



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA.

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA MÉDICA.

SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS  
NO PEQUEÑAS ESTADIO CLÍNICO IIIB Y IV TRATADOS EN EL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA CMN SXXI EN EL PERÍODO DE 2009 A 2011

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ONCÓLOGO MÉDICO

PRESENTA:

DR RODRIGO EDUARDO PACHECO PÉREZ

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO:

DRA. YOLANDA LIZBETH BAUTISTA ARAGÓN

MÉXICO DF MARZO DE 2015





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.



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



\*2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón\*.

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 19/03/2015

**DRA. YOLANDA LIZBETH BAUTISTA ARAGON**

**P R E S E N T E**

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

**RESPUESTA OBJETIVA EN PRIMERA LINEA DE QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADÍO CLÍNICO III B Y IV TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI EN EL PERÍODO DE 2010 A 2013**

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

Núm. de Registro
R-2015-3602-9

ATENTAMENTE

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

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

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Dr. Rodrigo Eduardo Pacheco Pérez

Médico Residente Oncología Médica  
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS

Firma: \_\_\_\_\_

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO:

Dra. Yolanda Lizbeth Bautista Aragón.

Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica.  
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS

Firma: \_\_\_\_\_

Dr. Gabriel González Ávila

Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud.  
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS

Firma: \_\_\_\_\_

## **Agradecimientos:**

A mis padres por su amor y sacrificio en cada paso de esta gran profesión

A mis hermanos por su apoyo y consejos.

A Alejandra por su paciencia y apoyo incondicional.

A todos mis maestros de la residencia por sus enseñanzas.

A los médicos del Hospital de Oncología quienes me enseñaron tanto en el ámbito científico como humanista.

A mis compañeros y amigos de residencia.

A mis pacientes por su confianza, son los que nos motivan a ser mejores médicos y humanos.

A Dios por hacer posible todo lo anterior.

## ÍNDICE

I.	Marco Teórico .....	6
II.	Justificación .....	16
III.	Planteamiento del Problema .....	17
IV.	Hipótesis .....	18
V.	Objetivos .....	18
VI.	Material y Métodos .....	19
VII.	Procedimiento .....	22
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad .....	22
IX.	Aspectos éticos .....	22
X.	Resultados .....	23
XI.	Análisis y discusión .....	32
XII.	Conclusión .....	33
XIII.	Bibliografía .....	34
XIV.	Anexos .....	38

## MARCO TEÓRICO

El cáncer de pulmón (CP) constituye la principal causa de muerte en el mundo. Su incidencia se ha incrementado desde 1970 debido al aumento del tabaquismo, en particular entre las mujeres, esto a pesar de que en países desarrollados el tabaquismo ha disminuido, en los países subdesarrollados el tabaquismo ha aumentado, por lo que la mortalidad por cáncer de pulmón en general ha incrementado.<sup>1</sup> El programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, estima que en 2014 se diagnosticarán 224,210 casos nuevos de cáncer de pulmón y la mortalidad se estima en 159,260 casos, constituyendo el tercer diagnóstico de cáncer más frecuente y la primera causa de mortalidad por cáncer.<sup>2</sup>

### Epidemiología

A nivel mundial es la neoplasia diagnosticada de manera más frecuente en hombres y en mujeres es la cuarta neoplasia más diagnosticada. En países en desarrollo, es la primera causa por cáncer de muertes en hombres y la segunda en mujeres. En 2012, se diagnosticaron a nivel mundial 1.8 millones de casos (13% del total de los cánceres) y tuvo una mortalidad de 1.6 millones, siendo la primera muerte de cáncer a nivel mundial.<sup>3</sup>

En México, como en muchos otros países, el cáncer de pulmón representa un problema de salud pública, ya que se considera la primera causa de muerte en nuestro país, en 2008 se registraron 6,697 muertes por este tumor.<sup>4</sup> Debido a que el registro existente no es del todo exacto, las muertes atribuidas al cáncer pulmonar pudieran ser superiores a 9,000. En México se ha observado un aumento en la incidencia a partir de 1970, particularmente durante 1998 a 2004, periodo en el que se registraron 397,400 muertes por neoplasias malignas; de éstas, 45,578 (11.5%) correspondieron a cáncer pulmonar. En este lapso, la incidencia de CP aumentó en aproximadamente 16%. En general, las tasas de mortalidad por CP tienden a ser mayores en los estados del norte de México que en los del sur. Este hallazgo se explica, al menos en parte, por la difusión más tardía de la epidemia de tabaquismo en los estados del sur de México.<sup>1</sup>

La mortalidad por CP en varones, ajustada por edad, fue de 9.25 casos por cada 100,000 personas mayores de 30 años en 1980, y aumentó a 11.91 para 1989, para luego

descender gradualmente hasta el 2000, cuando fue de 8.65 muertes. En mujeres, la tasa disminuyó de 3.93 casos en 1980 a 3.55 en 2000. Tales cambios representan una reducción de 6.5% en varones y de 9.67% entre mujeres.<sup>5</sup> En comparación con los países desarrollados, en México los enfermos con CP 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 del cáncer pulmonar.<sup>1</sup>

### Etiología

En el 80% de los casos la causa es tabaquismo. Se estima que el cáncer pulmonar es atribuible al tabaco en 91% de los hombres y en el 69% de las mujeres, a parte que es responsable de un 25% y un 4% de todos los cáncer en hombres y mujeres respectivamente.<sup>6</sup> Varios estudios demuestran un incremento de 10 veces o mayor en el riesgo de cáncer pulmonar en personas fumadoras comparadas con lo que nunca lo ha hecho. La suspensión del tabaquismo ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer contra las personas que continúan con este hábito, pero continúan con un riesgo mayor que el de las personas que nunca lo ha hecho. El tabaquismo es riesgo para histologías de cáncer pulmonar de células escamosas, células pequeñas y grandes. Las personas fumadoras pasivas y expuestas de forma crónica a humos también se encuentran en riesgo de cáncer pulmonar, no tan grande como el de los fumadores activos, pero se incrementa en un 20 a 30 por ciento.<sup>7</sup>

La exposición ocupacional también se ha considerado factor de riesgo, se ha detectado carcinógenos específicos como el radón, asbesto, arsénico, éter bisclorometilo, asbesto, níquel e hidrocarburos aromáticos. A pesar de teorías para relacionar la dieta con el riesgo de cáncer pulmonar, no se ha demostrado hasta la fecha. Se ha propuesto mayor riesgo con una ingesta baja de frutas y vegetales. Las enfermedades crónica pulmonares como la asbestosis, la bronquitis crónica, enfisema pulmonar y tuberculosis se han relacionado con el riesgo de cáncer pulmonar. En el ámbito hereditario, se ha observado un posible riesgo aproximadamente 2 veces mayor en paciente con familiares directos con cáncer pulmonar. Y un riesgo mayor en paciente con mutaciones en el gen del retinoblastoma y p53 (síndrome de Li-fraumeni).<sup>7</sup>

## Prevención

La exposición al humo de tabaco es el factor más importante que puede prevenirse para disminuir la mortalidad del cáncer pulmonar. Para reducir el consumo de tabaco se debe proporcionar información del peligro del mismo a escolares de secundaria y bachillerato. Se recomienda la incorporación de programas educativos para la prevención del tabaco y apoyo para dejar de fumar.<sup>8</sup>

La evidencia ha demostrado que en países en vías de desarrollo el uso de combustibles de biomasa constituye un factor de riesgo para el cáncer pulmonar, así como exposición a materiales ocupacionales como radón, arsénico, asbesto, hidrocarburos policíclicos entre otros. Se recomienda uso de equipos de protección y rotación de áreas, así como buena ventilación en áreas d trabajo de riesgo.<sup>8</sup>

## Histología

Los cuatro tipos histológicos más frecuentes de cáncer pulmonar son carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma indiferenciado de células pequeñas; y juntos forman más del 90% de los casos de cáncer pulmonar en Estados Unidos.<sup>9</sup> En México, al igual que en la mayor parte de los países desarrollados, ha habido una cambio en la prevalencia del tipo histológicos, en los últimos tiempos se ha observado un aumento del subtipo adenocarcinoma y ha llegado a ser el más prevalente, alcanzando más de 55% de la prevalencia total.<sup>9,10</sup> La histologías más frecuentes son el adenocarcinoma, carcinoma de células epiteliales y el carcinoma de células grandes, el tratamiento es similar en estos grupos por lo que se denomina en su conjunto cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).<sup>7</sup>

## Biología molecular

A pesar que se han descrito múltiples alteraciones moleculares a través de los años, actualmente el rol de la mutaciones conductoras en el CPCNP, particularmente en los adenocarcinomas, ha recibió mucha atención en vista de su potencial como blanco terapéutico. Las mutaciones de KRAS, que ocurren aproximadamente 25% de los adenocarcinomas pulmonares se ha descrito por varios años. La primera mutación con implicaciones terapéuticas descrita es la mutación del gen EGFR en pacientes con

adenocarcinoma, que ha mostrado respuesta a los inhibidores de tirosin cinasa (TKIs) de EGRF. Las mutaciones del EGFR ocurren en aproximadamente 10% de los pacientes con cáncer pulmonar en Estados Unidos y en 35% en Asia, teniendo mejor pronóstico estos pacientes comparados con los que tiene EGRF no mutado. Por lo general se encuentran en pacientes de sexo femenino, no fumadores y con histología de adenocarcinoma. A pesar de que la mayoría de las mutaciones responden bien al tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa (las dos más frecuentes: deleción en el exón 19 y substitución de L858R en el exón 21), algunas mutaciones crean resistencia al tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa. Otra mutación que ha servido de blanco terapéutico se describió en el gen ALK, esta mutación ocurre en el 3% al 7% de los pacientes con adenocarcinoma, más frecuente en pacientes masculinos jóvenes, fumadores ligeros o no fumadores. Se ha correlacionado la histología de adenocarcinoma mucinoso y la mutación de KRAS de hasta un 80% al 100%. Existen otras mutaciones que ocurren en menos del 3% y que se encuentra bajo investigación, al igual que mutaciones en los pacientes con histología epidermoide. La mayoría de las mutaciones conductoras son excluyentes y los ensayos clínicos actuales son para cada una de ellas en específico.<sup>7</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico temprano del cáncer de pulmón se basa en la sospecha diagnóstica en los pacientes con síntomas e historial de tabaquismo y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los síntomas se han dividido en los relacionados al tumor (hemoptisis, tos, disnea, dolor torácico); los asociados a la diseminación intratorácica (derrame pleura, derrame pericárdico, disfonía y síndrome de vena cava superior) y los derivados de la actividad metastásica (dolor óseo, síntomas neurológicos y síndromes paraneoplásicos).<sup>11</sup>

La radiografía simple de tórax es el estudio inicial en la mayoría de los casos, a pesar de su baja sensibilidad y especificidad es útil para detección de derrame pleural, zonas de consolidaciones y ensanchamiento mediastinal, a parte que es de gran accesibilidad. Al tener alta probabilidad de un proceso neoplásico, el estudio de imagen inicial es la tomografía axial computada (TAC), debiendo incluir cortes desde los ápices pulmonares hasta el hígado y las glándulas suprarrenales, incluyendo ventana para

visualizar el mediastino y otra para el parénquima pulmonar; se debe realizar en fase simple y contrastada. Con los resultados se guiará el mejor abordaje confirmar el diagnóstico.<sup>1</sup>

Se recomienda la confirmación del cáncer de pulmón con el método más sencillo; citología de esputo, toracocentesis, aspirado con aguja fina, broncoscopia con aspirado transbronquial con aguja fina, ultrasonido endobronquial con aspirado con aguja fina y biopsia guiada por TAC. Debiendo ser indicada cada estudio dependiendo las características del paciente y del tumor.<sup>12</sup>

La tomografía computarizada con emisión de positrones puede ser útil en enfermedad localizada para impedir cirugías innecesarias descartando estadios avanzados. En la enfermedad metastásica no es claro su valor.<sup>1</sup> Tiene valor pronóstico ya que se ha demostrado una relación inversa entre la captación tumoral de glucosa marcada y la sobrevida de los pacientes con enfermedad resecable.<sup>13</sup>

#### Etapificación

A partir del año 2010 The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), junto con The International Union Against Cancer (UICC) y The American Joint Committee on Cancer (AJCC), crearon la séptima edición del manual de estadificación TNM, basados en 46 estudios de más de 19 países entre 1999 y 2000, realizando cambios sustanciales en especialmente referidos en el tamaño tumoral y mapeo ganglionar, proponiendo además una nueva agrupación de estadios.<sup>14</sup>

Los cambios introducidos en la estadificación del tumor primario (T) fueron:

- T1: se subdividió en T1a (tumor  $\leq 2$  cm) y T1b (tumor  $> 2$  cm, pero  $\leq 3$  cm).
- T2: se subdividió en T2a (tumor  $> 3$  cm, pero  $\leq 5$  cm) y T2b (tumor  $> 5$  cm, pero  $\leq 7$  cm).
- El tumor mayor de 7 cm se reclasificó como T3.
- La presencia de nódulos en el mismo lóbulo que el tumor primario se reclasificó como T3 (previamente T4).
- La presencia de nódulos en un lóbulo diferente que el tumor primario, pero en el mismo pulmón, se reclasificó como T4 (previamente M1).
- La afectación pleural/pericárdica (derrame maligno o nodular) se reclasificó como M1a (previamente T4).<sup>14</sup>

La estadificación ganglionar no se modificó, pero el mapeo ganglionar y su distribución tienen diferencias significativas con respecto a la versión previa. Se consideran como N3 la región linfáticos supraclaviculares, los cervicales inferiores y los del hueco supraesternal.<sup>14</sup>

La estadificación metastásica ha incorporado nuevos cambios que incluye:

- M1 se ha subdividido en M1a y M1b.
- M1a: metástasis intratorácicas incluyen nódulos en el pulmón contralateral y afectación pleural o pericárdica maligna. (Previamente el derrame pleural o pericárdico malignos eran clasificados como T4).
- M1b: metástasis extratorácicas o a distancia<sup>14</sup>

Los pacientes considerados como estadio IV por metástasis en el pulmón ipsilateral se consideran en la nueva clasificación como estadio IIIB, mientras que la afección ganglionar N2 y N3 continúan considerándose estadio III.<sup>14</sup> Se añade la estadificación de la séptima edición del TNM en anexo.

## Tratamiento

La mayor parte de los pacientes tiene una etapa avanzada o metastásica a su diagnóstico, la mayor parte de ellos con etapas avanzadas. En estas etapas clínicas, el tratamiento con quimioterapia es la primera elección ya que ha demostrado mejoría en calidad de vida y aumento en la supervivencia global.<sup>15</sup> El Grupo Cooperativo de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas realizó un primer metanálisis y posteriormente su actualización, que determinan científicamente la importancia del tratamiento sistémico en la enfermedad avanzada o metastásica.<sup>16</sup>

En 1995 se publicó el primer metanálisis donde se analizó la información de 11 estudios con 1,190 pacientes. Los resultados del uso de quimioterapia con agentes alquilantes sugirió un deterioro con el uso de quimioterapia, sin embargo, los estudios que se analizaron fueron heterogéneos, y al analizar sólo 2 estudios, el intervalo de confianza fue amplio y no se alcanzaron niveles de significancia adecuados (Intervalo de confianza [IC] 0.96-1.66  $p=0.095$ ). Por otra parte, se encontró un beneficio estadísticamente significativo a favor de la quimioterapia basada en platino 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,  $p<0.0001$ ).<sup>17</sup> En 2008 se publicó la

actualización de este metanálisis ya contando con información de 2,714 pacientes de 16 ensayos clínicos. Los resultados demostraron un incremento absoluto de 9% en la supervivencia a 12 meses, así como un incremento relativo en la supervivencia de 23% (HR 0.77, IC 95% 0.71-0.83,  $p \leq 0.0001$ ) para pacientes que recibieron QT. La mayor parte de los esquemas de quimioterapia fueron con platino y no se encontró diferencia entre subgrupos, uso de monoterapia versus doblete o triplete, subtipo histológico, edad o estadio clínico.<sup>18</sup>

Posteriormente surge la controversia de monodroga versus combinación y en pacientes con CPCNP con estado funcional limitrofe (ECOG 2), en un metanálisis hecho por Debaldo y cols en 2004 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; 95% IC, 0.58-0.75;  $p < 0.001$ ), pero no aumenta la tasa de supervivencia a un año (OR, 1.01; 95% IC, 0.85-1.21;  $p=0.88$ ). De los 33 estudios utilizados para comparar doblete contra otros esquemas, sólo uno no utilizó agentes platinados, y el agente platinado más usado fue el cisplatino. Cabe señalar que a mayor número de medicamentos usados, la toxicidad 3 y 4 aumenta con diferencias estadísticamente significativas.<sup>19</sup>

Varios esquemas de tratamiento con medicamentos de tercera generación se han estudiado y comparado en este tipo de pacientes para poder determinar cuál es el más efectivo. Uno de los más representativos es el publicado por Schiller, en el que se aleatorizaron 1,207 pacientes para recibir uno de cuatro esquemas de tratamiento diferentes: cisplatino y paclitaxel; carboplatino y paclitaxel; cisplatino y docetaxel; cisplatino y gemcitabina. Con resultado de una supervivencia global de 8 meses y un tasa de sobrevida a 1 año de 34%. Sin diferencia significativa en la sobrevida global entre los grupos de tratamiento, únicamente una discreta diferencia significativa entre el grupo de cisplatino-gemcitabina versus cisplatino-paclitaxel en sobrevida libre de enfermedad (4.2 meses Vs 3.4 meses  $p=0.001$ ). Los autores recomendaron individualizar el tratamiento, dependiendo

de las características de cada paciente, su morbilidad y el perfil de toxicidad de cada esquema.<sup>20</sup>

Por las características farmacológicas y el perfil de toxicidad algunas combinaciones terapéuticas para CPCNP avanzado han intentado sustituir a cisplatino por carboplatino debido a que este último presenta menor grado de toxicidad, principalmente en lo relativo a toxicidad renal, náusea y vómito. Ardizzoni y cols realizaron un metanálisis en 2007 que incluyó nueve estudios aleatorizados incluyendo 2968 pacientes, demostró que el tratamiento con esquemas que incluyen a cisplatino 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 en la supervivencia global (9.1 meses Vs 8.4 meses HR = 1.07, 95% IC = 0.99-1.15,  $p = 0.100$ ). Sobre la toxicidad de los esquemas, la plaquetopenia grado 3-4 fue mayor, con significancia estadística en el grupo de carboplatino (OR = 2.27, 95% IC = 1.71-3.01,  $p < 0.001$ ), y la náusea y vómito fue mayor en el grupo de cisplatino (OR = 0.42, 95% IC = 0.33-0.53,  $p < 0.001$ ), al igual que la toxicidad renal (OR = 0.37, 95% IC = 0.15 to 0.88,  $p = 0.018$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto a la anemia, leucopenia o neutropenia. Concluyendo que en pacientes con comorbilidades que contraindican el empleo de cisplatino, los esquemas basados en carboplatino son útiles.<sup>21</sup>

Se ha evaluado la duración ideal del tratamiento con quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado, se publicó un estudio coreano fase III, con 452 pacientes, comparando 4 ciclos contra 6 ciclos de quimioterapia basada en platino, donde no se observó diferencia en la supervivencia global Median OS fue de 14.9 meses (95% IC, 13.0-16.8) para el brazo de 6 ciclos y 15.9 meses (95% IC, 12.4-19.4) para el brazo de 4 ciclos. ( $p = 0.461$ ). Hubo diferencia significativa en el tiempo a la progresión, siendo de 6.2 meses (95% IC, 5.7-6.7) en el brazo de 6 ciclos y de 4.6 meses (95% IC, 4.4-4.8) en el brazo de 4 ciclos, ( $p = 0.001$ ). Sin diferencia en subgrupos, calidad de vida y en toxicidades. Reportando una diferencia significativa en cuanto al número de pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento, favoreciendo al grupo de 4 ciclos.<sup>23</sup>

Un estudio de la República Checa, fase III, comparó de manera directa la quimioterapia con 6 ciclos de cisplatino-gemcitabina contra carboplatino-gemcitabina en pacientes con CPCNP estadio clínico IIIB y IV. Al evaluar 176 pacientes, no se encontró

diferencias en cuanto a la respuesta global ( $p=0.09$ ) y una diferencia significativa en el tiempo de duración de la respuesta a favor del brazo de cisplatino-gemcitabina (7.48 meses, 95% IC 6.3- 10.8 meses versus 5.15 meses 95% IC 4.7- 6.8 meses,  $p=0.04$ ). En sobrevida global y tiempo a la progresión no hubo diferencias significativas. Se documentó mayor toxicidad en cuanto a náusea y vómito grado 3 y 4 en el grupo de cisplatino-gemcitabina y mayor índice de plaquetopenia en el grupo de carboplatino-gemcitabina pero en la mayor parte de estos casos no hubo eventos de sangrado. En este estudio no se evaluó la toxicidad renal.<sup>24</sup>

La histología puede determinar la respuesta al tratamiento, esto lo evaluó Scagliotti al realizar un estudio fase III, de no inferioridad donde comparó dos esquemas de primera línea de tratamiento, incluyendo 1,725 pacientes, y aleatorizados para recibir dos esquemas diferentes de QT de primera línea con cisplatino-gemcitabina vs cisplatino-pemetrexed. Demostró no inferioridad en la tasa de SG con el esquema de cisplatino y pemetrexed (HR 0.94, 95% IC 0.84-1.05) ante cisplatino y 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;  $p = 0.03$ ). Estos resultados se evaluaron en estudios posteriores.<sup>21</sup>

El uso de agentes antiangiogénicos en el tratamiento de etapas avanzada ha sido evaluado de igual manera. Los estudios sugieren que el efecto más significativo es únicamente en la sobrevida libre de progresión. El estudio de fase III (AVAIL) aleatorizó a 693 pacientes con CPCNP, con histología no epidermoide y con ausencia de metástasis en SNC, para recibir tratamiento a base de cisplatino y gemcitabina con o sin bevacizumab. El resultado fue de un beneficio en sobrevida libre de progresión (HR 0.75, IC 95% 0.64-0.87,  $p=0.0003$ ), sin diferencia en la sobrevida global.<sup>25</sup> Los resultados del estudio POINTBREAK en 2012 tiene resultados similares y el estudio ECOG E4599 en 2006 reporta una supervivencia media estadísticamente significativa pero sólo de 2 meses en comparación con la terapia sin bevacizumab.<sup>1</sup>

Cetuximab es otra alternativa en el tratamiento y en el 2009 se publicaron los resultados del estudio FLEX que evaluó 1125 pacientes con CPCNP, principalmente con histología de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas (80%), evaluando el uso en combinación con cisplatino y vinorelbine contra el uso de sólo cisplatino y vinorelbine,

ambos esquemas de quimioterapia por 6 ciclos y los paciente con cetuximab lo usaron como mantenimiento. Después de 23.8 meses de seguimiento se encontró mayor tasa de respuesta en grupo de cetuximab (36% vs 29%  $p=0.01$ ). No hubo diferencia en la sobrevida libre de progresión y observó un discreto beneficio en la sobrevida global (11.3 vs 10.1 meses  $p=0.04$ ). Los pacientes del grupo de cetuximab tuvieron mayor porcentaje de eventos tóxicos grado 4.<sup>26</sup> El estudio BMS099 también reportó tendencia a mejorar la tasa de respuesta y la sobrevida global, pero no tuvo suficiente poder para alcanzar una significancia estadística.<sup>27</sup>

Los estudios realizados en el tratamiento de primera línea comparando TKIs como gefitinib, erlotinib y afatinib contra quimioterapia basada en platinos, demostraron que en pacientes con mutación del EGFR aumentan la sobrevida libre de enfermedad, pero por el diseño de los estudios no se ha podido demostrar que tengan impacto significativo en la sobrevida global. Recalcando que esta mutación solo se encuentra en 10% de los pacientes evaluados en Estados Unidos.

De acuerdo a las guías internacionales (National Comprehensive Cancer Network y ESMO) así como las guías nacionales y del Instituto mexicano del Seguro Social recomiendan los esquemas combinados basados en cisplatino como primera línea de tratamiento en el CPCNP.<sup>1,15</sup>

#### Calidad de vida

En la actualidad la mayoría de los estudios prospectivos tiene como objetivo secundario valorar la calidad de vida en los pacientes en tratamiento con quimioterapia o terapia blanco molecular. La Organización Europa para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés) ha validado un cuestionaría para evaluar la calidad de vida denominado EORTC QLQ-LC13, que es específico para pacientes con cáncer de pulmón ya que evalúa síntomas específicos de la enfermedad y secundarios al tratamiento, este mismo cuestionario se ha validado en población mexicana por Arrieta y Cols. Para que los resultados sean válidos, se debe aplicar la prueba antes, durante y posterior al tratamiento, por lo que en los estudios retrospectivos no puede ser evaluada.<sup>28</sup>

## **JUSTIFICACIÓN.**

Se ha demostrado que el tratamiento con quimioterapia para las etapas avanzadas la sobrevida global comparándolo contra mejores cuidados de soporte.<sup>16</sup> En el estudio pivote de Schiller se demostró que la quimioterapia a base de platinos es bien tolerada.<sup>20</sup> Tanto el cisplatino como el carboplatino, en combinación con otro agente, son recomendados como tratamiento inicial por las guías de la National Comprehensive Cancer Network <sup>29</sup> y las Guía de Práctica Clínica del IMSS <sup>8</sup>.

Dado que en nuestro país la quimioterapia continua siendo el tratamiento inicial en los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico, el estudio presente busca determinar cuál es la Sobrevida Global alcanzada en esta institución cuando se administra tratamiento de primera línea a base de platinos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Actualmente la quimioterapia se encuentra indicada para la mayoría de los pacientes, siendo los regímenes de referencia los dobletes que usan combinaciones de componentes platinados (cisplatino o carboplatino) con gemcitabina, vinorelbine o taxanos<sup>31</sup>, la mediana de supervivencia de acuerdo a la literatura mundial de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado irresecable o metastásico es de 10 meses.<sup>21</sup>

Por lo cual nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la Sobrevida en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado o metastásico durante el año 2009 al 2011?

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, no operable, tratados con quimioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNSXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), tienen una supervivencia similar a la reportada en la literatura mundial.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la sobrevida global en pacientes tratados con quimioterapia a base de platinos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Estadio clínico (EC) IIIB o IV, tratados en el Hospital de Oncología CMNXXI del IMSS

### **Objetivos Primario**

Determinar la sobrevida global en pacientes tratados con quimioterapia en 1era línea a base platinos.

### **Objetivos secundarios**

1. Determinar el período libre de enfermedad en pacientes con CPCNP EC IIIB o IV tratados con primera línea de quimioterapia a base de carboplatino o en cisplatino en el Hospital de Oncología del CMNSXXI.
2. Analizar el perfil de toxicidad de los pacientes con CPCNP EC IIIB o IV tratados esquema de quimioterapia a base de carboplatino o en cisplatino en el Hospital de Oncología del CMNSXXI.
3. Determinar cuál es el tipo de platino más usado en pacientes con CPCNP EC IIIB o IV tratados esquema de quimioterapia en el Hospital de Oncología del CMNSXXI.
4. Describir la tasa respuesta objetiva en primera línea de quimioterapia basa en platinos en pacientes con CPCNP EC IIIB o IV tratados esquema de quimioterapia en el Hospital de Oncología del CMNSXXI.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

### ▪ **Tipo de estudio:**

Se realizó un estudio de tipo cohorte histórica.

### ▪ **Universo:**

Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio clínico IIIB o IV que se trataron en el consultorio de oncología médica del período 2009 a 2011.

### ▪ **Criterios de inclusión:**

- 1.- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas corroborado histológicamente
- 2.- Etapa clínica IIIB y IV
- 3.- Al menos una lesión medible unidimensional por Tomografía o Resonancia Magnética.
- 4.- Expediente clínico completo
- 5.- Que hayan recibido el esquema de quimioterapia de primera línea dentro del hospital.

### ▪ **Criterios de no inclusión:**

- 1.- Pacientes embarazadas
- 2.- Pacientes con segundo cáncer primario.

### ▪ **Criterios de eliminación:**

- 1.- Pacientes con expediente incompleto.

### ▪ **Variables**

Variable independiente:

1. Esquema de quimioterapia: Aplicación de la dosis indicada de los fármacos a base de Carboplatino o esquemas a base de Cisplatino junto con otro fármaco antineoplásico recomendado para pacientes con cáncer de pulmón EC IIIB y IV.

Variable dependiente: Tipo de respuesta de acuerdo a RECIST

2. Respuesta Completa: Desaparición de todas las lesiones tumorales. Cualquier ganglio linfático maligno debe tener una reducción en su eje corto menor de 10 milímetros.<sup>32</sup>
3. Respuesta Parcial: Según criterios de RECIST 1.1. Mínimo un decremento de 30% del diámetro de las lesiones blanco. Cuando se evalúa una lesión no medible, debe haber desaparición completa de la misma para considerarse dicha respuesta.<sup>32</sup>
4. Enfermedad estable: Según criterios de RECIST 1.1. Sin criterios para calificarse como respuesta parcial o progresión de la enfermedad. Cuando se evalúa una lesión no medible debe persistir la misma y se designará estabilidad a criterio del médico tratante.<sup>32</sup>
5. Progresión de la enfermedad: Según criterios de RECIST 1.1. Mínimo un aumento de 20% del diámetro total de las lesiones blanco y además, un incremento mínimo de 5 milímetros. La aparición de una lesión nueva o más se considera también progresión de la enfermedad. Cuando se evalúa una lesión no medible quedará a criterio del médico tratante la progresión inequívoca de la lesión en cuestión.<sup>31</sup>

Otras variables.

1. Toxicidad: Efecto adverso causado por quimioterapéuticos según la guía Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versión 4.0.<sup>33</sup>
2. Sobrevida libre de progresión: Desde el diagnóstico hasta la progresión, muerte o pérdida de seguimiento.<sup>34</sup>
3. Sobrevida Global: Desde el diagnóstico hasta muerte o pérdida de seguimiento.<sup>34</sup>

**Tabla X. Características de las variables.**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Unidades de medición.</b>
Edad	Edad del paciente registrada en años	Cuantitativa continua	Años
Cumplimiento del tratamiento	Numero de quimioterapias administradas cada 21 días.	Cuantitativa continua	1 a 8
Grado histológico	Diferenciación celular descrito por el patólogo.	Cualitativa ordinal	Bien diferenciado Moderadamente Pobre
Etapa clínica	Clasificación de acuerdo al TNM	Cualitativa ordinal	I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV.
Histología	Subtipo de acuerdo a las características patológicas	Cualitativa ordinal	Adenocarcinoma, carcinoma epitelial, etc.
Toxicidad	Efecto adverso causado por quimioterapéuticos según la guía Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versión 4.0	Cualitativa ordinal.	Grado 1, 2, 3, 4, 5.

- **Procedimiento**

Se solicitó la base de datos del servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de los últimos cinco años para escoger los expedientes de los pacientes que se seleccionarán para este estudio.

Se revisó el expediente electrónico y físico de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión para este estudio y se registrarán los datos en relación a sobrevida global, sobrevida libre de progresión y otros objetivos secundarios descritos.

- **Análisis de estudio**

Se determinaron medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias y porcentajes. Se aplicará la prueba de Smirnov-Kolmogorov, Chi cuadrada, T de Student, ANOVA, OR. Las estimaciones de sobrevida se realizaron con la prueba de log-rank y las distribuciones se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Se procesaron los datos con el programa SPSS v20. Se tomará un intervalo de confianza del 95%.

- **Recursos humanos, financieros y físicos.**

El estudio se realizó por el investigador principal y se revisó por la asesora metodológica y estadística antes de solicitar su aprobación. La recolección de datos será por parte del investigador principal. Durante el estudio no se recibió apoyo financiero por parte del Instituto, laboratorios farmacéuticos u otra dependencia.

- **Aspectos éticos.**

El proyecto de estudio presentando es de diseño retrospectivo y descriptivo, de riesgo mínimo por lo que no requirió consentimiento informado. Se solicitó la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## RESULTADOS

Se analizaron 375 expedientes de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con estadio clínico IIIB o IV, de los cuales 163 expedientes se incluyeron en el presente estudio y 212 se excluyeron por las siguientes razones: 39 pacientes recibieron quimioterapia inicial fuera de la unidad, 14 pacientes con segundo primario, 4 pacientes fueron enviados a su unidad de adscripción con oncológico médico para tratamiento, 11 expedientes incompletos, dos pacientes iniciaron tratamiento quimioterapia no basada en platino y 142 pacientes no recibieron tratamiento con quimioterapia por mal estado funcional.

Se estudiaron 163 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas con estadio clínico (EC) IIIB y IV, de los cuales, el 57.7% (94 casos) eran hombres. El promedio global de la edad fue de  $63.4 \pm 11.8$  años, con un rango de 54 años (32 años a 86 años). Con respecto a los intervalos de edad, tenemos que, en esta cohorte de pacientes, el 36.8% de los casos se englobó el intervalo de 68 a 79 años, estas frecuencias se muestran en la figura 1.

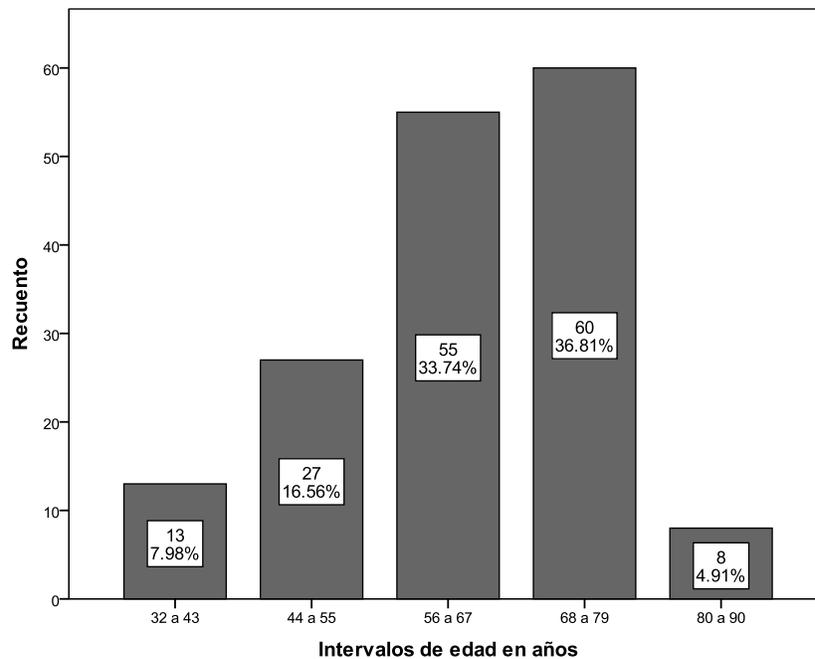


Figura 1. Frecuencias del diagnóstico del tumor de células no pequeñas, en relación a los intervalos de edad.

Se observó que el 84.7% de los pacientes afectados, se encontraban en EC IV, el resto en EC IIIB (15.3%). En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas de los pacientes y factores de riesgo en relación a la etapa clínica. El antecedente de tabaquismo confiere 3 veces más riesgo de que el paciente con esta patología oncológica se encuentre en una etapa clínica IV, esto resultó estadísticamente significativo.

**Tabla 1. Factores de riesgo y sociodemográficos en relación a la etapa clínica de los pacientes estudiados.**

		Etapa Clínica		p	OR (IC 95%)
		IIIB (25)	IV(138)		
Sexo	Masculino	72% (18)	55.1% (76)	0.08	2 (0.82-5.34)
Edad	≥65 años	48% (12)	46.4% (64)	NS	1 (0.45-2.5)
IMC	No normal	44% (11)	56.5% (78)	0.17	1.65 (0.25-1.42)
Tabaquismo	Positivo	76% (19)	51.4% (71)	0.01*	2.98 (1.1-7.93)

NS=No significativo

El resultado de la biopsia mostró que en el 74.2% de los pacientes, presentaron un tipo histológico de adenocarcinoma, el 19% fue carcinoma epidermoide, el 1.2% adenoescamoso y en el 5.5% se encontró otro tipo de histología. En la tabla 2 se muestra la relación del tipo Histológico de la patología oncológica descrita en los pacientes estudiados, con los factores de riesgo y sociodemográficos de interés. Cabe resaltar que, se encontró una asociación del tipo histológico, con el antecedente de tabaquismo ( $p < 0.05$ ), con la etapa clínica ( $p < 0.05$ ) y una tendencia de asociación muy cercana con la edad ( $p = 0.05$ ).

**Tabla 2. Factores de riesgo y sociodemográficos en relación al tipo histológico tumoral de los pacientes estudiados.**

		Tipo Histológico				p
		Adenocarcinoma (121)	Carcinoma epidermoide (31)	Adenocarcinoma escamoso (2)	Otros (9)	
Sexo	Masculino	52.9% (64)	74.2% (23)	100% (2)	55.6% (5)	0.10
Edad	≥65 años	41.3% (50)	64.5% (20)	100% (2)	44.4% (4)	0.05*
IMC	No normal	57% (69)	41.9% (13)	100% (2)	55.5% (5)	NS
Tabaquismo	Positivo	47.1% (57)	80.6% (25)	100% (2)	66.7% (6)	0.004*
Etapa Clínica	IV	88.4% (107)	67.7% (21)	100% (2)	88.9% (8)	0.03*

NS=No significativo

En relación a los sitios de metástasis, se puede observar que la mayor frecuencia se encontró en aquellos que tenían 2 sitios (64.4%), seguido de los que tenían 1 sitio (20.9%), 3 sitios (13.5%) y por último, 4 sitios (1.2%). El número de sitios de metástasis se relacionó con el sexo ( $p=0.03$ ), las mujeres presentaron con mayor frecuencia 4 y 2 sitios (100% y 48.6% respectivamente), mientras que los hombres presentaron 1 y 3 sitios (70.6% y 72.7% respectivamente). Con relación a la edad, los pacientes menores de 65 años presentaron una mayor frecuencia de sitios de metástasis (4 sitios con el 100%) a diferencia de los mayores de 65 años que presentaron con mayor frecuencia 3 sitios de metástasis ( $p>0.05$ ). Cabe destacar, que los pacientes con sobrepeso presentaron un mayor número de sitios de metástasis (4 sitios=100%, 3 sitios=45.5%, 2 sitios=44.8%), mientras que los pacientes con peso normal desarrollaron en su mayoría, solo un sitio de metástasis (55.9%). No se encontró relación entre el número de sitios de metástasis con el antecedente de tabaquismo ni con el tipo histológico ( $p>0.05$ ), sin embargo, el tipo histológico que más sitios de metástasis presentó fue el adenocarcinoma (4 sitios=100%), el que menos sitios de metástasis desencadenó, fue el epidermoide con solo 1 en un 35.3% de los casos.

En relación del manejo terapéutico, el 77.3% de los pacientes recibió tratamiento con más de un agente de quimioterapia, el 23.3% utilizó radioterapia (RT) de los cuales 11 pacientes la recibió como parte del tratamiento primario y 28 pacientes de forma paliativa a diferentes sitios. Los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron: carboplatino+gemcitabina en un 72.4%, carboplatino monodroga en un 22.7%, carboplatino+paclitaxel en un 3.1% y cisplatino+gemcitabina en un 1.8%. El número de ciclos se muestra en la figura 2.

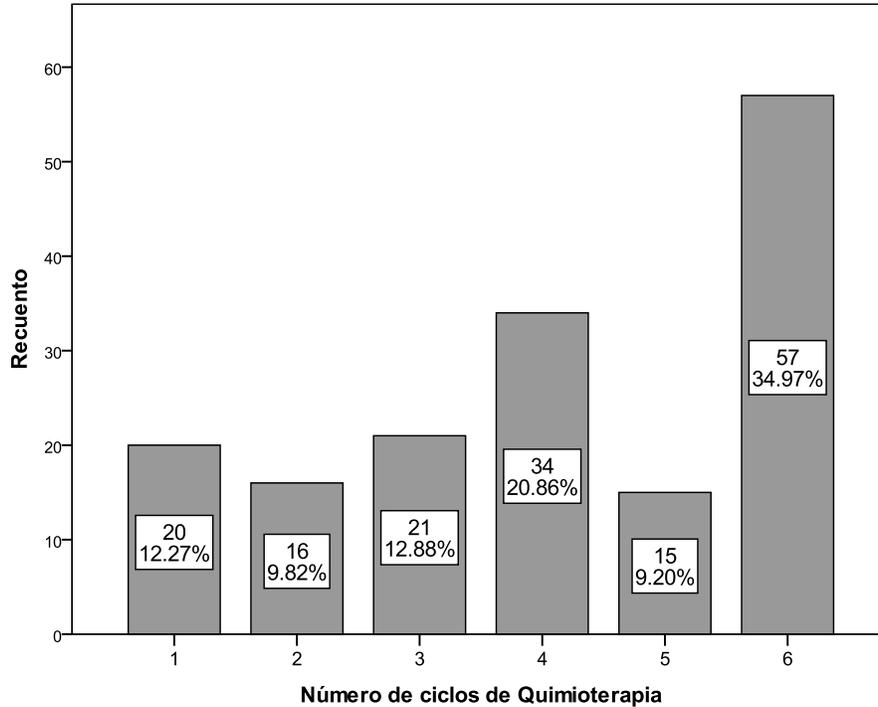


Figura 2. Frecuencias del número de ciclos de quimioterapia aplicadas a los pacientes.

En relación al número de ciclos de quimioterapia, se observó una correlación positiva con el periodo libre de progresión ( $p=0.0001$ ,  $r=0.36$ ) y con la supervivencia global ( $p=0.0001$ ,  $r=0.57$ ). En la tabla 3 se muestran las frecuencias en cuanto a la respuesta a la quimioterapia, en relación a los factores de riesgo y factores sociodemográficos de los pacientes. En cuanto a la frecuencia global de respuesta, el 1.8% tuvo respuesta completa, el 12.9% respuesta parcial, el 23.3% respuesta estable, el 15.3% respuesta de progresión, y el resto fue no valorable. La respuesta no se asoció con ningún factor de riesgo o sociodemográfico, pero hubo tendencia con la edad y con el antecedente de tabaquismo positivo.

**Tabla 3. Factores de riesgo y sociodemográficos en relación a la respuesta al tratamiento quimioterapéutico de los pacientes incluidos en el estudio.**

		Tipo de Respuesta					p
		Completa (3)	Parcial (21)	Estable (38)	Progresión (25)	No valorable (76)	
Sexo	Masculino	100%	61.9%	52.6%	44%	61.8%	NS
Edad	≥65 años	100%	33.3%	44.7%	32%	53.9%	0.06
IMC	No normal	2.2%	13.5%	23.6%	19.1%	41.6%	NS
Tabaquismo	Positivo	66.7%	76.2%	39.5%	48%	59.2%	0.06

NS=No significativo

El 38% tuvo una respuesta objetiva, en 3 pacientes se reportó respuesta completa, en 21 respuesta parcial y en 38 enfermedad estable. Se reportó progresión de la enfermedad en 15.3% de pacientes y en 46.6% no se reportó el tipo de respuesta. En la tabla 4 se muestra la relación de la respuesta al tratamiento en relación al tipo histológico y etapa clínica, en ambos casos se encontró una asociación estadística ( $p < 0.05$ ), mientras que en relación al ECOG y al número de sitios de metástasis, no se encontró asociación ( $p > 0.05$ ).

**Tabla 4. Factores de riesgo y sociodemográficos en relación a la respuesta al tratamiento quimioterapéutico de los pacientes incluidos en el estudio.**

		Tipo de Respuesta					p
		Completa (3)	Parcial (21)	Estable (38)	Progresión (25)	No valorable (76)	
Etapa Clínica	IV	66.7%	61.9%	94.7%	88.0%	85.5%	0.01
	Adenocarcinoma	1.7%	9.1%	28.1%	16.5%	44.6%	
Tipo Histológico	Carcinoma epidermoide	0	32.3%	9.7%	9.7%	48.4%	0.01
	Adenocarcinoma escamoso	0	0	0	0	100%	
	Otro	11.1%	0	11.1%	22.2%	56.6%	

En cuanto a la sobrevida global, El número de casos totales fue de 163 de los cuales ocurrieron 101 eventos y 62 caos censurados (38%), la mediana de sobrevida fue de 9 meses con un intervalo de confianza del 95% de 7.26-10.73. Este gráfico se muestra en la figura 3.

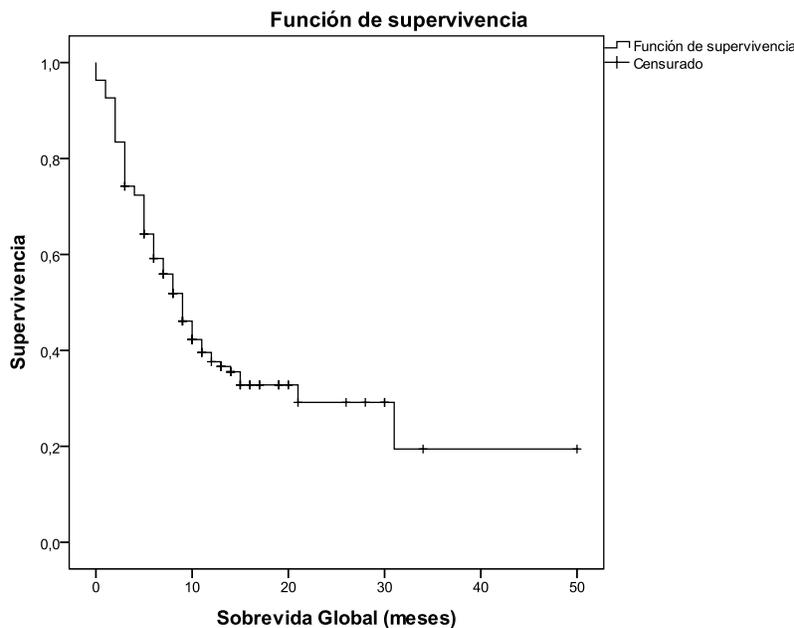


Figura 3. Estimación de Kaplan-Meier en relación a la sobrevida global.

En relación al tratamiento, en la tabla 5 se muestra el tipo de respuesta así, la medianas de sobrevida. Se encontró diferencia significativa entre los tratamientos con un valor de log-rank (Mantel-Cox) de 0.0001, figura 4.

**Tabla 5. Tipo de Respuesta y meses de sobrevida en relación al tipo de quimioterapia utilizada.**

Respuesta	Carboplatino (37)	Cisplatino + Gemcitabina (3)	Carboplatino+ Gemcitabina (118)	Carboplatino + paclitaxel (5)	Total (163)
Completa	0	0	3	0	3
Parcial	0	0	21	0	21
Estable	4	2	32	0	38
Progresión	3	1	18	3	25
No valorable	30	0	44	2	76
Censurados	4 (10.8%)	2 (66.7%)	56 (47.5%)	0	62 (38%)
Sobrevida Mediana (IC 95%)	4 meses (2.37-5.62)	8 meses	11 meses (6.70-15.29)	7 meses (0.86-13.13)	9 meses (7.26-10.73)

Log-Rank 0.0001

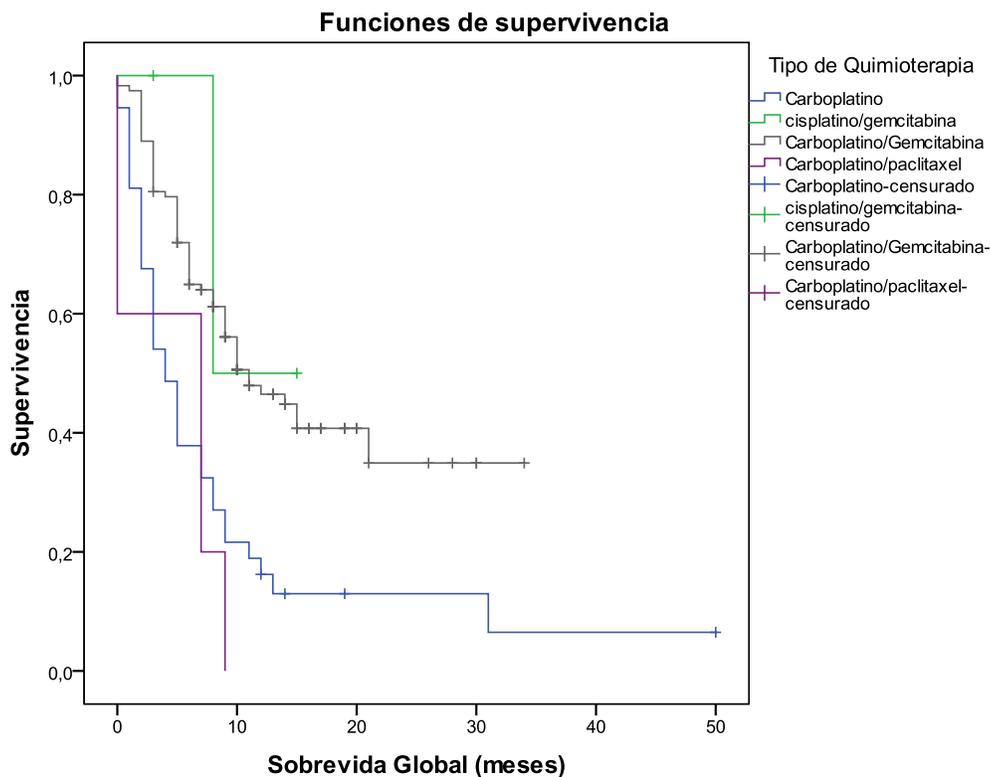


Figura 4. Estimación de Kaplan-Meier en relación a las diferentes quimioterapias evaluadas.

En la tabla 6 se muestran las medianas estimadas de sobrevida global de los pacientes con antecedente de tabaquismo, en relación a la etapa clínica, tomando en cuenta el tipo histológico, la clasificación ECOG y la determinación de toxicidad limitante. Se puede observar que resultaron diferentes las medianas de sobrevida, en el caso del tipo histológico, la clasificación ECOG y la toxicidad limitante (log-rank,  $p < 0.05$ ).

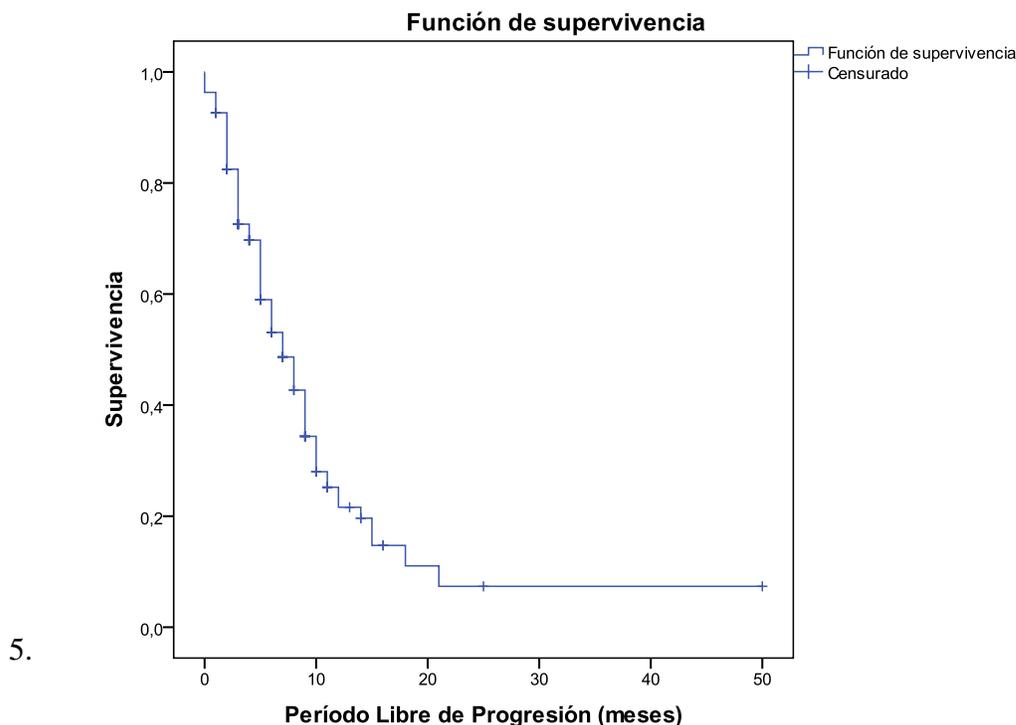
<b>Tabla 6. Estimaciones de la sobrevida global de los pacientes con cáncer de pulmón estudiados, en relación a factores de riesgo y condiciones clínico-patológicas de importancia.</b>					
	(casos)	Mediana	IC 95%	Censurados	P*
Tabaquismo	Si (90)	7 meses	3.60-10.39	33 (36.7%)	0.19
	No (73)	9 meses	6.79-11.2	29 (39.75%)	
Etapa Clínica	IIIB (25)	8 meses	0.68-15.31	11 (44%)	0.68
	IV (138)	9 meses	7.30-10.69	51 (37%)	
Tipo histológico	Adenocarcinoma (121)	9 meses	7.25-10.74	47 (38.8%)	0.02
	Carcinoma epidermoide (31)	8 meses	2.13-13.86	13 (41.9%)	
	Adenocarcinoma Escamoso (2)	1 mes		0	
	Otro (9)	12 meses	6.88-17.1	2 (22.2%)	
ECOG	0 (3)	15 meses	-	1 (33.3%)	0.04
	1 (111)	10 meses	1.44-7.17	49 (44.1%)	
	2 (45)	5 meses	0.77-3.59	10 (22.2%)	
	3 (4)	3 meses	-	2 (50%)	
Toxicidad limitante	Si (5)	2 meses	0.92-3.07	0	0.0001
	No (158)	9 meses	7.29-10.70	62 (39.2%)	

\*Estimación con la prueba de Log-Rank

En la tabla 7 se muestran las estimaciones de sobrevida globales en relación al intervalo de edad y sexo, al que pertenecía cada paciente. No hubo diferencia en ningún caso.

<b>Tabla 7. Sobrevida global de los pacientes con cáncer de pulmón, en relación a la edad y al sexo.</b>					
		Mediana	IC 95%	Censurados	p
Edad	32 a 43 años (13)	8 meses	5.77-10.22	4 (30.8%)	0.29
	44 a 55 años (27)	10 meses	8.48-11.51	12 (44.4%)	
	56 a 67 años (55)	12 meses	7.41-16.58	23 (41.8%)	
	68 a 79 años (60)	7 meses	5.02-8.97	23 (38.3%)	
	80 a 90 años (8)	4 meses	0-8.15	-	
Sexo	Femenino (94)	9 meses	5.87-12.13	36 (38.3%)	0.87
	Masculino (69)	9 meses	7.25-10.74	26 (37.7%)	

Respecto al periodo libre de progresión, se observó un periodo máximo de 50 meses de evaluación, con un promedio de 6 +5.48 meses. La mediana determinada con el método de Kaplan-Meier fue de 7 meses con un intervalo de confianza del 95% de 5.43-8.56, y 62 casos censurados (38%). Estos resultados se pueden ver en la figura 5.



Figura

Estimación de Kaplan Meier en relación al Sobrevida Libre de Progresión.

Se encontró que el 62.6% de los pacientes no recibió ninguna línea de quimioterapia posterior y 49 pacientes (30.1%) recibieron una segunda línea de tratamiento, 8 pacientes (4.9%) 2 líneas de tratamiento, 3 pacientes 3 líneas de tratamiento y sólo un paciente recibió 4 líneas de tratamiento con quimioterapia. El docetaxel fue el agente más usado en la 2 línea de tratamiento con un 73.8 % seguido del vinorelbine en el 18%.

El 98.1 de los pacientes experimentó toxicidad mínimo grado 1 o 2, de las cuales la toxicidad hematológica más frecuente fue la anemia presentada en el 38%, y en cuanto a las no hematológicas grado 1 y 2 las más frecuentes fueron fatiga y náusea con 74.2% y 65% respectivamente. La neutropenia fue la toxicidad hematológica más frecuente grado 3 y 4,

y la fatiga fue la toxicidad grado 3 más reportada, con un 14.1%. La única toxicidad no hematológica grado 4 reportada fue falla renal, presentándose en un paciente que recibió carboplatino monodroga. Cinco pacientes tuvieron toxicidad por las cuales se indicó suspender el tratamiento, 3 de estos recibieron carboplatino + gemcitabina y 2 recibieron carboplatino monodroga. En la tabla 8 se muestran las toxicidad generales.

<b>Tabla 8. Toxicidad General</b>						
Toxicidad	G1 y G2		G 3		G 4	
	Número	%	Número	%	Número	%
<b>Hematológica</b>						
Neutropenia	33	20.2	7	4.3	6	3.7
Anemia	62	38	5	3.1	0	
Plaquetopenia	30	18.4	5	3.1	4	2.5
<b>No Hematológica</b>						
Nausea	106	65	6	3.7	0	
Fatiga	121	74.2	23	14.1	0	
Vomito	28	17.1	2	1.2	0	
Diarrea	9	5.5	0		0	
Neuropatía	26	15.9	0		0	
Falla Renal	2	1.2	0		1	0.6

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La sobrevida global de pacientes con cáncer de pulmón avanzado en estadio clínico IIIB y IV, tratados en el Hospital de oncología del CMN SXXI, tiene una mediana de 9 meses, muy similar a lo reporta en la literatura mundial, un mes menos que lo reportado en el estudio de Scagliotti<sup>22</sup> y un mes más de lo reportado en el estudio de Schiller<sup>20</sup>. Se encontró que entre hombres y mujeres no hay diferencia en la sobrevida global.

El período libre de progresión encontrado fue de 7 meses.

Las histologías más frecuentes fueron el adenocarcinoma en primer lugar y en segundo el carcinoma epidermoide, consistente con los resultados encontrados en el ISSTE<sup>9</sup>.

El esquema más usado fue gemcitabina y carboplatino, recibiendo la mayoría de los pacientes entre 4 y 6 ciclos de tratamiento, y se encontró que existe una correlación positiva entre el número de ciclos y la sobrevida global media. También se encontró una correlación entre el uso de gemcitabina y carboplatino con mayor sobrevida global.

La toxicidad grado 3 y 4 presentada por los pacientes fue mínima, siendo menor de 5%, la toxicidad hematológica más común neutropenia y de las no hematológicas náuseas y fatiga. De 163 pacientes sólo 5 tuvieron toxicidad limitante de tratamiento y no registraron muertes secundarias a la quimioterapia. Por lo que se considera que el tratamiento con quimioterapia en estos pacientes es seguro y la toxicidad es manejable en general.

A pesar de que el 38% de los pacientes tuvieron una tasa de respuesta objetivo a la quimioterapia, es interesante observar que el 46% de los pacientes no se pudo medir la respuesta, por razones no especificadas en las notas médicas, por lo que no se puede concluir el tipo de respuesta obtenida en este estudio.

A pesar de que se prefirió el uso de cisplatino sobre el carboplatino en estos pacientes, el uso de carboplatino en combinación principalmente con gemcitabina, fue el esquema más usado, probablemente por su forma de administración más sencilla y su diferente perfil de toxicidad.

## **CONCLUSIÓN**

El esquema de quimioterapia basado en platinos usado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado en estadio IIIB y IV, tratados en el Hospital de Oncología CMN SXXI, alcanzada una mediana de 9 meses, es eficaz y seguro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arrieta O, Guzmán-de Alba E, Alba-López L, Acosta-Espinoza A, Alatorre-Alexander J, Alexander-Meza J et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de células no pequeña. *Rev Invest Clin* 2013;65(1):s-5-s85.
2. National Cancer Institute[homepage on the internet].c 2014. [cited 20014 sept 28]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from <http://globocan.iarc.fr>.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. 2013, México. INEGI. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/cancer0.doc>
5. Tovar-Guzman VJ, Lopez-Antuñano FJ, Rodriguez-Salgado N. Recent trends in mortality due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Mexico, 1980-2002. *Arch Med Res* 2005;36(1): 65-9.
6. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004;43(S2):S3-S9.
7. Horn L, Eisenber R, Gius D, Kimmelschue KN, Masion PP, Putnam JB et al. Chapter 72. Cancer of the lung: Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer. En: Abelloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abelloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA. Elsevier 2013. 1143-1147.
8. Guía de la Práctica Clínica Para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas. México: Secretaria de Salud 2009.
9. Molina-Álvarez A, Pimentel-Rentería A, Aldaco-Sarvide F, Torrecillas-Torres L, Cortés-Estaban P, Juárez-Ramiro A et al. Prevalencia de cáncer pulmonar y subtipos histológicos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" de 2002 a 2006. *GAMO* 2008;7(5):169-173.
10. Medina-Morales F, Salazar-Flores M. Frecuencia y patrón cambiante de cáncer de pulmón en México. *Sal Pub Mex* 2000;42:333-336.
11. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *Chest* 2007;132(S3):149S-160S.

12. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. *Chest* 2007;132(S3):1S-19S.
13. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Brains MS, Larson S, et al. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *J Clin Oncol* 2014;15(229):3255-60.
14. González C, Bruno G, Salariato O, Álvarez C, Paganini L, Vallejos J, et al. Actualización de la estadificación del cáncer de pulmón. *Rev Argent Radiol* 2012;76(4):325-330.
15. D'Addario G, Früg M, Reck M, Baumann P, Kepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol* 2009;20(4):iv68-iv70.
16. Alberti W, Anderson G, Bartolucci A, Bell D, Blanco-Villalba J et al. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899-909.
17. 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;311:899-909.
18. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and metaanalysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-25.
19. 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;292:470-484.
20. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Korok J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-98.
21. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. 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.
22. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus

- Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-51.
23. Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are non-progressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5233-5239.
  24. Zatloukala P, Petrizelka L, Zemanova M, Kolekc V, Skrickova F, Pesek M et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003;41:321-331.
  25. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for non-squamous, non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010;21(9):1804-09.
  26. 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 III trial. *Lancet* 2009;373(2):1525-31.
  27. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim W, Hermann RC, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab in combination with taxane/carboplatin versus taxane/carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2008;3(S4): S305.
  28. Arrieta O, Nuñez-Valencia C, Reynoso-Erazo L, Alvarado S, Flores-Estrada D, Angulo LP, et al. Health-related quality of life in patients with lung cancer: Validation of the Mexican-Spanish version and association with prognosis of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire. *Lung Cancer* 2012;77(1):205-211.
  29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer 2015. Version 4.2015. Disponible en: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
  30. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statics. *Ca Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
  31. Scagiotti GV, Parikh P, von-Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitanbine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patientes With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 26(21):3543-3551

32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts LH, Schawatz D, Sagent R, Ford J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
33. National Institutes of Health and National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010. U.S. Department Of Health And Human Services. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/>
34. O'Brien ME, Szczesna H, Zatloukal P, Eisen T, Hartmann W, Kasan P. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicentre. *Ann Oncol* 2004;14:921

## ANEXO 1.

### ▪ Cronograma

ACTIVIDAD	DICIEMBRE 2014	ENERO 2015	FEBRERO 2015	MARZO 2015
Entrega del protocolo				
Recolección de datos				
Análisis de información				
Estructuración de resultados.				
Entrega del informe final.				

## ANEXO 2.

### Estadificación del cáncer de pulmón, 7a edición del TNM (2010).

<b>Descriptor T (tumor primario)</b>	
<b>TX</b>	No se puede valorar el tumor primario, o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o especímenes bronquiales, pero no visible en las técnicas de imagen o broncoscopia
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor de $\leq 3$ cm de diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar. - <b>T1a</b> $\leq 2$ cm; <b>T1b</b> $> 2$ cm pero $\leq 3$ cm.
<b>T2</b>	Tumor $> 3$ cm pero menor de 7 cm, o con algunas de las siguientes características: - Involucra bronquio principal - $\geq 2$ cm distal a la carina - Invade pleural visceral - Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no involucra el pulmón entero - <b>T2a</b> $> 3$ cm y $\leq 5$ cm; <b>T2b</b> $> 5$ cm y $\leq 7$ cm
<b>T3</b>	Tumor $>$ de 7 cm o de cualquier tamaño, que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: - pared torácica (incluye tumores del vértice pulmonar), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero, o tumor en el mismo lóbulo.
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño, que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo tumoral separado en diferente lóbulo ipsilateral.

<b>Descriptor N (ganglios linfáticos regionales)</b>	
<b>NX</b>	No se pueden valorar los ganglios regionales
<b>N0</b>	Sin metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa
<b>N2</b>	Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
<b>N3</b>	Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi- o contralaterales)

<b>Descriptor M (metástasis a distancia)</b>	
<b>MX</b>	No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia
<b>M0</b>	Sin evidencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia. - <b>M1a</b> Nódulos tumorales separados en lóbulos contralaterales; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno. <b>M1b</b> Metástasis a distancia.

<b>Clasificación por estadios:</b>			
<b>Oculto</b>	Tx	N0	M0
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio IA</b>	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>Estadio IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T2b	N1	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
<b>Estadio IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
	T4	N0-1	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T1-3	N3	M0
	T4	N2-3	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a-M1b

### ANEXO 3.

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA. CMN SXXI.  
ONCOLOGÍA MÉDICA.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN  
“SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS  
ESTADIO CLÍNICO IIIB Y IV TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI EN EL  
PERÍODO DE 2009 A 2011”

Nombre: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_ Lugar de Origen: \_\_\_\_\_

Tabaquismo: \_\_\_\_\_ En caso de ser fumador o exfumador, Índice Tabáquico: \_\_\_\_\_

¿Tuvo Exposición crónica a humos orgánicos?: \_\_\_\_\_

Fecha de primera consulta en oncología médica: \_\_\_\_\_

Histología: \_\_\_\_\_ Estadio Clínico: \_\_\_\_\_ ECOG: \_\_\_\_\_

Sitios de Actividad Tumoral: \_\_\_\_\_

Número de sitios de metástasis: \_\_\_\_\_

Número de ciclos de QT programados: \_\_\_\_\_ Número de ciclos de QT otorgados: \_\_\_\_\_

Número de ciclos retrasados: \_\_\_\_\_

#### Toxicidad y Grado:

Ciclo #1: \_\_\_\_\_

Ciclo #2: \_\_\_\_\_

Ciclo #3: \_\_\_\_\_

Ciclo #4: \_\_\_\_\_

Ciclo #5: \_\_\_\_\_

Ciclo #6: \_\_\_\_\_

¿Recibió Radioterapia? : \_\_\_\_\_ ¿En qué lugar?: \_\_\_\_\_

Tipo de Respuesta por estudio de imagen: \_\_\_\_\_

Quimioterapia de Mantenimiento: \_\_\_\_\_

En caso de ser tratado con Quimioterapia de Mantenimiento, ¿Cuál se usó?: \_\_\_\_\_

¿Cuántos ciclos se dieron de Quimioterapia de mantenimiento?: \_\_\_\_\_

Período Libre de Progresión: \_\_\_\_\_ meses.

Tipo de estudio para evaluar la respuesta: \_\_\_\_\_

Lugar de Recurrencia: \_\_\_\_\_

Número de líneas posterior al tratamiento de 1era línea: \_\_\_\_\_

Tipo de Quimioterapia en:

2a línea: \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ ciclos.

3a línea: \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ ciclos.

Fecha de última nota de seguimiento del paciente: \_\_\_\_\_ Sobrevida Global: \_\_\_\_\_ meses.

Investigador: Rodrigo Pacheco Pérez Residente Oncología Médica.

México D.F. a \_\_\_ / \_\_\_ /2014