



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

TÍTULO:

**“SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN CÁNCER
PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EN EL HOSPITAL
REGIONAL 1° DE OCTUBRE”**

***TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA***

REGISTRO INSTITUCIONAL: 238.2015.

PRESENTA:

DRA. PAMELA TERESA MENDOZA BARRADAS

ASESOR DE TESIS:

DR. NOÉ FLORES ANAYA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, JULIO 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA.
Coordinador de Enseñanza e Investigación.

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS.
Jefe de Investigación.

DR. JESÚS ALEJANDRO IBARRA GUILLÉN.
Profesor Titular del Curso de Posgrado en Medicina Interna.

DR. NOÉ FLORES ANAYA.
Asesor de Tesis.

DEDICATORIA

“Nada es más estimable que un médico quién, habiendo estudiado la naturaleza desde su juventud, sabe las propiedades del cuerpo humano, las enfermedades que lo asaltan, los remedios que lo beneficiarán, ejercita su arte con cautela y presta la atención igual al rico que al pobre”. Voltaire (1694-1778).

“Si pierdo el agradecimiento mi corazón se llenará de queja, quebranto, protesta y llanto. Quiero levantar mi frente y observar todas las pequeñas cosas que Dios me muestra y me regala. Si, hoy encontraré sin duda muchas angustias y problemas...pero antes de poner mis ojos ante ella, quiero poner mis ojos en los regalos que Dios me ha dado”. Serafín Contreras.

A mis padres, por apoyarme en todo momento, gracias por estar siempre conmigo, sin ustedes no hubiera llegado a donde estoy, por su amor incondicional.

A mis hermanos, Eduardo y Gerardo, por su ejemplo y por cuidar de mí, los quiero mucho.

Al Dr. Noé Flores Anaya, por su tiempo, profesionalismo y dedicación, por confiar en mí y asesorarme en la realización de esta tesis, sin su iniciativa no hubiera sido posible.

Al Dr. José Vicente Rosas Barrientos, por alentarme siempre a ser mejor profesionista y persona, por ser un apoyo académico y moral, por las asesorías para realizar esta tesis.

Al servicio de medicina interna y oncología médica del Hospital Regional 1° de Octubre, por su ayuda para poder completar este trabajo de investigación.

INDICE	Páginas
RESUMEN.....	I
BACKGROUND.....	II
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	30
ANEXOS.....	34

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ALK: *Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*. Receptor tirosina quinasa de linfoma anaplásico.

CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas.

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas.

CV: Calidad de vida.

DFS: Disease free survival. Supervivencia libre de enfermedad.

EGF: *Epidermal growth factor*. Factor de crecimiento epidérmico.

EGFR: *Epidermal growth factor receptor*. Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EML4: *Echinoderm microtubule-associated protein-like 4*. Proteína equinoderma asociada a microtubulos 4.

HR: Hazard Ratio.

IC: Intervalo de confianza.

IRM: Imagen por resonancia magnética.

KRAS: v-Ki-ras2 Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog.

MAPK: *Mitogen-activated protein kinases*. Proteína quinasa activada por mitógenos.

MET: *Hepatocyte growth factor receptor*. Receptor del factor de crecimiento de Hepatocitos.

MYC: *v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog*. Oncogén homólogo de la mielocitomatosis viral.

ORR: Odds Ratio.

PET: Tomografía de emisión de positrones.

PTEN: *Phosphatase and tensin homolog*. Homólogo de fosfatasa y tensina.

RB1: Retinoblastoma 1.

RR: Riesgo relativo.

SG: Supervivencia global.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SPP: Supervivencia post-progresión.

TC: Tomografía computada.

TIT: Tiempo de inicio de tratamiento.

TK: *Tirosine-kinase*. Tirosina-quinasa.

TKI: *TK Inhibitors*. Inhibidores TK.

US: Ultrasonido.

USE: Ultrasonido endoscópico.

RESUMEN

Introducción: Desde la introducción de los inhibidores reversibles de tirosin quinasa del EGFR erlotinib y gefitinib, a los pacientes con cáncer de pulmón metastásico con mutación positiva del EGFR se les puede ofrecer una alternativa terapéutica que ha demostrado superioridad sobre la quimioterapia.

Objetivo: Determinar el periodo libre de progresión a la primera línea de tratamiento con terapia biológica o quimioterapia paliativa.

Material y Métodos: Estudio observacional de cohortes históricas. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, sin distinción de sexo, que recibieron tratamiento para cáncer de pulmón de células no pequeñas con quimioterapia o terapia biológica de primera línea con anti EGFR. Fueron excluidos expedientes ilegibles o mal conformados. Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para producir supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Resultados: Debido a la definición de los eventos, no se han censurado el 50% de los eventos para definir supervivencia global. Al igual que por no cumplir con los criterios de expediente completo, no se censuraron los datos de los pacientes en tratamiento con Erlotinib. Por lo que solo se reportaron los datos de supervivencia libre de enfermedad con quimioterapia.

Conclusiones: La supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de CPCNP, tratados con quimioterapia de primera línea, en la población del Hospital Regional 1° de Octubre es de 7.8 meses con un IC del 95%, de 5.5 a 10.08 meses. La mediana de supervivencia libre de enfermedad es inferior a lo reportado en la literatura.

Palabras claves: Cáncer, erlotinib, quimioterapia, supervivencia, progresión.

BACKGROUND

Introduction: Since introduction of TKI, erlotinib and gefitinib, patients who suffer metastatic lung cancer with positive mutation of EGFR, can be offered an alternative therapy that has demonstrated a superiority over chemotherapy.

Objective: Determinate Progression-Free Survival (PFS) in the first line treatment with biological therapy or palliative chemotherapy.

Material and methods: Observational historical cohort study. Medical records of patients older than 18 years old were reviewed, with histopathological diagnosis of non-small cell lung cancer, regardless of sex, who received treatment for non-small cell lung cancer with chemotherapy or first line biological therapy with anti EGFR. Were excluded unreadable medical records or poorly made. Disease-Free Survival (DFS) and overall survival (OS) were analyzed, Kaplan-Meier estimates were used to produce DFS and OS.

Results: Because the definition of events, have not been censored 50% of events to define overall survival. In the same way, for failing to meet the criteria for full data medical record, they weren't censored patients treated with erlotinib. So that only the data of disease-free survival with chemotherapy were reported.

Conclusions: The disease-free survival in patients diagnosed with non-small cell lung cancer, treated with first-line chemotherapy, in Hospital Regional 1° de Octubre population is 7.8 months with an CI 95% of 5.5 to 10.08 months. Median Disease-Free Survival is less than reported in the literature.

Key words: Cancer, erlotinib, chemotherapy, survival, progression.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa hasta el 13% de todos los diagnósticos de cáncer y 27% de todas las muertes por este padecimiento. Para todas las personas con cáncer de pulmón, la tasa de supervivencia a un año es de 43% y la tasa de supervivencia a cinco años es de 17%. El cáncer pulmonar constituye la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer a nivel mundial y el cáncer CPCNP es la forma más común representando 85% de todos los casos.

La quimioterapia puede prolongar la supervivencia en pacientes con CPCNP estadio IV, y con nuevas medidas de apoyo, con menos toxicidad. No obstante, las mejoras son modestas, dando lugar a sólo un 4% a 5% de mejora en las tasas de supervivencia a 5 años para la etapa I-III y la prolongación de sólo unos meses para la etapa IV. Han habido nuevos avances, incluyendo el descubrimiento de los conductores oncogénicos y terapias específicas, nuevas formas de mejorar las respuestas y nuevas formas para detectar y diagnosticar el cáncer de pulmón tempranamente.

Una serie de acontecimientos han alterado el paradigma del tratamiento para el CPCNP metastásico. Estos incluyen el aumento del conocimiento de las vías de señalización molecular, así como los resultados de varios ensayos a gran escala. Como resultado, los tratamientos son cada vez más eficaces y más personalizados, y están cambiando el pronóstico de los pacientes con CPCNP. Esto se traduce en un aumento de la supervivencia en determinados grupos de pacientes.

Aproximadamente el 10-30% de los pacientes con CPCNP tienen un gen con la mutación del EGFR. Esta mutación se observa con una frecuencia mayor en algunas subpoblaciones. Pacientes con CPCNP con tumores positivos a cualquier mutación del EGFR, un inhibidor oral de la tirosin quinasa es ahora la primera línea de terapia preferida.

ANTECEDENTES

1. Concepto de cáncer

Bajo el nombre genérico de cáncer se engloban un conjunto de patologías que pueden afectar a distintos tipos de células y tejidos y que tienen en común el crecimiento descontrolado y desordenado de las células neoplásicas, las cuales pueden adquirir capacidad de desplazarse desde el tejido de origen hacia otros tejidos y órganos, en el proceso conocido como metástasis. La tumorigénesis es un proceso con varias etapas que implican cambios dinámicos en el genoma. Estos cambios liberan a las células cancerosas de los mecanismos homeostáticos que dirigen la proliferación normal y controlada,¹ confiriéndoles un tipo u otro de ventaja en el crecimiento, que les permiten adquirir características diferentes de las células normales.

2. Cáncer de pulmón

2.1 Definición

El cáncer de pulmón se define como un tumor del epitelio respiratorio y se puede dividir en 4 grupos principales: de células pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. Histológicamente, la mayor distinción patológica es entre carcinoma de células pequeñas y los otros tipos que fueron agrupados como carcinoma de células no pequeñas.

2.2 Epidemiología

El cáncer constituye un importante problema de salud pública, siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados y la segunda en países en vías de desarrollo.

El cáncer de pulmón es el cáncer con los índices de mortalidad más elevados y el más comúnmente diagnosticado, con una incidencia a nivel mundial de más de un millón y medio de casos nuevos al año. El análisis por sexos muestra que sigue siendo el segundo cáncer más frecuente en los hombres y el tercero en las mujeres.² En México, entre 1922 y 2001, la proporción de muertes por cáncer pasó de 0.60% a 13.1% de la población. En el año 2002 se presentaron 110,094 casos de cáncer, de los cuales, 34.9% se presentaron en hombres y 65.1% en mujeres, lo que refleja también que a mayor edad es mayor la incidencia.

Además, la importancia del cáncer del pulmón radica también en su mal pronóstico, ya que a pesar de todos los avances tanto en el diagnóstico precoz como en la terapéutica, el índice de supervivencia media tras 5 años es aproximadamente del 15%.³

2.3 Factores de riesgo

Un número de factores de riesgo para el cáncer de pulmón han sido identificados, pero la que es abrumadoramente dominante es la exposición al humo de tabaco, con alrededor del 90% de los pacientes que son fumadores o ex-fumadores. En consecuencia, medidas encaminadas a controlar el consumo de tabaco ofrecen la mejor perspectiva para reducir el riesgo de, y la mortalidad por, la enfermedad.

Las reducciones en la prevalencia del consumo de tabaco en los últimos 40 años han impedido un estimado de 1,6 millones de muertes prematuras en el Reino Unido, muchos de ellos de cáncer pulmonar. La evidencia sugiere que los beneficios de dejar de fumar antes de la edad media son sustanciales en términos de reducir el riesgo de cáncer pulmón. Por otra parte, el abandono del hábito tabáquico se ha asociado con una disminución progresiva del riesgo de padecer cáncer de pulmón.

El riesgo relativo comienza a disminuir 2 o 3 años después de haber dejado de fumar y continúa disminuyendo durante los siguientes 10 años. Aunque el riesgo de los exfumadores no llegará a igualarse totalmente al de los no fumadores, pudiendo permanecer elevado durante más de treinta años, sigue siendo mucho más bajo que el de un fumador activo.⁴

Otros factores importantes que se han visto implicados en el desarrollo del cáncer de pulmón son las exposiciones a ciertos agentes carcinógenos como arsénico, asbesto, amianto; algunos metales como níquel o cadmio; hidrocarburos policíclicos; radón o radiaciones ionizantes.⁵

Además, el riesgo de padecer cáncer de pulmón también parece incrementarse cuando se consume frecuentemente alcohol y dietas con un contenido alto de grasas totales, saturadas y colesterol. En cuanto a factores protectores, parece ser que el tipo de dieta, sobretodo la rica en vitaminas, antioxidantes y carotenoides, y el ejercicio moderado pueden asociarse a cierta disminución del riesgo de cáncer de pulmón.⁶

2.4. Clasificación anatomopatológica

La clasificación anatomopatológica del cáncer de pulmón se basa en técnicas histológicas y patológicas. La evaluación histológica se realiza sobre muestras de tejido de biopsia, obtenidas mediante broncoscopia, punciones o procedimientos quirúrgicos.

Existen cuatro tipos histológicos distintos de cáncer de pulmón: el carcinoma de células pequeñas (20% de los casos), el carcinoma epidermoide (30%), el adenocarcinoma (35-40%) y el carcinoma de células grandes (alrededor de un 10%). Sin embargo, se reconocen básicamente dos tipos fundamentales en función de su comportamiento clínico y biológico: el carcinoma de células pequeñas de pulmón, sensible a los agentes citotóxicos y no tratable quirúrgicamente; y el CPCNP, que engloba a los otros tres subgrupos

histológicos, y cuyo principal tratamiento es la cirugía si no existe diseminación.⁷

El CACP se caracteriza por tener origen neuro-endocrino, estar compuesto por células pequeñas con escaso citoplasma y tener una localización peribronquial. Las células son redondeadas, ovoides o fusiformes, con límites celulares mal definidos y muestran gránulos de neurosecreción en su citoplasma. Además presentan abundante necrosis y una alta tasa mitótica. Estos tumores tienen una evolución clínica muy agresiva y aparecen prácticamente en su totalidad en fumadores.³ Presenta un comportamiento peculiar, con un crecimiento rápido, una elevada capacidad de generar metástasis y una significativa respuesta al tratamiento con quimio y radioterapia. Sin embargo, la incidencia de recidiva en los dos primeros años es muy elevada.⁷

Por el contrario, en el CACNP, las células tumorales son de mayor tamaño que las células pulmonares normales (de ahí su denominación), con citoplasma abundante y la localización suele ser periférica o central. Su comportamiento biológico es muy diferente al CACP. Es un tumor de crecimiento lento y que generalmente deriva del epitelio bronquial. Sus manifestaciones clínicas son muy variables en los primeros estadios, de modo que en un 50% de los casos diagnosticados, la enfermedad ya se encuentra en una fase avanzada. La sensibilidad a quimioterapia y radioterapia es baja.

- El subtipo epidermoide o carcinoma escamoso se origina en el epitelio de revestimiento y se localiza con frecuencia en los bronquios lobares o principales. Este subtipo está predominantemente vinculado al consumo de tabaco.

- Los adenocarcinomas se originan en las células broncoalveolares, y su diferenciación es glandular, secretando mucina. Generalmente derivan de bronquios más distales, por lo que suelen ser tumores periféricos y afectan a la

pleura. Es por este motivo que son los más frecuentemente operables. En general presentan un pronóstico peor que el subtipo epidermoide.

- El carcinoma de células grandes es el menos frecuente dentro de los CPCNP y presenta un pronóstico similar al adenocarcinoma. Generalmente se localiza en la periferia del pulmón, pero pueden encontrarse también en localización central. En el examen macroscópico, a menudo aparecen como grandes tumores necróticos.⁷

Se ha publicado una revisión de la clasificación histológica, que desde un enfoque multidisciplinario aporta algunos cambios a la clasificación empleada hasta la actualidad. Esta nueva guía modifica algunos conceptos y términos para subclassificar las diferentes variantes de adenocarcinoma de pulmón, excluyendo términos empleados hasta el momento, como el carcinoma broncoalveolar (BAC) o el subtipo mixto, e introduciendo nuevos conceptos, como el adenocarcinoma in situ (AIS), el carcinoma mínimamente invasivo (MIA) o el adenocarcinoma con crecimiento predominantemente lepidico (LPA). Se presenta como una guía para la clasificación histológica a partir de pequeñas biopsias y citologías, ya que el 70% de los cánceres de pulmón se diagnostican con muestras de este tipo.

2.5. Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico del cáncer de pulmón se ve dificultado por la ausencia de síntomas en pacientes con tumores en un estadio precoz, diagnosticándose la mayoría de casos en fases ya avanzadas. Los síntomas más frecuentes que caracterizan la sospecha de cáncer de pulmón son tos, dolor torácico, hemoptisis o disnea. El cáncer de pulmón es sospechado con frecuencia con resultados de radiografías de tórax: por ejemplo, un nódulo pulmonar solitario, masa pulmonar o hilar, o derrame pleural.

La confirmación histológica o citológica del diagnóstico es deseable, aunque no siempre es posible, y se puede lograr por una variedad de métodos: biopsia percutánea, broncoscopia, mediastinoscopia o toracoscopia. El diagnóstico del tejido debe ser seguido por el subtipo del cáncer de acuerdo con la clasificación actual de la OMS. Puede que no sea posible utilizar esta clasificación plenamente si las muestras de biopsias o muestras de citología son pequeñas. El manejo de los pacientes con un diagnóstico incompleto debe ser discutido por el equipo multidisciplinario. No se ha encontrado evidencia de que el uso de análisis de sangre, por ejemplo de marcadores tumorales, en el diagnóstico de cáncer de pulmón, sea útil.

La estadificación es la evaluación de la extensión de la enfermedad y se realiza con fines pronósticos y terapéuticos. Idealmente, el diagnóstico y la estadificación deben obtenerse a través de un único procedimiento. El cáncer de pulmón se estadifica usando la séptima edición del sistema de estadificación TNM, que cubre la estadificación para el cáncer de células pequeñas y no pequeñas. El sistema tiene dos componentes principales: la extensión anatómica de la enfermedad (TNM; tumor, ganglios y metástasis) y el tipo celular. La estadificación clínica se basa en la información obtenida de los estudios de imagen y biopsias. La estadificación patológica se determina después de la resección quirúrgica.

Las herramientas de imagen más utilizadas para la estadificación del cáncer de pulmón son TC, IRM, US, PET-CT y US endoscópica (USE), y los procedimientos invasivos como la mediastinoscopia y mediastinotomía anterior son procedimientos de estadificación comunes para la patología. La fiabilidad de cada una de estas pruebas, y las implicaciones para la interpretación de los resultados, se determina a partir de los falsos negativos (FN) y las tasas de falsos positivos (FP).

La diferenciación radiográfica de T1 y T2 no altera significativamente la elección de la terapia. Es mucho más importante ser capaz de predecir la presencia de T3 y T4 si se está considerando la resección quirúrgica.

La importancia del TNM radica también en que provee una importante información pronóstica y terapéutica. Aquellos tumores con una localización e histología determinada y con la misma clasificación TNM presentan en principio el mismo comportamiento. De tal forma que a mayor estadio tumoral peor pronóstico.⁸

Esta estadificación tumoral puede realizarse en diferentes momentos del proceso diagnóstico-terapéutico, como puede ser: antes de tratamiento (estadificación clínica, TNMc), después del tratamiento quirúrgico (estadificación patológica o postquirúrgica, TNMp), después o durante el tratamiento de inducción (estadificación TNMy), al haber una recidiva tumoral después de un intervalo libre de enfermedad (estadificación TNMr) o en la autopsia (estadificación TNMa).

La estadificación clínica permite adjudicar el mejor tratamiento al paciente, mientras que la estadificación patológica es más precisa que la estadificación clínica y se ajusta más a la realidad de la extensión tumoral, ya que sirve para emitir un pronóstico y para decidir la idoneidad del tratamiento de consolidación. La estadificación después o durante el tratamiento de inducción permite conocer si ha habido algún cambio tumoral en la clasificación clínica y decidir si el paciente puede o no ser sometido a tratamiento quirúrgico tras la terapia de inducción.

Sin embargo, la tendencia actual es diseñar terapias más personalizadas basadas en las características moleculares de los tumores, como mutaciones y amplificaciones génicas, niveles de expresión de genes de reparación de ADN y perfiles genómicos o proteómicos.⁹

2.6. Tratamiento

La elección del tratamiento en el cáncer de pulmón depende de la extensión de la enfermedad, la localización del tumor primario, la clasificación anatomopatológica y la presencia o no de comorbilidades en el paciente. En pacientes diagnosticados con CPCNP en estadios tempranos de la enfermedad (estadios I y II), la principal opción terapéutica es la cirugía con el fin de llevar a cabo la resección completa del tumor. Sin embargo, sólo un 20-30% de los pacientes diagnosticados son susceptibles de cirugía radical, presentando una tasa de curación entre el 40-50% y un alto riesgo de recaída.¹⁰

Por otro lado, el manejo de pacientes en estadio IIIA es más controvertido, pudiendo ser la resección quirúrgica, quimioterapia, radioterapia o una combinación estas modalidades la mejor opción, dependiendo de la situación clínica. La terapia postopertoria, principalmente la quimioterapia adyuvante basada en combinaciones con sales de platino, mejora ligeramente la supervivencia. Sin embargo, debido a las altas toxicidades asociadas al platino, otros regímenes quimioterápicos, en particular los basados en taxanos pueden considerarse como alternativas de tratamiento.⁶

La radioterapia es una opción paliativa en el caso de pacientes que no pueden ser candidatos a cirugía debido a una limitada reserva pulmonar o a la presencia de comorbilidades. En estos casos, la radioterapia sola como tratamiento local se ha asociado con tasas de supervivencia a los cinco años del 13 al 39% en pacientes en estadios tempranos (es decir, T1 y T2).¹¹

Cerca del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan enfermedad localmente avanzada (IIIA y IIIB) o diseminada (IV) en el momento del diagnóstico, por lo que son considerados como “irreseccables” y tratados habitualmente mediante radioterapia y/o quimioterapia. La quimioterapia paliativa resulta beneficiosa para estos pacientes, siendo el estándar

generalmente aceptado, el régimen con platino o la combinación de este con agentes como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina o vinorelbina.⁶

Otras estrategias empleadas en los últimos años, son las terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas, que han permitido prolongar la supervivencia de los pacientes con CPCNP, con menor toxicidad que la quimioterapia convencional. Las alteraciones moleculares, bien por sobreexpresión de ciertos genes, eventos mutacionales, o modificaciones epigenéticas en sus secuencias, son eventos frecuentes en el cáncer de pulmón. Estos cambios pueden incluir alteraciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), o en las vías de señalización implicadas en angiogénesis, apoptosis, regulación del proteosoma y control del ciclo celular, entre otros.

La inhibición de la angiogénesis es otra estrategia terapéutica novedosa. En este caso, la adición del anticuerpo monoclonal bevacizumab (dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular) a la quimioterapia consigue mejorar las tasas de respuesta y supervivencia.¹²

El CPCNP se compone de varios fenotipos definidos que muestran una enorme variabilidad genética. En los últimos años, la mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) en adenocarcinoma de pulmón ha surgido como un subconjunto único de CPCNP en términos de etiopatogenia y biología del tumor.

En el caso del EGFR, la presencia de ciertas mutaciones/delecciones en la región tirosina quinasa (TK) de este receptor, confiere sensibilidad a fármacos inhibidores de esta actividad quinasa (TKI), tales como: gefitinib y erlotinib.^{13, 14} Estas mutaciones son más frecuentes en mujeres, con tumores de histología adenocarcinoma, no fumadoras y asiáticas, en las cuales la tasa de respuesta también es mayor.

Sin embargo, la resistencia primaria o adquirida limita el éxito terapéutico de estos agentes. Los inhibidores irreversibles dirigidos a todos los receptores de la familia ErbB tirosin quinasas, tales como afatinib y dacomitinib, han sido desarrollados para conferir el control sostenido de la enfermedad de los cánceres ErbB-dependiente.

El primer ensayo clínico aleatorizado para comparar específicamente la terapia EGFR TKI con quimioterapia en pacientes con tumores con mutación positiva del EGFR fue IPASS (Iressa Pan-Asia Study). En los pacientes de Asia oriental con estadio IIIB /IV con adenocarcinoma de pulmón que nunca han fumado tabaco, el tratamiento inicial con un EGFR TKI se encontró que era superior a la quimioterapia basada en platino estándar. Los pacientes con tumores con mutación positiva del EGFR lograron SLP significativamente más larga con gefitinib frente a los que recibieron quimioterapia ((HR) para progresión o muerte de 0,48 (IC del 95% 0,36 a 0,64); p, 0,001).

En poblaciones seleccionadas molecularmente, los ensayos clínicos OPTIMAL, WJTOG3405 y NEJSG002 en pacientes asiáticos y EURTAC en pacientes caucásicos, claramente demostraron la superioridad de erlotinib o gefitinib sobre quimioterapia basada en platino. En términos de SLP (OPTIMAL: 13,1 vs. 4,6 meses, (HR) 0,16; WJTOG3405: 9,2 vs. 6,3 meses, HR 0,48; NEJSG002: 10,8 vs. 5,4 meses, HR 0,30; EURTAC: 9,7 vs. 5,2 meses, HR 0,37).

Asimismo, la tasa de respuesta objetiva fue más del doble en los EGFR TKI (OPTIMAL: 83% vs. 36%; WJTOG3405: 62% vs. 32%; NEJSG002: 74% vs. 31%; EURTAC: 58% vs. 15%). Un meta-análisis recientemente publicado confirma consistentemente que las mutaciones del EGFR pueden predecir la respuesta a EGFR TKI con una sensibilidad mucho mayor (0,78; intervalo de confianza del 95% (IC) desde 0,74 hasta 0,82) que los números de copias de genes EGFR o los niveles de expresión del EGFR.

El tratamiento de primera línea con erlotinib o gefitinib en pacientes seleccionados molecularmente aumenta la posibilidad de obtener un ORR mayor de 2 veces (70% vs. 33%) en comparación con la quimioterapia (riesgo relativo (RR) 2,06; 2p <0,00001). Al mismo tiempo, el riesgo de progresión es reducido en un 65% (HR 0,35; 2p <0,00001).

LUX-lung 3, es el ensayo hasta el momento más grande de fase III de adenocarcinoma de pulmón con mutación positiva del EGFR (345 pacientes asignados al azar), con 40 mg de afatinib una vez al día frente a quimioterapia combinada altamente eficaz y tolerable con cisplatino y pemetrexed. El ensayo se realizó a través de Asia, Europa, América del Norte/Sur, y Australia, el 72% de los pacientes incluidos tenían origen étnico asiático y el 28% eran no-asiáticos. El tratamiento con afatinib llevo a una SLP prolongada (11,1 vs. 6,9 meses, HR 0.58, IC 95% 0,43-0,78) en comparación con cisplatino/pemetrexed y un ORR significativamente mayor (56% frente a 23%; p <0,0001).

Se realizó el ensayo clínico EURTAC, abierto, aleatorizado fase III, en 42 hospitales de Francia, Italia y España. Los participantes incluidos eran adultos (> 18 años) con CPCNP y con mutaciones de EGFR (delección exón 19 L858R o mutación en el exón 21), sin antecedentes de haber recibido quimioterapia para enfermedad metastásica. Los participantes se asignaron al azar (1:1) de acuerdo con un esquema de asignación generado por computadora para recibir erlotinib vía oral 150 mg por día o 3 ciclos semanales de quimioterapia intravenosa estándar con cisplatino 75 mg / m² en el día 1 más docetaxel (75 mg/m² en día 1) o gemcitabina (1250 mg/m² en los días 1 y 8). El carboplatino, se permitió en pacientes que no podían recibir cisplatino. Los pacientes fueron estadiados por tipo de mutación EGFR y el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población por intención a tratar. Al corte de datos la mediana de SLP fue de 9.7 meses (IC del 95%: 8.4-12.3) en

el grupo de erlotinib, en comparación con 5.2 meses (4.5-5.8) en el grupo de quimioterapia estándar.

Un análisis actualizado de la SLP, que constituyó el objetivo principal del estudio OPTIMAL, confirmó que erlotinib confirió una mediana de beneficio de SLP más prolongada (13.7 meses) que la quimioterapia combinada con base en platino (4.6 meses), una mejora que resultó estadísticamente significativa (HR = 0.16; $P < 0.0001$). Dicho beneficio se mantuvo desde los resultados del análisis principal (13.1 meses versus 4.6 meses, HR = 0.16; $P < 0.0001$) y, al igual que en el análisis primario, la ventaja mencionada se observó independientemente de la edad, el género, la etapa de la enfermedad, la histología del tumor o el estado de tabaquismo.

La importancia de estos resultados ya modificó el paradigma terapéutico del cáncer pulmonar al demostrar que todos los pacientes cuyos tumores albergan mutaciones activadoras del EGFR pueden obtener un beneficio superior en la SLP con erlotinib que con la quimioterapia, convirtiendo a erlotinib en la opción terapéutica de preferencia para los pacientes con este subtipo de CPCNP.

2.7 Alteraciones moleculares en cáncer de pulmón.

La aparición de tumores parece reflejar, de alguna manera, que las células cancerosas han logrado evitar la detección por parte del sistema inmune o han sido capaces de limitar el alcance de la destrucción inmunológica y por tanto de evadir su erradicación. De manera simplificada se podría decir que las células cancerosas altamente inmunogénicas pueden evadir la destrucción inmunológica mediante la desactivación de componentes del sistema inmune que han sido enviados para eliminarlas. Actualmente se acepta que la transformación del epitelio bronquial normal a cáncer de pulmón requiere de una serie de alteraciones moleculares tanto genéticas como epigenéticas.

Estos cambios moleculares dan lugar finalmente a la derogación de las Introducción general 37 principales vías de control de la regulación y el crecimiento celular. Los principales tipos de genes involucrados en la carcinogénesis pulmonar son los oncogenes y los genes supresores de tumores, mientras que las evidencias no son aún concluyentes para el caso de la disfunción de los genes de reparación del ADN.¹⁵ Desde una perspectiva funcional, un oncogén es un gen que tiene potencial para transformar una célula normal en maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer; en cambio, un gen supresor tumoral es un gen con capacidad para inhibir el crecimiento de una célula tumoral.

Las alteraciones genéticas pueden conducir a una ganancia de función, en el caso de los oncogenes, o a una inactivación de la proteína codificada, en los genes supresores de tumores. Los oncogenes habitualmente están activados a través de mutaciones puntuales, amplificaciones génicas o traslocaciones cromosómicas; mientras que los genes supresores de tumores son inactivados mediante alteraciones bialélicas, que son combinaciones de mutaciones puntuales, deleciones e hipermetilación del promotor.¹⁶

Muchos de los cambios en oncogenes y genes supresores de tumores son comunes a ambos subtipos de cáncer de pulmón (CPCNP y CPCP), aunque algunos subtipos pueden ser más propensos a ciertas mutaciones. Tras la generación de un cáncer manifiesto, estos y otros cambios pueden influir en los procesos de invasión, metástasis y resistencia al tratamiento.

Para la traslación de estas alteraciones moleculares a la clínica es importante identificar la naturaleza y frecuencia de las alteraciones, evaluar si presentan una asociación importante con la clínica y determinar si tienen un uso clínico en el diagnóstico temprano, monitorización de tratamientos o como dianas para el desarrollo de nuevas terapias.¹⁵

- Oncogenes

En cáncer de pulmón, se han descrito pocas alteraciones que afectan a oncogenes. Los más comunes son los de la familia RAS, MYC y EGFR. La familia RAS codifica proteínas implicadas en procesos de transducción de señal, sobre todo vinculadas a procesos de proliferación celular y su mutación provoca que estas proteínas estén constantemente en su forma activada.

La familia de genes RAS (KRAs, HRAS y NRAS) pueden estar activados por mutaciones puntuales en los codones 12, 13 o 61. Un miembro de esta familia se encuentra mutado en aproximadamente el 20-30% de CPCNP (en particular en adenocarcinomas), pero casi nunca en CPCP. KRAS representa el 90% de las mutaciones de RAS en los adenocarcinomas de pulmón, con aproximadamente el 85% de las mutaciones del gen KRAS afectando al codón 12.^{17,15} Sin embargo, ni la quimiosensibilidad ni la supervivencia se relacionan con la mutación del gen KRAS en adenocarcinomas de pulmón en estadio avanzado.^{18,19}

La familia de oncogenes MYC (MYC, MYCN y MYCL1) se activan principalmente por amplificación genética, normalmente en CPCP pero no exclusivamente, con 20-100 copias del gen por célula. Aunque el oncogen MYC más comúnmente amplificado es MYCL1, cualquier miembro de la familia puede estar amplificado genéticamente, siendo los eventos de amplificación mutuamente excluyentes. Cuando la proteína MYC heterodimeriza con una proteína llamada MAX, funciona como factor de transcripción necesario para la progresión normal del ciclo celular, la diferenciación y la muerte celular programada. La amplificación de MYC se produce en un 20-30% de los CPCP (frecuentemente en pacientes tratados previamente con quimioterapia) y su presencia se correlaciona con una peor supervivencia.¹⁶

Otros receptores de membrana activados en cáncer de pulmón, aunque con menor frecuencia y preferentemente en adenocarcinomas, son CMET y ALK. El

receptor ALK está activado debido a su fusión con EML4 mediante translocaciones cromosómicas. El receptor TK codificado por la fusión de los genes EML4-ALK, no presente en tejido normal, es una diana prometedora en la terapia contra el cáncer de pulmón ya que los tumores que expresan esta proteína de fusión son resistentes al tratamiento con inhibidores de EGFR.²¹ También la amplificación de CMET está relacionada con la adquisición de resistencia secundaria a inhibidores de EGFR.²²

Estos y otros hallazgos recientes de varios estudios proporcionan nuevos conocimientos sobre las bases moleculares de la resistencia a TKI del EGFR, incluyendo además de la co-activación de MET, y la expresión de EML4-ALK, la pérdida de PTEN (supresor de tumores), la mutación del gen KRAS, y la adquisición de la mutación de resistencia del EGFR (T790M). Por ello, las estrategias actuales se centran en lograr una inhibición más completa para superar todas estas resistencias.

También el gen PIK3CA se encuentra activado en cáncer de pulmón preferentemente mediante amplificación génica y en menor medida por mutaciones puntuales, especialmente en carcinomas escamosos.²³ Este gen codifica la proteína p110 que es la subunidad catalítica de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). La PI3K fosforila el fosfoinosítido-3,4-difosfato (PIP2) a fosfoinosítido-3,4,5-trifosfato (PIP3), ambas son moléculas mensajeras que regulan la localización y función de múltiples efectores. - Genes supresores de tumores El gen supresor de tumores más comúnmente mutado en cáncer es TP53. Los tipos de mutación de TP53 difieren entre tumores como consecuencia de la exposición a carcinógenos específicos.

En cáncer de pulmón, hay un aumento de la frecuencia de transversiones de G a T debido a la exposición a los carcinógenos del tabaco. Las mutaciones en TP53 son muy frecuentes en CPCP, afectando al 90%, mientras que en CPCNP afectan aproximadamente al 50%, variando según el tipo histológico.

La proteína TP53 es un factor de transcripción que actúa en respuesta al daño del ADN causado por la radiación gamma, la luz ultravioleta, los carcinógenos y la quimioterapia.¹⁵ Otras inactivaciones génicas comunes se pueden encontrar en los reguladores del ciclo celular P16INK4A (en el 40-60% de los tumores, principalmente en CPNM) y RB1 (retinoblastoma) (principalmente en CPCP) y en los genes LKB1/STK11 y PTEN/MMAC1.

La vía p16INK4A-ciclina D1-(CDK4)-retinoblastoma (RB1) es clave en la regulación del ciclo celular y en la transición G1/S. El resultado de la inhibición de esta vía es la supresión del crecimiento. Las alteraciones de p16INK4A y RB1 son además mutuamente excluyentes. Por otro lado, el gen PTEN codifica una fosfatasa que desfosforila el PIP3. Las alteraciones genéticas en PTEN son frecuentes en cáncer de pulmón y se dan especialmente en CPCP y en carcinomas epidermoides.¹⁶

En CPCNP y otros tumores malignos epiteliales, el EGFR- aislado por primera vez por Stanley Cohen en 1962- como miembro de la familia del receptor HER/ErbB ha sido identificado como un oncogén clave. Mientras las células no malignas involucran programas regulatorios estrictos para las funciones del receptor tirosina quinasa, la actividad EGFR en células cancerosas puede ser disregulada por mecanismos oncogénicos, incluyendo el número incrementado de copias del gen EGFR, la sobreexpresión del EGFR y la activación de mutaciones de genes. Esto da lugar a la autofosforilación del dominio citoplásmico del receptor y posteriormente activación de las cascadas de señalización corriente abajo.

Estas vías activadas pueden en última instancia contrarrestar la apoptosis y mejorar el metabolismo y la proliferación celular. También inciden en la diseminación metastásica, la angiogénesis, y la resistencia a los agentes antineoplásicos o radioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue observacional de cohortes históricas. Realizado en el Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE en conjunto con los servicios de Medicina Interna y de Oncología Médica durante el periodo del 1 de Marzo de 2015 al 15 de Julio de 2015.

De acuerdo al HR la probabilidad de respuesta por un poder de 80, el tamaño de la muestra fue de 843 pacientes para ambos grupos (quimioterapia y biológico), debido a que en nuestro centro no contamos con el número de pacientes necesarios, se realizó inclusión por conveniencia para determinar la supervivencia en la población atendida.

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de Enero de 2010 a Febrero de 2014 que tuvieran los siguientes criterios de inclusión: Completos de acuerdo a la NOM 004, de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, sin distinción de sexo, que recibieron tratamiento para CPCNP con quimioterapia o terapia biológica de primera línea con anti EGFR. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico histopatológico diferente a CPNP, expedientes ilegibles. Se eliminaron los expedientes mal conformados.

Se elaboró una base de datos, se revisaron los expedientes que cumplían los criterios de inclusión, documentando cédula del paciente, edad, género, fecha del reporte histopatológico, estirpe, fecha de inicio de tratamiento, tratamiento de primera y segunda línea, ya sea con quimioterapia o terapia biológica anti-EGFR.

Se utilizó estadística descriptiva, inferencial y análisis de supervivencia. Se analizaron dos puntos finales en este estudio: la Supervivencia libre de enfermedad (DFS) que se define como el tiempo desde la fecha de la asignación del tratamiento hasta la fecha de primera recaída (local, regional, contralateral o metastásica), segunda neoplasia maligna primaria, o muerte por cualquier causa (lo que ocurra primero).

La Supervivencia global (SG) fue definida como el tiempo desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la fecha de la muerte como resultado de cualquier causa. Los pacientes que estaban vivos (para el sistema operativo) y la enfermedad gratuitas (por DFS) fueron censurados en la fecha del último contacto. Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para producir supervivencia libre de enfermedad y curvas supervivencia.

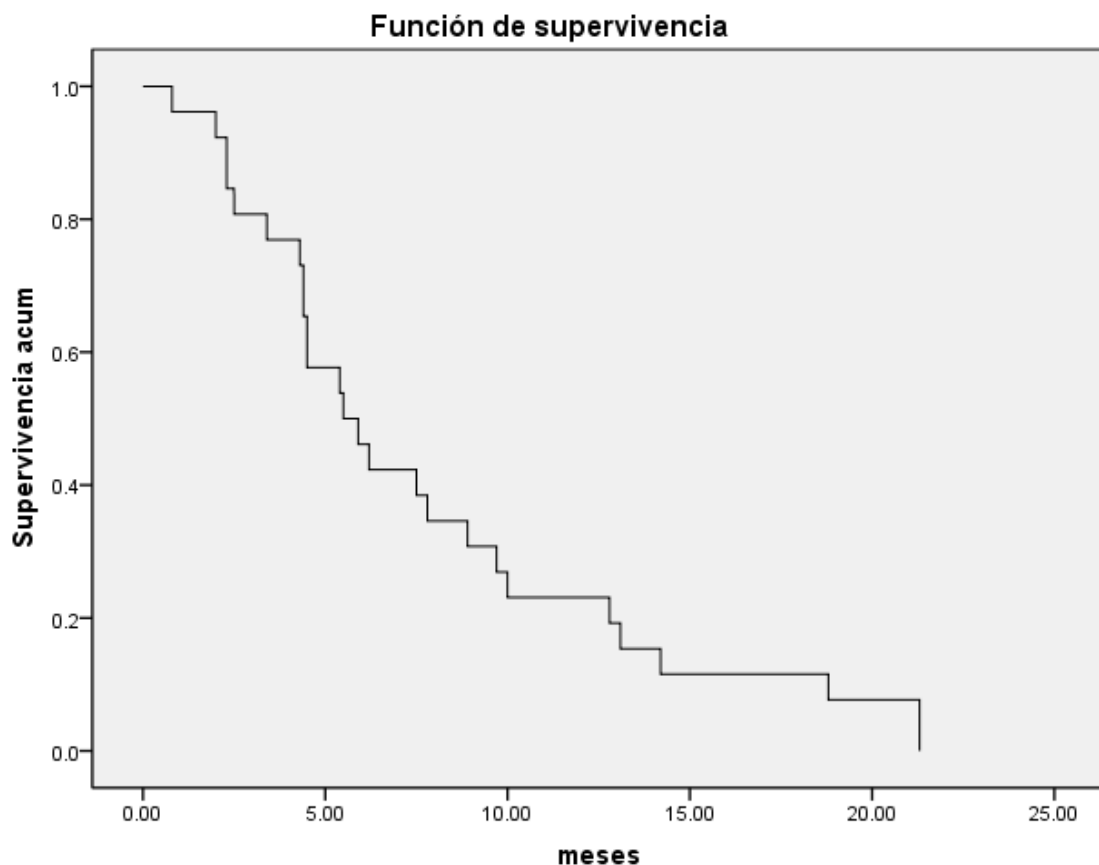
No se requirió consentimiento informado ya que se evaluaron expedientes de pacientes ya tratados, sin influir en decisión terapéutica.

Se sometió a aprobación del Comité de Investigación y el Comité de Ética del Hospital Regional 1° de Octubre.

RESULTADOS

Se analizaron 33 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, 27 con adenocarcinoma y 6 con carcinoma epidermoide, 19 fueron del sexo femenino y 14 del sexo masculino, el promedio de edad fue de 64.6 años, con una desviación estándar de ± 11.2

Debido a la definición de los eventos, no se han censurado el 50% de los eventos para definir Supervivencia global. Al igual que por no cumplir con los criterios de expediente completo no se censuraron los datos de los pacientes en tratamiento con Erlotinib. Por lo que solo se reportaron los datos de supervivencia libre de enfermedad con quimioterapia.



Kaplan-Meier de quimioterapia . La supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con quimioterapia de primera línea, en la población del Hospital Regional 1° de octubre es de 7.8 meses con un IC 95% de 5.5 a 10.08 meses con un rango de 1 mes hasta 21 meses.

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas confiere mal pronóstico. El tratamiento con quimioterapia paliativa incrementa la supervivencia libre de enfermedad en 7.8 meses con Intervalo de confianza del 95%, de 5.5 meses a 10.08 meses, un rango de 1 mes hasta 21 meses

Es necesario determinar una adecuada referencia para el tratamiento de este tipo de pacientes y elegir los criterios de tratamiento en la población susceptible de quimioterapia.

No se descarta el sesgo de selección de pacientes a quimioterapia, aunado al sesgo de recolección de datos. Este estudio obliga a determinar el beneficio del tratamiento y mejorar la adecuada intervención de tratamiento en la población derechohabiente

CONCLUSIONES

La supervivencia en la población del Hospital Regional 1° de Octubre es de 7.8 meses con un IC 95% de 5.5 a 10.08 meses. La mediana de supervivencia libre de enfermedad es inferior a lo reportado en la literatura. Por lo que se deberá censurar mejor los datos para poder definir el efecto del tratamiento, aunado a las pérdidas por expedientes incompletos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hahn,W.C. and Weinberg,R.A. (2002). Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2, 331-341.
2. Ferlay,J., Parkin,D.M., and Steliarova-Foucher,E. (2010). Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur. J. Cancer* 46, 765-781.
3. Youlden,D.R., Cramb,S.M., and Baade,P.D. (2008). The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J. Thorac. Oncol.* 3, 819-831.
4. Peto,R., Darby,S., Deo,H., Silcocks,P., Whitley,E., and Doll,R. (2000). Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 321, 323-329.
5. Tyczynski,J.E., Bray,F., and Parkin,D.M. (2003). Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol.* 4, 45-55.
6. Molina,J.R., Yang,P., Cassivi,S.D., Schild,S.E., and Adjei,A.A. (2008). Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin. Proc.* 83, 584-594.
7. Travis,W.D. (2002). Pathology of lung cancer. *Clin. Chest Med.* 23, 65-81, viii.
8. Goldstraw,P., Crowley,J., Chansky,K., Giroux,D.J., Groome,P.A., Rami-Porta,R., Postmus,P.E., Rusch,V., and Sobin,L. (2007). 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.* 2, 706-714.
9. Rossi,G., Pelosi,G., Graziano,P., Barbareschi,M., and Papotti,M. (2009). A reevaluation of the clinical significance of histological subtyping of non--small-cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized treatments. *Int. J. Surg. Pathol.* 17, 206-218.
10. Spiro,S.G., Tanner,N.T., Silvestri,G.A., Janes,S.M., Lim,E., Vansteenkiste,J.F., and Pirker,R. (2010). Lung cancer: progress in diagnosis, staging and therapy. *Respirology.* 15, 44-50.

11. Dosoretz, D.E., Katin, M.J., Blitzer, P.H., Rubenstein, J.H., Salenius, S., Rashid, M. et al. (1992). Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys.* 24, 3-9.
12. Wakelee, H.A., Wang, W., Schiller, J.H., Langer, C.J., Sandler, A.B., Belani, C.P., and Johnson, D.H. (2006). Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *J. Thorac. Oncol.* 1, 441-446.
13. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E. et al. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 13, 239-246.
14. Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., Porta, R., Cardenal, F., Camps, C. et al. (2009). Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 361, 958-967.
15. Sekido, Y., Fong, K.M., and Minna, J.D. (2005). Cancer of the Lung. In: *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, ed. V.T. De Vita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 745-841.
16. Sanchez-Cespedes, M. (2003). Dissecting the genetic alterations involved in lung carcinogenesis. *Lung Cancer* 40, 111-121.
17. Rodenhuis, S., van de Wetering, M.L., Mooi, W.J., Evers, S.G., van, Z.N., and Bos, J.L. (1987). Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.* 317, 929-935.
18. Camps, C., Jantus-Lewintre, E., Cabrera, A., Blasco, A., Sanmartin, E., Gallach, S. et al. (2011). The identification of KRAS mutations at codon 12 in plasma DNA is not a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 72, 365-369.
19. Rodenhuis, S., Boerrigter, L., Top, B., Slebos, R.J., Mooi, W.J., van't Veer, L., and van Zandwijk, N. (1997). Mutational activation of the K-ras oncogene and the effect of chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the lung: a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 15, 285-291.
20. Suda, K., Tomizawa, K., and Mitsudomi, T. (2010). Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev.* 29, 49-60.

21. Horn, L. and Pao, W. (2009). EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 27, 4232-4235.
22. Engelman, J.A., Zejnullahu, K., Mitsudomi, T., Song, Y., Hyland, C., Park, J.O. et al. (2007). MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316, 1039-1043.
23. Angulo, B., Suarez-Gauthier, A., Lopez-Rios, F., Medina, P.P., Conde, E., Tang, M., Soler, G., Lopez-Encuentra, A., Cigudosa, J.C., and Sanchez-Cespedes, M. (2008). Expression signatures in lung cancer reveal a profile for EGFR-mutant tumours and identify selective PIK3CA overexpression by gene amplification. *J. Pathol.* 214, 347-356.
24. Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674.
25. Molina-Vila, M.A., Bertran-Alamillo, J., Reguart, N., Taron, M., Castella, E., Llatjos, M. et al. (2008). A sensitive method for detecting EGFR mutations in non-small cell lung cancer samples with few tumor cells. *J. Thorac. Oncol.* 3, 1224-1235.
26. Caicun Zhou*, Yi-Long Wu*, Gongyan Chen, Jifeng Feng, Xiao-Qing Liu, Changli Wang, Shucui Zhang, Jie Wang. (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*; 12: 735–42.
27. G. Chen,† J. Feng,† C. Zhou, Y.-L. Wu, X.-Q. Liu, C. Wang, S. Zhang. (2013). Análisis de la calidad de vida (CV) de OPTIMAL (CTONG-0802), un estudio Fase III con asignación aleatoria y abierto de erlotinib en primera línea versus quimioterapia en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) avanzado y positivo a mutaciones del EGFR. *Annals of Oncology* 00:1-7.
28. Christopher G. Azzoli, Sarah Temin, Timothy Aliff, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer. (2011). Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *American Society of Clinical Oncology*.
29. M. Roengvoraphoj, J. Tsongalis, K. Dragnev, J. Rigas. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for non-small cell lung cancer: Focus on epidermal growth factor receptor mutation testing and mutation-positive patients. (2013). *Cancer Treatment Reviews* 3, 839–850.

- 30.** David H. Johnson and Joan H. Schiller, Paul A. Bunn Jr. Recent Clinical Advances in Lung Cancer Management. (2014). Journal Of Clinical Oncology. VOLUME 32 _ NUMBER 10.
- 31.** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. (2014). Edinburgh: SIGN.
- 32.** Barbara Melosky. Treatment algorithms for patients with metastatic non-small cell, non-squamous lung cancer. (2014). Frontiers in Oncology. doi: 10.3389/fonc.2014.00256.
- 33.** Josep M. Argimon Pallás, Josep Jiménez Villa. Métodos de Investigación clínica y epidemiológica. (2000). Ediciones Harcourt. Primera edición.

ANEXOS

CEDULA	EDAD	GENERO	ESTIRPE	FECHA DEL DIAGNÓSTICO	1° LINEA	2° LINEA	3° LINEA