



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON CÁNCER DE
PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS DE LA UNIDAD DE
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR.
EDUARDO LICEAGA DEL PERIODO 2010 AL 2013**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. JULIO ALBERTO DE LA PAZ IBARRA

**ASESOR DE TESIS:
DR. MARIO ESCOBAR GÓMEZ (ONCOLOGÍA MÉDICA)**

**PROFESOR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA:
PROFESOR TITULAR: DR. JESUS MIGUEL LÁZARO LEÓN**



DR. EDUARDO LICEAGA

México D.F. JULIO DE 2014



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.

INDICE

• Hoja de autorización de tesis.....	2
• Resumen.....	3
• Antecedentes.....	4
• Material y métodos.....	9
• Planteamiento del problema.....	10
• Pregunta de investigación.....	11
• Justificación.....	12
• Objetivo.....	13
• Diseño y población en estudio.....	14
• Criterios inclusión, exclusión y eliminación.....	15
• Tamaño de muestra.....	16
• Variables.....	17
• Análisis estadístico.....	25
• Resultados.....	26
• Discusión.....	32
• Conclusiones.....	35
• Bibliografía.....	36
• Anexos.....	40

Resumen.

ANALISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR EDUARDO LICEAGA DEL PERIODO 2010 AL 2013

Objetivo: Determinar las principales características clínicas, factores de riesgo y pronósticos, síntomas, estudios de extensión, respuesta y toxicidades de tratamientos, y supervivencia global de los pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

Diseño: Estudio retrospectivo, transversal y analítico.

Análisis estadístico: Análisis descriptivo con medidas de tendencia central (media), medidas de dispersión (DE), frecuencias simples, porcentajes %, Riesgo relativo con IC 95%, significancia estadística con Chi cuadrada, asociación de variables y correlación de Pearson, análisis de supervivencia Kaplan-Meier.

Resultados: El tabaquismo fue el factor de riesgo predominantemente en un 46.3% de la población, la principal histología fue adenocarcinoma en 77.8% de la población. Los estadios clínicos (EC) predominantes fueron el EC IVa con 53.7% y EC IV b con 29.3%. Solo el 66.7% de los pacientes recibieron manejo con primera línea de tratamiento, y de estos el 33.8% se evaluó la respuesta de tratamiento por imagen presentando progresión de la enfermedad un 69.8% de ellos. Solo el 24.1% de los pacientes recibieron segunda línea de manejo, en tanto que tercera y cuarta línea de manejo solo la recibieron el 3.7 y 1.9% esta población. Los pacientes que recibieron primera línea de tratamiento y antecedente de tabaquismo la supervivencia media fue de 8.05 meses (IC 95% 4.985-11.126) y sin este antecedente de 12.05 meses (IC 95% 7.092-19.016).

Conclusión: Existe un gran deterioro del estado funcional ECOG asociado con el estadio avanzado de la enfermedad del CPCNP, además una disminución en la supervivencia global cuando existe el antecedente de tabaquismo.

Palabras clave: Cáncer de pulmón de células no Pequeñas, Mejor soporte con actividad tumoral, Estadía clínico

Antecedentes.

A nivel mundial la primera causa en incidencia y mortalidad de cáncer es el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCP) en hombres. Según los datos arrojados por la base de datos del GLOBOCAN de la International Agency for Research on Cancer (IARC), en México el CPCNP es la segunda causa de cáncer en hombres con un con una incidencia de 5471 pacientes y es la segunda causa de mortalidad con un total de 4945 pacientes, en tanto que la incidencia y mortalidad en mujeres fue registrada con 2968 y 2663 pacientes respectivamente, en ambos sexos la incidencia y la mortalidad fue de 8439 y 7608 pacientes respectivamente. (1)

La Organización mundial de salud estima que para el 2030 el número de muertes por consumo de tabaco será de 100 millones. (2)

El tabaquismo permanece como el factor de riesgo predominante para cáncer pulmonar. Existe el interés por los pacientes sin antecedente de tabaquismo. De acuerdo a varios estudios fue significativamente más bajo en no fumadores que en fumadores antiguos o con actuales fumadores (14.8 vs 75.3 vs 251 por 100, 000 personas respectivamente). La relación causal entre tabaquismo pasivo y cáncer pulmonar es bien establecido, aunque el riesgo varía entre los autores sobre todo por la exposición de los fumadores activo o de segunda mano. (3)

El riesgo con exposición ocupacional en pacientes no fumadores con CPCNP se ha identificado en aquellos con exposición con pinturas o diluyentes (Thinner en inglés). (4)

El riesgo de cáncer pulmonar incrementa el riesgo de cáncer pulmonar incrementado con una historia de una enfermedad pulmonar previa incluyendo asma, bronquitis crónica, enfisema, neumonía y tuberculosis. (5)

El paciente prototipo de CPCNP es fumador o tiene antecedente de tabaquismo el cual se ubica en la séptima década de la vida, que presenta síntomas de enfermedad intratorácica (tos, disnea, dolor torácico, ronquera y/o hemoptisis) o metástasis a distancia (dolor óseo, síntomas del sistema nervioso central). Síntomas constitucionales como debilidad, anorexia, pérdida de peso o fiebre. Los sitios más comunes de metástasis a distancia de cáncer

pulmonar son huesos, hígado, glándulas adrenales y ganglios linfáticos abdominales, cerebro y medula espinal. Los huesos más frecuentes afectados son huesos del esqueleto axial y huesos largos proximales. Los sitios más comunes de metástasis ganglionares son las fosas supraclaviculares con una frecuencia de a 15 a 20%. Los síndromes paraneoplásicos ocurren en 1% de los pacientes con cáncer pulmonar debido a la producción de sustancias por el tumor o en respuesta al humor (hormonas de polipéptidos, péptidos similares a hormonas, anticuerpos o complejos inmunes, prostaglandinas o citosinas) (6)

Los estudios iniciales para el diagnóstico de CPNCP son los de imagen como radiografía de tórax o tomografía de tórax y esta última debe incluir cortes de abdomen alto necesario para valorar la extensión de la enfermedad primaria, mediastinal y linfadenopatías, así como la presencia o ausencia de nódulos del parénquima. (7)

El sistema actual de estadificación del TNM (tumor, ganglios y metástasis) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) está basado en un análisis de 67, 000 casos internacionales de cáncer de pulmón. Los cambios más importantes son el valor de corte de los tumores T3 de 7 cm o más, la designación para extensión intrapulmonar (T3 si la extensión es infralobar, T4 si es a otro lóbulo del mismo pulmón y M1a si es a un pulmón contralateral) y derrame pleural (M1a). (8) (9)

El diagnóstico de cáncer de pulmón es realizado a través de la evaluación histológica o citológica de las muestras obtenidas por biopsia transbronquial o biopsia percutánea con aguja fina (10). Las metástasis ganglionares mediastinales es un factor de resecabilidad, la mediastinoscopia fue considerada como el procedimiento pretratamiento de elección, actualmente la disección ganglionar quirúrgica y la estadificación a través de toracotomía y VATS es el estándar de oro para la estadificación ganglionar. Otros estudios para la estadificación ganglionar de mediastino se han comparado con la mediastinoscopia ya sea biopsias guiadas por ultrasonido transtorácicas, endoscópico y transbronquial. Otras opciones son el Ultrasonido endobronquial (EBUS) para estadificación del mediastino, en la cual por guías de la American College of Chest Physicians Lung Cáncer (ACCP) es la modalidad de elección para la estadificación de mediastino. (11)

La evaluación con gammagrama óseo se hace cuando hay dolor óseo, dolor torácico o elevación de calcio o fosfatasa alcalina. El PET CT detecta metástasis de hueso y es un método para identificar enfermedad avanzada y evitar procedimientos invasivos. (12)

Uno de los propósitos de IASLT/ALT/ERS para la clasificación histológica del cáncer pulmonar es el desarrollo de criterios estandarizados y de terminología del diagnóstico patológico de biopsias pequeñas y citología. La distinción entre los tipos histológicos de cáncer pulmonar (particularmente es tan importante, en la nueva clasificación, se recomienda para el patólogo que use tinciones especiales para tratar promover subtipos de carcinomas que son difíciles de clasificar por evaluación microscópica de tinciones con eosina hematoxilina. (13)

Existen importantes modificaciones de la Clasificación histológica de CPCNP de la OMS del 2004, donde hay discontinuación del termino carcinoma broncoalveolar (BAC). Esto dio la dirección para los conceptos de Adenocarcinoma in situ (AIS) y mínimamente invasor (MIA) que fueron propuestos para un adenocarcinoma solitario pequeño con un patrón lepidico. El subtipo mixto fue discontinuado y el adenocarcinoma invasor es clasificado de acuerdo al subtipo predominante. Se propuso el termino adenocarcinoma predominante lepidico para tumores con formación predominante no mucinoso y el termino de adenocarcinoma papilar el cual tiene un pobre pronóstico. Además el termino BAC mucinoso se reclasificó como AIS y MIA mucinoso respectivamente, y adenocarcinoma mucinoso invasivo. Los tumores que son candidatos para mutación de EGFR y rearrreglos de ALK son los diagnosticados como Adenocarcinoma, CPCNP a favor de adenocarcinoma, o CPCNP-NOS. (14)

Han sido identificados blancos potenciales como la amplificación de FGFR1 y mutaciones de DDR2 (15). La Mutación de EGFR en pacientes con CPCNP se asocia inversamente con la acumulación de tabaquismo (16) y su rol en la iniciación y progresión de CPCNP está bien establecida, estudios retrospectivos han reportado expresión en un 40 a 80% de los tumores y hay un incremento en la expresión y pobre pronóstico. (17)

Aproximadamente 25 % de los adenocarcinomas tienen mutaciones de KRAS, la cual es la más común, prevalentemente asociada a tabaquismo y una supervivencia corta. (18)

La fusión con la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) con la proteína 4 similar a proteína asociada a microtúbulos equinodermos (EML4) fue identificada en el año 2007, se ha reportada entre el 3 al 13% de los tumores pulmonares, esta mutación de EML4-ALK es más probable que se encuentre en no fumadores o fumadores ligeros (definida como menos de 10 paquetes año y más de 1 año previo) y en pacientes con histología de adenocarcinoma (19), aunque su ocurrencia es mutuamente excluyente con la mutación de EGFR. (20)

El tratamiento para CPCNP estadio I y II el manejo, (21) es quirúrgico, el procedimiento preferido es lobectomía, aunque la neumonectomía puede ser requerida. Pacientes con invasión a pared torácica a periférica EC IIB (T3, N0) deberá realizarse resección en bloque que afecta costillas y pulmón afectado (22). Pacientes con CPCNP EC IB > 4 cm requiere manejo con quimioterapia adyuvante con quimioterapia con paclitaxel y carboplatino mejorando la supervivencia. (23)

En pacientes con EC II y IIIA se ha mejorado la supervivencia con quimioterapia adyuvante (24). Los estudios que han mejorado la Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad han sido basados en cisplatino o etopósido, vinorelbina o vindesina. (25) (26)

La enfermedad EC IIIA no voluminosa se ha tratado con quimioterapia y radioterapia concomitante seguida de cirugía, solo mostrando mejoría en la supervivencia libre de enfermedad. (27). Para pacientes con EC III con afección de N2 la RT adyuvante reduce la recurrencia locorregional (28).

Los pacientes con Estadio IIIA (N2) y estadio IIIB se consideran irresecables, y el tratamiento quimioterapia y radioterapia es el tratamiento de elección. (29, 30). Se ha demostrado que la quimioradioterapia concomitante mejorar la supervivencia comparado con el manejo secuencial. (31)

En estadio IV la quimioterapia con dupletes a base de agentes de platinos han sido tradicionalmente los de elección (32, 33). Pemetrexed y cisplatino ha mostrado ser superior para histologías de adenocarcinoma, mientras que la combinación de cisplatino y gemcitabina para histologías de grandes células y células escamosas. (34)

El manejo con bevacizumab ha sido aprobado para pacientes con CPCNP metastásico mejorando la SG y SLP en combinación con quimioterapia. (35)

En pacientes con CPCNP con mutaciones de EGFR el uso de inhibidores tirosina quinasa solo ha impactado en SLP aunque no en SG (36) (37). El cetuximab con quimioterapia con ciplastino y vinorelbine ha mejorado la SG. El crizotinib en pacientes positividad para ALK ha mostrado beneficio clínico con aumento en la tasa de respuestas. (38)

Como tratamiento de segunda y tercera línea se ha aprobado docetaxel, pemetrexed y erlotinib. (39,40, 41)

El PET CT es un estudio que ayuda a valorar la respuesta a tratamiento, incluso con una mayor sensibilidad que la Tomografía axial computarizada. (42)

En el servicio de Oncología se tratan pacientes con CPCNP se analizarán a los pacientes en forma retrospectiva las diferentes variables clínica, sociodemográficas y el manejo que ha recibido el paciente.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó este estudio retrospectivo en el Departamento de Oncología Médica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CPCNP del HGM tratados en la Unidad de Oncología del año 2010 al 2013. Se revisó los expedientes de los pacientes con reporte histopatológico de CPCNP con o sin tratamiento.

Se recolectó la información hasta su última consulta o fecha de hospitalización para identificar las siguientes variables tanto sociodemográficas, variables clínicas que incluyeron factores de riesgo, tipo de histología, síntomas, prueba de inmunohisquímica, pruebas moleculares para determinación de EGFR, estudios de extensión para el diagnóstico, estadificación y para valorar respuesta al tratamiento con quimioterapia o terapia blanco asignando una respuesta Completa (RC), Respuesta parcial (RP), Enfermedad Estable (EE) o Progresión de la enfermedad (PE); determinar las toxicidades desarrolladas con el manejo de quimioterapia y/ o terapia blanco (Hematológica, gastrointestinales, neurosensoriales, hipersensibilidad), factores pronósticos y el estado actual de paciente según el expediente clínico.

El diseño de este estudio fue observacional, retrospectivo, transversal y analítico

Al ser un estudio retrospectivo, la muestra analizada fueron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de CPCNP del año 2010 al 2013.

Para el análisis estadístico se reportó medidas de tendencia central (media), medidas de dispersión (DE), frecuencias simples, porcentajes%.

Planteamiento del problema.

El CPCNP es la segunda causa de incidencia y de mortalidad de cáncer en hombres, en este hospital la incidencia es baja, la intención de este estudio es analizar las variables clínicas, sociodemográficas, factores de riesgo y pronósticos, tipo de histologías, además de valorar la respuesta y principales toxicidades de los tratamientos utilizados, y la supervivencia global de CPCNP de la Unidad de Oncología del Hospital General de México (HGM) del año del 2010 al 2013.

Gran parte de los pacientes llega en una etapa metastásica y una menor proporción localmente avanzados por lo que se requiere individualizar el manejo de acuerdo a las características clínicas de los pacientes y así como del estado funcional, por tal motivo se analizará la supervivencia global de esta población.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las principales variables clínicas y sociodemográficas de los pacientes con CPCNP tratados en la Unidad de Oncología del HGM del periodo 2010 al 2013?

Justificación.

El Cáncer pulmonar es la segunda causa de cáncer en México en hombres y la octava en mujeres ocupando la quinta causa en ambos sexo. Dado que la mortalidad es alta ocupando la segunda causa de muertes por cáncer de este tipo de neoplasia, se requiere un análisis amplio para entender el comportamiento de los pacientes con CPCNP y valorar las diversas variables clínicas y demográficas.

Se realizó una revisión de los pacientes con CPCNP tratados en la Unidad de Oncología del Hospital General de México del periodo 2010 al 2013 para determinar las principales características según las variables sociodemográficas, variables clínicas como tipo de histología, inmunohisquímica, realización de estudios de extensión y tratamiento que ha recibido con quimioterapia, teniendo en cuenta la respuesta del tratamiento, además se reportará la supervivencia global de los pacientes.

Objetivos:

1. Determinar las características clínicas (factores de riesgo), sociodemográficas de la población con CPCNP de la Unidad de Oncología de HGM.
2. Determinar los síntomas principales.
3. Determinar los principales tipos histológicos.
4. Determinar si se realizaron pruebas de inmuhostoquímica y pruebas moleculares.
5. Determinar los principales estudios de extensión para diagnóstico y estadificación de CPNCP.
6. Determinar la asociación con correlaciones bivariadas entre los diferentes variables
7. Determinar la respuesta del tratamiento con estudios de imagen: Respuesta Completa (RC), Respuesta parcial (RP), Enfermedad Estable (EE) y Progresión de la enfermedad (PE).
8. Determinar las toxicidades desarrolladas con el manejo de quimioterapia y o terapia blanco (Hematológica, gastrointestinales, neurosensoriales, hipersensibilidad)
9. Determinar el estado actual de paciente según el expediente clínico.
10. Determinar la supervivencia global de los pacientes con CNPCP.

Diseño:

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador: **Observacional.**
- b) Por la captación de la información: **Retrospectivo**
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: **Transversal.**
- d) Por la presencia de un grupo control: **Analítico.**
- e) Por la ceguedad en la evaluación: **Abierto**

Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de CPCNP del HGM tratados en el servicio de Oncología Médica de la Unidad de Oncología del año 2010 al 2013.

Criterios de selección:

Inclusión

1. Pacientes con diagnóstico CPCNP tratados en la Unidad de Oncología del HGM del año 2010 al 2013
2. Pacientes con reporte histopatológico de CPCNP
3. Se incluyeron pacientes con CPCNP con o sin tratamiento.

Exclusión

1. Pacientes sin revisión de laminillas
2. Pacientes diagnosticados antes del año 2010 o posterior al 2013

Eliminación

- 1.- Pacientes que no se localice su expediente.
- 2.- Pacientes con información incompleta en el expediente.
- 3.- Pacientes que no tengan reporte histopatológico.

Tamaño de la muestra:

Al ser un estudio retrospectivo se analizaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de CPCNP del periodo 2010 al 2013.

Variable dependiente:

Cáncer pulmonar células No pequeñas (histología)

Definición conceptual. Neoplasia de pulmón que tiene histología para CPCNP reportada por el servicio de Patología.

Definición Operativa. Determinación de CPCNP de acuerdo a la histología reportada en el expediente clínico

1. Adenocarcinoma
2. Epidermoide
3. Adenoescamoso.

Categorías de la variable: Presencia/Ausencia

Escala de medición: nominal dicotómica.

Variables Independientes:

Factores de riesgo.

Definición conceptual: Exposición de un individuo que aumenta la probabilidad de sufrir CPCNP.

Definición operativa: Se incluirán pacientes con tabaquismo en algún momento de la vida del paciente, exposición a humo de leña y los años de duración y si existió antecedente de enfermedades infecciosas relacionadas con CPCNP como tuberculosis.

1. Tabaquismo
2. Exposición humo de leña
3. Tuberculosis

Unidades de medición: Presencia/Ausencia

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Síntomas

Definición conceptual: Síntomas que presentó el paciente previo a su diagnóstico de CPCNP.

Definición operativa: Se incluirán los síntomas con los cuales tuvieron la presentación inicial del CPCNP

1. Tos
2. Baja de peso
3. Disnea
4. Dolor torácico
5. Derrame pleural
6. Hemoptisis
7. Presencia de síntomas neurológicos iniciales
8. Fiebre.
9. Hallazgo incidental

Unidades de medición: Presencia/ausencia.

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Estudios de diagnóstico:

Definición conceptual: Estudio con el cual se realizó la obtención de la biopsia de pulmón u otro órgano para el diagnóstico de CPCNP.

Definición Operativa: Estudios utilizados para el diagnóstico de CPCNP utilizados por el servicio de Neumología o realizados fuera de la Unidad de Oncología.

1. Broncoscopía
2. Toracotomía
3. BAAF

4. VATS
5. Biopsia de otro órgano (que no sea pulmón)
6. Citología de líquido pleural
7. Ultrasonido endobronquial
8. Biopsia realizado fuera de la Unidad de Oncología (No especificando método de biopsia)

Unidades de la variable: Presencia/Ausencia

Escala de medición:

Inmunohistoquímica.

Definición conceptual: Grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos marcados

Definición Operativa: Procedimiento histopatológico utilizado por el servicio de Patología de esta Unidad para diagnosticar CPCNP.

1. TTF 1
2. ACE
3. Calretinina
4. CK5
5. CK7
6. CK 20

Categorías de la variable: Presencia/ausencia

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Prueba moleculares (Mutación de EGFR).

Definición conceptual: Prueba molecular para adenocarcinomas determinando la presencia o ausencia de mutaciones en el dominio de cinasa de tirosina del receptor de factor de crecimiento epidérmico.

Definición Operativa: Determinación de mutación de EGFR mediante estudios de PCR.

1. Deleciones del exón 19
2. Mutación puntal L858m del exón 21
3. Mutación T790M del exón 20.

Categorías de la variable: Presencia/Ausencia.

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Estudios de extensión (De Imagen)

Definición conceptual: Estudios realizados en base a la sospecha clínica de cáncer pulmonar para protocolizar al paciente con CPCNP.

Definición Operativa: Estudios utilizados en HGM de acuerdo a la sospecha clínica inicial y de los síntomas presentados de CPCNP.

1. Tomografía de tórax con o sin cortes abdominales superiores.
2. PET/CT
3. Ultrasonido hepático
4. Gamagrama óseo
5. TAC/RM de cráneo
6. Broncoscopia

Categorías de la variable: Presencia/Ausencia

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Etapa clínica.

Definición conceptual: Determinación de la extensión de la enfermedad de acuerdo al TNM (Tumor ganglios y metástasis) Séptima Edición de acuerdo a los lineamientos publicados por la American Joint Comitte on Cancer (AJCC) y la International Association for th Study of Lung Cancer (IASLC).

Definición Operativa: Se determinó la estadificación con los estudios solicitados de imagen principalmente con tomografía y de acuerdo a otros estudios de extensión de imagen en caso de presentar síntomas en caso de presentar sospecha de metástasis.

1. EC 0
2. EC IA
3. EC IB
4. EC IIA
5. EC IIB
6. EC IIIA
7. EC IIIB
8. EC IVA
9. EC IV B

Categorías de la variable: Presencia/Ausencia

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Factores pronósticos

Definición conceptual: Son aquellas variables que predicen el curso clínico del CPCNP y de su supervivencia.

Definición Operativa: Se realizaron determinaciones variables de acuerdo a lo encontrado en el expediente clínico con las siguientes variables:

1. ECOG

2. Pérdida de peso menor o mayor al 10%.
3. Requiere de Oxígeno suplementario.

Categorías de la variable: Presencia o ausencia

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Tratamiento sistémico.

Definición conceptual: Tratamiento sistémico de acuerdo a su estadio clínico, con quimioterapia o terapia blanco.

Definición Operativa: El tratamiento sistémico con quimioterapia fue con las modalidades de acuerdo a su estadio clínico ya sea en forma adyuvante, concomitante con radioterapia, secuencial, de inducción o de forma paliativa. El manejo con terapia blanco se utilizó si existió mutación de EGFR positiva. De acuerdo a la respuesta clínica se administró el tratamiento sistémico de la siguiente manera:

1. Primera línea de manejo sistémico
2. Segunda línea de manejo sistémico
3. Tercera línea de manejo sistémico
4. Cuarta línea de manejo sistémico.

Categorías de la variable: Categórica, nominal dicotómica.

Escala de medición: Ausencia/Presencia.

Respuesta a tratamiento.

Definición conceptual: Método para evaluar la respuesta al tratamiento de acuerdo a los criterios de RECIST 1.1 (Reponse Evaluation Criteria in Solid Tumors) con estudios de imagen ya sea TC, RM, y PET

Definición Operativa. De acuerdo a la respuesta de la lesión se clasifica la evaluación de la siguiente manera.

1. Respuesta completa
2. Respuesta parcial
3. Respuesta estable
4. Progresión de la Enfermedad (local, regional o distante)

Unidades de medición. Presencia/ Ausencia.

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Toxicidades.

Definición conceptual: Efecto citotóxico por la quimioterapia o terapia blanco no específico de acuerdo al órgano o sistema del cuerpo predominantemente afectado.

Definición operativa: Toxicidades de acuerdo al sistema afectado: hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia), gastrointestinal (nausea, vómito, estreñimiento, obstrucción intestinal), neurosensorial, renal, alérgicas (por hipersensibilidad), y que se clasificaron de acuerdo al CTCA versión 4 por su grado de toxicidad:

1. Grado 1
2. Grado 2
3. Grado 3
4. Grado 4
5. Grado 5

Categoría de la variable: Presencia/Ausencia

Escala de medición: Categórica, nominal dicotómica.

Variables Sociodemográficas:

Edad.

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta su inclusión en el estudio.

Definición operativa: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión del paciente en el estudio, medido en años completos.

Unidades de medición: años.

Escala de medición: Numérica, discreta.

Sexo.

Definición conceptual: Conjunto de características desde el punto de vista biológica y genético que definen el género de una persona.

Definición Operativa. Pacientes del sexo femenino o masculino.

Categorías: Masculino-femenino

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Análisis estadístico.

Análisis descriptivo con medidas de tendencia central (media), medidas de dispersión (DE), frecuencias simples, porcentajes %, Riesgo relativo con IC 95%, significancia estadística con Chi cuadrada, asociación de variables con correlación de Pearson, análisis de supervivencia Kaplan-Meier.

Resultados presentados en gráficas y tablas.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 54 pacientes con CPCNP, 30 pacientes mujeres (55.6%) y 24 hombres (44.4%). La edad promedio de los pacientes con CPCNP fue una media de 59.06, con una edad mínima de 32 años y un máximo de 81 años. (Tabla 1)

Tuvieron antecedente de tabaquismo 29 (46.3%) de los 54 pacientes con CPNCP analizados. (Tabla 1). El consumo de cigarrillos/día de los pacientes con antecedente de tabaquismo fue una media de 5.81. De los que tuvieron antecedente de tabaquismo, 7 aún continuaban fumando hasta la fecha de su diagnóstico. El tiempo de tabaquismo en años de los pacientes con CPCNP fue de 15.83 años. De hecho 7 (13%) de los 54 pacientes continuaban fumando hasta su diagnóstico. (Tabla 4)

El antecedente de exposición de humo de leña se presentó en 6 (11.1 %) de los 54 pacientes. (Tabla 4)

El tiempo entre síntomas de cáncer pulmonar y su diagnóstico fue un promedio con una media de 18.48 semanas. (Tabla 1)

La presentación clínica más frecuente de los pacientes con CPCNP fue la siguiente: tos (74.1%), baja de peso (51.9%), disnea (48.1%), dolor torácico (33.3%), derrame pleural (27.8%), hemoptisis (14.8%), presentación neurológica inicial (5.6%), como hallazgo incidental (7.4%) y el síntoma menos frecuente fue con fiebre (1.9%). (Tabla 6)

Los estudios más frecuentes para realizar diagnóstico de CPCNP fueron los siguientes: broncoscopia con (40.7%), BAAF (18.5%), toracotomía (16.7%), VATS (9.3%), biopsia por otro sitio (7.4%), citología de líquido pleural (5.6%), ultrasonido endobronquial (3.7%) y 1 paciente (1.9%) con una biopsia realizada fuera del hospital no se especificando el método realizado. (Tabla 7)

El tipo histológico más frecuente de las biopsias pulmonares de los pacientes con CPCNP fueron las siguientes: 42 pacientes con adenocarcinoma (77.8%) y 12 pacientes con histología epidermoide (22.2%). El registro de los subtipos histológico se llevó acabo en 4 pacientes: Adenocarcinoma bronquioloalveolar mucinoso, adenocarcinoma bronquioloalveolar

mucinoso y papilar, epidermoide con células grandes, y adenocarcinoma con diferenciación adenoideo quístico. (Tabla 8)

Los pacientes que presentaron antecedente de tabaquismo la histología predominante fue adenocarcinoma con 56.09% (23 pacientes) de esta histología, y 23.07% del total de la histología epidermoide (3 pacientes). (Tabla 3). Se encontró una asociación positiva entre el tabaquismo con la histología más frecuente (adenocarcinoma) y el número de cigarrillos $P=0.0001$ IC 95% (4.69-8.44), $P=0.0001$ IC 95% (0.559-130.37). Se encontró una relación inversa entre el sexo y tabaquismo $P=0.001$ IC 95% (0.457-5.556).

El estudio inmunohistoquímico se realizó en 18 pacientes (33.3%) con CPCNP, de los cuales los marcadores positivos más frecuentemente fueron los siguientes: TTF1 (25.9%), ACE (16.7%), CK5 (5.6%), CK7 (9.3%) y CK20 (3.7%).

Solo a 3 de 54 de los pacientes (5.6%) con CPCNP se realizó determinación de EGFR, de los cuales solo 2 pacientes presentaron positiva la mutación del EGFR, una en el exón 19 y otra con mutación L858R. (Tabla 9)

Los estudios de extensión más frecuentes fueron los siguientes: Tomografía de tórax (88.9% de los pacientes) solo 7.4% de los casos incluyeron proyecciones abdominales, PET CT (14.8%), Ultrasonido hepática (7.4%), gammagrama óseo (9.3%) y tomografía de cráneo (7.4%). (Tabla 10)

Las estadios más frecuentes según el TNM actual de CPCNP fueron los siguientes: IVa (53.7%), IVb (29.6%), IIIa (9.3%), Ia (3.7%), IIIB (1.9%) y IB (1.9%). (Tabla 12).

Los factores pronósticos de los pacientes con CPCNP que se determinaron fueron los siguientes: pérdida de peso, la escala ECOG y si el paciente requería oxígeno suplementario en domicilio. El requerimiento de oxígeno suplementario se presentó en 9.3% de los pacientes, en tanto que la pérdida de peso menor a 10% fue de 25.9%, y la baja de peso mayor a 10% fue de 37% del total de los pacientes. Un 37.5% no tuvieron pérdida de peso. (Tabla 13)

De acuerdo a la escala “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG), el 44.4% de los pacientes tuvieron 1 punto de acuerdo esta escala, 29.6% con 2 puntos, 5.6% con 3 puntos y

20.4 % con 4 puntos. Se encontró una asociación positiva entre el ECOG con el estadio clínico (IC 95% 0.296-25.167) y si el paciente requiere manejo con oxígeno suplementario P=0.001 (IC 95% 0.441-7.907).

La terapia de primera línea la recibieron en un 66.7% de los pacientes de CPCNP de los 54 analizados, los esquemas que se utilizaron con mayor frecuencia fueron: carboplatino/paclitaxel (33.3%), gemcitabine/cisplatino (24.1%), gemcitabine monodroga (3.7%), cisplatino/paclitaxel (1.9%), etoposido/carboplatino (1.9%), gemcitabine/ cisplatino (1.9%), y una paciente con terapia blanco con inhibidor tirosina quinasa con afatinib (1.9%). (Tabla 14)

Los ciclos administrados de quimioterapia de primera línea de tratamiento de CPCNP de esta serie analizada fue variable, de acuerdo al número de ciclos se mencionan de la siguiente manera: 1(1.9%) paciente recibió 15 ciclos, 5 pacientes (9.3%) recibieron 6 ciclos, 3 (5.6%) pacientes recibieron 5 ciclos, 8 pacientes recibieron 4 ciclos (14,8%), 4 (14.8%) pacientes recibieron 3 ciclos, 6 (11.1%) pacientes recibieron 2 ciclos, 9 pacientes (16.7%) recibieron 1 ciclo.

De acuerdo a los criterios RESIST 1.1 de respuesta a tratamiento en los pacientes con CPCNP que recibieron primera línea y que se les realizó estudio de imagen se obtuvieron los siguientes datos: 1 paciente (1.9%) con respuesta parcial, 1 paciente (3.7%) con enfermedad estable, 5 pacientes (9.4%) con progresión de la enfermedad a nivel local, 4 pacientes (7.4%) con progresión de la enfermedad a nivel distante, 1 paciente (1.9%) con progresión de la enfermedad a nivel regional, 3 pacientes (5.6%) se suspendió el tratamiento por reacción alérgica de hipersensibilidad a quimioterapia, 1 paciente con respuesta completa el cual continua con manejo de tratamiento con inhibidor tirosina quinasa (1.9%). (Tabla 15)

En los pacientes con CPCNP que recibieron manejo de primera línea y que lograron respuesta estable el intervalo libre de progresión (ILP) fue en 2 pacientes: en 1 paciente 3 meses de ILP y 1 paciente con ILP de 6 meses.

En el manejo de segunda línea de tratamiento de los pacientes con CPCNP se presentó de acuerdo al esquema de tratamiento de la siguiente manera: 13 pacientes (24.1%) recibieron quimioterapia, 7 de ellos (13%) con el esquema de tratamiento con

gemcintabine/carboplatino, 2 pacientes (3.7%) con el esquema de carboplatino/paclitaxel, 1 paciente (1.9%) con etoposido/carboplatino, 1 paciente (1.9%) con etoposido oral, 1 paciente (1.9%) con gemcitabine/cisplatino y 1 paciente (1.9%) con tratamiento con paclitaxel. (Tabla 16)

Los ciclos administrados de quimioterapia en segunda línea de tratamiento de CPCNP correspondieron: 1 (1.9%) paciente recibió 12 ciclos, 1 paciente (1.9%) recibió 6 ciclos, 2 (3.7%) pacientes recibieron 5 ciclos cada uno, 3 pacientes (5.6%) recibieron 4 ciclos cada uno, 4 (7.4%) pacientes recibieron 3 ciclos cada uno, y 1 (1.9%) paciente recibió 1 ciclo.

De acuerdo a los criterios RESIST 1.1 de respuesta a tratamiento con segunda línea de los pacientes con CPCNP solo al 9.26% del total de los pacientes se les realizó estudios de extensión, los resultados fueron los siguientes: 1 paciente (1.9%) tuvo con respuesta parcial, 2 pacientes (3.7%) con progresión de la enfermedad a nivel local, 2 pacientes (3.7%) con progresión de la enfermedad a nivel regional. (Tabla 17)

En el manejo de tercera línea de tratamiento con quimioterapia en pacientes con CPCNP solo 2 (3.7%) de los 54 pacientes recibieron quimioterapia, ambos con vinorelbine. (Tabla 18)

Los ciclos administrados de quimioterapia en tercera línea de CPCNP correspondieron 6 ciclos en 1 (1.9%) paciente y 4 ciclos en otro (1.9%) paciente.

Según los criterios RESIST 1.1 de respuesta a tratamiento de tercera línea, 1 paciente tuvo respuesta con progresión de la enfermedad a nivel local y otro paciente con progresión de la enfermedad a nivel distante al manejo de quimioterapia. (Tabla 19)

En el manejo de cuarta línea de tratamiento en pacientes con CPCNP, 1 paciente (1.9%) recibió quimioterapia con el esquema etopósido/cisplatino (Tabla 20), recibiendo 4 ciclos de quimioterapia, al evaluarse la respuesta a este tratamiento según los criterios de RESIST 1.1 presentó progresión de la enfermedad a nivel local. (Tabla 21)

En el seguimiento de los pacientes con CPCNP, 16 de ellos (29.6%) se enviaron a Mejor soporte con Actividad Tumoral (MSCAT), 33 de ellos (61.1%) tuvieron pérdida de seguimiento con actividad tumoral (PSCAT), 4 pacientes (7.4%) continua en seguimiento

con tratamiento y 1 de ellos (3.7%) está en Vigilancia Sin actividad tumoral (VSAT). (Tabla 22)

Las toxicidades secundarias al tratamiento con quimioterapia que se presentaron fueron a nivel hematológico (anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), gastrointestinal (náusea, vómito, estreñimiento, obstrucción intestinal), renal, neurosensorial y reacciones alérgicas por hipersensibilidad, las cuales se reportaron de acuerdo a los grados de toxicidad según los criterios de CTCAE Versión 4 (Common Terminology Criterio for Adverse Events) de la siguiente manera: Anemia grado 1 en 4 pacientes (7.5%), anemia grado 2 en 5 pacientes (3.7%), anemia grado 3 en 2 pacientes (3.7%), anemia grado 4 no se reportó; neutropenia grado 1 en 1 paciente (1.9%), neutropenia grado 2 en 3 pacientes (5.6%), neutropenia grado 3 (5.6%), neutropenia grado 4 en 2 pacientes 3.7%); trombocitopenia grado 2 en 1 paciente (1.9%), trombocitopenia grado 4 en 4 pacientes (7.4%); leucopenia grado 1 en 1 paciente (1.9%), leucopenia grado 2 en 4 pacientes (7.4%), leucopenia grado 3 en 3 pacientes (5.6%); náusea grado 1 en 3 pacientes (5.6%), náusea grado 2 en 4 pacientes (7.4%), náusea grado 3 en 1 paciente 1.9%); vómito grado 1 en 1 paciente (1.9%), vómito grado 2 en 5 pacientes (9.3%), vómito grado 3 en 1 paciente (1.9%); mucositis grado 1 en 1 paciente 1.9%, mucositis grado 2 en 1 paciente (1.9%); estreñimiento grado 1 en 1 paciente (1.9%), obstrucción intestinal en 1 paciente (1.9%); toxicidad neurosensorial grado 1 en 1 paciente (1.9%), toxicidad neurosensorial grado 2 en 1 paciente (1.9%); falla renal grado 2 en 1 paciente (1.9%); y reacción alérgica por hipersensibilidad grado 3 en 3 pacientes (5.6%). El paciente que recibió afatinib desarrollo toxicidad con rash acetoiforme grado 2. (Tabla 23)

La supervivencia media de los pacientes que tuvieron antecedente de tabaquismo fue la siguiente: género masculino con una media de 7.52 meses (IC 95% 4.39-10.65) y para el género femenino una media de 25.13 meses (IC 95% 14.08-36.193). (Figura 1 y tabla 23)

Los pacientes que recibieron primera línea de tratamiento y con antecedente de tabaquismo la supervivencia media fue la siguiente: 8.05 meses (IC 95% 4.985-11.126). Los que no tuvieron antecedente de tabaquismo con una supervivencia media de 12.05 meses (IC 95% 7.092-19.016). (Figura 2 y tabla 24)

Los pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento y que tienen antecedente de tabaquismo la supervivencia media fue la siguiente: 15.94 meses (IC 95% 8.49-23.39). Los que no tuvieron antecedente de tabaquismo tuvieron una supervivencia media de 20 meses (IC 10.34-29.82). (Figura 3 y tabla 25)

DISCUSIÓN

El factor de riesgo principal para Cáncer pulmonar es el tabaquismo, en esta población hasta un 46.3% presentó este antecedente.

La edad de presentación fue una media 59.06 años y la principal histología fue el adenocarcinoma que corresponde al 77.8% de esta población y con una menor proporción la histología epidermoide con un 22.2%. El adenocarcinoma es la principal histología asociada a tabaquismo con un total de 56.09% de esta población, y un 23.09% asociada a histología epidermoide.

La mutación de EGFR se asocia principalmente a histología de adenocarcinomas, mujeres y sin antecedente de tabaquismo, en esta población 2 pacientes tuvieron mutación de EGFR y sin antecedente de tabaquismo e histología de adenocarcinoma; en la otra determinación de EFGR donde el resultado fue no mutado el paciente tuvo antecedente de tabaquismo.

Los síntomas predominantemente fue tos hasta en un 74.1%, así como pérdida de peso y disnea. Un total de 5.6% de los pacientes tuvieron algún síntoma neurológico que requirió estudios de imagen para sistema nervioso central (SNC), hasta un 7.4% de los pacientes se realizó tomografía de cráneo para descartar actividad en SNC.

La broncoscopía fue el principal método diagnóstico para confirmar la histología en un 40.7% de la población, la realización BAAF fue el segundo método para realizar diagnóstico de CPCNP. La toracotomía se realizó en un 16.7% de los pacientes para biopsia y como tratamiento definitivo.

En la mayoría de los pacientes con CPCNP se pudo comprobar la realización de Tomografía de tórax en un 88.9% de la población, y en un 14.8% de los pacientes se le realizó PET CT. Solo una pequeña proporción se les realizó tomografía con cortes abdominales altos en el 7.4% de la población. Otro estudio realizado fue el ultrasonido de hígado y vías biliares en el 7.4% de la población.

La presentación metastásica fue la predominante de esta población, con 53.7% en EC IV a y 29.3% EC IV b. Cabe mencionar que las etapas tempranas y localmente avanzadas son poco frecuentes valoradas en el servicio de Oncología Médica debido a que generalmente los pacientes llegan a pedir valoración médica hasta tener síntomas que deterioran su estado funcional. El estado funcional fue valorado con la escala ECOG el cual fue aceptable solo en 44.4 % de la población con un ECOG de 1, el resto población ECOG 2 o más por lo que el abandono de tratamiento y seguimiento fue alto en esta población.

El manejo con primera línea de tratamiento sistémico solo lo recibieron el 66.7% de la población con manejo de quimioterapia, el esquema predominante fue carboplatino/paclitaxel en un 33.3% de la población analizada y gemcitabine/cisplatino en 24.1%. El manejo con segunda línea lo recibieron 24.1% de los pacientes utilizando como principal esquema de tratamiento gemcitabine/carboplatino. El manejo con tercera línea de tratamiento lo recibieron solo el 3.7% de la población analizada y el esquema utilizado fue con vinorelbine. El manejo con cuarta línea de tratamiento solo lo recibió un paciente con esquema de etopósido/cisplatino. En esta población conforme los pacientes reciben nuevas líneas de tratamiento las tasas de respuestas son menores.

A los pacientes que recibieron primera línea, solo al 38.8 % que recibieron quimioterapia de primera línea se les hizo estudio de imagen, y de estos el 69.8 % presentaron progresión de la enfermedad, 5 pacientes a nivel local, 4 pacientes a nivel distal, 1 paciente a nivel regional. Solo 1 que recibió manejo con quimioterapia tuvo enfermedad estable y otro con respuesta parcial. El paciente que recibió afatinib tuvo respuesta completa siendo un tratamiento que no se tiene acceso en la mayoría de los pacientes que si son candidatos a este tratamiento por el alto costo.

De acuerdo a la respuesta del tratamiento de los pacientes que si recibieron segunda línea de tratamiento, de los 13 pacientes que recibieron manejo de quimioterapia de segunda línea el 76.9% presentaron progresión de la enfermedad, 5 pacientes a nivel local, 4 pacientes a nivel distante. Se obtuvo 1 respuesta con enfermedad estable y otra con respuesta parcial con tratamiento de segunda línea.

Existió progresión de la enfermedad en los 2 casos de manejo con tercera línea y también con el único paciente que recibió cuarta línea de tratamiento.

Las principales toxicidades son hematológicas y gastrointestinales. Se agruparon las toxicidades en grado 1 con grado 2 y grado 3 con grado 4. Se distribuyeron las toxicidades según su frecuencia de esta población analizada: anemia grado 1 y 2 fue la principal toxicidad en 11.2%, seguida de leucopenia Grado 1 y 2 en 9.3%, neutropenia grado 3 y 4 presente en 9.3%, neutropenia grado 1 y 2 en 7.5% y trombocitopenia grado 3 y 4 en un 7.4%. A nivel gastrointestinal las principales toxicidades fueron las siguientes: náusea grado 1 y 2 en 13% de la población, vómito grado 1 y 2 en un 11.2% y mucositis grado 1 y 2 en 3.8%.

Se presentaron reacciones alérgicas de hipersensibilidad secundarias al manejo con paclitaxel y como consecuencia se suspendió el tratamiento con quimioterapia para evitar complicaciones fatales relacionadas a la quimioterapia.

Existió 1 caso de obstrucción intestinal el cual requirió suspensión de tratamiento con quimioterapia.

El paciente que recibió afatinib presentó toxicidad con rash acteniforme grado 2 y con una respuesta completa a diferencia de las respuestas con quimioterapia.

Los pacientes que recibieron primera línea de tratamiento y antecedente de tabaquismo la supervivencia media fue de 8.05 meses (IC 95% 4.985-11.126) y sin este antecedente de 12.05 meses (IC 95% 7.092-19.016).

La supervivencia global fue más alta en las pacientes mujeres que en hombres con antecedente de tabaquismo, al igual los pacientes que recibieron manejo con primera y segunda línea, esto debido a que no todos los pacientes pudieron recibir manejo por su estado funcional deteriorado, la principal causa de pérdida de seguimiento fue el estadio avanzado y/o metastásico.

CONCLUSIONES

Los pacientes con CPCNP tienen una corta supervivencia global que se asocia si no reciben tratamiento por deterioro del estado funcional.

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para CPCNP siendo una de las principales causas de incidencia y mortalidad de cáncer en nuestro país.

Actualmente el manejo es multimodal de acuerdo al estadio clínico y estado funcional del paciente. Se deben solicitar estudios de mutaciones como EGFR, ALK O KRAS para dar opción a manejo con terapia blanco aunque este manejo está restringido solo para algunas instituciones y algunas de estas solo con intereses particulares de protocolos con ensayos clínicos sin ver las diferentes perspectivas de las demás instituciones públicas del país.

Se debe de crear Unidades funcionales incluyendo los servicios de Cirugía Oncológica, Cirugía de tórax, Neumología, Radioterapia y Oncología médica para decidir oportunamente el tratamiento del paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F Globocan 2012 cáncer incidence, mortality and prevalence worldwide, Forman D, Vol. X (electronic version) Lyon, IARCFrance IARC Press; 2014
2. Xie Y, Predicting the future for people with lung cancer. *Nat Med* 2008, 14:812–813
3. Yano T. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative ‘non-smoking-associated lung cancer’: epidemiology and clinical features *Int J Clin Oncol* (2011) 16:287–293
4. Brenner DR, Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer* 2010, 10:285
5. Wu AH, Fontham ETH, Reynolds P et al (1995) Previous lung disease and lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 141:1023–1032
6. Beckles M, Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer, *CHEST* 2003, 123: 97 S-104 S
7. Wynants J. Staging of Lung Cancer *Radiol, Clin N Am* 45 (2007) 609–625
8. Shepherd F, The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer *J Thorac Oncol.* 2007;2: 1067–1077
9. Goldstraw P, The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours *J Thorac Oncol.* 2007;2: 706–714
10. Gould M Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer *CHEST* 2013, 143: 93-120.
11. Saettele T, Multimodality systematic approach to mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer *Respirology*, 2014, 3: 1-9.
12. Qu, X, A meta-analysis of 18FDG-PET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer, *European Journal of Radiology* 2012, 81: 1007–1015.
13. William D. Travis New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials *J Clin Oncol* 2013, 31:992-1001.

14. William D, International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma, *Journal of Thoracic Oncology* 2011, 6: 244-285.
15. Dutt A, Inhibitor-sensitive FGFR 1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2011, 6: 1-10.
16. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H et al (2004) Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 64:8919–8923.
17. Gazdar AF. Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1018–20.
18. Eberhard D, 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. Sasaki T, The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer *European Journal of Cancer* 46 (2010) 1773–1780.
20. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27:4247–4253.
21. Ginsberg RJ, Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1, N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*.
22. Doddoli C. Lung cancer invading the chest Wall: a plea for en bloc resection but the need for new treatment strategies. *Ann Thorac Surg*: 2005; 80: 2032-2040.
23. Strauss GM, Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non small cell lung cancer: CALGB 9633 with Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *JCO* 2008; 26: 5043-5051.
24. Douillard JY, Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7: 718-727.
25. Arriagada R, Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small cell lung cancer. *NEJM* 2004; 350: 351-360.

26. Livingston R. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non small cell lung cancer, NEJM 2005; 352: 2589-2597.
27. Albain KS, Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 379-386.
28. Postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer: systematic review and meta analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT meta analysis Trialists Group. Lancet 1998; 353: 257-263.
29. Dillman RO, A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non small cell lung cancer. NEJM 1990; 323: 940- 945)
30. Sause WT, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1995; 87: 198-205.
31. Furose K. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer JCO 1999; 17: 2692-2699.
32. Ardizzoni A. 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: 847-857.
33. Hotta K. Meta analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non small cell lung cancer JCO 2004; 22: 3852-3859.
34. Scagliotti SV, Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced stage non small lung cancer JCO 2008;26: 3543-3551.
35. Sandler A. Paclitaxel carboplatin alone or with bevacizumab for non small cell lung cancer. NEJM 2006; 355: 2542-2550.
36. Mok TS. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. NEJM 2009; 361: 947-958.
37. Mitsudomi T. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non small cell lung cancer harbouring mutations of the Epidermal growth factor receptor

- WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121-128
38. Kwak EL, Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non small cell lung cancer . *NEJM* 2010; 363: 1693-1703.
 39. Shepherd FA. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy.
 40. Hanna N. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non small cell lung cancer previously treated chemotherapy. *JCO* 2004; 22: 1589-1597.
 41. Shepherd FA, Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. *NEJM* 2005; 353: 123-132.
 42. Qiyong Ding,ET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) *J Thorac Dis* 2014;6:677-683.

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Departamento: Oncología médica

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

INICIALES DEL PACIENTE: _____

ECU: _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

MARQUE SI EL PACIENTE CUMPLE CON LOS SIGUIENTES CRITERIOS

MARQUE SI EL PACIENTE TIENE ALGUNOS DE LOS SIGUIENTES:

EL PACIENTE CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE INCLUSION POR FAVOR LLENE LA SIGUIENTE INFORMACION

1. Género: M 1 o F 2

2. Edad:_____años

3. Factores de riesgo

1. Tabaquismo 1 + 2 –

Si tabaquismo +, tiempo de exposición___ o índice tabáquico___ Promedio de cigarrillos al día___ edad de inicio de tabaquismo_____

2.-Exposición a humo de leña 1.-sí 2.-no

Tiempo de exposición a humo de leña _____años

3.-Exposición a tuberculosis 1.-Sí 2.-No

Historia de diagnóstico de TB y Ca Broncogénico ____ años.

4.- Tiempo desde el inicio de síntomas y diagnóstico_____

4.-PRESENTACIÓN CLÍNICA:

- 1.-Pérdida de peso 1) mayor a 10%, 2) menor a 10% 3) no necesario
- 2.-Tos 1.- si 2.- no
- 4.-Dolor torácico 1.-Sí o 2.-No
- 8.-Hemoptisis 1.-Sí 2.-No
- 16.-Disnea: 1.-Sí 2.-No
- 32.-Derrame pleural: 1.-Sí 2.-No
- 64.-Requerimiento de Oxígeno: 1.-Sí 2.-No
- 128.-Síntomas Neurológicos: 1.-Sí 2.-No

5.-DIAGNÓSTICO:

- 1.-Biopsia con aguja de corte guiada por TAC 1.-Sí o 2.-No
- 2.-Broncoscopía-Cepillado y biopsia 1.-Sí o 2.-No
Reporte histopatológico Fecha()
- 4.- Mediastinoscopía 1.-Sí o 2.-No
- 8.-USN endobronquial 1.-Sí o 2.-No
- 16.-US endoscópico. 1.-Sí o 2.-No
- 32.- Biopsia por aspiración por aguja fina 1.-Sí o 2.-No
- 64.- Citología de líquido pleural 1.-Sí o 2.-No RHP ()
- 128.-VATS 1.-Sí o 2.-No
- 256.-Toracotomía 1.-Sí o 2.-No
- 512.-Biopsia de otro sitio metastásico 1.-Sí o 2.-No
Especifique_____

6.-HISTOLOGIA

I.-TIPO HISTOLÓGICO:

- 1.-ADENOC 2.-EPID 3.-ADENOESCAMOSO

II.-SUBTIPO HISTOLÓGICO:

- 1.-Células claras, 2.-con células en anillo de sello 4.-Bronquioloalveolar 5.-

III.-BIOLOGÍA MOLECULAR

A.-Se determinó EGFR 1.-Sí 2.-No

2.- 1.-Mutado 2.-No Mutado 3.-NN

3.-TIPO DE MUTACIÓN (ES):

1.-Delección Exón 19, 2.-L858R, 4.-T790M, otra

B.- Se determinó Kras 1.-Sí 2.-No

2.- 1.-Mutado 2.-No Mutado

C.- Se determinó Her2 1.Sí 2.-No

2.-Sobreexpresado 1.-0 2.-+ 3.-++ 4.-+++

D).-Se determinó ALK4 1.-Sí 2.-No

2.- 1.-Sobreexpresado 2.-No sobreexpresado

IV).-INMUNOHISTOQUÍMICA:

1.-TTF1 1.-POSITIVO 2.-Negativo 3.-No realizado 4.-No necesario.

2.-Calretinina 1.-Pos 2:-Neg 3.-No realizado 4.-NN

3.-CK5 igual

4.-Ck7

5.-Ck20

6.-Ki 67

7.-ESTUDIOS EXTENSIÓN:

1.-TAC de tórax 1.-Sí 2.-No 4.-No Necesario

2.-TAC DE TÓRAX INCLUYÓ HÍGADO Y SUPRARRENALES 1.-Sí 2.-No 4.-NN

3.-PET/TAC 1.-Sí 2.-No

2.-US Hepático 1.-Sí 2.-No 4.-NN

3.-GG óseo 1.-Sí 2.-No 4.-NN

4.- TAC de de cráneo o RM de cráneo 1.-Sí 2.-No 4.-NN

5.-Broncoscopia 1.-Sí 2.-No

6.-US endobronquial 1.-Sí 2.-No

7.-VATS 1.-Sí 2.-No

7.-Estadificación ___T_ N_ M_

7ª: FACTORES PRONÓSTICOS:

1.-ECOG 1=0 2=1 3=2 4=3 5=4

2.-PÉRDIDA DE PESO: 1>10% 2<10%

3.-requerimiento de oxígeno: 1=sí 2.-No

Sí 1.-Intermitente 2.-Permanente

8.-TERAPIA SISTÉMICA:

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: DD/MM/AA

I.-TERAPIA SISTÉMICA DE PRIMERA LÍNEA:

1.-Quimioterapia 2.-Terapia Blanco Molecular 4.-No recibió Terapia Sistémica

a.- Esquema de primera línea:

1.-Taxol/Carboplatino 2.-Gemzar/Carboplatino 3.-Gemzar monodroga

4.-Iressa 5.-Tarceva 6.-Pemetrexed/Cisplatino

b.- Fecha de inicio de Quimioterapia de primera línea_____

c.- Número de ciclos administrados:_____

d.- Respuesta a primera línea:

1.-RC 2.-RP 3.-EE 4.-PRG

e.- Duración de la respuesta a primera línea:_____meses

f.- ILP_____MESES.

g.- SITIO (S) DE PROGRESIÓN:

1.-Pulmón 2.-Hígado 4.-Oseo 8:-SNC 16.-Ganglios Linfáticos 32.-Piel

64.-Otro Especifique_____

II.-SEGUNDA LÍNEA DE TERAPIA SISTÉMICA:

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: DD/MM/AA

a).-Esquema de segunda línea:

1.-Taxol/Carboplatino 2.-Gemzar/Carboplatino 3.-Gemzar Monodroga 4.-
Vinorelbine/Cisplatino 5.-Iressa 6.-Tarceva 7.-Vinorelbine monodroga
8.-Pemetrexed/Cisplatino.

b).- Fecha de inicio de Quimioterapia de segunda línea_____

c).- Número de ciclos administrados:_____

d).- Respuesta a segunda línea sistémica:

1.-RC 2.-RP 3.-EE 4.-PGR

e).-Duración de la respuesta a segunda línea:_____meses

f).- ILP_____MESES.

g).-SITIO (S) DE PROGRESIÓN:

1.-Pulmón 2.-Hígado 4.-Oseo 8:-SNC 16.-Ganglios Linfáticos 32.-Piel

64.-Otro Especifique_____

III.-TERAPIA SISTÉMICA TERCERA LÍNEA:

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: DD/MM/AA

a).-Esquema de tercera línea:

1.- Vinorelbine monodroga 2.-Gemzar monodroga 3.-Vonorelbine/platino
4.- Gemcitabine/Platino, 5.-Iressa, 6.-Tarceva

b).- Fecha de inicio de Quimioterapia de tercera línea_____

c).- Número de ciclos administrados:_____

d).-Respuesta a tercera línea:

1.-RC 2.-RP 3.-EE 4.-PROGR

e).-Duración de la respuesta a tercera línea:_____meses

f).- ILP_____MESES.

g).-SITIO (S) DE PROGRESIÓN:

1.-Pulmón 2.-Hígado 4.-Oseo 8:-SNC 16.-Ganglios Linfáticos 32.-Piel

64.-Otro Especifique_____

9.-SUPERVIVENCIA GENERAL_____MESES.

(Se toma en cuenta desde el momento del diagnóstico hasta fecha de defunción)

10.- ESTADO ACTUAL

1.-VSAT 2.-VCAT 3.-PCAT 4.-PSAT 5.-MCAT 6.-MSAT

TABLAS DE DATOS DE SPSS VERSIÓN 18.

Tabla 1

N	Edad	Tiempo Síntomas Diagnóstico	Tiempo de Tabaquismo	Número de cigarrillos Día	Años exposición humo de leña
Válidos	54	54	54	54	54
Pérdidos	0	0	0	0	0
Media	56.06	18.48	15.83	5.81	2.98
Mediana	60	12.5	1.5	0	0
Desviación típica	12.3	23.5	18.51	8.75	9.47
Varianza	153.14	545.83	342.7	76.56	89.7
Rango	49	97	59	40	43
Mínimo	32	0	0	0	0
Máximo	81	97	59	40	43
Suma	3189	998	855	314	161

Tabla 2

Tabaquismo	Frecuencia	Porcentaje
No	25	46.3
Si	29	53.7
Total	54	100

Tabla 3

Histología/tabaquismo	Frecuencia	Porcentaje
Sin tabaquismo	25	46.3

Adenocarcinoma	23	42.6
Epidermoide	6	11.1
Total	54	100

Tabla 4

Fuma actualmente	Frecuencia	Porcentaje
No	47	87
Si	7	13
Total	54	100
Exposición humo de leña		
No	48	88.9
Si	6	11.1
Total	54	100

Tabla 5

Exposición humo de leña	Frecuencia	Porcentaje
No	48	88.9
Si	6	11.1
Total	54	100

Tabla 6

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Baja de peso		
No	26	48.1
Si	28	51.9
Tos		

No	14	25.9
Si	40	74.1
Dolor torácico		
No	36	66.7
Si	18	33.3
Hemoptisis		
No	46	85.2
Si	8	14.8
Disnea		
No	28	51.9
Si	26	48.1
Derrame pleural		
No	39	72.2
Si	15	27.8
Requiere oxígeno		
No	52	96.3
Si	2	3.7
Síntomas neurológicos		
No	51	94.4
Si	3	5.6
Hallazgo incidental		
No	50	92.6
Si	4	7.4
Fiebre		
No	53	98.1
Si	1	1.9

Tabla 7

Métodos diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Broncoscopia	22	40.7
Ultrasonido endobronquial	2	3.7
BAAF	10	18.5
Citología de líquido pleural	3	5.6
Toracoscopia Videoasistida VATS	5	9.3
Toracotomía	9	16.7
Biopsia de otro sitio	2	3.7
Biopsia no especificada o fuera del Hospital	1	1.9
Total	54	100

Tabla 8

	Frecuencia	Porcentaje
Histología		
Adenocarcinoma	42	77.8
Epidermoide	12	22.2
Total	54	100
Subtipo Histológico		
Sin determinación subhistológica	50	92.6
Bronquioloalveolarmucinoso	1	1.9
Células grandes	1	1.9
Bronquioloalveolarmucinoso y papilar	1	1.9
Adenoideo quístico	1	1.9
Total	54	100

Tabla 9

Determinación de EGFR	Frecuencia	Porcentaje
No se realice determinación de EGFR	51	94.4
Mutación L858R	1	1.9
Mutación deleción exon 19	1	1.9
No mutado	1	1.9
Total	54	100

Tabla 10

Estudios de imagen	Frecuencia	Porcentaje
Tomografía de tórax		
No	10	18.5
Si	44	81.5
Tomografía de tórax y abdomen		
No	50	92.6
Si	44	7.4
PET CT		
No	46	85.2
Si	8	14.8
Ultrasonido de hígado		
No	50	92.6
Si	4	7.4
Gamagrama óseo		
No	49	90.7
Si	5	9.3
Tomografía de cráneo		

No	50	94.4
Si	4	5.6

Tabla 11

Estadio Clínico	Frecuencia	Porcentaje
IA	2	3.7
IB	1	1.9
IIIA	5	9.3
IIIB	1	1.9
IVA	29	53.7
IVB	16	29.6
TOTAL	54	100

Tabla 12

ECOG	Frecuencia	Porcentaje
1	24	44.4
2	16	29.6
3	3	5.6
4	11	20.4
Total	54	100

Tabla 13

Factores pronósticos	Frecuencia	Porcentaje
Baja de peso		
Sin pérdida de peso	20	37
Baja de peso < 10%	14	25.9
Baja de peso >10%	20	37
Total	20	37

Requiere oxígeno suplementario		
No	49	90.7
Si	5	9.3
Total	54	100

Tabla 14

Esquema de primera línea	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	17	31.5
Paclitaxel/carboplatino	18	33.3
Gemcitabine/carboplatino	13	24.1
Gemcitabine	2	3.7
Etoposido/carboplatino	1	1.9
Afatinib	1	1.9
Etopósido/ cisplatino	1	1.9
Cisplatino/paclitaxel	1	1.9
Total	54	100

Tabla 15

Respuesta a tratamiento de primera línea	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	40	74.1
Respuesta parcial	1	1.9
Enfermedad Estable	1	1.9
Progresión de la Enfermedad a nivel local	5	9.3
Suspensión de tratamiento	1	1.9
Tratamiento	1	1.9
Progresión de la Enfermedad a nivel regional	1	1.9

Progresión de la enfermedad a nivel distante	1	7.4
Total	54	100

Tabla 16

Esquema de segunda línea	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	41	75.9
Paclitaxel/carboplatino	2	3.7
Gemcitabine/carboplatino	7	13
Etopósido oral	1	1.9
Etopósido/carboplatino	1	1.9
Paclitaxel	1	1.9
Gemcitabine/cisplatino	1	1.9
Total	54	100

Tabla 17

Respuesta a segunda línea	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	49	90.7
Respuesta parcial	1	1.9
Progresión de la Enfermedad a nivel local	2	3.7
Progresión de la Enfermedad a nivel regional	2	3.7
Total	54	100

Tabla 18

Esquema de tercera línea	Frecuencia	Porcentaje
Vinorelbine	2	3.7%
Sin tratamiento	52	96.3%

Total	54	100
-------	----	-----

Tabla 19

Respuesta a tercera línea	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	52	96.7
Progresión de la Enfermedad a nivel local	1	1.9
Progresión de la Enfermedad a nivel regional	1	1.9
Total	54	100

Tabla 20

Esquema de cuarta línea	Frecuencia	Porcentaje
Etopósido/cisplatino	1	1.9%
Sin tratamiento	53	98.1%
Total	54	100

Tabla 21

Esquema de cuarta línea	Frecuencia	Porcentaje
Progresión de la enfermedad a nivel regional	1	1.9%
Sin tratamiento	53	98.1%
Total	54	100

Tabla 22

Estado actual	Frecuencia	Porcentaje
Vigilancia sin actividad tumoral (VSAT)	3.7	3.7

Pérdida de seguimiento con actividad tumoral (PSCAT)	61.1	61.1
Mejor Soporte con Actividad Tumoral (MSCAT)	16	29.6%
En seguimiento	3	5.6
Total	54	100

Tabla 23

Toxicidades	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Anemia	4 (7.4%)	5 (9.3%)	2(3.7%)	0
Neutropenia	1 (1.9%)	3 (5.6%)	3 (5.6%)	2 (3.7%)
Trombocitopenia	0	1 (1.9%)	0	4 (7.4%)
Leucopenia	1 (1.9%)	4 (7.4%)	3 (5.6%)	0
Nausea	3 (5.6%)	4 (7.4%)	1 (1.9%)	0
Vómito	1 (1.9%)	5 (9.3%)	1 (1.9%)	0
Mucositis	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	0
Obstrucción intestinal	0	0	1 (1.9%)	0
Neurosensorial	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	0
Estreñimiento	1 (1.9%)	0	0	0
Hipersensibilidad	0	0	3 (5.6%)	0
Falla renal	0	1 (1.9%)	0	0

Figura 1 y table 23

Análisis de supervivencia Kaplan- Meier introduciendo como estado los pacientes con tabaquismo y factor el género.

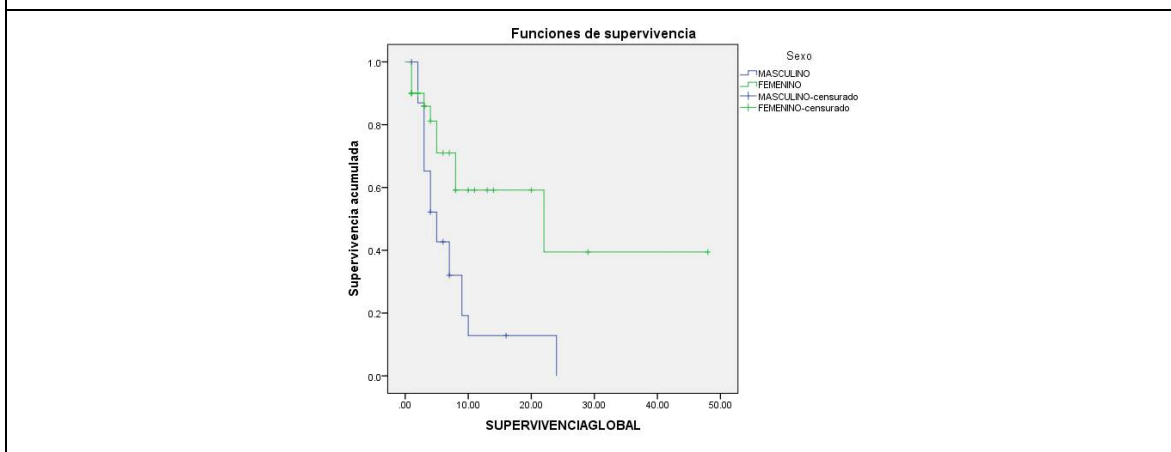


Tabla 23. Medias y medias para el tiempo de supervivencia

Sexo	Media			Mediana
	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación
Masculino	7.523	4.39	10.65	5
Femenino	25.138	14.08	36.19	22
Global	15.62	9.25	21.98	8

Figura 2 y table 24

Análisis de supervivencia Kaplan- Meier: Pacientes con terapia de primera línea, factor: tabaquismo

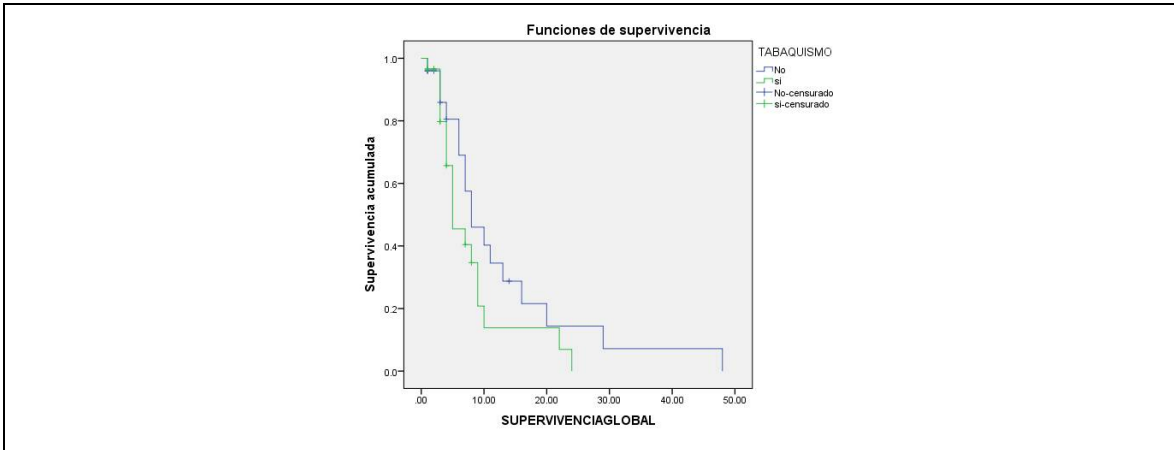


Tabla 24 Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tabaquismo	Media			Mediana
		Intervalo de confianza de 96%		Estimación
No5	13.05	7.092	19.016	8
Si	8.05	4.98	11.126	5
Global	10.53	7.148	13.929	7

Figura 3 y table 25

Análisis de supervivencia Kaplan- Meier: Pacientes con terapia de segunda línea, factor: tabaquismo

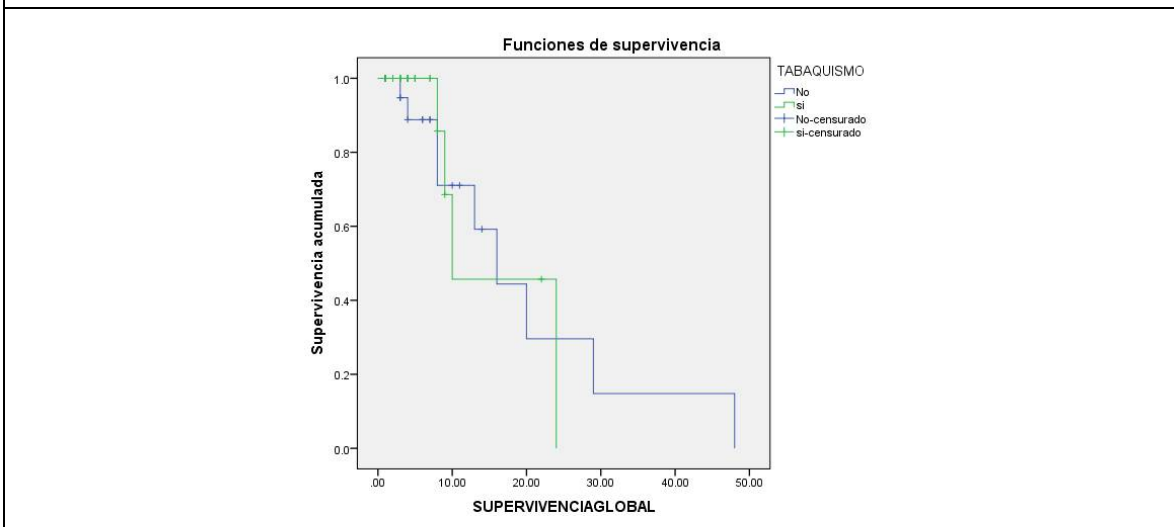


Tabla 25 Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tabaquismo	Media			Mediana
	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación
No	20.082	10.342	29.823	16
Si	15.943	8.492	23.294	10
Global	20.065	12.467	27.662	16