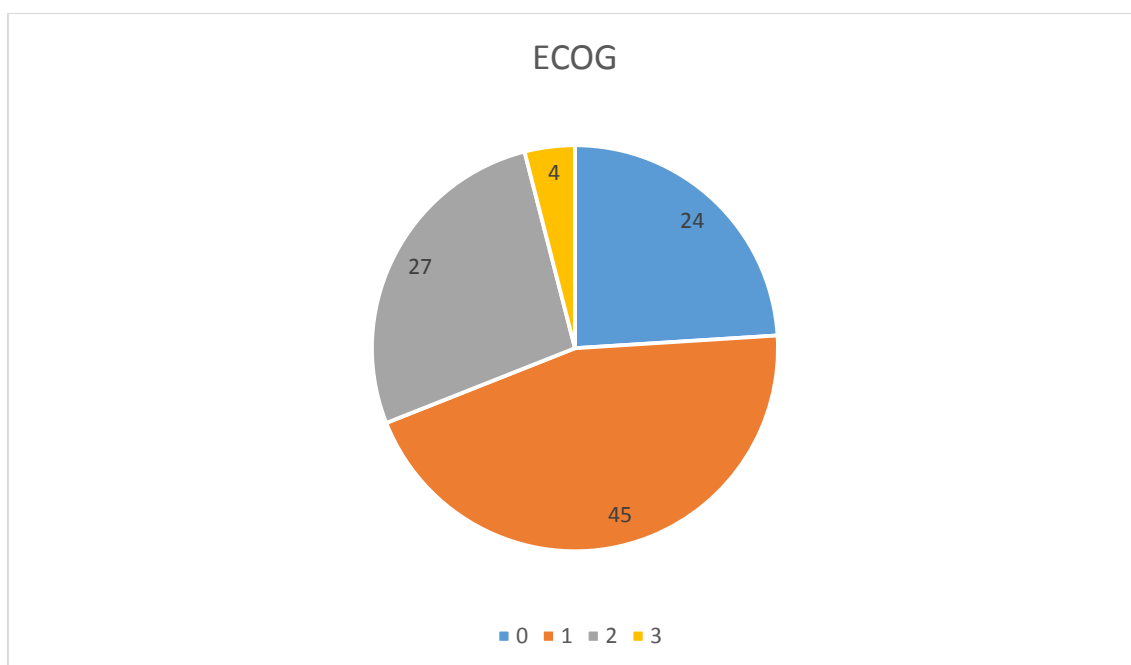
El tipo histológico más frecuente encontrado en nuestra población fue el adenocarcinoma en el 83% (59 pacientes) de los casos, seguido de la variedad escamosa con 11% (8 pacientes), 3% (2 pacientes) para el adenoescamoso, y 1% (1 paciente) para células grandes y 1% (1 paciente) para poco diferenciado.



En cuanto al perfil molecular encontramos que del total de 71 pacientes para la detección de la mutación en el EGFR no se realizó en el 34% (24 pacientes) de la población en estudio. La mutación del EGFR fue identificada en 19% (9 casos) en los 47 pacientes a los que se le realizó la prueba y esta fue negativa (población Wild Type) en el 81% (38 pacientes). Para el KRAS este fue positivo en 10 pacientes (30%), no mutado en 70% de estos; y de la población no se realizó en 52% de los pacientes. La detección del rearreglo ALK se encontró solo en un 1 caso (3%), negativo en el 97%, con 54% (38 pacientes) de los pacientes a los que no se les realizó.



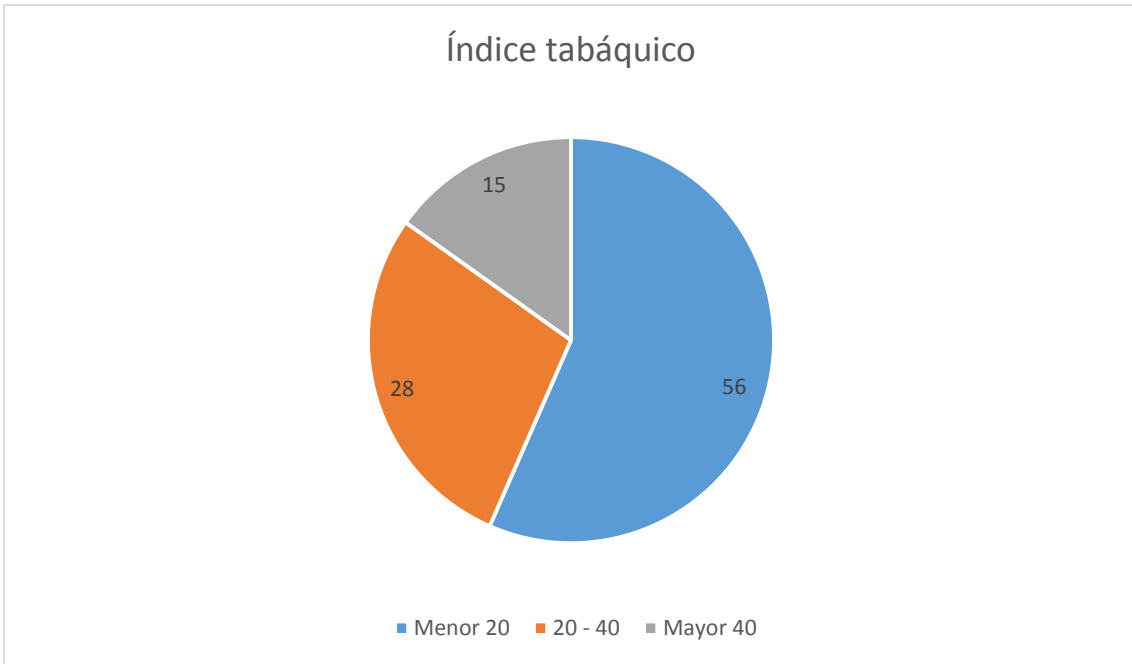
En cuanto al estado funcional encontramos que el mayor porcentaje con un 45% (32 pacientes) se encontraba con ECOG de 1 (el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, pero se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y solo permanece en cama por la noche), seguidos de ECOG de 2 (no puede desempeñar sus actividades cotidianas dado que los síntomas le obligan a permanecer en cama durante varias horas durante el día) con el 27% (19 pacientes) y con 24% (17 pacientes) ECOG de 0 (completamente asintomático y realiza actividades normales de la vida diaria), y únicamente con 4% (3 pacientes) un ECOG de 3 (el paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas, necesita ayuda para actividades de la vida diaria). La media fue representada por el ECOG de 1,  $\pm 1.3$ , IC 95% (1.3-0.9).



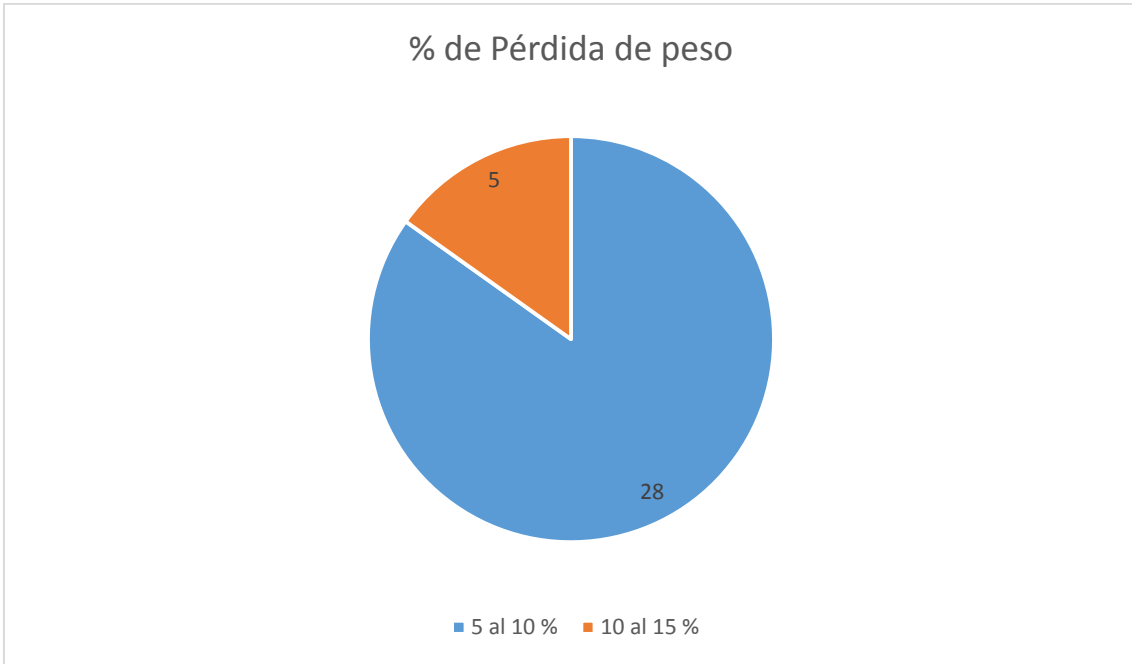
## 9.2 Presentación Clínica.

En cuanto al antecedente del tabaquismo encontramos que de la población estudiada con un total de 71 pacientes, el 21% (15 pacientes) negaron el consumo durante alguna etapa de su vida antes del diagnóstico, siendo fumadores activos el 79% (56 pacientes) restante. El índice tabáquico obtuvo una media de 16 paquetes/año,  $\pm 2.0$ , IC 95% (23.25-15.25). Encontramos que el mayor porcentaje fue para el rango entre 20 y 40 paquetes/año constituyendo el 56% (31 pacientes), seguidos de un índice tabáquico de 20 paquetes/año o menos con el 28% (16 pacientes) y por último el 15% (9 pacientes) para pacientes con tabaquismo de más de 40 paquetes/año.

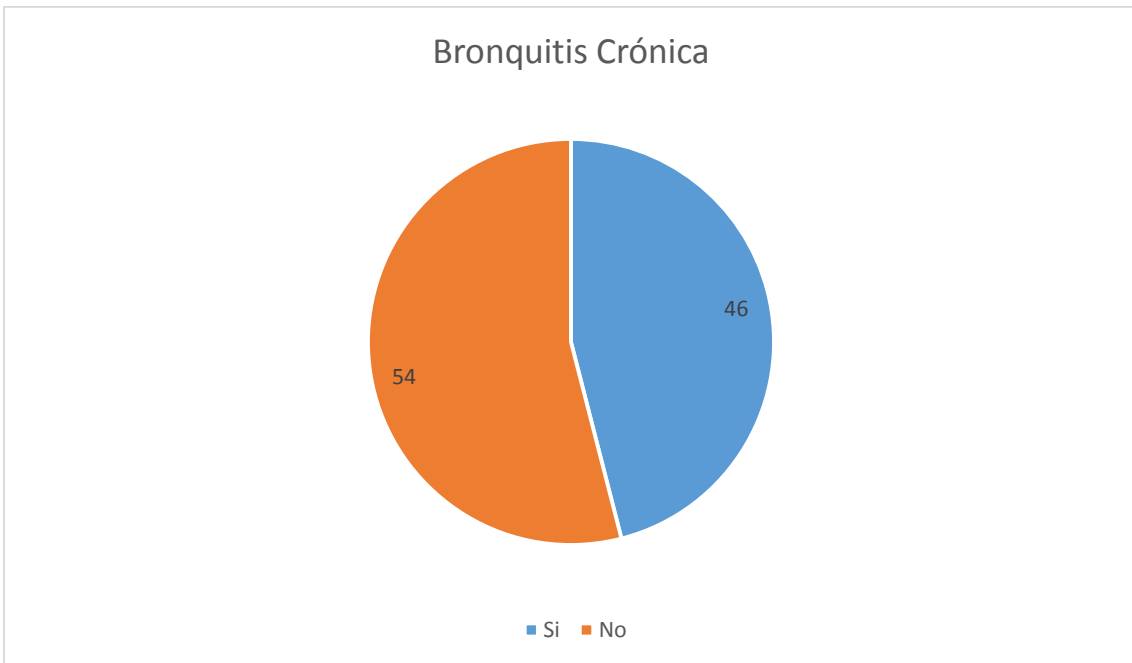




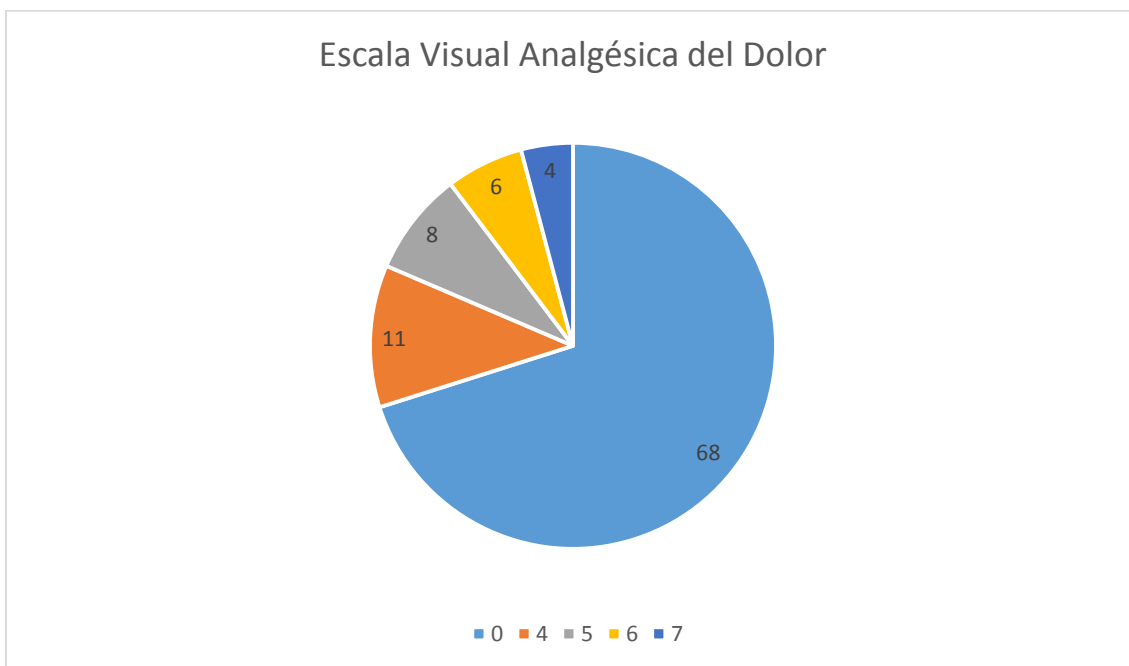
De acuerdo al cuadro clínico inicial al diagnóstico se documentó una pérdida de peso en el 34% de los pacientes (24 casos) siendo negativo la pérdida en la mayoría con el 66% (47 pacientes). De los que presentaron dicho signo, encontramos que el 28% (17 pacientes) perdió entre 5 y 10% del peso corporal (85% de los pacientes que si presentaron pérdida de peso) y solo 5% (4 pacientes) perdió del 10 a 15% del peso corporal, representando 15% de la población que sí presento pérdida de peso al diagnóstico.



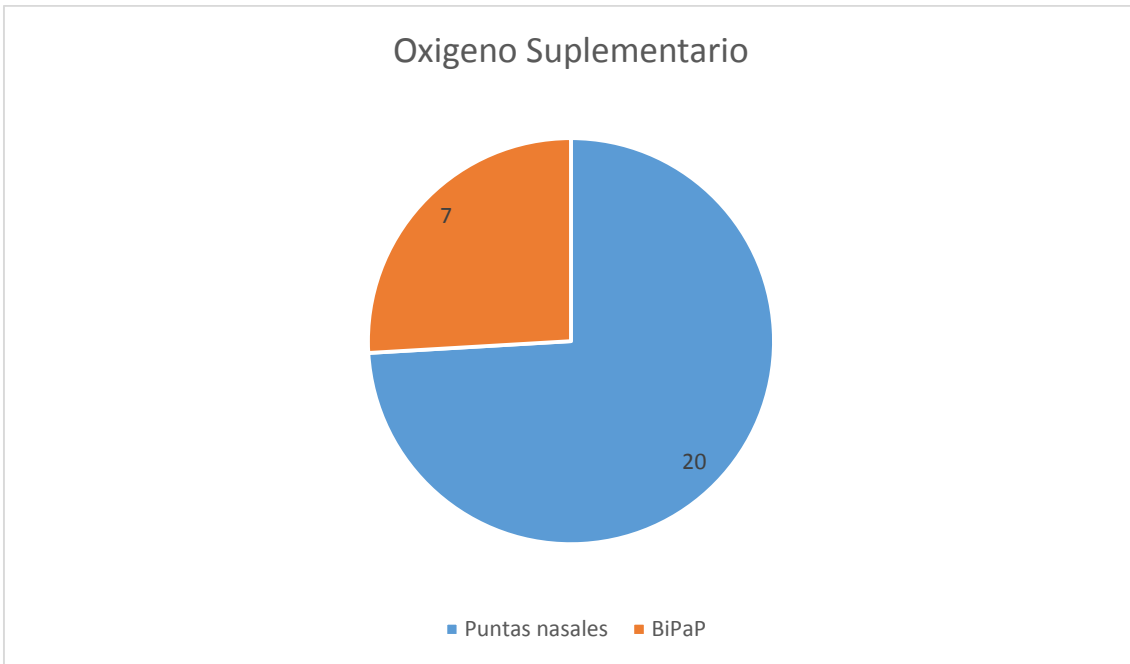
Dado el hecho de que el síntoma inicial del cuadro diagnóstico es la tos es común en el contexto de bronquitis crónica en los pacientes fumadores, observamos en esta población que el 46% (33 pacientes) de los pacientes al momento del diagnóstico cumplían con el criterio diagnóstico, siendo negativo dicho diagnóstico en el 54 % (38 pacientes).



De los hallazgos iniciales encontramos que el dolor fue positivo en 25 pacientes representados con el 35%; siendo negativo el dolor como síntoma inicial en el restante 65% (46 pacientes), evaluado con una escala visual. Encontramos que en cuanto a la escala de evaluación visual del dolor la mayoría se encontró en 4 en una escala de 10 con un porcentaje de 11% (8 pacientes), siendo en segundo lugar un 5 en la escala con un 8%(6 pacientes), seguido del 6% (4 pacientes) con una evaluación del dolor del 6 y se encontró como el dolor más severo de 7 con un 6%(4 pacientes).



El uso de oxígeno suplementario únicamente se documentó en 27 pacientes que representan el 38%, con un 62% de los pacientes que no emplean oxígeno suplementario. Dado el hábito tabáquico de los pacientes y la coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva de estos el 74% (20 pacientes) empleaba únicamente aporte de oxígeno suplementario por puntas nasales y 26% (7 pacientes) requería de ventilación con presión positiva, del total de pacientes en estudio.

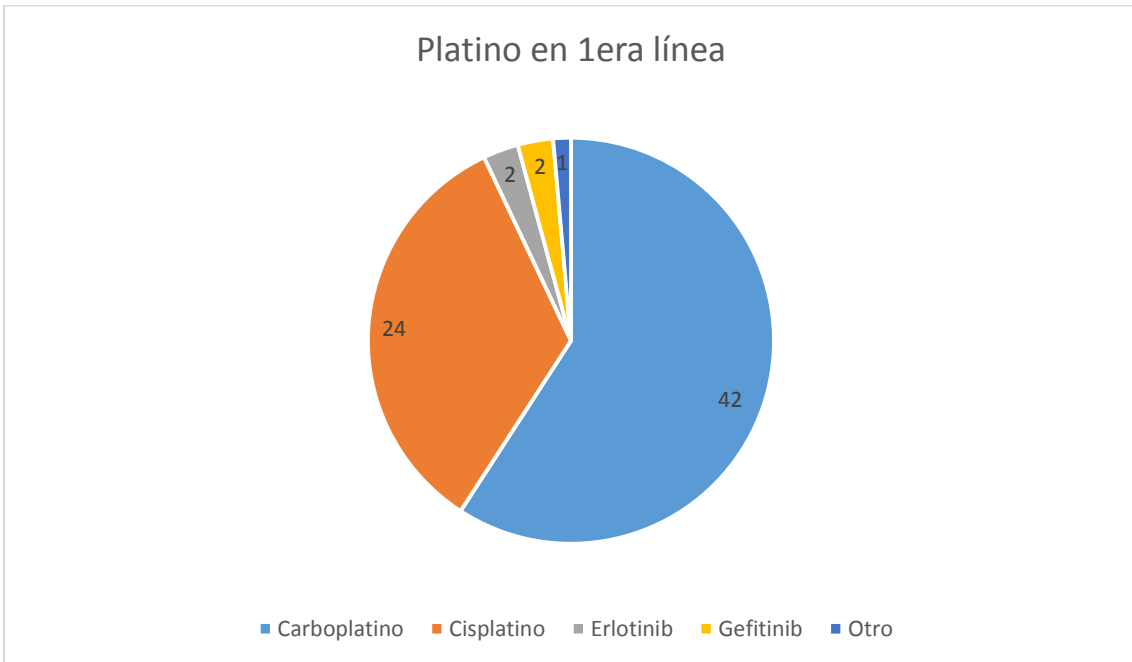


Índice tabáquico	
≤20 paq/año	28% (16)
21 - 40 paq/año	56% (31)
≥ 41 paq/año	15% (9)
Bronquitis crónica	46% (33)
Oxigeno suplementario	38% (27)
Puntas nasales	74% (20)
BiPaP	26% (7)
Pérdida de peso	34% (24)
Dolor	35% (25)

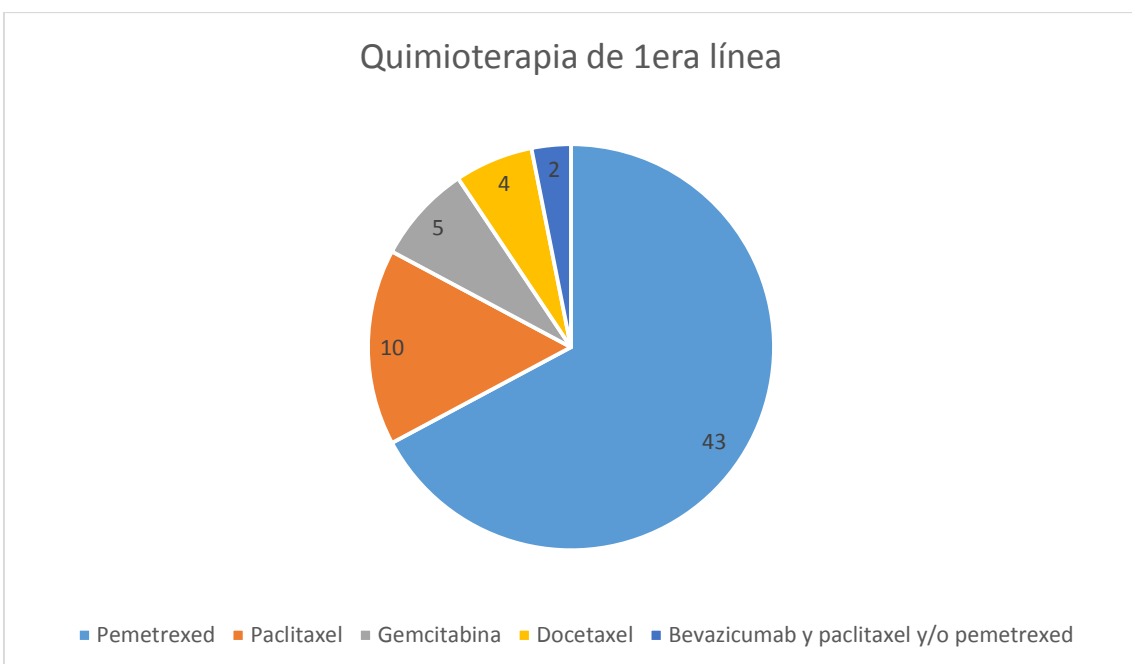
### 9.3 Tratamiento.

En cuanto a la quimioterapia de primera línea encontramos que el grupo de los platinos fue el predominante con un 93% (66 pacientes) ya sea usado en monoterapia o como doblete terapéutico. Se empleó en 59% (42 pacientes) carboplatino y un 34% (24 pacientes) el cisplatino. De los pacientes que inicialmente no se administró un platino en la quimioterapia de primera línea fue 6% (4 pacientes) al emplear inhibidores tirocincinasa de molécula pequeña, siendo un 50% para gefitinib y erlotinib respectivamente. Y solo en un caso de los analizados encontramos que no se empleó

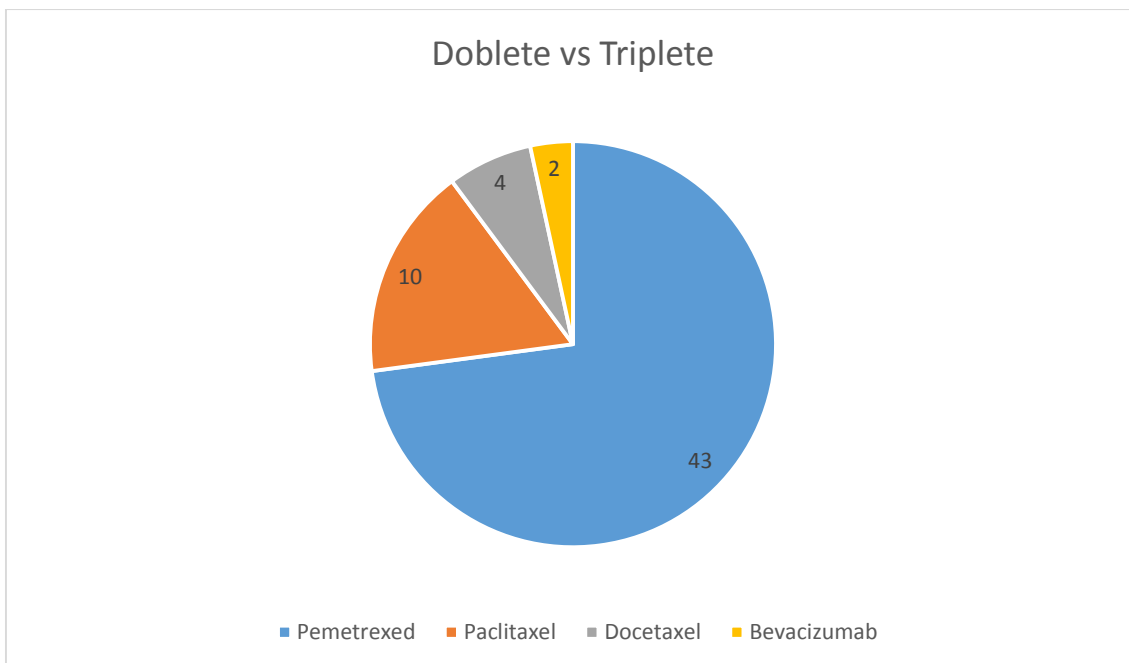
platino de primera línea (dado que únicamente se dio tratamiento inicial con pemetrexed).



En cuanto al doblete como terapéutica inicial administrada encontramos que el 67% de los pacientes emplearon al pemetrexed como medicamento inicial de combinación con los platinos, seguido del 16% de taxano (paclitaxel) y en tercer lugar encontramos que la gemcitabina con un 8%, seguidos de otro taxano (docetaxel) un 6% y tan solo el empleo de manera inicial de un antiangiogenico (bevacizumab) está el 4% siendo en el 50% de los casos combinado con paclitaxel y pemetrexed.

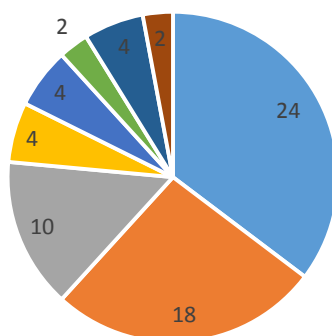


En cuanto al doblete o triplete inicial, encontramos que 67% (43 pacientes) se empleó doblete con algún platino el pemetrexed mismo que solo en un caso se empleó como monoterapia. Seguido de paclitaxel con el 16% (10 pacientes), posteriormente la gemcitabina con el 8% (5 pacientes) y por último el docetaxel en el 6% (4 pacientes). Y el triplete con algún antiangiogénico (bevacizumab) se observó en el 4% (2 pacientes) con un doblete en 1 caso en combinación con pemetrexed y el otro con paclitaxel.



En cuanto a la combinación de la 1era línea de quimioterapia encontramos en primer lugar al doblete Carboplatino + Pemetrexed con 24 casos representando el 34% del total, seguidos de Cisplatino + Pemetrexed con 25% (18 pacientes del total), continuando con Carboplatino + Paclitaxel 14% (10 casos) y con un 6% para cada una de las siguientes combinaciones: el carboplatino con docetaxel (4 pacientes) y el carboplatino con gemcitabina (4 pacientes). Solo en 2 casos que son representados por el 3% de nuestra población el empleo de carboplatino como monoterapia. Para los inhibidores de tirosinas se utilizaron en el 6% (4 pacientes) al erlotinib y gefitinib. Representados con 1% cada uno de los siguientes esquemas están: bevacizumab en combinación con carboplatino + pemetrexed; carboplatino + paclitaxel + bevacizumab; cisplatino + gemcitabina; cisplatino + vinorelbine y por último pemetrexed como monoterapia, sumando el 5%.

### 1era línea de tratamiento



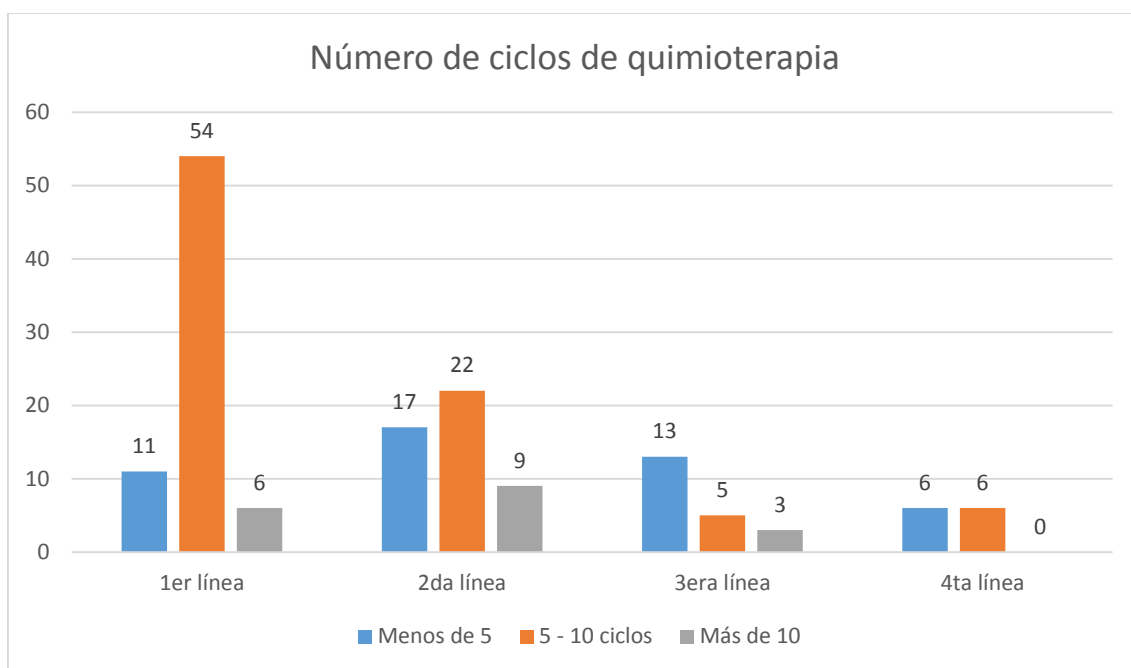
- Carboplatino + Pemetrexed   ■ Cisplatino + Pemetrexed   ■ Carboplatino + Paclitaxel
- Carboplatino + Gemcitabina   ■ Carboplatino + Docetaxel   ■ Carboplatino
- Gefitinib o Erlotinib   ■ Antiangiogénico

En cuanto al número de ciclos tras la evaluación inicial se observó que solo el 17% (11 pacientes) por datos de progresión recibieron menos de 5 ciclos de quimioterapia, con el 75% (54 pacientes) que recibieron entre 5 y 10 ciclos y solo el 8% (6 pacientes) recibieron más de 10 ciclos con la misma línea de tratamiento con adecuada tolerancia manteniendo respuesta, con una media de 7 ciclos  $\pm 0.38$  IC 95% (6.1-7.7), todos los pacientes dado el criterio de inclusión recibieron al menos 1 ciclo de quimioterapia.

Para la segunda línea de quimioterapia con un 68% (48 pacientes) candidatos a tratamiento observamos que la mayoría de los pacientes recibieron entre 5 y 10 ciclos de quimioterapia con un 45% (22 pacientes), seguidos en segundo lugar del 36% (17 pacientes) con menos de 5 ciclos por datos de toxicidad y/o progresión y en último lugar con 19% (9 pacientes) se encuentra aquellos que recibieron más de 10 ciclos de tratamiento, con una media de 5 ciclos,  $\pm 0.53$  IC 95% (5.26-7.41). Teniendo como la segunda línea de empleo más común al carboplatino con paclitaxel, seguido de carboplatino con gemcitabina.

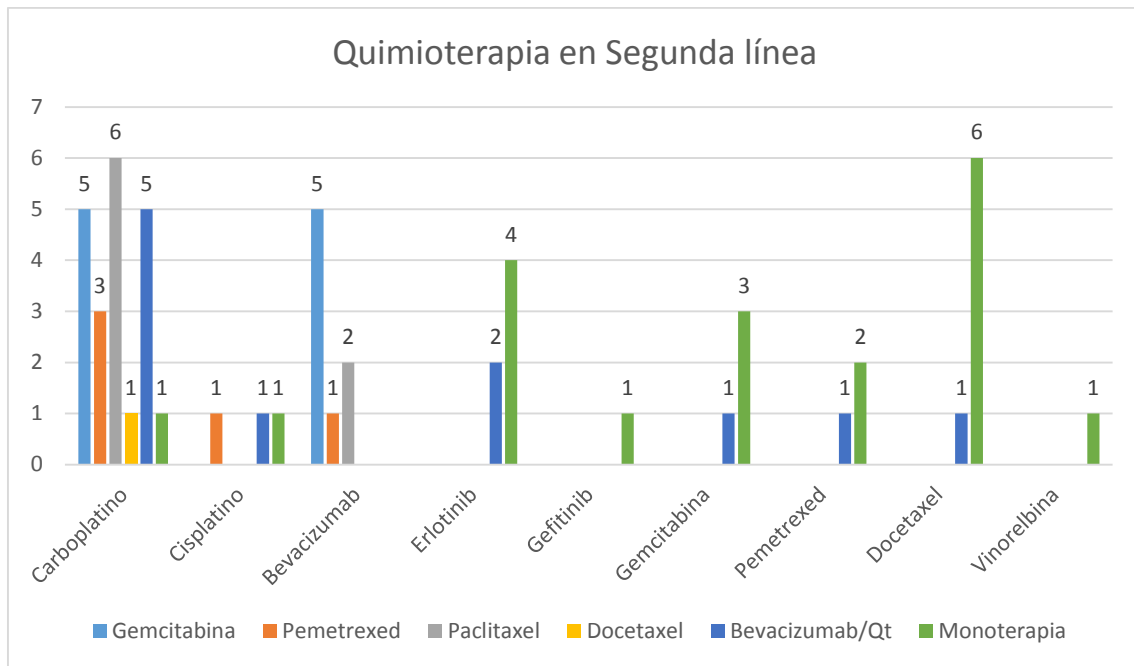
Para la tercera línea de tratamiento con el 30% (21 pacientes) de los pacientes sin contraindicaciones para tratamiento encontramos que a la mayoría, representados por el 63% (13 pacientes) solo se les administró menos de 5 ciclos de tratamiento, seguidos del 22% (5 pacientes) que recibieron entre 5 y 10 ciclos y por último lugar el 15% (3 pacientes) de estos que recibieron más de 10 ciclos de dicho tratamiento, con una media de 4 ciclos,  $\pm 0.91$ , IC 95% (3.87-7.6). El erlotinib en monoterapia fue el tratamiento más comúnmente empleado en este estudio, seguido de cisplatino con docetaxel.

Y por último como cuarta línea observamos que solo 17% (12 pacientes) de la población inicial recibieron el 50% (representados por 6 pacientes en cada grupo) para los de menos de 5 ciclos al igual que los que recibieron entre 5 y 10 ciclos.



Como segunda línea de tratamiento encontramos que 32% de los pacientes al inicio del estudio ya no fueron candidatos a una segunda línea de quimioterapia. Con 48 pacientes que se consideraron candidatos a segunda línea de tratamiento, observamos que persiste el carboplatino como el platino de preferencia siendo este administrado en el 44% (21 pacientes) de los pacientes (Monoterapia: 5% por 1 caso, como doblete: 71% por 15 pacientes y como doblete más antiangiogénico: 24% por 5 casos) De las combinaciones realizadas por el carboplatino tenemos como doblete: paclitaxel 29% (6 pacientes) gemcitabina en el 24% (5 pacientes), en combinación con bevacizumab 24% (5 pacientes): con paclitaxel 40% (2 pacientes), gemcitabina 40% (2 pacientes) y 20% (1 paciente): pemetrexed. El cisplatino solo en el 8% (4 pacientes), monoterapia: 25% (1 paciente), 50% doblete y 25% como doblete más antiangiogénico con bevacizumab (1 caso). Los inhibidores de la tirocincinasa se emplearon en 15% (7 pacientes): Monoterapia en 71% (5 pacientes), en combinación con antiangiogénico en el 29% (2 pacientes). La gemcitabina se empleó en el 12.5% (5 pacientes): monoterapia: 60% (3 pacientes) y con antiangiogénico en el 40% (2 pacientes). El docetaxel se empleó en 16% (7 pacientes): monoterapia: 86% (6 pacientes) y en combinación con antiangiogénico (bevacizumab): 14% (1 paciente). La vinorelbina se empeo en 2% (1 paciente como monoterapia). El bevacizumab fue el único antiangiogénico empleado en combinación representando: 23% (11 pacientes).



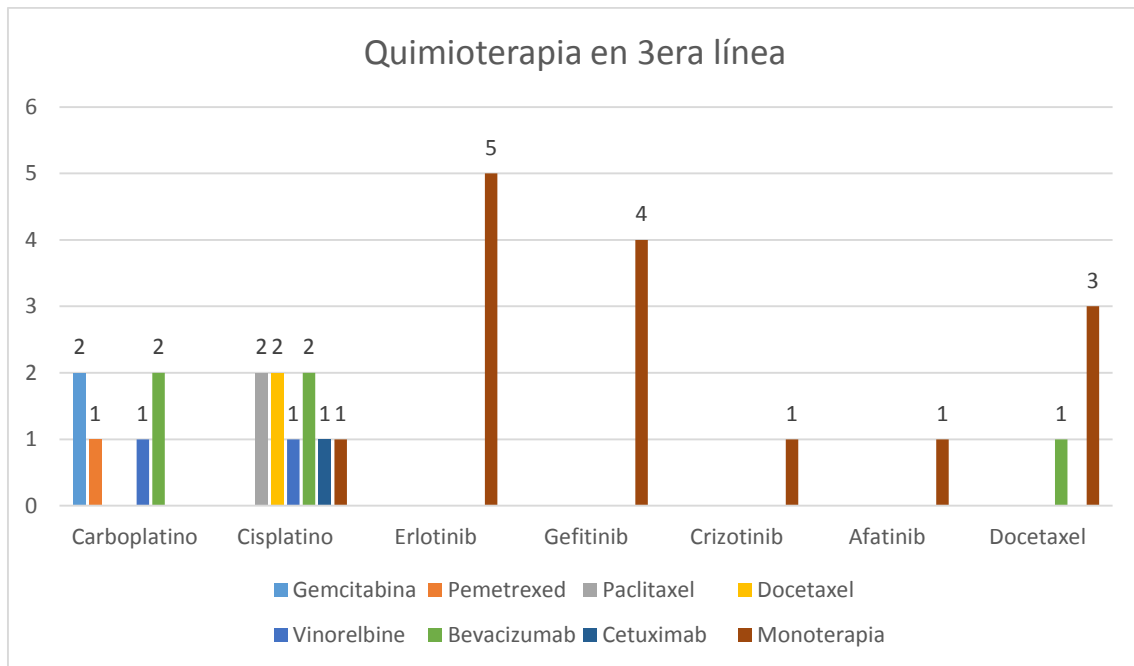


Para la tercera línea de tratamiento tenemos que el 30% (21 pacientes) de los pacientes fueron candidatos a una tercera línea de tratamiento. El 19% (4 pacientes) empleo al carboplatino siendo este combinado en doblete: 50% (2 pacientes) y en combinación con bevacizumab 50% (2 pacientes): uno en combinación con gemcitabina y el otro con pemetrexed. El cisplatino 33% (7 pacientes): monoterapia 14% (1 paciente) doblete 43% (3 pacientes): 66% (2 casos) con docetaxel y el 34% (1 caso) con vinorelbine. En combinación con anticuerpos con bevacizumab (2 pacientes) el 29% en combinación con paclitaxel y con cetuximab 14%, 1 paciente tratado combinado con vinorelbine.

La gemcitabina en 9% (2 pacientes en monoterapia). Docetaxel en 14% en monoterapia (3 pacientes) y 5% (1 paciente) en combinación con bevacizumab.

Los inhibidores de la tirocincinasa se emplearon en 52% (11 pacientes): erlotinib en 46% (5 pacientes), gefitinib en 36% (4 pacientes), afatinib 9% (1 paciente) y crizotinib 9% (1 paciente).

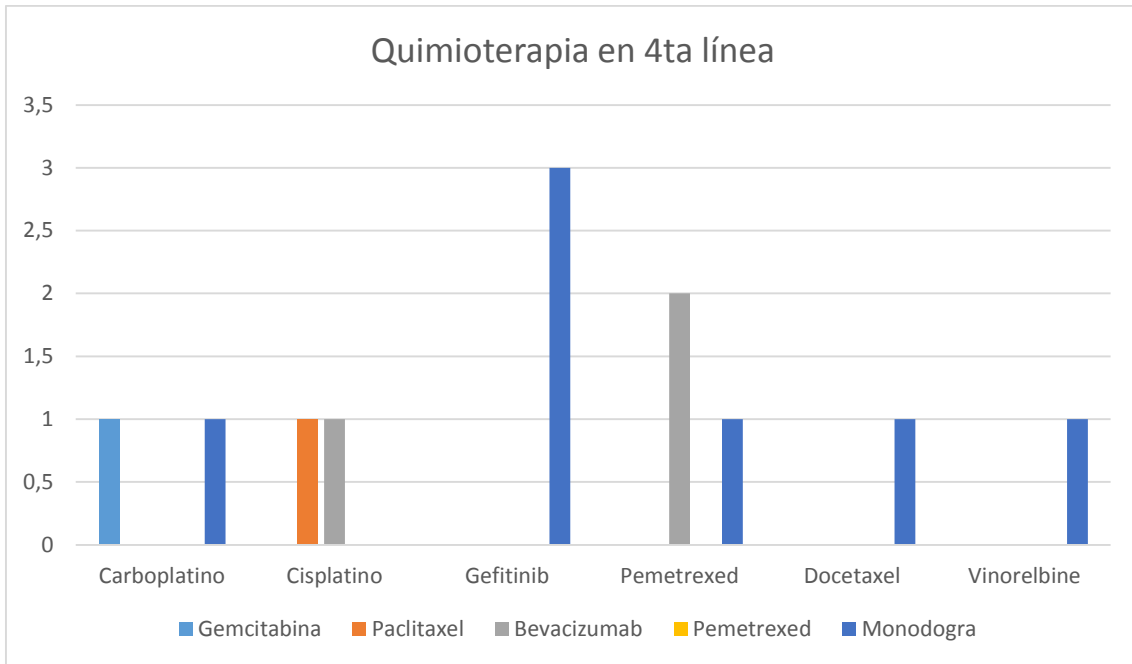
El bevacizumab se empleó en combinación con otros agentes en 38% (8 pacientes) en combinación con: pemetrexed 38% (3 pacientes), docetaxel 12.5% (1 paciente). En doblete en el 50% (4 pacientes): 25% (1 paciente): carboplatino + gemcitabina, 25% (1 paciente): carboplatino + pemetrexed, 50% (2 pacientes): cisplatino + paclitaxel.



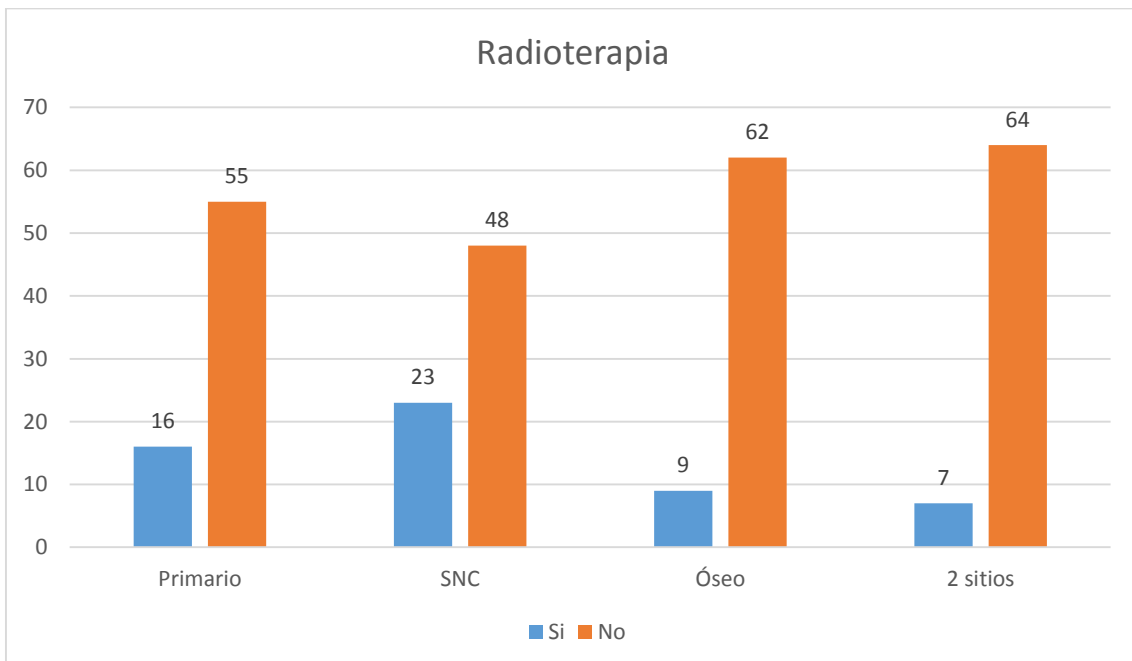
Y por último la cuarta línea de tratamiento se administró a 12 pacientes que representan el 16% de los 71 pacientes iniciales. La monoterapia se empleó en 33% (4 pacientes): carboplatino (25%, 1 paciente), pemetrexed (25%, 1 paciente), docetaxel (25%, 1 paciente) y vinorelbine (25%, 1 paciente).

Como doblete 17% (2 pacientes): cisplatino + paclitaxel (50%, 1 paciente) y carboplatino + gemcitabina (50%, 1 paciente).

El gefitinib en el 25% (3 pacientes) como monoterapia. En combinación con antiangiogénico 25% (3 pacientes): 33% (1 paciente): cisplatino + pemetrexed y 67% (2 pacientes) con pemetrexed.

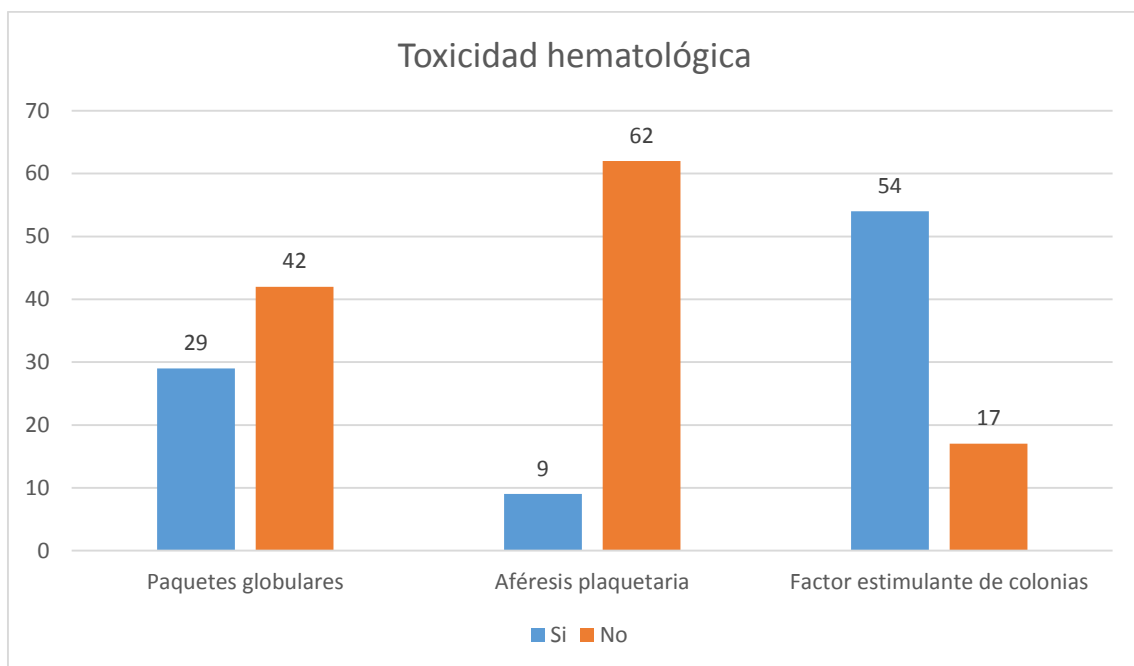


En cuanto a los pacientes que ameritaron durante su evolución algún tipo de tratamiento con radioterapia observamos que el 32% (23 pacientes) a holocraneo por metastásis a sistema nervioso central con un 43% (10 casos) de los pacientes al diagnóstico, 22% (16 pacientes) al tumor primario con quimioterapia concomitante en el 50% (8 pacientes), a nivel óseo ameritaron el 12% (9 pacientes); siendo en dos sitios necesario para el 10% (7 sitios) de los pacientes estudiados.

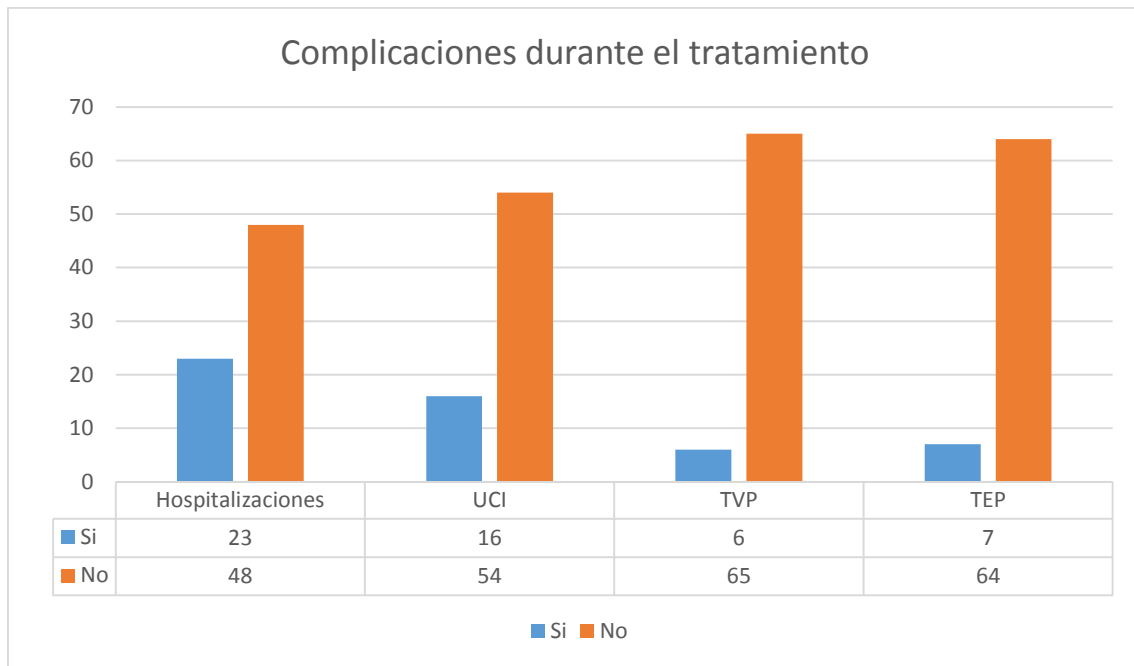


## 9.4 Complicaciones relacionadas al tratamiento.

En cuanto a la toxicidad hematológica presentada en este grupo de pacientes analizados tenemos los siguientes resultados. Se transfundieron paquetes globulares al documentarse anemia en 41% (29 pacientes) de los pacientes, 59% (42 pacientes) que no ameritaron transfusión durante su tratamiento. La aféresis plaquetaria fue necesaria en 11% (9 pacientes) y no se administró en 87% (62 pacientes). Y el factor estimulante de colonias en el 76% (54 pacientes), y en 24% (17 pacientes) siendo en este caso administrado en el 92% (50 pacientes) de los pacientes administrada de manera profiláctica.



De acuerdo a complicaciones durante el tratamiento encontramos que 32% (23 pacientes) de los pacientes ameritaron hospitalización durante la administración de quimioterapia. Y de estos los que ameritaron ingreso a terapia intensiva fue el 74% (17 pacientes) observando que la principal causa fue el 50% fue por insuficiencia respiratoria, seguido de 31% por neumonía y el restante 6% cada uno por un cuadro de perforación aórtica, colitis pseudomembranosa y crisis convulsivas. Además se observó que cursaron con complicación de tipo trombosis en 18% de los casos: de estos el 53% (7 pacientes) fue tromboembolia pulmonar y el restante 47% (6 pacientes) únicamente trombosis venosa profunda.

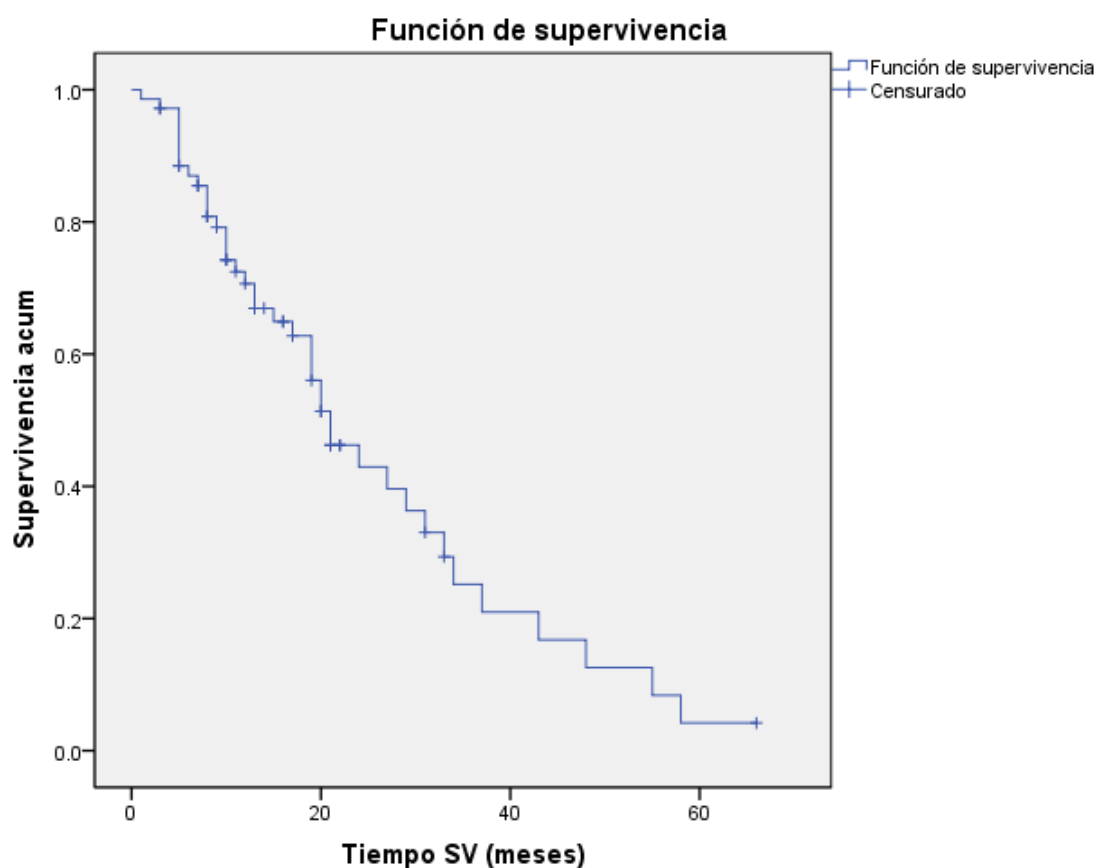


Transfusiones	41% (29)
Aféresis plaquetaria	11% (9)
Factor estimulante de colonias	76% (54)
Filgastrim	76% (41)
Pegfilgastrim	24% (13)
TVP	10% (7)
TEP	8% (6)
Hospitalización	32% (23)
UCI	24% (17)

## 9.5 Supervivencia global.

El análisis de sobrevida global en los 71 pacientes analizados en este estudio indican de acuerdo a la curva de supervivencia global Kaplan-Meier obtenida que la mediana fue de 21 meses con IC 95% (15.67 -26.32).

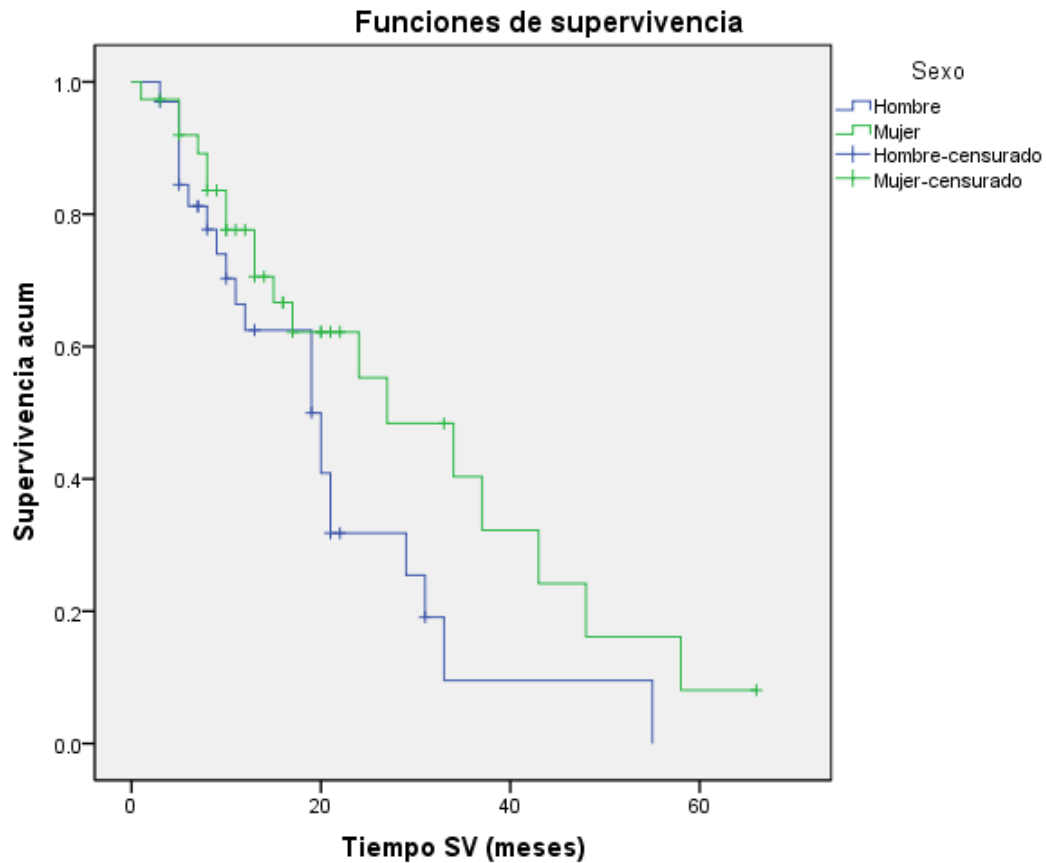
Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de Confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
21.00	2.716	15.67	26.32



### 9.5.1 Curvas de Supervivencia por Sexo de Kaplan Meier.

En cuanto a la supervivencia por sexo encontramos que para los Hombres la mediana fue de 19.0 IC 95% (11.93-26.06), para las mujeres tenemos la mediana de 27, IC 95% (12.49-41.50) correspondiente con lo encontrado en la literatura en donde se refiere mejor supervivencia para las mujeres.

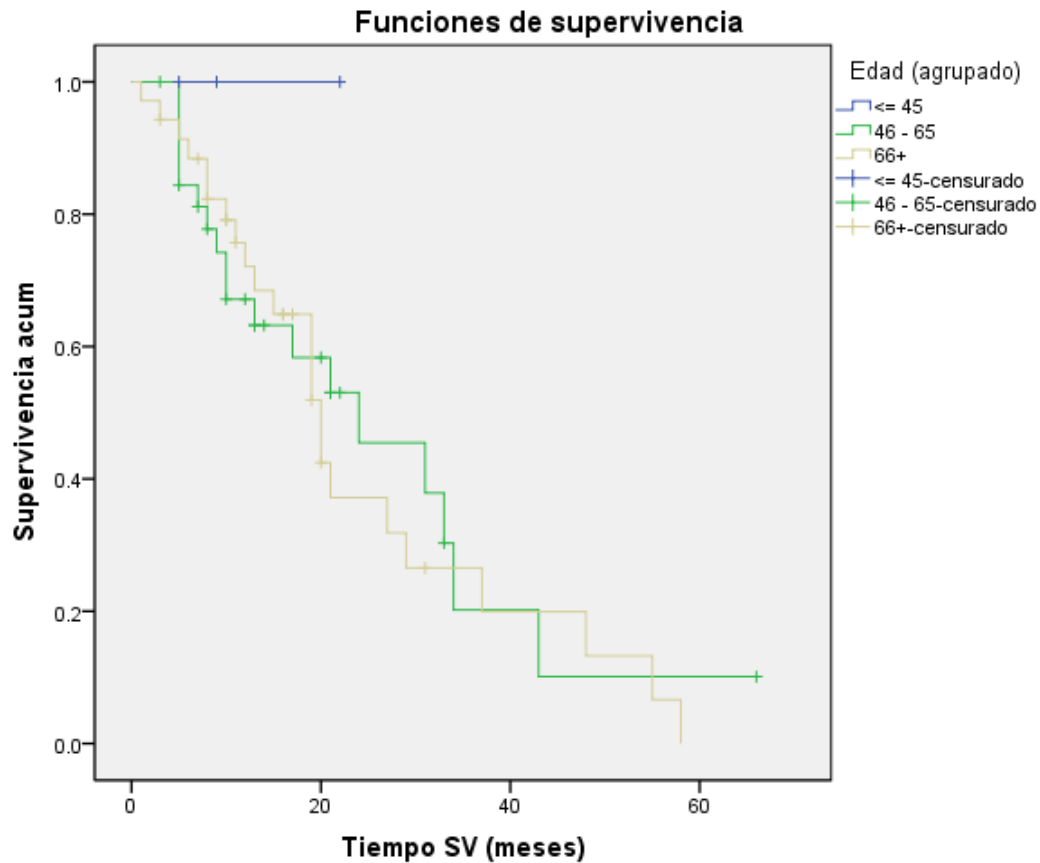
Sexo	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de Confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Hombre	19.00	3.605	11.93	26.06
Mujer	27.00	7.399	12.49	41.50
Global	21.00	2.716	15.67	26.32



### 9.5.2 Curvas de supervivencia por Edad de Kaplan Meir.

Encontramos la mediana para el grupo de edad de 45-65 años de  $24 \pm 7.5$  y para los de 66 años o más la mediana fue de  $20 \pm 2.2$  encontrando una diferencia de cerca de 4 meses a favor de la supervivencia para el grupo de pacientes más jóvenes.

Edad	Mediana			
	25%		50%	
	Estimación	Error típico	Estimación	Error típico
45 – 65	34.00	5.561	24.00	7.576
66 o más	37.00	7.692	20.00	2.215
Global	37.00	5.438	21.00	2.716



## 9.6 Análisis Multivariado

### 9.6.1 Prueba de Hosmer y Lemeshow

En relación a la determinación de los factores predictores de mortalidad, mediante la prueba de regresión logística binaria, se detectó que el ingreso a la UCI (causa médica o quirúrgica) [ $p= 0.048$ ; IC 95% 1.02 – 539.48], necesidad de transfusiones [ $p=0.012$ ; IC 95% 2.12 – 406.57] y el uso de anticuerpos monoclonales [ $p= 0.029$ ; IC 95% 1.37 – 321.34] son los factores principales que determinan la mortalidad en los pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas. El valor de este modelo predictor de mortalidad mostró un nivel elevado de significancia a través de la prueba de Hosmer y Lemeshow (0.933).

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	Intervalo Confianza 95%	
							Inferior	Superior
UCI	3.159	1.598	3.909	1	0.048	23.54	1.028	539.484
Transfusión	3.381	1.340	6.366	1	0.012	29.40	2.127	406.573
Monoclonal	3.04	1.392	4.780	1	0.029	20.98	1.371	321.346



### Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi cuadrado	gl	Sig.
1	2.424	7	.933

## 10. Discusión.

Encontramos en este estudio que la población de los pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que se atiende en nuestro hospital comparte diversas características factores de riesgo, presentación clínica al diagnóstico y etapa clínica.

La edad que con mayor frecuencia se ve afectada es entre

El sexo más afectado discretamente en porcentaje fue la mujer.

La proporción de fumadores es mayor que los no fumadores.

La supervivencia global entre los grupos de pacientes jóvenes es mayor que la de grupos con mayor edad.

Las metastásis iniciales a SNC fueron documentadas en el 14%.

El comportamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas es diferente al descrito previamente por autores mexicanos. En 1995, el Hospital General de México, describió las características clínicas observadas en 923 pacientes con Cáncer de Pulmón de los pacientes atendidos entre 1971 y 1990 publicado en la revista de Salud Pública de México por Ramirez et al; donde se detectó predominio de la neoplasia en los hombres (66.2 versus 33.8%) de 60 a 69 años; respecto al tabaquismo, 59% de los hombres fumaba y 7% no, mientras que en las mujeres 12% o hacía y 22% no. También se notó que el carcinoma epidermoide era la histología más común (34.2%) seguido del adenocarcinoma (28.4%). Además, 92.6% de los casos fue detectado en etapa III – posiblemente en relación con el cambio de etafipificación de acuerdo al TNM en el .<sup>51</sup>

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias reseñó su experiencia en 845 pacientes con cáncer pulmonar evaluados entre 1997 y 2000, publicado en el 2002 y de acuerdo a Medina Flores et al en ese análisis se documentó que el adenocarcinoma era la estirpe más común (68.3%) seguido del carcinoma epidermoide (20.7%) y otras histologías (11%); la edad media de presentación fue 60 años; no se informó supervivencia.

Por otra parte, en 1993, el grupo de investigadores del Instituto Nacional de Cancerología realizó un análisis comparativo del comportamiento del cáncer pulmonar diagnosticado en 48 pacientes mejores de 40 años y lo comparó con un grupo de 33 personas mayores de 55 años; de acuerdo a Green et al; en el grupo mejor de 40 años, 50% fue del sexo masculino versus 73% en el grupo control, el adenocarcinoma fue el tipo más frecuente en ambos ( 54% versus 42.2%), el carcinoma epidermoide prevaleció en el grupo de mayores de 55 años (8% versus 36.3%) y el de células pequeñas en el

grupo de jóvenes (22% versus 14.7%). Entre los menores de 40 años se detectó etapa III en 8.3% y en IV en 91.7%, mientras que en el grupo control estas etapas se observaron en 18.2% y 69.1%, respectivamente; la proporción de no fumadores fue mayor en el grupo de pacientes jóvenes, 54.2% versus 21.1.2%. En relación con la supervivencia, 97.9% de los menores de 40 años vivió menos de 6 meses, mientras que en el grupo de mayores de 55 años 39% vivió más de 6 meses.<sup>52</sup>

En general, a partir de los análisis comparativos se obtienen datos como:

1. Afecta con igualdad a hombres y mujeres
2. La variedad más común es adenocarcinoma
3. La mayor parte de los pacientes son fumadores
4. Tos, dolor y disnea son los síntomas principales al momento del diagnóstico
5. Los estadios IV y recurrente constituyen la mayoría
6. La supervivencia global entre los jóvenes es mayor que la detectada en los grupos comparativos
7. El ingreso a terapia intensiva y las transfusiones son las principales complicaciones que se relacionaron con alta mortalidad.

En un trabajo publicado en una revista de geriatría en 1987 De María et al, se agruparon 364 sujetos de 40 a 50 años, 872 entre 51 y 69 años y 269 pacientes mayores de 70 años; este análisis se incluyeron todas las variedades histológicas del cáncer pulmonar. El cáncer epidermoide fue el tipo más frecuente entre los mayores de 70 años (71%), en quienes la disnea fue el síntoma principal; también se observó que en ese grupo 44% tenía comorbilidad, principalmente enfermedad pulmonar obstructiva, insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus; por otra parte en todos los grupos estudiados, la mayoría se detectó en etapas tempranas, pero la clasificación empleada fue diferente a la actual.

53

De acuerdo a una publicación de Campos Parra en el 2012 en donde el grupo de trabajo del INCAN determinaron el estatus de mutaciones de los genes EGFR y KRAS, de 381 pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que acuden al INCAN, a dichos pacientes se les tomo biopsia por tru-cut y posteriormente se aisló el DNA, para finalmente detectar mutaciones en los genes, mediante PCR en tiempo real. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes: 381 pacientes evaluados, 191 (31.2%) presentaron mutaciones del EGFR, todas correspondientes a la histología de tipo adenocarcinoma, edad avanzada y ausencia de tabaquismo. La presencia o ausencia de mutaciones en el gen KRAS, se evaluó solo en 202 pacientes, de los cuales 34 (16.8%) se detectó la mutación, siendo sus resultados sugerentes que en una mayor

frecuencia de esta mutación se asoció más a fumadores que en no fumadores. Pacientes con mutaciones del EGFR y en ausencia de mutaciones del KRAS, recibieron tratamiento a base de terapias biológicas con ECGFR-TKIs en primera, tercera y cuarta línea de tratamiento con una sobrevida global de 16.4 meses (12.4-20.6 meses).<sup>54</sup>

De acuerdo al estudio publicado en el 2009 por Rosell R et al, en un estudio tipo prospectivo de la determinación de mutaciones en el EGFR, fue llevado a cabo por el grupo de cáncer de pulmón en España. 2105 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado fueron evaluados, de estos 350 fueron positivos a mutaciones del EGFR (16.6%), la mutación más frecuente fue la del exón 19 con 62.2%. Dichas mutaciones fueron más comunes entre las mujeres (69.7%), no fumadores (66.6%) y con adenocarcinomas (80.9%). 217 pacientes fueron tratados con erlotinib de los cuales obtuvieron una sobrevida global de 27 meses.<sup>55</sup> Dado la mediana que encontramos en nuestro estudio en donde analizamos la población de los pacientes atendidos con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas con una mediana de 21 meses mayor que la reportada en el estudio realizado INCan quizás secundario al cuidado de soporte que se les da a los pacientes (suplementos alimenticios e incluso nutrición parenteral total, oxígeno suplementario, control analgésico adecuado, radioterapia de IMRT, entre otros) que justifica la mejor respuesta en esta población mexicana.

En cuanto al empleo de anticuerpos se sabe que hay un incremento en la sobrevida global cerca de 2 meses, y en aquellos pacientes que presentaron hipertensión arterial grado 3 presentaron hasta 5 meses más en comparación con el subgrupo que no presentó. A diferencia en este estudio encontramos que fue deletéreo el empleo de monoclonales asociándose como predictor de mortalidad de hasta 20 veces siendo significativo, quizás secundario a que en nuestra población se presentó en el 14% al diagnóstico con actividad metastásica en SNC y durante la evolución se documentó en el 32% de la población lo que se considera inicialmente una contraindicación de acuerdo al estudio; así como el hecho que únicamente en primera línea se utilizó en el 4% incrementándose a 23% en la segunda línea y en 38% en combinación con otros agentes en tercera línea quizás perdiéndose el beneficio al emplearlo en segundas o terceras líneas.

El hecho de que las transfusiones se asociaron a mortalidad hasta 29 veces siendo estadísticamente significativo posiblemente secundario a que hable de actividad metastásica en médula ósea lo que pudiera limitar la administración de la quimioterapia. De acuerdo a un estudio publicado en el 2012, por Chia-Lin Hsu en BMC Cancer reportaron como factores de mal pronóstico asociados a Cáncer de Pulmón de Células

No Pequeñas en menores de 45 años en etapa IIIB o IV, encontraron en el análisis multivariado que los hombres (HR:1.7; IC 95% 1.08-2.68), índice de masa corporal menor de 25 (HR: 2.72; IC 95% 1.39-5.30), etapa IV (HR: 2.62; IC 95% 1.50-4.57) y anemia (HR:2.08; IC 95% 1.15-3.77) fueron asociados con peor supervivencia.<sup>57</sup>

Por lo que respecta a la asociación con incremento en la mortalidad el ingreso a terapia intensiva hay una publicación del 2012, Slatore et al después de analizar a 49,373 admitidos a terapia intensiva con cáncer de pulmón por razones no quirúrgicas solo el 35% de los aceptados estaban vivos a 6 meses después de su egreso. Aquellos que recibieron ventilación mecánica solo el 15% de los pacientes estaban vivos a 6 meses. Observamos en nuestro estudio que se incrementaba el riesgo hasta 23 veces siendo la causa principal de ingreso por insuficiencia respiratoria, lo que habla de franca progresión a nivel pulmonar con deterioro del estado funcional no siendo candidatos a tratamiento aunado al hecho de ameritar ventilación mecánica invasiva.<sup>58</sup>

## **11. Limitación del estudio.**

Los resultados de este trabajo deben ser interpretados con cautela en función de las condiciones metodológicas que pueden limitar la fuerza de sus resultados. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo que por su carácter puede generar sesgo de selección involuntaria en relación al tipo de casos incluidos y analizados; sin embargo, este tipo de sesgo se trató de evitar a través de establecer estrictos criterios de inclusión.

Por otra parte, este trabajo se realizó en un solo centro hospitalario que posiblemente no refleja la problemática estudiada de forma general a nivel de hospitales privados y tampoco a nivel de los hospitales gubernamentales. Por otra parte, el Centro Médico ABC cuenta con mayor infraestructura tecnológica que puede ser aplicada al tratar casos en comparación con la que se dispone en otros hospitales privados de menor envergadura y en hospitales gubernamentales; esta diferencia puede ejercer un impacto favorable en la supervivencia observada en este estudio.

Además, en este estudio se incluyó un limitado número de casos con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas de subtipo epidermoide y adenoescamoso, sesgo de inclusión no voluntario, por lo que esta población se encuentra sub-representada en el presente trabajo.

Por otra parte, en este estudio como en muchos otros publicados en la literatura internacional no cuenta con un análisis de calidad de vida punto clave que debe ser evaluado en un estudio prospectivo.

## 12. FORTALEZA DEL ESTUDIO.

Este estudio cuenta con un análisis descriptivo y correlacional de los factores clínicos que influyen en la mortalidad de los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Pone de manifiesto la realidad del paciente con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas atendido en el centro médico ABC.

Abre líneas de investigación en una población de pacientes que requiere ahora de un panel de pruebas moleculares para definir líneas de tratamiento y mejorar la supervivencia y tolerancia a los tratamientos.

Los datos de este estudio pueden servir como referencia en otros hospitales nacionales a nivel privado y/o gubernamental y genera inquietud para valorar el comportamiento de los casos con cáncer de pulmón de células no pequeñas de manera local en otros centros hospitalarios.

### 13. CONCLUSIONES.

El perfil de paciente con Cáncer de Células No Pequeñas tratado en el campus Observatorio de Centro Médico ABC corresponde con:

- Mujeres (54%), edad promedio 65 años (rango 27 – 91) y ECOG 1 (45%).
- El 51% de los pacientes se encontraba en sobrepeso al momento del diagnóstico
- El perfil molecular fue EGFR mutado en 19%, KRAS en el 30% y rearrreglo ALK en el 3%
- El subtipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma en el 83%.
- La etapa Clínica IV se documentó en el 62%
  
- El tabaquismo fue positivo en el 79% de la población con una media de consumo de 16 paquetes/año.
- El doblete mas administrado fue el carboplatino con pemetrexed en el 34%.
- El 68% de la población inicial fue candidato a una segunda línea de tratamiento.
- Para la tercera línea de quimioterapia fueron candidatos el 30% de la población inicial.
- Candidatos a una 4ta línea de tratamiento fueron solamente el 16%.
- Los factores asociados a la mortalidad fueron ingreso a la terapia intensiva, transfusiones y el uso de anticuerpos monoclonales.
- La utilidad de estas conclusiones es que el manejo multidisciplinario del paciente oncológico tratado en Centro Médico ABC permite un tratamiento integral que resulta en una sobrevida equiparable a la de los estudios multicéntricos.



## 14. Bibliografía.

1. Globocan. Country Fast Stats, Globocan IARC. Disponible en [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx)
3. Ommenn GS, Merchant J, Boatmant E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56.
4. Lazcano-Ponce EC., Tovar-Guzmán V., Meneses-González F, Rascón-Pacheco RA., Hernández-Ávila M. Trends of lung cancer mortality in Mexico. *Arch Med Res* 1997; 28: 565-70.
5. Encuesta Nacional de adicciones. Disponible en [http://www.conadic.salud.gob.mx/pdf/ena08/ENA08\\_NACIONAL.pdf](http://www.conadic.salud.gob.mx/pdf/ena08/ENA08_NACIONAL.pdf)
6. Ruiz-Godoy L., Rizo-Ríos P., Sánchez-Cervantes F., Osornio-Vargas A., García-Cuellar C., Meneses-García A., Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* 2007; 58:184-90.
7. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol* 2011; 6(1):32-7.
8. Hoffmann D, Djordjevic MV, Hoffmann I. The changing cigarette. *Prev Med* 1997; 26(4): 427-34.
9. Hensing TA. Clinical evaluation and staging of patients who have lung cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 219-35
10. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007;132:131S-148S
11. Spiro CG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory test, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2007; 132: 149S-60S.
12. Gould MK, McLean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-22.
13. American Thoracic Society/European respiratory Society. Pre-treatment evaluation of non-small cell lung cancer. The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-32.
14. Travis WD. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7<sup>th</sup> Edition TNM Classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology* 2009; 54: 3-11.
15. Wallace WAH. The challenge of classifying poorly in the lung. *Histopathology*. 2009; 54: 28-42.
16. Arrieta O, Campos-Parra AD, Zuloaga Z, Avilés, Sánchez-Reyes R, Vázquez MME, Covián-Molina E., et al. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to Wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol* 2012; 7(8): 1228-34.
17. Wei J, Lui B, Cardona A, Rosell R. Molecular biomarkers for predicting chemotherapy response in lung cáncer. *Expert Opin Med Diagn* 2009; 3(6): 621-9.
18. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients

- with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23:5900-5909
19. Campos-Parra AD, Cruz-Rico G, Arrieta O. Personalized treatment in non-small cell lung cancer. *Rev Inv Clin* 2012; 64(4): 377-86.
  20. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2010;363:1693-1703.
  21. Simon GR, Sharma S, Cantor A, et al. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978-983.
  22. Wynants J, Stroobants S, Dooms C, Vansteenkiste J. Staging of lung cancer. *Radiol Clin N Am* 2007; 45: 609-25.
  23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2014
  24. Pignon JP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899.
  25. 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: 4617-25.
  26. Brown J, Thorpe H, Napp V, Fairlamb DJ, Gower NH, Milroy R, et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in NSCLC. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7417-27.
  27. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-84.
  28. Lilenbaum R, Villaflor VM, Langer C, O'Byrne K, O'Brien M, Ross HJ, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2009; 47 4(7): 869-74.
  29. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
  30. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, et al. Randomized phase III trial comparison cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastasis non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1069-75.
  31. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, 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: 556-61.
  32. Ardizzoni A, Boni L, Tisico M, Fosella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. For the CISCA (Cisplatin versus Carboplatin). Meta-analysis Group cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.

33. Treat J, Scagliotti GV, Peng G, Monberg MJ, Obasaju CK, Socinski MA. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first –line doublets in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. *Lung Cancer* 2012; 72(2): 222-7.
34. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobre H, North East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362(25):2380-8
35. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-2449.
36. Mok TS, Wu YI, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Sajo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J med* 2009; 361:947-57.
37. Lee JS, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim TH, Han JY. A randomized phase III trial of gefitinib (IRESSA) versus standar chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastasis adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 209; 4: s283-s284.
38. Mistsudmi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Ojkamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-smal-cell lung cáncer harbouring mutations of EGFR (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121-8.
39. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu WQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTPNG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 735-42.
40. Rosell R, Carcereny E, Gervasis R. Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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 multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncolo* 2012; 13(3): 239-46.
41. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J. Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2542-50.
42. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramiau R, Gorbunova V, Hirsk V, et al. Overral survival with cisplatin-gemcitabin and bevacizumab or placebo as first line therapy for non-squamous, non-small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010;21(9): 1804-9.
43. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX) an open label randomised phase II trial. *Lancet* 2009; 373:1525-31.
44. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placeb immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:2895-2902.
45. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after frist-line induction

- with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013; 31: 3004-3011.
46. Appuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Szesna A, Juhasz E, et al. SATURN: A double blind, randomised, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009; 27:407s
  47. Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinar F, A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib after completion of chemotherapy with bevacizumab for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:18s.
  48. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Satouchi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010; 28(5):753-60.
  49. Fidias PM, Dakhil SR; Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(4):591-8.
  50. Ginsberg RI, Vokes EE, Rosenzweig K. Cancer of the lung. Non small-cell lung cancer. In: De Vita, Hellman S, Rosenberg SA (eds.) *Cancer: principles and practice of oncology*.
  51. Ramírez E, Cicero R, Zúñiga G, Novelo V, Navarro F, Casanova JM. Bronchogenic carcinoma at the Hospital General de Mexico. A study of two decades. *Salud Publica Mex* 1995; 37:155-161.
  52. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin American Country. *Chest* 1993; 104:1477-1481.
  53. Medina-Flores F, Salazar-Flores M, García-Sancho MC, Franco F. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México. 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15: 149-152.
  54. DeMaría LC Jr, Cohen HJ. Characteristics of lung cancer in elderly patients. *J Gerontol* 1987;42:540-545.
  55. Campos-Parra Alma Delia, Cruz-Rico Graciela, Arrieta Oscar. Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. *GAMO* 2012 : 12: 35-44.
  56. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Eng J Med* 2009; 361:958-967.
  57. Chia-Lin Hsu, Kuan-Yu Chen, Jin Yuan Shih. Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer* 2012;12:241:250.
  58. Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol* 2012; 30(14).
  59. CancerStats. Lung Cancer and Smoking - UK. 2004 [Link](#)

## 15. Anexos.

**Tabla de supervivencia**

Sexo	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
Hombre	1	3.000	defuncion	.970	.030	1	32
	2	3.000	vivo	.	.	1	31
	3	5.000	defuncion	.	.	2	30
	4	5.000	defuncion	.	.	3	29
	5	5.000	defuncion	.	.	4	28
	6	5.000	defuncion	.845	.064	5	27
	7	5.000	vivo	.	.	5	26
	8	6.000	defuncion	.812	.069	6	25
	9	7.000	vivo	.	.	6	24
	10	7.000	vivo	.	.	6	23
	11	8.000	defuncion	.777	.075	7	22
	12	8.000	vivo	.	.	7	21
	13	9.000	defuncion	.740	.080	8	20
	14	10.000	defuncion	.703	.084	9	19
	15	10.000	vivo	.	.	9	18
	16	11.000	defuncion	.664	.088	10	17
	17	12.000	defuncion	.625	.091	11	16
	18	13.000	vivo	.	.	11	15
	19	19.000	defuncion	.	.	12	14
	20	19.000	defuncion	.	.	13	13
	21	19.000	defuncion	.500	.097	14	12
	22	19.000	vivo	.	.	14	11
	23	20.000	defuncion	.	.	15	10
	24	20.000	defuncion	.409	.099	16	9
	25	21.000	defuncion	.	.	17	8
	26	21.000	defuncion	.318	.095	18	7
	27	21.000	vivo	.	.	18	6
	28	22.000	vivo	.	.	18	5
	29	29.000	defuncion	.254	.095	19	4
	30	31.000	defuncion	.191	.090	20	3
	31	31.000	vivo	.	.	20	2
	32	33.000	defuncion	.095	.081	21	1
	33	55.000	defuncion	.000	.000	22	0

**Tabla de supervivencia**

Edad (agrupado)	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
46 - 65	1	5.000	defuncion	.	.	1	31
	2	5.000	defuncion	.	.	2	30
	3	5.000	defuncion	.	.	3	29
	4	5.000	defuncion	.	.	4	28
	5	5.000	defuncion	.844	.064	5	27
	6	5.000	vivo	.	.	5	26
	7	7.000	defuncion	.811	.069	6	25
	8	7.000	vivo	.	.	6	24
	9	8.000	defuncion	.777	.074	7	23
	10	8.000	vivo	.	.	7	22
	11	9.000	defuncion	.742	.079	8	21
	12	10.000	defuncion	.	.	9	20
	13	10.000	defuncion	.671	.086	10	19
	14	10.000	vivo	.	.	10	18
	15	12.000	vivo	.	.	10	17
	16	13.000	defuncion	.632	.089	11	16
	17	13.000	vivo	.	.	11	15
	18	13.000	vivo	.	.	11	14
	19	14.000	vivo	.	.	11	13
	20	17.000	defuncion	.583	.095	12	12
	21	20.000	vivo	.	.	12	11
	22	21.000	defuncion	.530	.100	13	10
	23	21.000	vivo	.	.	13	9
	24	21.000	vivo	.	.	13	8
	25	22.000	vivo	.	.	13	7
	26	24.000	defuncion	.455	.111	14	6
	27	31.000	defuncion	.379	.115	15	5
	28	33.000	defuncion	.303	.114	16	4
	29	33.000	vivo	.	.	16	3
	30	34.000	defuncion	.202	.112	17	2
	31	43.000	defuncion	.101	.091	18	1
	32	66.000	vivo	.	.	18	0