

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



« Estudio retrospectivo sobre características, tratamiento y evolución de los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico en el Hospital General de Elda en los años 2009-2013»



Departamento de Medicina Clínica

TESIS DOCTORAL

Sonia Maciá Escalante

Noviembre 2015

Pag 1 de 166

D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel
Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del
trabajo “Estudio retrospectivo sobre características, tratamiento y
evolución de los pacientes diagnosticados de carcinoma de
pulmón no microcítico en el Hospital General de Elda en los años
2009-2013” presentado por Dña. Sonia Maciá Escalante bajo la
dirección de la Dra. Dña Cristina Llorca Ferrándiz y del Dr.
Vicente Gil Guillén.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a Veinte de
Noviembre de Dos Mil Quince.

Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Clínica

**ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE
CARACTERÍSTICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE
LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CARCINOMA
DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN EL HOSPITAL
GENERAL DE ELDA EN LOS AÑOS 2009-2013**

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Sonia Maciá Escalante

**Dirigida por: Dra. Cristina Llorca Ferrándiz y Dr. Vicente Gil
Guillén**

Alicante, Noviembre 2015

"La verdadera ciencia no suprime nada, sino que busca las cosas que no comprende y las mira cara a cara, sin turbarse. Negar los hechos no los suprime, como cerrar los ojos."

(Tristán Bernard)

*Miguel
Hernández*

"La verdadera ciencia enseña, sobre todo, a dudar y a ser ignorante."

(Ernest Rutherford)

"Aquél que ha sentido alguna vez en sus manos temblar la alegría, no podrá morir nunca."

(José Hierro)

A todo el personal de los hospitales de Elda y Elche, con quienes he tenido la oportunidad de compartir muchos momentos y aprender de cada uno de ellos. Gracias.

A mi familia. A mi padre que me enseñó el valor de la honestidad y el esfuerzo. A mi madre, ejemplo de coraje y humanidad. A mis hijos, que me han enseñado que es mucho lo que me queda por aprender. Y a mi marido, que me ha dado siempre su apoyo; aprendemos y crecemos juntos.

Agradecimientos

Al servicio de Oncología Médica del Hospital de Elda, por todos los momentos compartidos. De todos vosotros me queda algo, de vuestra increíble capacidad de trabajo, y de vuestro ánimo para encarar el día a día con una sonrisa. A todos, médicos, enfermeros y auxiliares, y al resto de personal del hospital. A la Dra Susi Juárez, que siempre ha sido, y sigue siendo, un ejemplo de optimismo para todos.

A la Dra. Sonia Alonso y al Dr. Terio Llorca, no sólo por su inestimable ayuda en la recopilación de las historias clínicas, sino también por los años que compartimos en el hospital.

A la Dra. Cristina Llorca Ferrándiz, jefa de Oncología Médica del Hospital de Elda, por haber sido una excelente compañera, seguir siendo una gran amiga, y haber dedicado su tiempo para ayudarme a que este proyecto saliera adelante.

Al Dr. Vicente Gil Guillén, profesor del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, por acceder a co-dirigir esta tesis, orientándome y asesorándome en cada detalle.

Mi más sincero agradecimiento a las personas que me han apoyado técnicamente en el desarrollo de los análisis incluidos en los resultados de esta tesis. A Antonio Palazón, estadístico de la UMH y a Ana Drozdowskyj, estadística de Pivotal, por su inestimable ayuda en la interpretación de los resultados.

A todos los que me han enseñado y me han motivado a seguir aprendiendo: mi familia y amigos, los profesores de la facultad, los adjuntos de cada servicio, que dedicaban su esfuerzo y su tiempo a transmitirnos mucho más que conocimiento científico, a todos los compañeros de trabajo, a los voluntarios de la Asociación Española Contra el Cáncer y, cómo no, a todos los pacientes.

A los que han sido mis jefes, desde que terminé la carrera y empecé la especialidad. El primero, el Dr. Alfredo Carrato. Una vez supe la nota del MIR, y habiendo decidido elegir la especialidad de oncología en su hospital, me acerqué al servicio a presentarme.

No olvidaré cómo dejó de lado lo que estaba haciendo en aquel momento para dedicarme su tiempo, enseñarme el centro, el laboratorio, presentarme a todo el servicio y explicarme cómo funcionaba todo. Siempre sacaba un hueco para sus residentes, y nos enseñó que cualquiera puede llegar a donde quiera. “¿Te interesan los ensayos clínicos?”. Me preguntó aquel mismo día. Premonitoria pregunta. Quién me iba a decir entonces que hoy acabaría donde estoy.

Después, la Dra. Llorca me enseñó cómo un servicio con tres adjuntos (dos en los momentos de crisis) puede llegar a atender un área de 200.000 habitantes, sin perder calidad y sin desfallecer en el intento. La clave fue siempre ayudarnos unas a otras. Que nadie se fuera antes si alguna consulta no estaba acabada. Conseguir un ambiente de trabajo único donde, por muy duras que fueran las condiciones, no faltaba la oportunidad cada día de echarnos unas risas juntas.

Y finalmente el Dr. Ibrahim Farr, hace ya más de tres años, me dio una oportunidad en el mundo de la investigación clínica pese a no haber tenido experiencia previa, por lo que le estoy enormemente agradecida.

Muy especialmente quiero dar las gracias a Alfredo, por enseñarme a replantearme todo, por enseñarme que la vida puede ser mucho más sencilla de lo que queremos a veces hacerla, por estar siempre a mi lado y respetar mis decisiones, en más de una ocasión equivocadas y, en definitiva, por su paciencia y amor conmigo siempre, especialmente en los momentos de desánimo.

A todos, gracias.



Don VICENTE GIL GUILLÉN y Dña Cristina Llorca Ferrándiz, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo “Estudio retrospectivo sobre características, tratamiento y evolución de los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico en el Hospital General de Elda en los años 2009-2013” realizado por Dña. Sonia Maciá Escalante ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a Veinte de Noviembre de Dos Mil Quince.

Fdo. Dr. D. Vicente Gil Guillén
Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dra. Dña. Cristina Llorca Ferrándiz
Directora
Tesis Doctoral



ÍNDICE

ÍNDICE.....	9
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	12
1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 Magnitud del problema.....	14
1.2 Etiopatogenia	16
1.3 Histología.....	16
1.4 Clínica	18
1.5 Diagnóstico.....	23
1.6 Estudio de extensión: la clasificación TNM	25
1.7 Tratamiento.....	28
1.6 Tabaco y cáncer de pulmón	36
1.7 Estado del arte	39
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	42
3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	45
3.1 Objetivo principal	46
3.2 Objetivos secundarios	46
4. HIPÓTESIS	47
5. MATERIAL Y METODOS	49
5.1 Diseño de estudio clínico	50
5.2 Ámbito del estudio	50
5.3 Enfermedad en estudio	52
5.4 Población de estudio y número total de sujetos:	53
5.5 Criterios de inclusión.....	53
5.6 Criterios de exclusión	53
5.7 Duración del estudio	54

5.8 Variables del estudio	54
5.9 Análisis estadístico de los datos.....	57
5.10 Aspectos éticos.....	58
5.11 Confidencialidad de los datos	59
5.12. Estrategia de búsqueda bibliográfica	59
6. RESULTADOS	61
6.1 Características epidemiológicas	62
6.2 Histología y presentación clínica.....	65
6.3 Métodos diagnósticos	72
6.4 Estadiaje	73
6.5 Tratamiento.....	74
6.6 Pronóstico	78
7. DISCUSIÓN.....	102
7.1 Metodología. Limitaciones del estudio.....	103
7.2 Análisis de los resultados	104
7.3 Comparación con otros estudios.....	110
8. CONCLUSIONES	113
9. BIBLIOGRAFIA	116
10. APÉNDICES.....	122
Apéndice 1. ESMO guidelines for NSLC treatment	123
Apéndice 2. Listado de Variables	147
Apéndice 3. Declaración de Helsinki	149
Apéndice 4. Protocolo del estudio	156

LISTADO DE ABREVIATURAS

AA: Acontecimiento adverso
AAG: Acontecimiento adverso grave
ACTH: Hormona adrenocorticotropa
AJCC: American Joint Committee on Cancer
ASCO: American Society of Clinical Oncology
CT: Tomografía computerizada
CCNEG: Carcinoma Neuroendocrino de célula grande
CPM: Cáncer de pulmón microcítico
CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico
EBUS: Ecobroncoscopia
EE: Enfermedad Extendida
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EL: Enfermedad Limitada
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EUS: Ultrasonografía esofágica
HR: Hazard Ratio
IASLC: Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón
IC: Intervalo de confianza
OMS: Organización Mundial de la Salud
ORR: Tasa de Respuesta Objetiva
PET: Tomografía por emisión de positrones
PET/CT: Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computerizada
PTH: Hormona paratiroidea
RP: Respuesta Parcial
SEER: Epidemiology and End Results
SG: Supervivencia Global
SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de ADH
SLP: Supervivencia Libre de Progresión
TS: Timidilato Sintetasa
UICC: Unión Internacional contra el Cáncer
VEGFR: Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

1 INTRODUCCIÓN



1.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el hombre y la segunda en la mujer. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en 2010 se produjeron por esta causa un total de 20.755 fallecimientos en España, lo que corresponde a una tasa de mortalidad de 45,80/100.000 habitantes (1).

El cancer de pulmón es más habitual en hombres y presenta una máxima incidencia entre los 50 y 70 años. Las diferencias de género, al igual que las geográficas, son un reflejo de la exposición a su principal factor de riesgo, el hábito tabáquico. De hecho, el tabaquismo es el responsable de una auténtica epidemia de cáncer de pulmón, de manera que los patrones de incidencia y mortalidad han seguido, con una latencia de unos 20 años, al patrón temporal del consumo de tabaco (2).

Durante los últimos años, se ha apreciado un incremento progresivo de incidencia en mujeres, lo que se ha atribuido fundamentalmente al aumento del hábito tabáquico en este sexo (2) aunque, por otra parte, también se ha visto aumentada la incidencia del cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras. En el caso del hombre, la eficacia de la lucha antitabáquica se ha traducido en una disminución de la incidencia y la mortalidad. Además, en los últimos años se han hecho evidentes las diferencias entre sexos referentes al pronóstico, biología del tumor y respuesta al tratamiento (3,4). Asimismo, la mortalidad femenina específicamente por cancer de pulmón ha ido en aumento en Europa, y se predice que continúe en aumento hasta el 2016, como se extrae de la revisión realizada en 33 países europeos entre 1970 y 2009, realizando una estimación aproximada a partir de datos de la World Health Asociation (5,6).

El cáncer de pulmón puede ser microcítico y no microcítico, según la clasificación anatomopatológica más utilizada (OMS). El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) supone alrededor del 80% de los casos de cáncer de pulmón (7), y cerca del 70% de los pacientes con este tipo de tumor presentan la enfermedad ya en fase metastásica en el momento del diagnóstico (8). Dentro del CPNM, el adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente en el mundo occidental (35-

40%), y también en España está presentando una elevación significativa (estando todavía por detrás del carcinoma escamoso), donde representa el 28% de los casos en el varón y el 42% en la mujer (8). No obstante, algunos autores consideran que este aumento es debido, en gran parte, a la mejor caracterización mediante técnicas inmunohistoquímicas de tumores antes considerados indiferenciados.

Aunque el tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar cualquier forma de cáncer de pulmón, éste se ha asociado principalmente con el carcinoma epidermoide, seguido por el carcinoma microcítico y el adenocarcinoma (9).

Con frecuencia pueden aparecer combinados varios tipos histológicos, lo que dificulta su clasificación. La inmunohistoquímica es una técnica muy útil para distinguir las diferentes variantes. No obstante, puede haber también un solapamiento de los perfiles antigénicos.

El carcinoma de pulmón es más frecuente en los lóbulos superiores que en los inferiores, y en el hemitórax derecho que en el izquierdo. Además, la localización en el segmento anterior del lóbulo superior derecho es la más frecuentemente descrita.

El conocimiento del CPNM ha evolucionado considerablemente en los últimos años en varios aspectos. En primer lugar, se han asentado las bases de la importancia de un adecuado diagnóstico histológico, por lo que el *gold* estándar actual es el estudio histológico en lugar de la citología, con el fin de tener más muestra y poder ser más exactos en la descripción del tumor, así como poder describir determinadas mutaciones pronósticas.

No obstante, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el pronóstico del cáncer de pulmón ha cambiado relativamente poco en las últimas décadas, y continúa presentando una de las más bajas tasas de supervivencia a 5 años para un tumor maligno (12,6%) (8). Por todo esto es fácil comprender la preocupación e importancia sanitaria que esta enfermedad conlleva.

1.2 ETIOPATOGENIA

El desarrollo del cáncer de pulmón está determinado por la interacción de agentes exógenos y la predisposición individual, mediada por factores genéticos, la existencia de lesiones pulmonares previas y otras circunstancias predisponentes.

El tabaco es la causa principal de cáncer de pulmón. Al menos un 80% de las muertes por el cáncer de pulmón son causadas por el hábito tabáquico, y muchas otras son causadas por la exposición pasiva al humo del tabaco. Diversos estudios epidemiológicos han dejado patente la relación entre el consumo activo de cigarrillos y el cáncer de pulmón, más acusada para el carcinoma de células pequeñas y el escamoso o epidermoide (7).

Es conocida también la asociación entre cáncer de pulmón y la exposición a diversos carcinógenos químicos presentes en el medio laboral, como el asbesto, el radón y otros (7).

También se ha postulado que factores dietéticos, como el déficit de carotenos o vitamina A, podrían estar implicados.

Sin embargo, no todos los sujetos expuestos a agentes cancerígenos exógenos citados desarrollan un cáncer de pulmón, lo que habla a favor de una susceptibilidad individual.

Se han descrito diversas alteraciones genéticas consistentes en activación o mutación de protooncogenes dominantes (ras, myc), inactivación de genes supresores (p53) o producción inadecuada de factores de crecimiento o de sus receptores, como favorecedores de la tumorigénesis (10,11).

1.3- HISTOLOGIA

El cáncer de pulmón puede ser microcítico o no microcítico. El CPNM se

clasifica en varios subtipos, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 1) (12).

Existen tres subtipos principales de cáncer de CPNM, que incluyen los siguientes:

- Carcinoma de células escamosas.
- Adenocarcinoma.
- Carcinoma de células grandes.

Hay numerosos subtipos adicionales que disminuyen en cuanto a frecuencia.

Tabla 1. Tipos histológicos de CPNM

Carcinoma de células escamosas

- Papilar
- Celula clara
- Célula pequeña
- Basaloide

Adenocarcinoma

- Acinar.
- Papilar.
- Carcinoma bronquioloalveolar.
 - No mucinoso.
 - Mucinoso.
 - Mucinoso y no mucinoso mixto o de tipo celular indeterminado.
- Adenocarcinoma sólido con mucina.
- Adenocarcinoma con subtipos mixtos.
- Variantes.
 - Adenocarcinoma fetal bien diferenciado.
 - Adenocarcinoma mucinoso (coloide).
 - Cistoadenocarcinoma mucinoso.
 - Adenocarcinoma de células en anillo de sello.
 - Adenocarcinoma de células claras.

Carcinoma de células grandes

- Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CCNEG).
- CCNEG combinado.
- Carcinoma basaloide.
- Carcinoma de tipo linfopitelioma.
- Carcinoma de células claras.
- Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoideo.

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoideos o sarcomatosos

- Carcinoma de células fusiformes o gigantes.
- Carcinoma fusiforme.
- Carcinoma de células gigantes.
- Carcinosarcoma.
- Blastoma pulmonar.

Tumor carcinoide

- Típico
- Atípico

Carcinoma del tipo de glándulas salivales

- Carcinoide atípico.
- Carcinoma quístico adenoideo.

Carcinoma no clasificado (NOS)

1.4 CLÍNICA

El cáncer de pulmón es una enfermedad con manifestaciones clínicas muy variables. En ocasiones el paciente se encuentra asintomático, incluso durante largos períodos de tiempo, mientras que en otras debuta bruscamente.

Los síntomas iniciales suelen ser difíciles de distinguir de la clínica habitual del paciente. Hay que tener en cuenta que un 90% de los pacientes con carcinoma de pulmón son o han sido fumadores y, en muchos casos, padecen otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las manifestaciones clínicas pueden depender de varios aspectos, como el subtipo histológico, la localización en el pulmón (central o periférico), la diseminación locorregional, las metástasis a distancia, los síndromes paraneoplásicos, o ser el resultado de estos tres mecanismos.

Sus manifestaciones se dividen en tres clases: las producidas por el desarrollo local, las ocasionadas por sus metástasis, y las extratorácicas no metastásicas, conocidas como síndromes paraneoplásicos (12).

La presencia, número e intensidad de los síntomas al diagnóstico pueden estar relacionados con la extensión de la enfermedad. Se estima que menos de un 10% están asintomáticos al diagnóstico, alrededor de un 25% pueden tener síntomas relacionados con el tumor primario, el 35% síntomas sistémicos y el 30% síntomas secundarios a la presencia de metástasis. De hecho, la existencia de síntomas puede asociarse con un peor pronóstico.

Los síntomas más comunes al momento de presentarse son tos o dolor torácico. Otros síntomas incluyen los siguientes:

Disnea: producida habitualmente por la obstrucción de un bronquio principal o de la tráquea, por afectación mediastínica u otras causas como derrame pleural. En el curso de la enfermedad puede aparecer en el 60% de los sujetos, y puede presentarse hasta en un 75% de ellos en las fases finales de la enfermedad. Suele asociarse con un incremento de la tos y la expectoración y, si el tumor obstruye la vía aérea principal, sibilancias unilaterales.

Hemoptisis: ocurre como síntoma de presentación en un tercio de los pacientes y llegará a un 25% de los pacientes a lo largo de su enfermedad. Sin embargo, suele ser

de escasa cuantía y asociarse al esputo. Suele deberse a la necrosis del tumor localizado en la carina o en los bronquios principales, ulceración de la mucosa bronquial, erosión de los vasos, neumonitis obstructiva o tromboembolismo pulmonar.

Otros síntomas que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad son:

Síndrome de vena cava superior: está producido por obstrucción de la vena cava superior por compresión, invasión o trombosis intraluminal. El tipo histológico más comúnmente implicado, en el 40% de los casos, es el carcinoma de células pequeñas. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por tos y disnea, que empeoran con el decúbito, junto con edema en cara, cuello, hombros (edema en esclavina), extremidades superiores y circulación colateral en pared torácica.

Disfonía: por afectación del nervio laríngeo recurrente izquierdo.

Disfagia: por compresión por adenopatías mediastínicas, parálisis diafragmática por lesión frénica, invasión pericárdica (con derrame y a veces taponamiento), derrame pleural y neumotórax espontáneo.

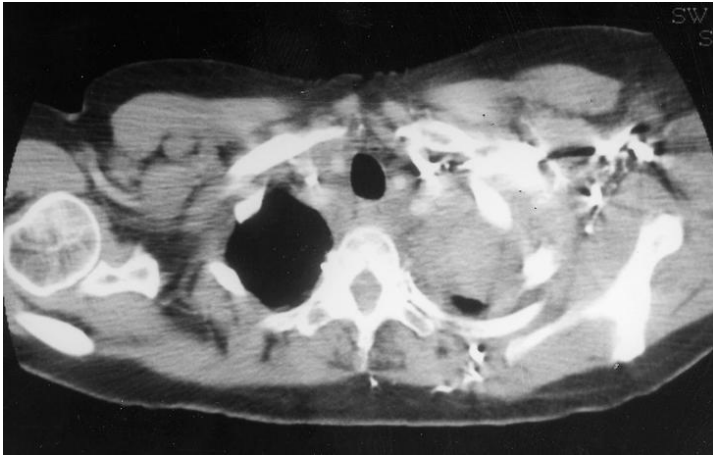
Síndrome constitucional.

Parálisis del nervio frénico: se sospecha radiológicamente cuando existe elevación de un hemidrafragma.

Síndrome de Pancoast: se produce por la presencia de un carcinoma en la zona posterior del extremo apical del lóbulo superior o ápex, muy cerca del plexo braquial, ocasionando infiltración del octavo nervio cervical, primer y segundo nervio torácico y del ganglio estrellado. Todo esto causa dolor en hombro y en el territorio inervado por las raíces nerviosas afectadas. En ocasiones el tumor afecta a la pared torácica y destruye la primera y segunda costillas, lo que aumenta el dolor, o afecta al cuerpo

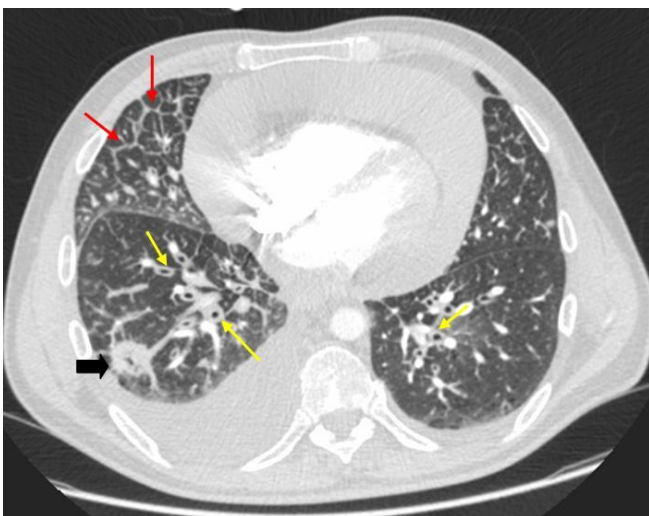
vertebral.

En la siguiente imagen se puede ver un ejemplo de tumor de Pancoast.



Pericardio y taponamiento cardiaco: el compromiso pericárdico por el carcinoma de pulmón es poco frecuente y se origina por extensión directa del tumor o por diseminación retrógrada por los linfáticos mediastínicos y epicárdicos. Habitualmente no produce clínica, pero puede llegar a producirse un taponamiento cardiaco. La disnea es el síntoma más común, pero puede llegar a haber tos, disfonía, disfagia y molestias retroesternales y abdominales. Si el taponamiento es importante puede dar lugar a signos de bajo gasto cardiaco.

La siguiente imagen de TAC muestra un derrame pericárdico importante, ocasionando clínica de taponamiento cardiaco.



También puede aparecer sintomatología secundaria a la existencia de metástasis.

Los órganos en que más frecuentemente metastatiza el cáncer de pulmón son el pulmón contralateral, los ganglios linfáticos, cerebro, hígado, hueso, suprarrenal y riñón.

El síntoma más frecuente de las metástasis cerebrales es la cefalea, aunque también pueden producir síntomas de focalidad neurológica, como hemiplejia, crisis comiciales o trastornos de la personalidad.

La afectación hepática suele manifestarse como ictericia y una hepatomegalia dura y de superficie nodular.

Las metástasis suprarrenales, por su parte, no suelen producir sintomatología.

Las metástasis óseas normalmente son osteolíticas y se presentan como dolor localizado, aunque en un 20 - 25% de las ocasiones el paciente se encuentra asintomático. Los huesos más comúnmente involucrados son cuerpos vertebrales, pelvis, costillas y fémur.

El cáncer de pulmón también puede asociarse a síndromes paraneoplásicos. Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de síntomas y signos, secundarios al cáncer, que acontecen a distancia y no están directamente relacionadas con sus metástasis. Ocurren en al menos el 10% de los pacientes y son debidos a la liberación de sustancias por el propio tumor (hormonas polipeptídicas, inmunocomplejos, citoquinas, prostaglandinas, etc).

Un ejemplo de síndrome paraneoplásico es el Cushing secundario. La ACTH es la hormona éctopica más frecuentemente producida en el cáncer de pulmón, aunque el síndrome de Cushing sólo es clínicamente manifiesto en el 2-7% de los sujetos, y suele presentarse asociado con carcinomas microcíticos.

La hipercalcemia es también relativamente frecuente, y está motivada por la liberación de hormona paratiroidea (PTH) por el propio tumor.

El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) se da con mayor asiduidad en el carcinoma microcítico (en el 50% de los casos, aunque únicamente el 5% desarrollan el cuadro clínico).

Entre las entidades neurológicas destaca el síndrome miasteniforme de Eaton-

Lambert, con debilidad muscular proximal, disfunción autonómica e hiporreflexia.

1.5 DIAGNÓSTICO

La existencia de un carcinoma de pulmón se sospecha ante la presencia de los síntomas descritos.

El diagnóstico tiene dos objetivos: diagnóstico de certeza y estudio de extensión de la enfermedad. Entre los procedimientos que se usan para el diagnóstico y estudio de extensión están los siguientes (12):

- Anamnesis y antecedentes personales.
- Exploración física.
- Hemograma y bioquímica

•Rx tórax. Sigue siendo la primera prueba diagnóstica a realizar ya que, con su aparente simplicidad y bajo coste, ofrece mucha información. En la mayoría de enfermos permitirá objetivar la presencia de una masa o un nódulo pulmonar, al tiempo que aporta datos de la situación mediastínica o signos de compromiso, como derrame pleural, atelectasia o afectación ósea.

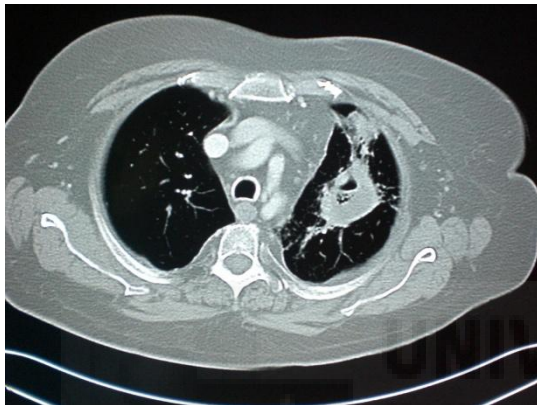
La siguiente imagen de Rx posteroanterior de tórax muestra varias masas y nódulos pulmonares en ambos hemitórax.



- Tomografía axial computarizada (TAC) tórax-abdomen. Es la técnica de

imagen fundamental en el diagnóstico. Ofrece gran información sobre las características del tumor primario, su extensión locoregional y a estructuras vecinas, así como la presencia de metástasis a distancia. Su punto débil es el estudio del mediastino, con una sensibilidad para la detección de adenopatías tumorales del 60% y una especificidad del 91%.

A continuación se muestra un ejemplo de masa pulmonar en lóbulo superior izquierdo en un TAC de tórax con contraste.



- Broncoscopia y biopsia. Fundamental para visualizar el tumor primario y obtener una muestra adecuada para el diagnóstico en la mayor parte de los casos.



- En caso de no obtener muestra adecuada, PAAF/biopsia de otra localización.
- En caso de duda de indicación quirúrgica o si se requiere más información de pruebas de imagen, PET.
- Estudio funcional respiratorio, en caso de indicación quirúrgica

•Mediastinoscopia, si hay indicación quirúrgica y sospecha de adenopatías mediastínicas por pruebas de imagen. No obstante, hay otras técnicas, como la ecografía broncoscópica (EBUS) que también permiten visualizar mejor las adenopatías mediastínicas e incluso obtener muestras para diagnóstico.

1.6 ESTUDIO DE EXTENSIÓN: LA CLASIFICACION TNM

La clasificación de la extensión del cáncer de pulmón, derivada de la evaluación de parámetros ligados al tumor (T), a las adenopatías regionales (N), y las metástasis (M) se recoge en el TNM, y tiene una clara implicación pronóstica.

La última clasificación tumor, ganglio, metástasis (TNM), elaborada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) y basada en el análisis de pacientes procedentes de todo el mundo, introduce cambios en los descriptores, especialmente en lo referente al tamaño del tumor, y propone una nueva agrupación de estadios.

También ha elaborado un nuevo mapa ganglionar que pretende facilitar la clasificación del componente «N».

En cuanto a los procedimientos recomendados para la estadificación, además del uso generalizado del TAC, se señala el papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) o los métodos de fusión de imágenes (PET/TC), que permiten una mejor evaluación del mediastino y de las metástasis extratorácicas. Se recomienda la incorporación de la ecobroncoscopia (EBUS) y de la ultrasonografía esofágica (EUS), para la obtención de muestra citohistológica, en el algoritmo de estadificación y se destaca la importancia de una reestadificación precisa después del tratamiento de inducción para tomar nuevas decisiones terapéuticas.

Para actualizar y mejorar la anterior edición, la IASLC, de acuerdo con la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) creó un Comité Internacional de Estadificación que recogió retrospectivamente los datos de 100.869 pacientes. Fueron diagnosticados entre 1990 y 2000, seguidos

clínicamente al menos durante 5 años y procedían de 45 fuentes distintas (registros, ensayos clínicos, series quirúrgicas y hospitalarias) de 20 países. Los hallazgos del estudio que pudieran constituir recomendaciones para cambiar algún componente T, N o M fueron validados internamente (por región geográfica y tipo de base de datos) y externamente con enfermos del registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) estadounidense (13).

La estadificación actual quedaría representada según las siguientes tablas (Tablas 2 y 3):

Tabla 2. Descriptores:

Descriptores	Características	
T	Tx	El tumor primario no puede ser identificado, solamente por células en el esputo o lavado bronquial, pero no visualizado por imágenes o broncoscopia.
	T0	No evidencia de tumor primario.
	Tis	Carcinoma in situ.
	T1	Tumor de hasta 3 cm en su dimensión mayor, rodeado por pulmón y pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que un bronquio lobar (no en el bronquio principal).
	T1a	Tumor < 2 cm
	T1b	Tumor ≥ 2 cm y ≤ 3 cm
	T2	Tumor < 3 cm y < 7 cm o tumor con cualquiera de los hallazgos siguientes: envuelve el bronquio principal a > 2 cm de la carina o invade la pleura visceral.
	T2a	≥ 3 cm y ≤ 5 cm
	T2b	≥ 5 cm y < 7 cm
	T3	Tumor ≥ 7 cm o que invade cualquiera de las estructuras siguientes: pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, parietal, pericardio; o tumor a menos de 2 cm de la carina pero sin comprometerla; atelectasia asociada o neumonía obstructiva del pulmón entero o nódulo tumoral separado en el mismo lóbulo.
	T4	Tumor de cualquier talla que invade las estructuras siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulo tumoral separado en diferentes lóbulos ipsolaterales.

N	Nx	No se puede determinar.
	N0	No metástasis.
	N1	Metástasis en los hiliares e intrapulmonares.
	N2	Metástasis mediastínicas ipsolaterales y subcarinales.
	N3	Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares, ipsolaterales o escálenos contralaterales y supraclaviculares.
M	Mx	No pueden ser determinadas.
	M0	No metástasis a distancia.
	M1	Metástasis a distancia.
	M1a	Nódulo(s) tumorales separados en lóbulos contralaterales en a; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericardico maligno b
	M1b	Metástasis a distancia.

Tabla 3. Estadificación del cáncer de pulmón. Agrupación por estadios y supervivencia a 5 años.

Estadio y tasa de supervivencia a 5 años	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA (50-73%)	T1a,b	N0	M0
Estadio IB (43-58%)	T2a	N0	M0
Estadio IIA (36 a 46%)	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB (25 a 36%)	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA (19 a 24%)	T1, T2	N0	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio III (7 a 9%)	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV (2 a 13%)	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

1.7 TRATAMIENTO

La cirugía y la radioterapia, asociadas o no a quimioterapia, son los tratamientos de elección en los estadios localizados. Lamentablemente, sólo un tercio de los pacientes presenta enfermedad resecable (potencialmente curable) al diagnóstico, es decir, la mayoría de los pacientes se diagnostican con enfermedad localmente avanzada o metastásica. En ese estadio la enfermedad es incurable con los medios terapéuticos actuales, por lo que el objetivo primario es la prolongación de la supervivencia y la paliación de los síntomas, sin comprometer la calidad de vida. Sólo con el tratamiento de soporte (sin quimioterapia), menos del 10% de estos pacientes sobreviven al año, con una mediana de supervivencia inferior a los 5-6 meses (12-15).

Las decisiones terapéuticas en los pacientes con CPNM avanzado vienen determinadas por diversos factores, tales como el estado funcional y la presencia o no de patologías concomitantes. Hasta el momento, la terapia sistémica es la única modalidad terapéutica que ha demostrado incrementar la supervivencia, disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida, por lo que es el tratamiento de elección en este tipo de pacientes (15).

El papel de la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón extendido ha sido indiscutiblemente asumido desde que en la década de los 90 diferentes estudios aleatorizados demostraron que las combinaciones con platino mejoran, aunque de forma modesta, la supervivencia.

Los platinos (cisplatino y carboplatino) son agentes activos ya clásicos en el tratamiento del CPNM avanzado. En los años noventa, se publicaron diversos metanálisis que mostraron que los regímenes de combinación basados en éstos prolongaban la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con CPNM (11-13). Desde 1997, la recomendación publicada por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) de que la quimioterapia administrada a los pacientes con CPNM debería estar basada en regímenes con platino ha sido aceptada por toda la comunidad científica (16).

A finales de la década de los 90 se incorporaron nuevos quimioterápicos al arsenal terapéutico disponible en CPNM. Entre ellos destacan los taxanos (docetaxel y

paclitaxel), vinorelbina y gemcitabina; varios ensayos fase III han mostrado las ventajas de estos fármacos en términos de supervivencia al combinarlos con platino, tiempo hasta la progresión y/o calidad de vida frente al mejor tratamiento de soporte (17-23).

Varios metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados demostraron que en pacientes con CPNM avanzado y no tratado, la quimioterapia combinada basada en platino (en combinación con uno de los fármacos mencionados: docetaxel, paclitaxel, vinorelbina o gemcitabina) se traduce en una modesta, aunque significativa, mejora en la supervivencia global (SG) en comparación con el mejor tratamiento estándar (20-22), siendo el régimen basado en cisplatino el tratamiento de referencia para pacientes con CPNM avanzado. Sin embargo, ninguna combinación en doblete ha demostrado ser clínicamente superior a las otras (24).

Los datos parecían sugerir que la quimioterapia había alcanzado un *plateau* terapéutico y que no aportaba mejoras en la supervivencia de los pacientes a pesar de la disponibilidad de nuevas combinaciones de agentes citotóxicos (25-26).

La primera modificación a las recomendaciones de las guías de tratar a todo paciente con buen ECOG con un doblete basado en platino, llegó con la recomendación de dar un tratamiento teniendo en cuenta el subtipo histológico. Este ítem en el cáncer de pulmón se inició a raíz de los ensayos con pemetrexed, que encontraron resultados dramáticamente diferentes en beneficio de la población con un carcinoma de pulmón no escamoso.

Pemetrexed es un antifolato cuyo mecanismo primario de acción es la inhibición de la enzima timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa, una enzima folato-dependiente implicada en la síntesis de las purinas. Tanto la timidina como la hipoxantina son necesarias para evitar la muerte celular inducida por pemetrexed, mostrándose estas dianas como relacionadas con la citotoxicidad de este fármaco. Por este motivo, es importante la premedicación con ácido fólico y vitamina B₁₂ para reducir el riesgo de toxicidades (27).

Un estudio fase III comparó pemetrexed con docetaxel (estudio de no inferioridad), en 570 pacientes con CPNM que habían sido previamente tratados con

quimioterapia (28). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir pemetrexed 500 mg/m² el día 1 junto con vitamina B₁₂, ácido fólico y dexametasona, o docetaxel 75 mg/m² el día 1 junto con dexametasona, cada 21 días. No se observaron diferencias significativas en la proporción de respuestas (9,1% vs 8,8%, p=0.105), ni en la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) (2,9 meses en ambos brazos), ni en la mediana de SG (8,3 vs 7,9 meses, p=0,226). Sin embargo, los pacientes que recibieron docetaxel experimentaron, de manera estadísticamente significativa, mucha más toxicidad hematológica grado 3-4 (neutropenia, neutropenia febril, neutropenia con infecciones, hospitalizaciones por fiebre neutropénica) que los tratados con pemetrexed.

En cuanto a las combinaciones de pemetrexed con platino, dos ensayos clínicos fase II en Europa y Canadá evaluaron la combinación de cisplatino (75mg/m² día 1 cada 3 semanas) y pemetrexed (500 mg/m² día 1 cada 3 semanas) en primera línea de tratamiento (29-32). En el estudio europeo el porcentaje de respuestas fue del 38,9% y en el estudio canadiense del 44,8%. La mediana de supervivencia y la supervivencia al año fueron de 10,9 meses y 50% en el estudio europeo y de 8,9 meses y 49% en el estudio canadiense. Otros dos estudios fase II en combinación con carboplatino u oxaliplatino (31,32) confirmaron que las combinaciones de pemetrexed con platinos presentan una eficacia comparable a la de otros dobletes con platinos, con un excelente perfil de seguridad y una adecuada pauta de administración.

Finalmente se realizó un estudio fase III, aleatorizado, de no inferioridad, que comparaba un régimen de cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² el día 1 (862 pacientes) con cisplatino 75 mg/m² el día 1 y gemcitabina 1.250 mg/m² los días 1 y 8 (863 pacientes), ambos cada 3 semanas, en pacientes con CPNM estadio IIIB-VI que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada (33). La mediana de la SG del brazo de pemetrexed no fue inferior a la del brazo de gemcitabina (10,3 vs 10,3 meses, respectivamente; HR = 0.94; IC 95% 0,84-1,05). La SG fue estadísticamente superior en el brazo de pemetrexed que en el de gemcitabina en pacientes con adenocarcinoma (n = 847; 12,6 vs 10,9 meses, respectivamente) y en aquellos con carcinoma de células grandes (n = 153; 10,4 vs 6,7 meses, respectivamente). Por el contrario, en pacientes con predominio de células escamosas, se observó un incremento significativo de la supervivencia en el grupo de gemcitabina (n = 473; 10,8 vs 9,4

meses, respectivamente). En cuanto al perfil de seguridad, en el grupo tratado con cisplatino/pemetrexed, la proporción de pacientes con toxicidad hematológica grado 3-4 (neutropenia, anemia y trombocitopenia) fue significativamente inferior que en el grupo de cisplatino/gemcitabina, así como la alopecia, mientras que las náuseas grado 3-4 fueron más frecuentes. Los autores concluyeron que la combinación de cisplatino y pemetrexed presentaba una eficacia similar, con un mejor perfil de seguridad y una pauta de administración más conveniente, que el régimen de cisplatino y gemcitabina.

Éste fue el primer ensayo en que se vislumbró un diferente patrón de respuesta en función del tipo histológico.

Una línea de tratamiento diferente fue la explorada con los antiangiogénicos, representados fundamentalmente por bevacizumab. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce el factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Bevacizumab está formado por un fragmento IgG1 humano y una región de unión al antígeno procedente de un anticuerpo monoclonal murino (muMAb VEGF A.4.6.1) que bloquea la unión de VEGF a todos los receptores de VEGF-A (34).

Dos ensayos clínicos fase III (E4599 and AVAiL) demostraron que bevacizumab como tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia basada en platino mejoraba de forma significativa la eficacia en pacientes con CPNM no escamoso avanzado o recurrente (35-37).

En el estudio E4599 la Hazard Ratio (HR) para la SLP y la SG fueron 0,66 ($p < 0,001$) y 0,79 ($p = 0,003$), respectivamente, para bevacizumab + paclitaxel/carboplatino versus PC (36). En el ensayo AVAiL, la SLP (variable principal) mejoró de forma significativa en el grupo tratado con bevacizumab + cisplatino/gemcitabina (CG) en comparación con el grupo tratado con CG + placebo (HR=0,75, $p = 0,003$ y HR=0,82, $p = 0,03$ para bevacizumab 7,5 mg/kg q3w y 15 mg/kg q3w, respectivamente) (36,37). Las Tasas de Respuesta Objetiva (ORR) fueron 20,1%, 34,1% y 30,4% para placebo, dosis baja de bevacizumab y alta dosis de bevacizumab más CG, respectivamente. Mientras que la mediana de la SG fue superior a 13 meses en

todos los grupos de tratamiento, no hubo diferencias en la SG entre los grupos tratados con bevacizumab y el tratado con placebo (HR=0,93; p=0,420 and HR=1,03; p=0,761 para bevacizumab 7,5 mg/kg y 15 mg/kg, respectivamente) (37).

Más aún, en pacientes con adenocarcinoma, el tipo histológico más frecuente en el estudio E4599 (68,8% de los pacientes), la adición de bevacizumab a carboplatino y paclitaxel se asoció con una SG favorable (14,2 meses, [HR=0,69]), la mayor mediana de supervivencia que se ha comunicado en pacientes con CPNM, comparada con la observada en los pacientes que recibieron solo carboplatino-paclitaxel (10,3 meses). La mediana de la SLP también era mayor en los pacientes tratados con bevacizumab que en los tratados con quimioterapia sola (HR=0,65) (35,38).

Se ha demostrado que la adición de bevacizumab, a un régimen quimioterápico basado en un doblete de platino, incrementa en 2 meses la mediana de la SG de pacientes con cáncer de pulmón no escamoso y en 4 meses la mediana de los pacientes con adenocarcinoma (38), siendo uno de los regímenes más eficaces para el tratamiento de CPNM no escamoso avanzado.

Una rama diferente de tratamiento es la compuesta por los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, siendo sus máximos representantes erlotinib y gefitinib. Erlotinib (Tarceva®) es una molécula de pequeño tamaño, inhibidora de tirosina quinasas, que se administra por vía oral. Erlotinib se une de forma irreversible al dominio fosforilador de la tirosina intracelular de HER1/EGFR, bloqueando la autofosforilación del receptor, con la posterior inhibición de las vías de señalización inferiores. Erlotinib detiene el ciclo celular en la fase G1 e induce apoptosis en una variedad de células tumorales, *in vitro* e *in vivo* (39-42).

El potencial de combinar erlotinib con fármacos citotóxicos fue investigado inicialmente en 2 ensayos fase III aleatorizados (44,45), que no encontraron mejora en la supervivencia en comparación con la quimioterapia sola. En el estudio TALENT, que se desarrolló en 27 países de Europa y de otras regiones (no EEUU), 1172 pacientes recibieron cisplatino/gemcitabina en combinación con erlotinib o placebo (45). En el estudio TRIBUTE, realizado en EEUU, 1042 pacientes sin tratamiento previo recibieron carboplatino/paclitaxel combinados con erlotinib o placebo (45). En estos estudios no se

alcanzaron la variable principal del estudio, mejora de la SG, ni las variables secundarias, mejora en el Tiempo hasta la Progresión (TTP) y ORR (43).

En conjunto, en ambos estudios el número de acontecimientos adversos (AAs) y de acontecimientos adversos graves era similar en los dos brazos de tratamiento, con dos excepciones: la mayor frecuencia, como era esperable, de rash y diarrea en los pacientes tratados con erlotinib.

Varias líneas de evidencia procedentes de ensayos clínicos sustentan la existencia de una interacción potencialmente negativa entre inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR (EGFR-TKI) y la quimioterapia.

A pesar de los resultados de los ensayos TALENT y TRIBUTE, erlotinib ha mostrado resultados positivos en combinación con quimioterapia en otros tumores. Así, cuando se añade a gemcitabina, consiguió una mejora significativa en la SG y SLP en pacientes con cáncer pancreático avanzado en un ensayo clínico fase III, aleatorizado y controlado con placebo (45).

La evidencia preclínica sugiere que un posible motivo para la falta de éxito, en los estudios en cáncer de pulmón mencionados, es el potencial antagonismo entre los componentes de la terapia combinada. Erlotinib indujo una parada del ciclo celular en la fase G1, que protege a las células de los agentes quimioterápicos dependientes de la fase del ciclo celular (46,47).

Los estudios combinados, *in vitro* e *in vivo*, han mostrado que en algunos modelos la detención del ciclo en G1, como consecuencia del tratamiento previo con EGFR-TKIs, bloquea los efectos posteriores de la quimioterapia. Además, la administración de erlotinib en pulsos intermitentes o secuenciales tras la quimioterapia, alcanzando por tanto una separación farmacodinámica de estas dos aproximaciones terapéuticas, ha mostrado proporcionar mayor eficacia que la administración concomitante (50,51). La evidencia clínica inicial también apoya esta hipótesis, ya que la administración secuencial de docetaxel o pemetrexed seguida de erlotinib resultó en una eficacia prometedora (51-53).

Una serie de estudios preclínicos evaluaron los efectos del tratamiento con erlotinib y docetaxel sobre el ciclo celular y la apoptosis en líneas celulares de CPNM, A549 y Calu-1, que portan la variante mutada de KRAS mutado y la “salvaje” de EGFR. Docetaxel es un agente antimicrotúbulos que provoca una detención del ciclo celular en la fase M y apoptosis.

Las células se incubaron con erlotinib solo (1 μ M, 24 horas), docetaxel solo (50 nM, 18 horas), ambos fármacos simultáneamente (24 horas), erlotinib seguido por docetaxel y docetaxel seguido por erlotinib.

El tratamiento con erlotinib resultó en la acumulación de células en la fase G1, sin evidencia de apoptosis. El tratamiento con docetaxel dió lugar a apoptosis, evidenciada por un incremento en el contenido del ADN en fase sub-G1 y la rotura de caspasa-3 y poli-(ADP-ribosa)-polimerasa. El tratamiento secuencial con docetaxel seguido de erlotinib, resultó en un aumento significativo de la apoptosis, comparado con la observada con docetaxel solo. Sin embargo, con la secuencia inversa, erlotinib seguido de docetaxel, se observó una reducción de la apoptosis.

La hipótesis elucidada como consecuencia de esas observaciones, es que la interrupción del ciclo celular provocada por erlotinib es determinante para dichos hallazgos, así como que la separación farmacodinámica de las dos clases de fármacos mejorará esos efectos, ya que la secuencia de docetaxel seguido de erlotinib exhibió los mayores niveles de citotoxicidad en CPNM (48).

En un ensayo fase I/II se administró erlotinib de forma intermitente, combinado con docetaxel, a 37 pacientes con CPNM avanzado sin tratamiento previo. Docetaxel (70-75 mg/m²) fue administrado el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, mientras que erlotinib se administró (150-200 mg/día p.o.) desde el día 2 al 16 de cada ciclo. Los pacientes que no habían progresado después de 6 ciclos continuaron con erlotinib solo. La variable principal era la ORR.

Los resultados preliminares mostraron una respuesta completa (RC) en un paciente mientras que 11 pacientes respondieron de forma parcial (Respuesta parcial, RP) (ORR=35%) y 16 presentaban enfermedad estable. La mediana del tiempo a la

progresión fue de 5,6 meses, pero no se alcanzó la mediana de la SG (49). En general, el tratamiento se toleró bien (53).

Además, varios estudios indican que la exposición de CPNM a erlotinib antes de pemetrexed confiere una interacción negativa que es mucho más pronunciada en células sensibles a erlotinib que en células resistentes a éste (51). Esto parece ser también el resultado de la interrupción del ciclo celular en la fase G1 que protege a estas células de la citotoxicidad durante la posterior exposición a pemetrexed. En células en cultivo esta interacción negativa se puede evitar eliminando el erlotinib del medio de cultivo durante un tiempo suficiente (≥ 8 horas) antes de la exposición a pemetrexed. Estas observaciones sugieren que la interrupción de erlotinib antes de la posterior administración de pemetrexed debería ser la secuencia más efectiva para el tratamiento combinado con estos fármacos (55).

Al menos dos grupos han estudiado si la secuencia de exposición al fármaco modula la interacción entre pemetrexed y erlotinib en líneas de CPNM humanas (54,55). Ambos estudios muestran sinergismo en la citotoxicidad. Más aún, el sinergismo observado es independiente del estatus mutacional del *EGFR* y *K-Ras* o de la sensibilidad intrínseca a erlotinib. Por lo tanto, este esquema de administración de pemetrexed y erlotinib podría potencialmente beneficiar a subgrupos de pacientes que se benefician menos de erlotinib, como por ejemplo pacientes con CPNM con *EGFR* “salvaje” cuya respuesta a la monoterapia con erlotinib es inferior a la de pacientes con tumores portadores de *EGFR* mutado (56,57).

En la actualidad, basándose en los resultados del estudio EURTAC (estudio fase III de erlotinib versus quimioterapia en primera línea de cáncer de pulmón con mutación *EGFR*), erlotinib (Tarceva®) está aprobado para el uso como tratamiento de primera línea en monoterapia en pacientes con CPNM localmente avanzado metastásico con mutaciones en el *EGFR* (58).

Otras terapias dirigidas se han estado estudiando recientemente. En concreto crizotinib ha conseguido incluso la aprobación a partir de datos de un fase II en 80 pacientes en segunda línea o sucesivas (el fase III en primera línea de tratamiento está actualmente pendiente de resultados). El fase II en segunda línea comparando crizotinib

con quimioterapia fue claramente positivo en datos de SLP (7.7 meses versus 3.0). No obstante, las guías NCCN recomiendan su uso incluso en primera línea en pacientes con reordenamiento del ALK. Dicho reordenamiento de ALK aparece en aproximadamente un 5% de los pacientes con CPNM (59).

1.6 TABACO Y CÁNCER DE PULMÓN

El tabaquismo es la intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco y se sustenta sobre la adicción o dependencia. Ambos términos significan lo mismo, pero el último tiene una connotación menos peyorativa. Dicha dependencia es un trastorno conductual en que está reducido el control sobre el empleo de una determinada sustancia, en nuestro caso el tabaco. La dependencia es tanto física como psicológica, con tendencia al empleo repetitivo, a pesar de que la persona afectada conozca con detalle los efectos perniciosos a los que se expone y los riesgos potenciales para su salud.

Requiere del uso repetido y frecuente, de que el consumo sea excesivo y de que el hábito de fumar sea compulsivo, aunque no siempre provoque placer o sensaciones agradables. De no cumplirse con esta compulsión se desencadena un cuadro denominado síndrome de abstinencia caracterizado por gran irritabilidad, malestar físico y falta de concentración.

Para que se produzca la adicción, se requiere la existencia de incentivos. Algunos son exteriores, como la asociación con objetos, actitudes, gestos o personas. Otros son interiores, como tristeza, angustia, hostilidad, cansancio extremo o un trastorno indefinido del ánimo. Estos estados subjetivos a veces generan dificultades de interpretación. En estas últimas circunstancias, el próximo cigarrillo se percibe como el remedio para aliviar la desesperación por fumar, y es lo que suele ocurrir con los fumadores que ya encienden uno al despertar.

La historia natural del hábito comienza por la etapa conocida como iniciación, por lo general a edad adolescente. El paso siguiente es el período de mantenimiento. Si

bien el entorno social tiene una influencia determinante en dicho mantenimiento, estudios más recientes asignan también importancia a factores genéticos y hereditarios como favorecedores de la dependencia a la nicotina.

El humo del tabaco contiene numerosas sustancias nocivas para el organismo humano y de los animales de experimentación en quienes se las ha ensayado, entre ellas amoníaco, benzopireno, cianuro de hidrógeno, dióxido de carbono, monóxido de carbono, alcohol metílico, ácido clorhídrico, aldehídos, arsénico, polonio radioactivo y restos de plomo.

Los efectos deletéreos que estos productos generan son muchos, por ejemplo un aumento del nivel de monóxido de carbono en la sangre e hipoxemia, menopausia prematura y mayor riesgo de osteoporosis en mujeres de edad avanzada, riesgo incrementado de abortos, muerte súbita del bebé y poco peso al nacer en bebés de madres fumadoras, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aumento de riesgo de cáncer de pulmón, además de una mayor probabilidad de padecer arteriopatía a nivel de arterias coronarias y periféricas, y de que se produzcan cánceres laríngeos, orofaríngeos, esofágicos y vesicales.

Como consecuencia de la combustión del tabaco se forman radicales libres, que se combinan con los tejidos con los que toman contacto, produciéndoles trastornos de su estructura y función.

Cuanto mayor es el número de cigarrillos y más prolongado el tiempo que la persona ha fumado, tanto mayor es el daño para su salud.

El alquitrán es la parte del humo que queda retenido en un filtro. Cada cigarrillo contiene entre 0,8 y 3 mg de nicotina, entre 7 y 20 mg de alquitrán, y produce alrededor de 80 cm³ de monóxido de carbono; esta última sustancia disminuye significativamente la capacidad de la hemoglobina circulante para transportar el oxígeno difundido desde los alveolos pulmonares.

La nicotina produce aumento en el sistema nervioso central de dopamina, una de cuyas propiedades es la de activar circuitos nerviosos cerebrales vinculados con las sensaciones placenteras. Otro efecto de la nicotina es la liberación por la glándula

suprarrenal de adrenalina, responsable del aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, así como de un bloqueo de la liberación de insulina pancreática y su consecuencia, que es el incremento de la glucosa sanguínea.

Cuando la nicotina es inhalada como integrante del humo del tabaco, debido a la dispersión en partículas muy pequeñas que se difunden en la gran extensión de los alvéolos pulmonares, se absorbe con rapidez, a mayor velocidad que por la vía endovenosa. Tanto que, al cabo de 10 segundos, ya se encuentra en contacto con el tejido cerebral. El efecto dura unos minutos, tras los cuales el fumador debe volver a consumir tabaco para evitar el cuadro de abstinencia.

Las variaciones entre las personas no solamente dependen del organismo de cada una, sino también del tipo de cigarrillo, de manera que las marcas con menos nicotina provocan inhalaciones más profundas y frecuentes.

Se denomina umbral de adicción al mínimo consumo de tabaco que condiciona la dependencia. Está relacionado con el número de cigarrillos fumados, pero especialmente con su contenido de nicotina. Además hay variaciones individuales. Para establecer una medida más precisa, se puede detectar la presencia de un producto del metabolismo del alcaloide llamado cotinina y calcular su concentración. El umbral de adicción se ha establecido entre los 50 y los 60 ng/ml de sangre. En un fumador habitual de 20 cigarrillos diarios, se detectan 300 ng/ml en promedio.

Es cierto que la mayoría de los cánceres de pulmón está relacionada con el consumo de tabaco, a pesar de lo cual la enfermedad también ocurre en ocasiones en personas que nunca han fumado. En efecto, en alrededor del 90% de los casos, los enfermos son fumadores o lo fueron en el pasado. Tiene más relación con la variedad epidermoide y con el carcinoma microcítico.

Existe una relación dosis-respuesta, es decir, el riesgo de contraer un cáncer de pulmón es mayor a mayor cantidad de cigarrillos consumidos, lo cual suele expresarse a través del índice paquetes-año (número de paquetes/día x número de años que el sujeto lleva fumando). El riesgo aumenta a mayor duración del hábito, por lo tanto son más proclives los adultos que fumaron desde que eran adolescentes. El riesgo vuelve a ser igual al de los no fumadores trascurridos 10 años tras haber abandonado el hábito.

Si se analizan los tejidos bronquiales de los fumadores, se observan modificaciones en la mucosa de revestimiento caracterizada por un cambio en las células normales que se transforman en escamosas (metaplasia), siendo éste un estado preneoplásico. Esta alteración puede progresar a carcinoma in situ (tejido tumoral maligno todavía limitado por la membrana basal, estructura que separa el epitelio del resto de los tejidos del bronquio). Por razones que todavía se ignoran, muchos carcinomas in situ permanecen en estas condiciones sin penetrar ni expandirse, en cambio alguno puede progresar transformándose en carcinoma invasor, que es el cáncer de pulmón típico.

Algunas de las alteraciones que se encuentran en las lesiones preneoplásicas incluyen hiperproliferación y pérdida del control del ciclo celular (crecimiento y muerte programada o apoptosis), anormalidades en la proteína p53 y en varios genes, aumento de los vasos de neoformación destinados a aportar nutrimentos a la neoplasia, alteraciones en la matriz extracelular o tejido de sostén del tumor y disminución del ácido retinoico.

1.7 ESTADO DEL ARTE

Hay datos en la bibliografía que afirman que la epidemiología del cáncer de pulmón ha cambiado. Su incidencia global se está estabilizando, pese a un aumento de la incidencia en mujeres. También los tipos histológicos han dado un vuelco en los últimos años y el subtipo más frecuente en el mundo occidental está pasando a ser no escamoso (adenocarcinoma fundamentalmente) en contraposición a la anterior década.

Dada la especial importancia que se le da a la histología, también las recomendaciones diagnósticas se han modificado. Los informes anatomopatológicos se han afinado dando más información, de manera que ya no es frecuente leer “carcinoma no microcítico”, sino que, sabiendo el patólogo la importancia que tiene en el pronóstico y en la selección de tratamiento, se esfuerza para proporcionar más información. Adicionalmente, se buscan otros marcadores, fundamentalmente EGFR y Alk.

Dado que necesitamos esta información, es necesario conseguir la mayor muestra posible, por lo que el número de citologías se ha reducido y ha dado paso a un mayor número de biopsias. De esta forma, la gran mayoría de los pacientes son diagnosticados por biopsia en la actualidad, lo que facilita la labor del patólogo, además de proporcionar material para la determinación de mutaciones en EGFR o Alk, entre otras.

El tratamiento ha cambiado también, adaptándose no sólo a los diferentes tipos histológicos, sino también a los diferentes perfiles moleculares. Se ha progresado mucho en el conocimiento de su epidemiología y factores causales, así como en métodos diagnósticos y modalidades terapéuticas.

Estos aspectos han permitido que cambie el pronóstico del cáncer de pulmón, sobrepasando en la actualidad, en el subgrupo de los pacientes con adenocarcinomas candidatos a tratamiento activo, la mediana de supervivencia de los 14 meses (y superando los dos años en pacientes con mutaciones concretas). Además, han aparecido además nuevos conceptos, como el “tratamiento de mantenimiento”.

No obstante, el pronóstico no ha cambiado en la globalidad de pacientes con cáncer de pulmón, sino en un subgrupo específico: el CPNM no escamoso, por una parte, y los pacientes con mutaciones puntuales (EGFR y Alk), por otra.

Los pacientes con carcinoma escamoso de pulmón o con CPM siguen presentando idénticas cifras de supervivencia que hace 20 años. Esto ocurre también con todos los pacientes (un porcentaje considerable) que tienen un ECOG 3-4 al diagnóstico, y que no son candidatos a ningún tratamiento activo; las cifras de supervivencia de este subgrupo tampoco se han visto modificadas.

Por estos motivos, la mediana de supervivencia real, en población general, ha cambiado muy discretamente en las últimas dos décadas: hay un subgrupo de pacientes que vive mucho más, pero sigue habiendo un porcentaje considerable de pacientes que no llega a recibir tratamiento, o que lo reciben y progresan en pocos meses.

Con la revisión que se propone, se evaluarán todos estos aspectos en los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en el hospital de Elda en el periodo

comprendido entre los años 2009 y 2013, así como la adherencia a las guías diagnósticas y terapéuticas en esta patología, y el impacto que todos estos cambios hayan acarreado en el pronóstico de los pacientes. Se pretende, inicialmente, hacer un estudio descriptivo global de todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón durante este periodo, para posteriormente, realizar un estudio comparativo de supervivencia en función del sexo, del hábito tabáquico, del tipo histológico, de haber recibido o no un tratamiento activo, de haber recibido tratamiento antiEGFR, o de haber recibido tratamiento de mantenimiento en los pacientes con CPNM.





2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como se comentaba anteriormente, en los últimos años ha habido un cambio importante en las características epidemiológicas del cáncer de pulmón, aumentando el porcentaje mujeres versus hombres, reduciéndose la mediana de edad al diagnóstico, aumentando el porcentaje no fumadores versus fumadores, y cambiando también el subtipo histológico más común (en la actualidad hay un progresivo aumento del adenocarcinoma). Además, ha habido cambios sustanciales en el manejo diagnóstico y en el tratamiento de estos pacientes.

Pues bien, tras terminar el periodo de mi residencia en Oncología me incorporé como adjunto al Servicio de Oncología del Hospital General de Elda, estando especialmente enfocada en pacientes con cáncer de pulmón, y mis apreciaciones en la consulta coincidían con las que se presentaban en las últimas comunicaciones científicas en cuanto a las variaciones epidemiológicas de la enfermedad. Sí que tenía la impresión clara de que la edad al diagnóstico se estaba reduciendo, era claramente notorio que el número de mujeres estaba aumentando, al igual que los casos de cáncer de pulmón en no fumadores, y también (no sabemos si como consecuencia o no de esto) la incidencia de los adenocarcinomas estaba en aumento mientras que los carcinomas escamosos, previamente los más frecuentes, se estaban viendo reducidos en número.

No obstante, también es mucho lo que se hablaba, en medios de comunicación, congresos y charlas entre compañeros, acerca de cómo estaba cambiando la supervivencia en estos pacientes durante los últimos años gracias a los nuevos tratamientos, especialmente las terapias dirigidas a determinados tipos histológicos y características moleculares, y respecto a esto mi apreciación no coincidía.

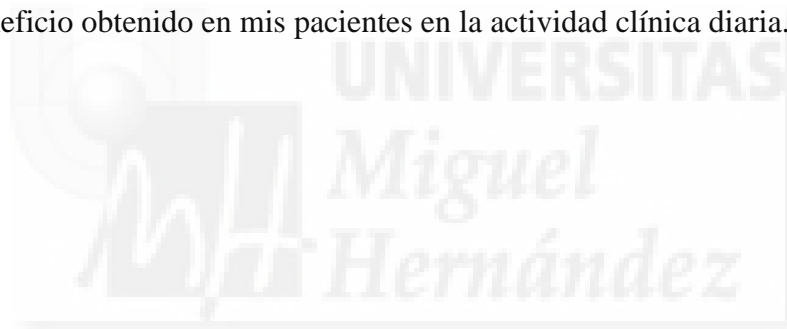
Sí que es cierto que, en la actualidad, determinados pacientes alcanzan cifras de supervivencia libre de progresión y supervivencia global extraordinariamente prolongadas gracias a determinados tratamientos, pero estos pacientes representan un porcentaje muy pequeño. Por este motivo, mi percepción era que la mediana de supervivencia, considerando la totalidad de los pacientes, a penas se ha visto modificada en los últimos años.

Claramente contamos con mejores tratamientos que hacen que la calidad de vida sea más aceptable, y tenemos además tratamientos dirigidos para determinados subtipos

de pacientes, pero la supervivencia, desde la percepción de la consulta del día a día, en el paciente con enfermedad metastásica, es muy similar a la que era hace 20 años (desde que se introdujeron los dobletes de platino).

Esta es una afirmación incómoda para nosotros, los oncólogos, que vemos cómo nuestro trabajo pocas veces se traduce en un beneficio objetivable. Por otra parte, no dejaba de ser una percepción personal, que en muchas ocasiones podía resultar frustrante.

Por este motivo quise llevar a cabo el presente trabajo, para corroborar, por una parte, los cambios epidemiológicos de la enfermedad en el entorno de nuestro hospital y, por otra, para analizar la supervivencia de los pacientes, a nivel global y en función de diversos factores. Así, en definitiva, comprobar si ésta era una percepción real, o no se trataba más que de las impresiones de una oncóloga influenciada por la impresión del limitado beneficio obtenido en mis pacientes en la actividad clínica diaria.



3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN



3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

-Conocer los perfiles clínicos de los pacientes que desarrollan cáncer de pulmón (incidencia de tabaquismo, sexo, edad) en el departamento de Elda.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

-Analizar las frecuencias de los diferentes tipos histológicos.

-Estudiar la supervivencia global en función del sexo, hábito tabáquico, tipo histológico y tratamiento recibido.

-Evaluar los métodos diagnósticos que se han utilizado durante el periodo de estudio.

-Comprobar si se siguen las recomendaciones de las guías en diagnóstico histológico y molecular.

-Estudiar si los cambios en diagnóstico y tratamiento se han traducido en una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en la población general.

-Estudiar los cambios en la incidencia de nuevos casos de cáncer de pulmón en nuestra área en el periodo estudiado.

-Obtener un modelo multivariante predictor que discrimine supervivencia/mortalidad en función de las variables de nuestro estudio.



4. HIPÓTESIS

La presente revisión trata de delimitar el marco teórico del carcinoma de pulmón en nuestro medio, a través de un estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en nuestro departamento, durante un periodo de tiempo concreto.

Se pretende estudiar los cambios en el perfil clínico y epidemiológico de la enfermedad, y el impacto de estos cambios en la supervivencia. Asimismo, se han estudiado los procedimientos diagnósticos y el tratamiento del cáncer de pulmón en nuestra área, especialmente en el manejo del carcinoma avanzado (dado que el abordaje del carcinoma localizado no se ha visto modificado de forma importante en los últimos años), y en el no microcítico, que es el subtipo con mayor incidencia y prevalencia.

El Apéndice 1 presenta las últimas recomendaciones de la European Society of Medical Oncology (ESMO) para el manejo del cáncer de pulmón avanzado.



5. MATERIAL Y METODOS



5.1 Diseño de estudio clínico

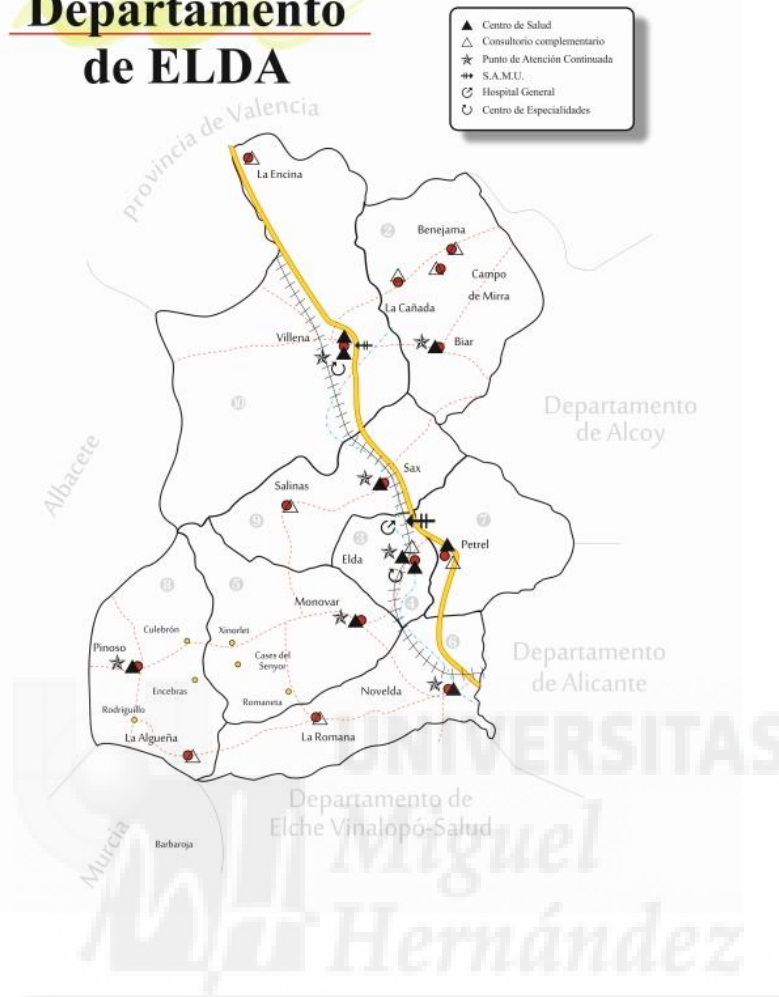
Estudio epidemiológico, observacional, unicéntrico, de cohorte retrospectivo, de los pacientes con CPNM diagnosticados en el Hospital General de Elda en el periodo comprendido entre Junio 2009 y Octubre 2013.

5.2 Ámbito del estudio



El Hospital de Elda es un hospital general de tercer nivel con capacidad de 513 camas, que cubre la atención especializada de Algueña, Beneixama, Biar, Campo de Mirra, Cañada, Elda, Monóvar, Novelda, Petrer, Pinoso, la Romana, Salinas, Sax y Villena, y atendiendo una población que supera los 200.000 habitantes.

Departamento de ELDA



Se realizó una búsqueda de todos los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón en el Hospital mediante la base de datos del servicio de Anatomía Patológica.

Se eligió el Servicio de Anatomía Patológica con el fin de no perder ningún caso, ya que es un servicio que centraliza el diagnóstico (las muestras son remitidas en su mayoría desde Neumología, pero también lo pueden ser desde otros servicios). Por otra parte, se desestimó la idea de utilizar únicamente los casos remitidos al Servicio de Oncología, puesto que no todos los pacientes son remitidos (los casos quirúrgicos se remitían directamente al Hospital General de Alicante, tras valoración en comité, pero sin pasar el paciente por la consulta de nuestro servicio; por otra parte, si el paciente no estaba en condiciones de recibir tratamiento activo, se podía remitir desde planta directamente a la Unidad de Cuidados Paliativos, sin acudir tampoco el paciente a consulta de Oncología).

Todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico (mediante cualquier método, por parte del Servicio de Anatomía Patológica del hospital) durante dicho periodo, se han incluido, realizando la búsqueda de los casos mediante la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica, cotejándola con la base de datos del Servicio de Documentación Clínica.

Una vez se obtuvo el listado de casos, se completó el CRD mediante una búsqueda realizada con el sistema informático Abucasis.



5.3 Enfermedad en estudio

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de pulmón, independientemente del estadio, de cualquier tipo histológico, excepto metástasis de un tumor primario no pulmonar.

5.4 Población de estudio y número total de sujetos:

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de pulmón, de manera que no había un tamaño muestral preestablecido, y el único criterio de inclusión era el diagnóstico de certeza, independientemente de que el paciente fuera o no a recibir tratamiento. El diagnóstico podía obtenerse bien por citología, biopsia o cirugía, ya fuera del tumor primario o de cualquier localización metastásica.

5.5 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos pacientes que cumplieran al menos una de las siguientes condiciones:

- 1- Citología positiva para malignidad en esputo, aspirado bronquial, cepillado bronquial, punción aspirativa pulmonar, líquido pleural o punción de otras localizaciones metastásicas.
- 2- Biopsia positiva para malignidad de origen bronquial, transbronquial, pleural, pulmonar percutánea, pulmonar por toracotomía, o de localizaciones metastásicas.

5.6 Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos sujetos en los que existiese la posibilidad de que la lesión pulmonar fuera metastásica de otro origen no pulmonar.

5.7 Duración del estudio

Durante seis meses se realizó una búsqueda en los documentos fuente de los pacientes (historia clínica), mediante el sistema informático Abucasis, para recoger la información correspondiente a las variables seleccionadas.

Todos los datos clínicos a recoger se obtienen como parte de la rutina del control asistencial habitual y como tales figuran en las historias clínicas correspondientes.

5.8 Variables del estudio

Se elaboró un protocolo de estudio en el que se recogieron las siguientes variables (ver Apéndice 2, Listado de Variables):

- 1- Código identificativo. Se asignó a cada sujeto un código de tres cifras (de 000 a 193), siendo el sujeto 000 el primer paciente diagnosticado durante el periodo en estudio, y el sujeto 193 el último paciente durante dicho periodo. Estos códigos permanecen anonimizados con el fin de que no se pueda identificar a ningún paciente del estudio.
- 2- Edad en años
- 3- Sexo
 - a. Hombre
 - b. Mujer
- 4- Presencia de hábito tabáquico. Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. Exfumador se considera aquella persona que, habiendo sido fumadora, no ha consumido tabaco en los últimos 6-12 meses. Así, los pacientes se clasificaron como:
 - a. Fumador
 - b. Exfumador
 - c. No fumador

5- Tipo histológico. Se utilizó la clasificación de la OMS, con sus principales variables:

- a. Microcítico
- b. Adenocarcinoma
- c. Escamoso
- d. Célula grande
- e. Carcinoide
- f. NOS

6- Determinación de mutaciones y su resultado. Se estudió la determinación de las dos principales mutaciones con carácter pronóstico. Dado que nuestro hospital no dispone de Biología Molecular, las muestras se remitían al laboratorio Pangea (ICO Barcelona), que realizaba la determinación de EGFR y remitía el resultado en un plazo de 10 días. A lo largo del 2013 se comenzó a hablar de la utilidad de realizar la determinación Alk en aquellos pacientes que eran EGFR negativos. Durante el periodo de estudio, no se disponía de laboratorio de referencia para el test, realizándose únicamente el estudio de Alk en un paciente, tras contactar con el servicio de Laboratorio del Hospital Provincial de Castellón.

- a- EGFR
- b- ALK

7-Estadio. Se clasificó a los pacientes en función del estadiaje TNM:

- a- I
- b- II
- c- III
- d- IV

8-Fecha de diagnóstico. Se registró la fecha de diagnóstico con el fin de estudiar el plazo (en meses) hasta progresión de enfermedad y exitus.

9-Método diagnóstico. Todos los pacientes de nuestra muestra disponían de diagnóstico anatomopatológico, en su gran mayoría por biopsia. Los métodos utilizados durante el periodo de estudio fueron:

- a- Citología bronquial. En la citología por cepillado, la broncoscopia endobronquial se usa para recoger células de las vías respiratorias. Durante el cepillado bronquial, se inserta un broncoscopio a través de

la nariz hasta alcanzar la lesión o zona de mucosa para analizar. Posteriormente la vaina del cepillo de citología se guía dentro del segmento deseado, cuando el cepillo avanza lentamente fuera del catéter. Después, el cepillo obtiene células mediante el movimiento hacia delante y hacia atrás a lo largo de la mucosa, con o sin rotación, para recoger la mucosa del tracto respiratorio que puede contener una mezcla de organismos y células epiteliales. Cuando se ha completado el cepillado, el cepillo se retira hacia la vaina y se retracta a través del canal de trabajo. Después de que las células se hayan extraído de forma segura del cepillo, el procedimiento se repetirá varias veces. Las células obtenidas se analizan con microscopio.

- b- Biopsia transbronquial. La punción transbronquial es una técnica broncoscópica que permite la obtención de muestras citológicas o histológicas de lesiones adyacentes al árbol traqueobronquial.
- c- PAAF metástasis. Se trata de la punción por aspiración con aguja fina de cualquier metástasis accesible.
- d- Biopsia metástasis, se trata de la punción de una lesión metastásica con aguja gruesa o por cirugía, aportando mayor cantidad de material anatomopatológico que la PAAF.
- e- PAAF derrame pleural. Estudio citológico del derrame pleural.

10-Mejor respuesta obtenida a primera línea de tratamiento. La respuesta puede ser, según la clasificación RECIST:

- a- Enfermedad estable
- b- Progresión de enfermedad
- c- Respuesta parcial
- d- Respuesta completa

11-Tratamiento recibido en primera línea. Se recogieron los diferentes tipos de tratamiento:

- a- Doblete de platino. Un platino (carbo o cisplatino) junto con otro agente quimioterápico.
- b- Terapia dirigida. Fármacos antidiaria, como erlotinib o gefitinib, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

- c- Tratamiento de soporte. Tratamiento sintomático, como corticoides, analgésicos, oxígeno, con el fin de proporcionar calidad de vida en pacientes no candidatos a tratamiento activo.
- d- Cirugía, en pacientes con enfermedad localizada, estadio I o II, o en aquellos casos de enfermedad estadio IIIA que presentaran una buena respuesta a tratamiento de inducción.
- e- Radioterapia
- f- Otros

12-Tratamiento de mantenimiento, administrado tras 4-6 ciclos de quimioterapia, con el fin de alargar el periodo libre de progresión. En el caso de que lo recibieran, se recogió también el tipo de fármaco. En el momento del estudio, eran tres fármacos los que tenían esta indicación (pemetrexed, erlotinib y bevacizumab).

- a- Sí
 - a. Pemetrexed
 - b. Erlotinib
 - c. Bevacizumab
 - d. Otro
- b- No

13-Fecha de primera progresión

14-Tratamientos posteriores recibidos

15-Fecha de exitus

5.9 Análisis estadístico de los datos

Se describen las variables mediante medias, desviaciones estándar, frecuencias absolutas y relativas, según la tipología de cada variable.

Para determinar asociaciones entre los diferentes perfiles clínicos (sexo, tipo histológico, tratamiento recibido) con la variable supervivencia, se determinan las razones de riesgo (HR) estimadas a través de un modelo de regresión de Cox. Además, se realizó un análisis multivariante con cálculo del estadístico C, y se realizó un análisis

de la correlación Rho de Spearman entre el número de casos durante el periodo estudiado.

Por otro lado, se representaron las curvas de supervivencia para cada uno de los factores, estimadas mediante la técnica de Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas se determinaron mediante la prueba log-rank.

Todos los análisis se realizaron con una significación del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado (CI). El software empleado fue el IBM SPSS Statistics 19 y el SAS v 9.4.

5.10 Aspectos éticos

El presente estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las copias de la Declaración de Helsinki y las enmiendas posteriores pueden ser obtenidas a través de la página web de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association, <http://www.wma.net/en/10home/index.html>). (Apéndice 3).

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo (Apéndice 4) y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para BPC 1996.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, este tipo de estudios, deben, excepto en ciertos casos específicos, someterse a revisión por un comité independiente acreditado. Por ello, el presente estudio ha sido enviado para su aprobación al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.

Al tratarse de un estudio de tipo observacional, está exento de la obligatoriedad de suscripción de un seguro.

5.11 Confidencialidad de los datos

Se asignó a cada paciente un código de identificación en el momento de la inclusión. Este código sirve de identificador del paciente en el estudio.

Los datos del paciente recogidos en el estudio se han almacenado bajo ese código de identificación. Se mantiene confidencial un registro separado con los códigos de identificación de los pacientes y sus datos personales tales como nombre completo, número de historia clínica, con el fin de llevar el control de los pacientes incluidos en el estudio.

Queda garantizada la confidencialidad de los datos de los sujetos y se ha cumplido y cumplirá en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre.

Se mantiene la confidencialidad de los datos del paciente. En la base de datos del estudio, los pacientes no podrán ser identificados por su nombre u otro dato personal, sólo podrán ser identificados mediante su código.

El presente estudio es observacional y se desarrolla dentro de la práctica clínica habitual.

Las características metodológicas del estudio no implican modificación, ni pruebas adicionales en el tratamiento y seguimiento rutinario del paciente. Tampoco se había previsto un número concreto de pacientes a incluir.

5.12 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se ha consultado la base de datos Pubmed, mediante las siguientes palabras clave:

- Lung cancer and epidemiology
- Lung cancer and smoking

- Lung cancer and guidelines
- Lung cancer and targeted therapy
- Lung cancer and chemotherapy

La citación bibliográfica se ha cumplimentado en el texto según el orden de entrada, siguiendo las normas de Vancouver.



6. RESULTADOS



6.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS:

En el periodo comprendido entre Junio 2009 y Octubre 2013, se diagnosticaron un total de 193 pacientes de cáncer de pulmón, que equivale a unos 58.18 casos diagnosticados al año en nuestra área que, siendo de unos 200.000 habitantes, equivaldría a una incidencia de 21.1 nuevos casos/100.000 habitantes/años, cifra que está por debajo de la media española (28.8 nuevos casos al año/100.000 habitantes, según datos publicados por la SEOM, GLOBOCAN 2008; 30.3 según Globocan 2012).

En nuestro estudio sólo hemos analizado casos con diagnóstico anatomopatológico, por lo que no se han detectado aquellos pacientes que, fundamentalmente por mal estado general, no han completado las pruebas diagnósticas necesarias. A continuación veremos la incidencia detallada en nuestra población año por año:

-Segunda mitad de 2009: 31 nuevos casos.

-2010: 43 nuevos casos.

-2011: 29 nuevos casos.

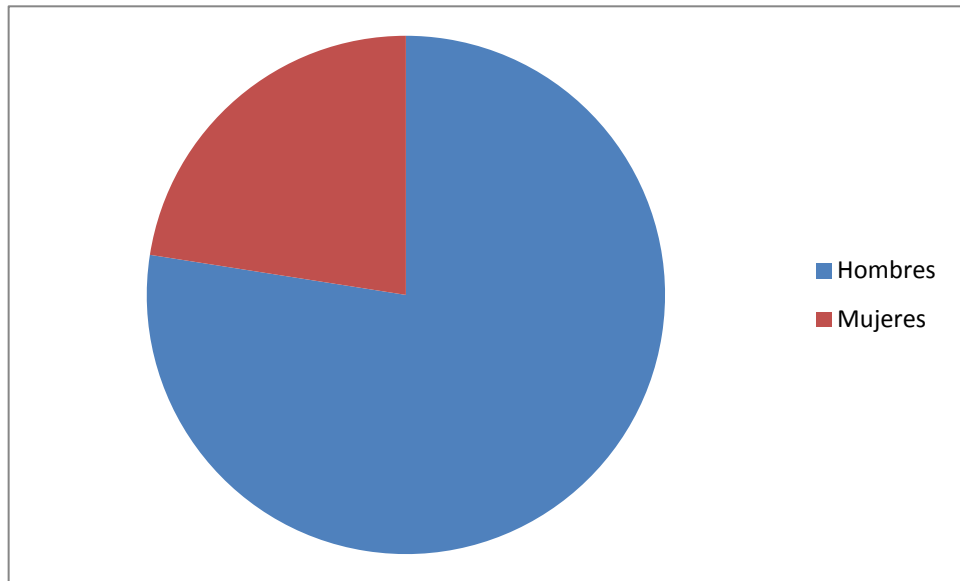
-2012: 38 nuevos casos.

-Enero-Octubre 2013: 52 nuevos casos.

Del total de pacientes, 152 eran varones (78.76%) y 41 mujeres (21.24%).

Ver figura 1.

Figura 1. Incidencia de cáncer de pulmón en función del sexo.

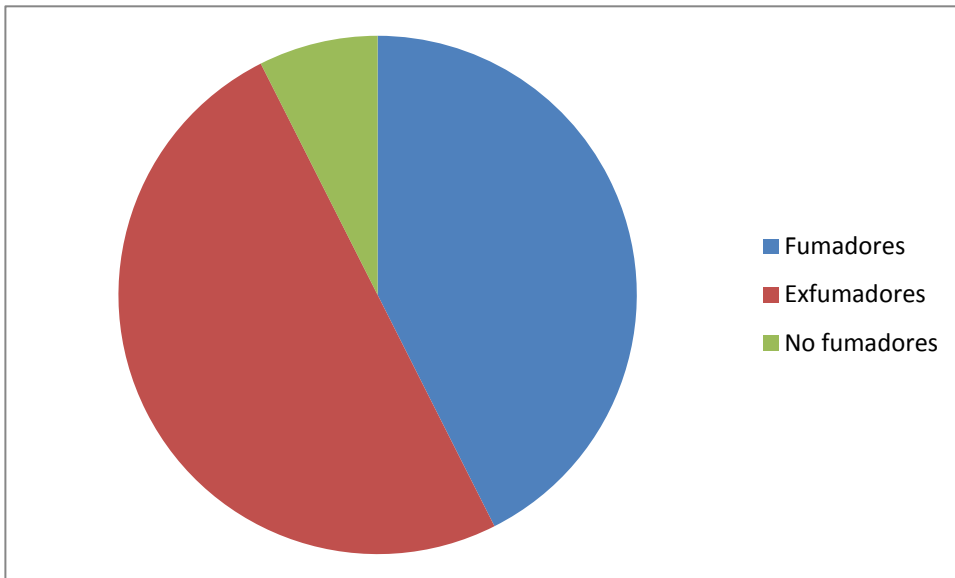


En la segunda mitad del 2009, se diagnosticaron 3 casos de cáncer de pulmón en mujeres, en el 2010 hubo 9 casos, en el 2011 hubo 9 casos, en el 2012 hubo 10 casos, y en el periodo estudiado en el 2013 se diagnosticaron un total de 10 casos de cáncer de pulmón en mujeres.

La edad media global fue de 66.89 años (rango 38 – 90) y la mediana 66 años.

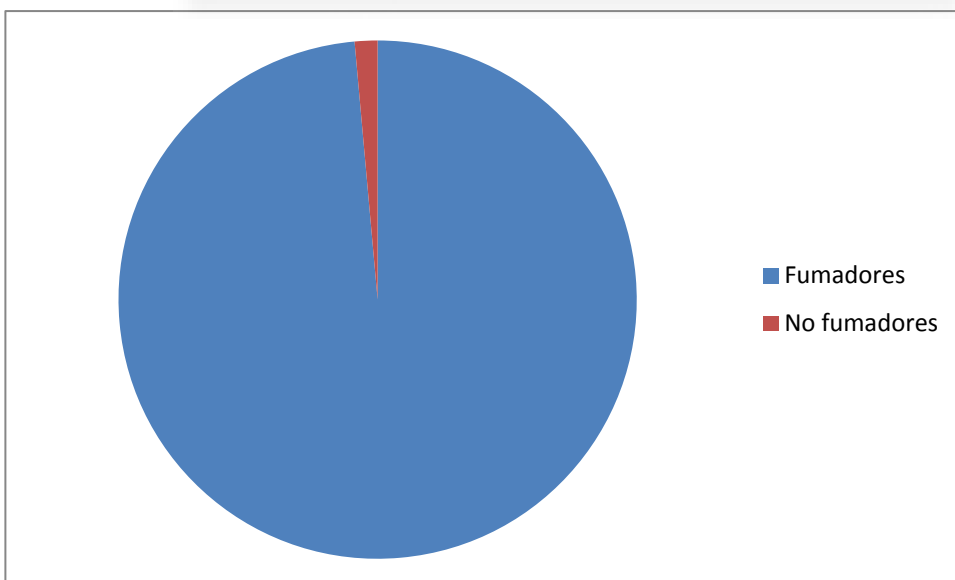
Del total de los pacientes, 84 (43.52%) eran fumadores activos en el momento del diagnóstico, 89 (46.11%) eran exfumadores, y 20 (10.36%) eran no fumadores. La figura 2 ilustra la incidencia de cáncer de pulmón relacionada con el tabaquismo.

Figura 2. Incidencia de cáncer de pulmón en función del hábito tabáquico



Teniendo en cuenta la población global de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón durante el periodo en estudio, independientemente de presentar o no evento, se constató hábito tabáquico (fumador o exfumador) en 149 hombres, mientras que sólo 3 eran no fumadores. Ver figura 3.

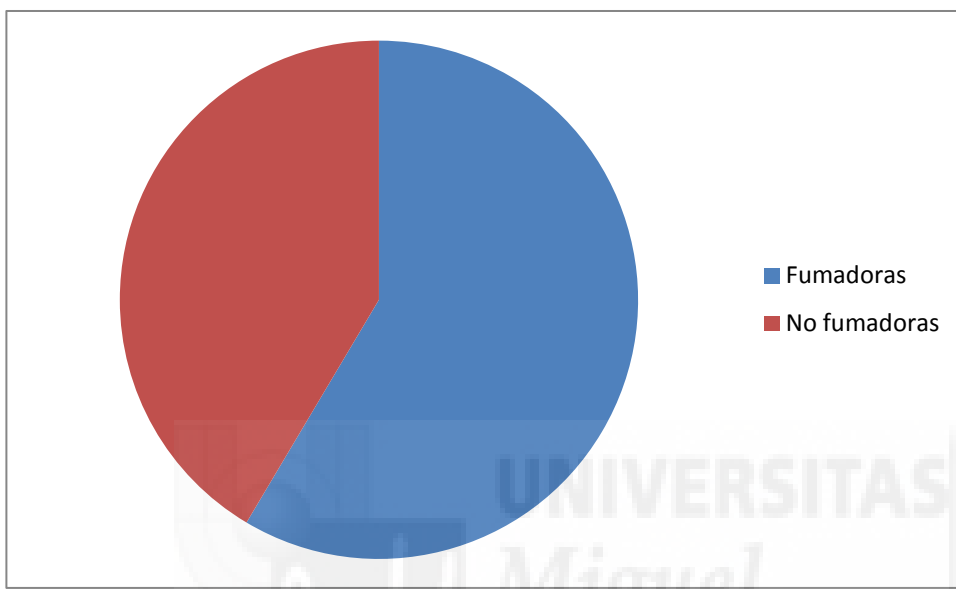
Figura 3. Incidencia de hábito tabáquico en los hombres con cáncer de pulmón



Respecto a las mujeres, considerando la totalidad de los casos, 24 eran fumadoras o exfumadoras, y 17 eran no fumadoras (figura 4).

Por tanto, el 85% de los casos de cáncer de pulmón en no fumadores atendidos en el Hospital de Elda entre los años 2009 y 2013 se dieron en mujeres.

Figura 4. Incidencia de hábito tabáquico en las mujeres con cáncer de pulmón



De los fumadores, en 35 se recogió el parámetro paq-año, cuyo valor medio era de 56.18 (rango 18-110).

6.2 HISTOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

En cuanto a histología, los diagnósticos se distribuyeron de la siguiente forma:

-30 pacientes tuvieron un CPM mientras que 159 tuvieron un CPNM. Se registraron 4 casos de tumor carcinoide.

-De los pacientes con CPNM:

-66 pacientes tuvieron un adenocarcinoma.

-77 pacientes tuvieron un carcinoma escamoso.

-8 pacientes tuvieron un carcinoma de célula grande.

-7 pacientes tuvieron un carcinoma tipo NOS.

-1 paciente tuvo un carcinoma bronquioloalveolar

La distribución de las diferentes variables histológicas se presenta en las figuras 5 y 6.

Figura 5. Relación de casos con CPM y CPNM

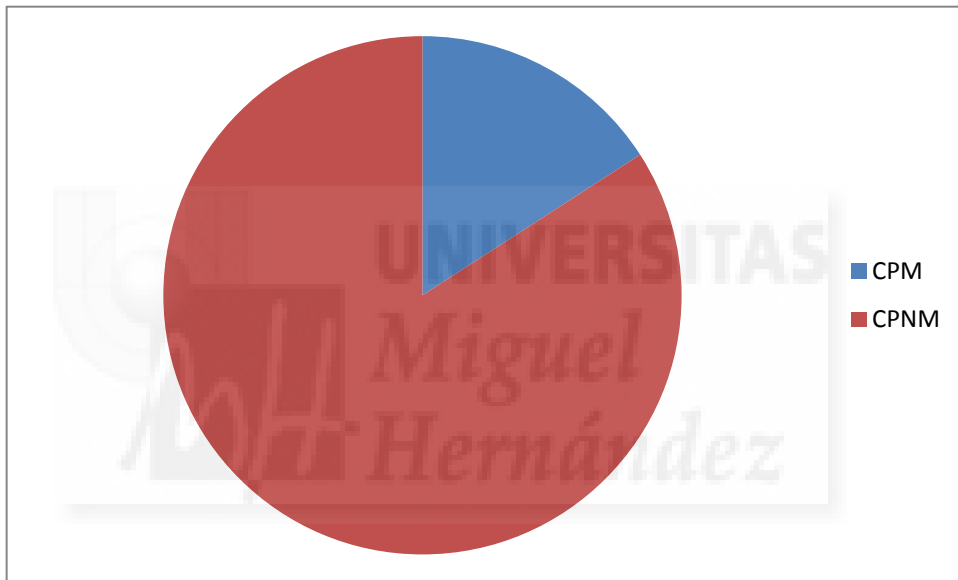
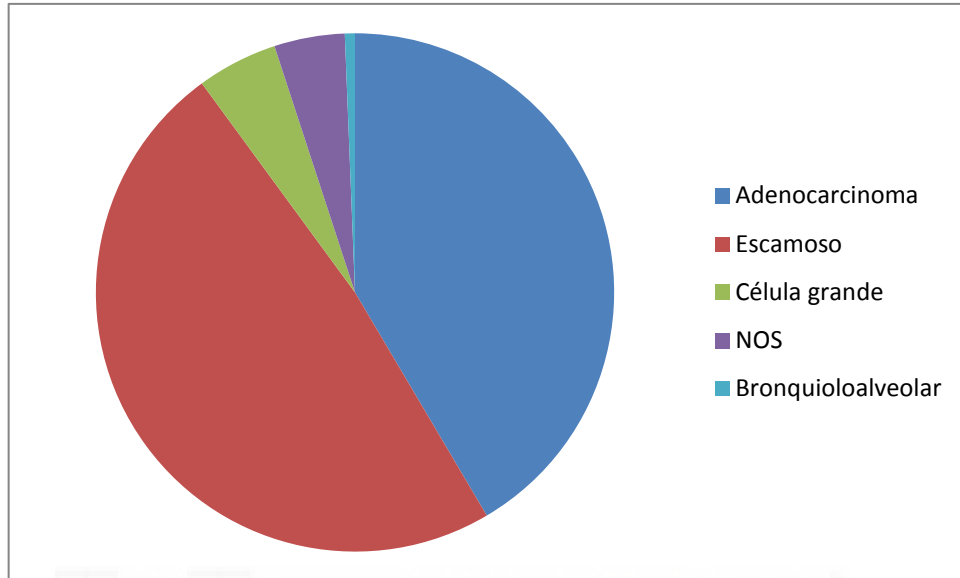


Figura 6. Distribución de subtipos histológicos de CPNM



Se realizó la determinación de EGFR en 69 pacientes, siendo positivo en seis de ellos (8.69% de los pacientes en que se solicitó el test). Todos los pacientes con EGFR positivo recibieron un anti EGFR en primera línea.

De los 66 pacientes con adenocarcinoma, 51 eran fumadores (incluyendo fumadores activos y exfumadores) y 15 eran no fumadores.

Por otra parte, de los pacientes con un carcinoma escamoso, sólo dos pacientes eran no fumadores, mientras que 75 eran fumadores (incluyendo fumadores activos y exfumadores).

Figura 7. Hábito tabáquico en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

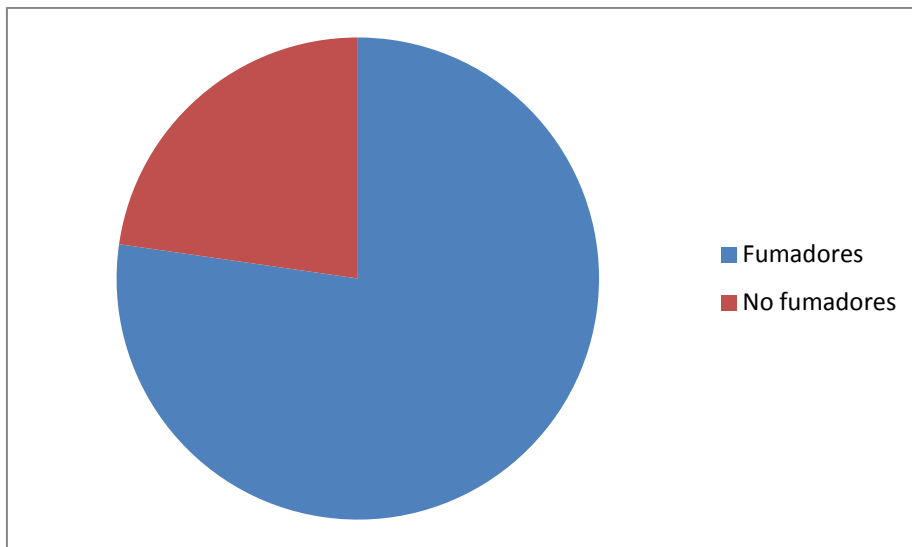
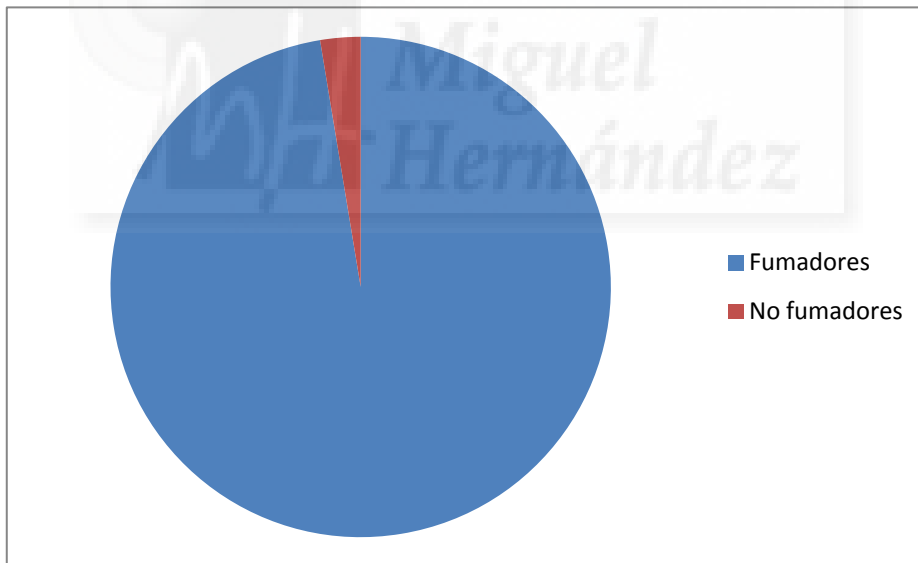
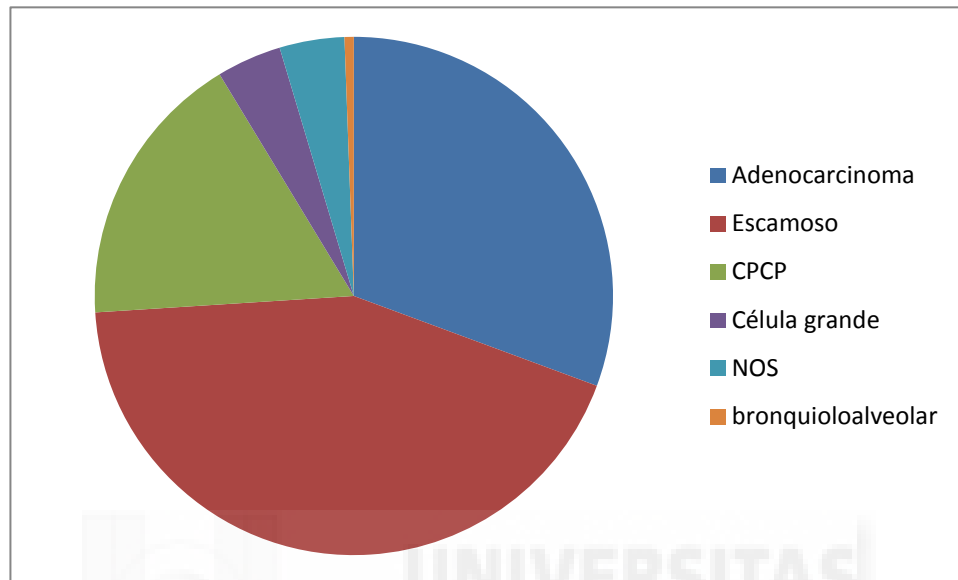


Figura 8. Hábito tabáquico en los pacientes con carcinoma escamoso de pulmón.



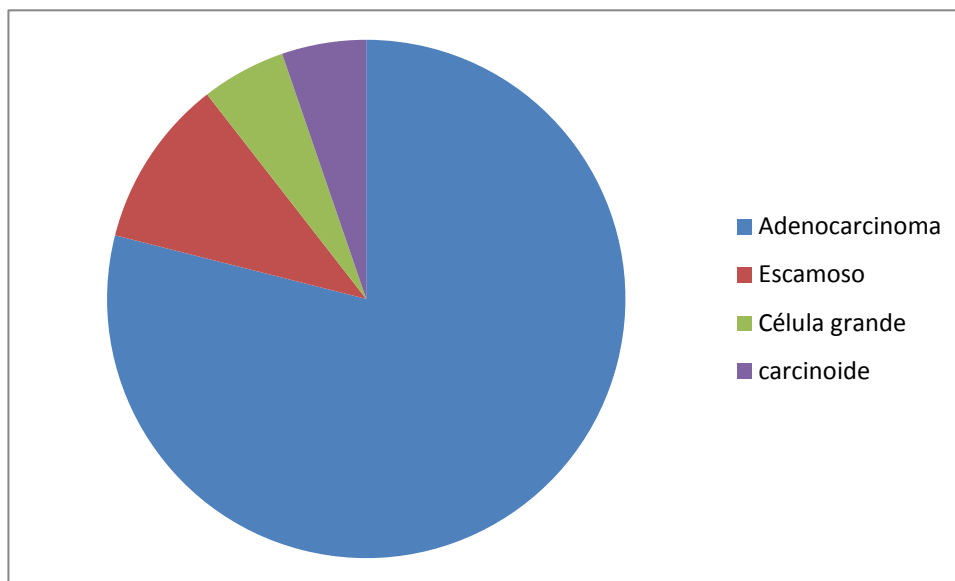
De los pacientes que eran fumadores, 52 presentaron un adenocarcinoma, mientras que 75 desarrollaron un carcinoma escamoso, 30 presentaron un CPM, 7 un tumor de célula grande, 7 un tumor NOS, un tumor carcinoide y tres pacientes presentaron un carcinoma bronquioloalveolar (ver figura 9).

Figura 9. Subtipos histológicos entre los pacientes fumadores que desarrollan un cáncer de pulmón.



Centrándonos en los pacientes no fumadores (18 en total), la distribución se presenta de la siguiente manera: dos pacientes presentaron un carcinoma escamoso, un paciente presentó un carcinoma de célula grande, un paciente presentó un tumor carcinoide y hubo 14 casos de adenocarcinoma. Ver figura 10.

Figura 10. Subtipos histológicos entre los pacientes no fumadores que desarrollan un cáncer de pulmón.



El adenocarcinoma es significativamente más frecuente en no fumadores que el carcinoma escamoso. No existían diferencias significativas entre los fumadores activos y los que habían abandonado el hábito en cuanto a tipo histológico.

En el sexo femenino el tipo más habitual es el adenocarcinoma. De las 41 mujeres, 27 tuvieron un adenocarcinoma, hubo 7 casos de CPM, una paciente tuvo un carcinoma de célula grande, 5 presentaron un escamoso y una paciente tuvo un tumor carcinoide.

Por el contrario, en varones el tipo histológico más frecuente fue el escamoso, con 72 casos, seguido del adenocarcinoma con 39 casos, 23 pacientes con un carcinoma microcítico, 7 casos de carcinoma de célula grande, 7 casos de NOS, 3 carcinoides y un bronquioloalveolar. Ver figura 11.

Figura 11A. Tipo histológico en función del sexo. Hombres.

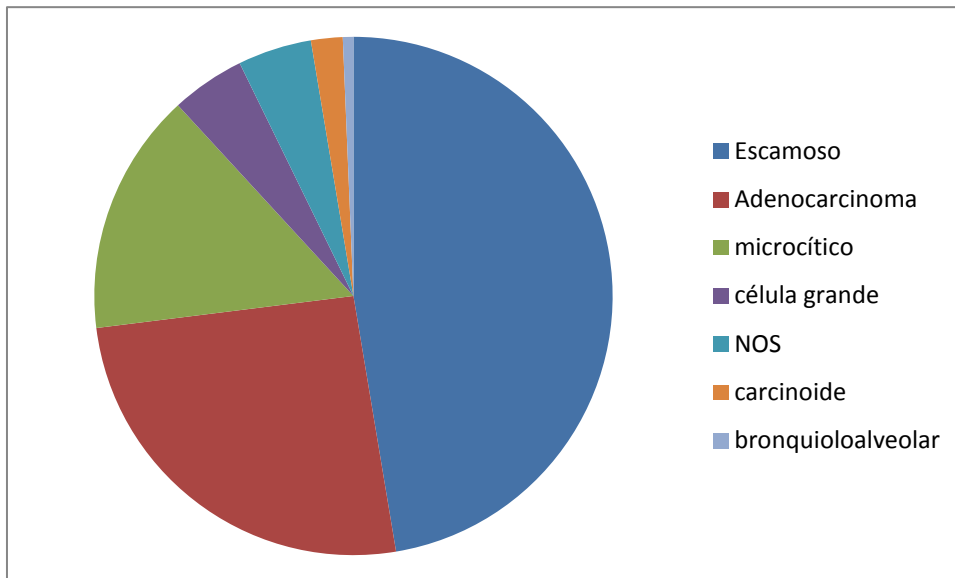
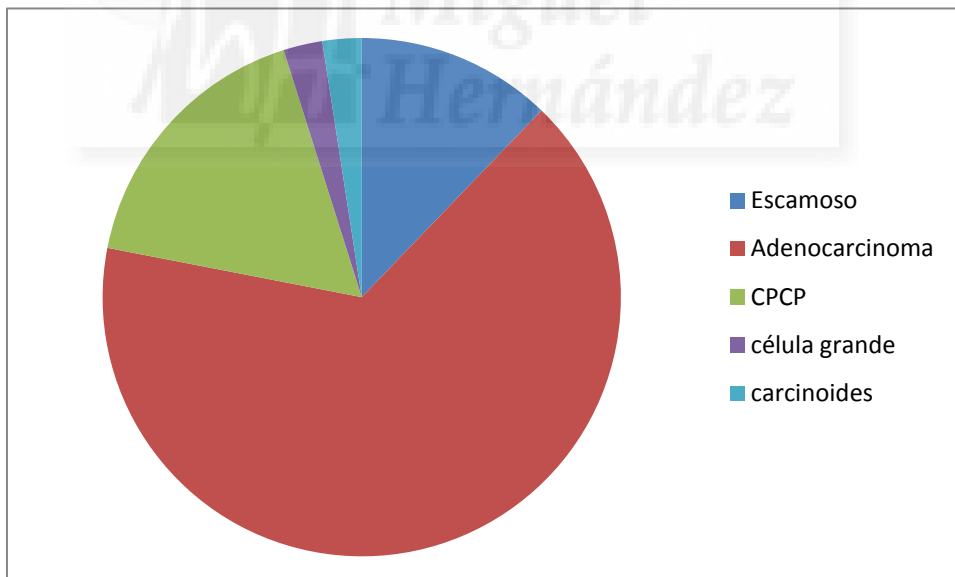


Figura 11B. Tipo histológico en función del sexo. Mujeres.



En cuanto a la histología por años:

-En 2009, 7 pacientes presentaron un adenocarcinoma, 15 pacientes un carcinoma escamoso, 3 pacientes un carcinoma de célula grande, 4 pacientes un carcinoma microcítico, 2 pacientes presentaron un NOS.

-En 2010, 15 adenocarcinomas, 16 escamosos, 3 carcinomas de célula grande, 5 carcinomas de pulmón de célula pequeña, y dos casos de CPNM NOS.

-En 2011, 9 adenocarcinomas, 11 escamosos, 1 carcinoma de célula grande, 6 carcinomas de célula pequeña.

-2012: 10 adenocarcinomas, 17 escamosos, 8 carcinomas de célula pequeña, 1 célula grande, 2 NOS.

-Enero-Octubre 2013: 25 adenocarcinomas, 18 escamosos y 7 carcinomas de célula pequeña.

Así, vemos que en el periodo estudiado, los adenocarcinomas han sido aproximadamente el 34.19% de la totalidad de cánceres de pulmón diagnosticados, y el 41.5% de todos los CPNM. Estas cifras coinciden con las actuales publicadas en otras series (35-40% de los CPNMs) (8).

6.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico fue histológico en 180 pacientes (93.26%) y por citología en 13 pacientes (6.74%). A continuación se detallan los principales procedimientos diagnósticos:

- 179 pacientes broncoscopia + biopsia
- 3 pacientes PAAF de lesiones accesibles
- 4 pacientes PAAF hepática
- 4 paciente citología bronquial
- 1 paciente biopsia por mediastinoscopia
- 2 pacientes por PAAF transtorácica

6.4 ESTADIAJE

En los 193 pacientes se pudo realizar una clasificación TNM clínica. Los resultados se recogen en las tablas 4 (CPNM) y 5 (CPM):

Tabla 4: Pacientes con CPNM

TNM	N	%
I	14	8.8%
II	10	6.28%
III-A	18	11.32%
III-B	18	11.32%
IV	99	73.58%

Tabla 5: Pacientes con CPM

TNM	N	%
EL	3	10%
EE	27	90%

Es conveniente destacar que en tres cuartas partes partes de los casos el diagnóstico se realizó en estadíos IV para el CPNM y en el 90% de los casos los pacientes con CPM debutaron con enfermedad extendida.

6.5 TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento recibido para la población global (posteriormente se revisarán los datos de supervivencia globales y por grupo):

-Los tres pacientes con CPM Enfermedad localizada (EL) se trataron con QT-RT concomitantes, con CDDP-VP16, seguido de RT holocraneal. Un paciente que debutó con EL presentó una progresión a un único nivel (glándula suprarrenal derecha); a la progresión se retrató con CDDP-VP16; tras progresar nuevamente en la misma localización se trató con topotecan y, tras nueva progresión, se trató según esquema VAC. Posteriormente, ante progresión a un único nivel (con PET positivo únicamente en suprarrenal) se decidió realizar suprarenalectomía, que confirmó el diagnóstico. Tras la cirugía, realizada en Marzo 2011, el paciente sigue vivo y libre de enfermedad.

-De los pacientes con CPM Enfermedad Extendida, 8 no recibieron tratamiento activo, por debutar con muy mal estado general y comorbilidades severas. Cuatro pacientes recibieron carboplatino-VP16 y 15 pacientes se trataron con CDDP-VP16. De los 19 pacientes que recibieron tratamiento activo, dos progresaron tras el segundo ciclo y tercer ciclo respectivamente, los 17 restantes alcanzaron enfermedad estable o respuesta parcial. Estos 17 pacientes recibieron RT holocraneal secuencial.

Del total de 19 pacientes con CPM que recibieron tratamiento activo con platino-etopósido, tres se consideraron platino-sensibles y se re-trataron con el mismo esquema de quimioterapia a la progresión. Seis pacientes se consideraron resistentes a platino y, al presentar un ECOG conservado a la progresión, recibieron topotecan en segunda línea. De los pacientes que fueron platino sensibles y se retrataron con platino, sólo uno de ellos recibió topotecan a la progresión.

Sólo un paciente llegó a recibir tres líneas de tratamiento.

-De los pacientes con CPNM se trataron en función del estadiaje de la siguiente manera (Tabla 6):

Tabla 6. Tratamiento general en pacientes con CPNM

TNM	N	Tratamiento
I	10	6 pacientes fueron tratados con cirugía. Un paciente no recibió ningún tipo de tratamiento por comorbilidad. 3 pacientes fueron tratados únicamente con RT por comorbilidad.
II	7	2 pacientes fueron tratados con cirugía. 2 pacientes fueron tratados con cirugía + QT adyuvante. Un paciente fue descartado para cirugía por comorbilidad y recibió QT-RT secuenciales. Un paciente rechazó tratamiento por comorbilidad. Un paciente se trató con RT por comorbilidad.
III-A	14	Un paciente no recibió tratamiento por comorbilidad. 3 pacientes recibieron QT con intención neoadyuvante, progresando tras el tercer ciclo. 3 pacientes fueron tratados con QT seguida de cirugía. 2 pacientes fueron tratados con cirugía seguida de QT adyuvante. 5 pacientes se trataron con QT-RT concomitantes.
III-B	16	7 pacientes fueron tratados con QT-RT concomitantes. 2 pacientes no recibieron tratamiento por comorbilidad. 2 pacientes recibieron QT-RT secuenciales. 5 pacientes recibieron únicamente quimioterapia por no ser candidatos a tratamiento combinado
IV	112	25 pacientes no llegaron a recibir tratamiento activo por no considerarse candidatos al debutar la enfermedad presentando el paciente un ECOG 3-4. El resto de pacientes (87) recibieron tratamiento activo, con quimioterapia basada en platino, con otra quimioterapia (según ECOG y comorbilidades) o con terapia dirigida.

En cuanto al número de líneas de tratamiento, el grupo global de pacientes recibió una media de 1.29 líneas de tratamiento. Si nos centramos en los pacientes que recibieron algún tratamiento, la media es de 1.66 líneas de tratamiento (sin contar el mantenimiento como una línea adicional).

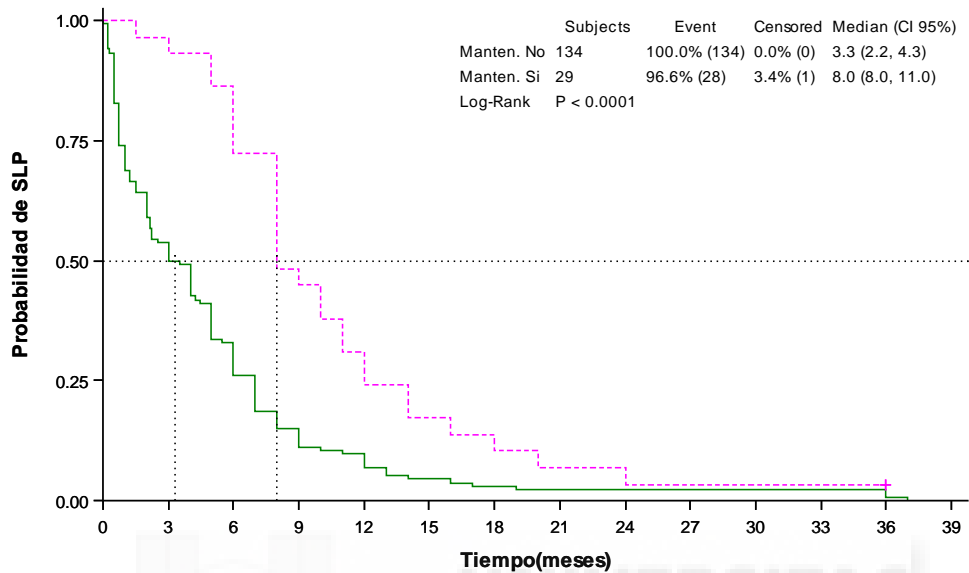
No hubo diferencias significativas entre el número de líneas de tratamiento recibidas en función de la histología. Sin embargo, sí que hubo una diferencia en el concepto de tratamiento de mantenimiento, que sólo se recibió en el grupo de pacientes con CPNM no escamoso.

Veintinueve pacientes con CPNM no escamoso recibieron tratamiento de mantenimiento, todos ellos con pemetrexed. Analizando los pacientes que alcanzaron evento (exitus), los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento, alcanzaron una SLP media de 10.2 meses, con una mediana de 8 meses, una SG media de 16.29 meses y una mediana de 14 meses. Ver tabla 7 y figuras 12 y 13.

Tabla 7. Supervivencia en función de mantenimiento con pemetrexed

		n	media	desv standard	mediana	q1	q3	min	max
SLP	manten. sí	29	10,20	4,93	8,0	8	12	1,5	24
	manten. no	134	5,30	6,70	3,3	1	7	0	37
SG	manten. sí	29	16,29	9,14	14,0	12,25	18	4	48
	manten. no	134	8,12	9,57	5,6	1	11,5	0	50

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para SLP en función de recibir o no recibir tratamiento de mantenimiento

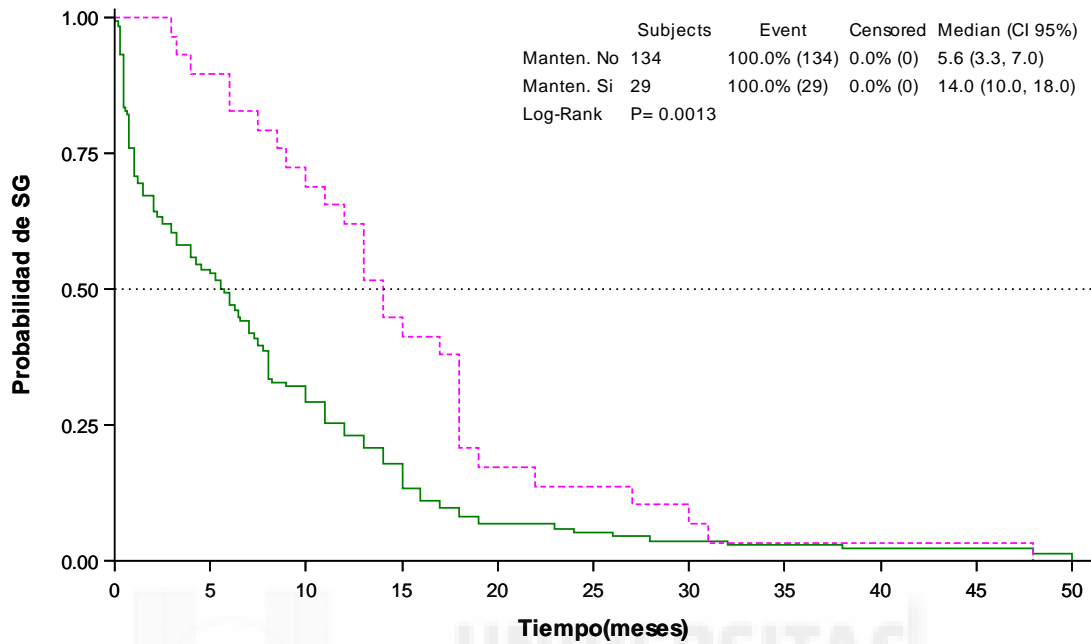


Pacientes en riesgo

Manten. No	133	67	35	15	9	6	4	3	3	3	3	3	1	0
Manten. Si	29	27	21	13	7	5	3	2	1	1	1	1	0	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
Manten. No	134	134	100.0	0	0.0	3.3	2.2	4.3
Manten. Si	29	28	96.6	1	3.4	8.0	8.0	11.0

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para SG en función de recibir o no recibir tratamiento de mantenimiento



Pacientes en riesgo											
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Manten. No	133	71	39	18	9	7	5	4	3	3	0
Manten. Si	29	26	20	12	5	4	2	1	1	1	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
Manten. No	134	134	100.0	0	0.0	5.6	3.3	7.0
Manten. Si	29	29	100.0	0	0.0	14.0	10.0	18.0

6.6 PRONÓSTICO

La media de SLP en el grupo global, para los estadios III-IV fue de 6.03 meses (rango 0.2-37 meses), con una mediana de 5 meses. En cuanto a la SG, la media y la mediana fueron de 9.52 y 7.25 meses, respectivamente.

En función del sexo y el tabaquismo estas cifras se detallan a continuación:

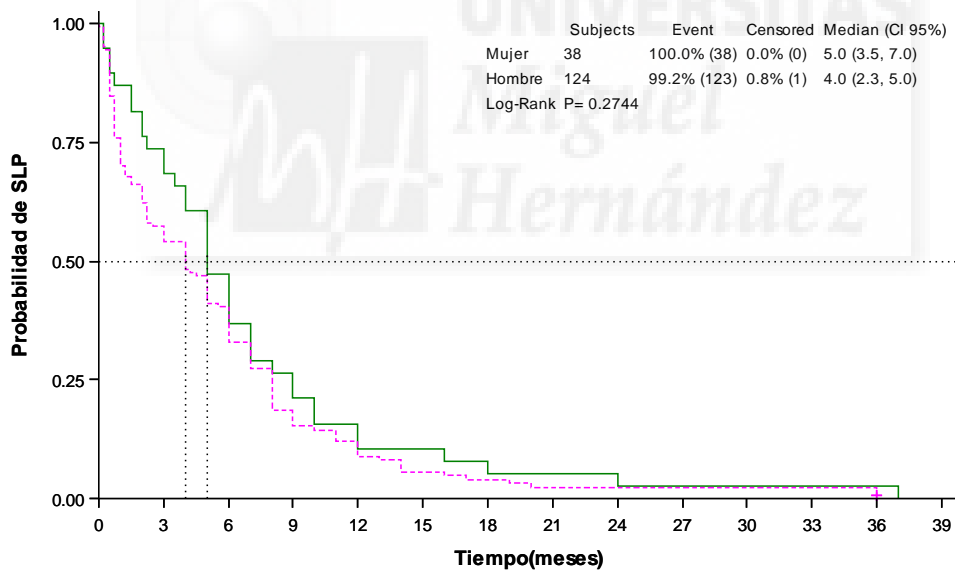
-Las mujeres alcanzaron una SLP media de 6.94 meses con una mediana de 5 meses, mientras que la SLP en los hombres fue de 5.66 meses de media y 4 meses

de mediana. La SG en las mujeres alcanzó una media de 12.82 meses, con una mediana de 9.5 meses. En los hombres, la media de SG fue de 8.13 meses, y la mediana de 6 meses. Ver tabla 8 y figuras 14 y 15.

Tabla 8. Supervivencia en función del sexo

		n	media	desv standard	mediana	q1	q3	min	max
SLP	hombres	124	5,66	6,54	4	1	8	0	36
	mujeres	38	6,94	7,17	5	2,4	8,75	0,2	37
SG	hombres	125	8,13	8,84	6	1	13	0	50
	mujeres	38	12,82	12,17	10,5	5,625	15	0,2	50

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de SLP en función del sexo

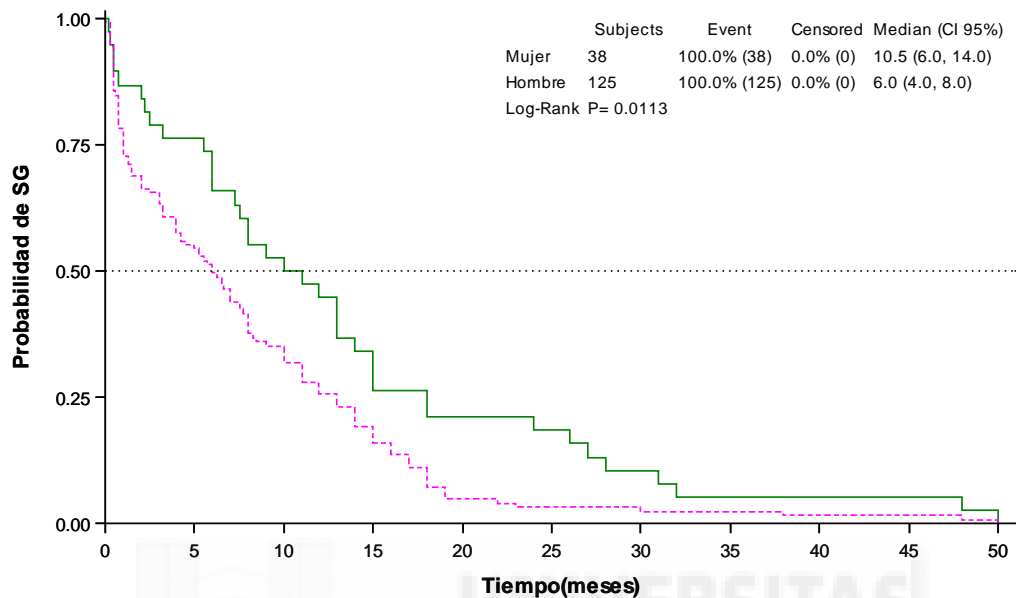


Pacientes en riesgo

Mujer 38	26	14	8	4	4	2	2	1	1	1	1	1	0
Hombre 123	67	41	19	11	7	5	3	3	3	3	3	0	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
Hombre	124	123	99.2	1	0.8	4.0	2.3	5.0
Mujer	38	38	100.0	0	0.0	5.0	3.5	7.0

Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de SG en función del sexo



Pacientes en riesgo		Tiempo(meses)										
Mujer	38	29	19	10	8	7	4	2	2	2	0	
Hombre	124	68	40	20	6	4	3	3	2	2	0	

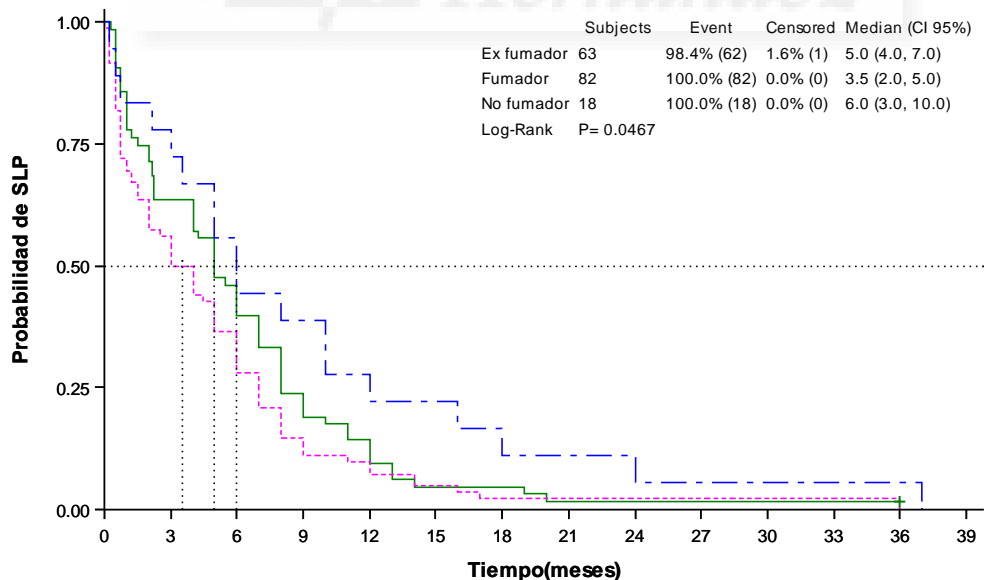
Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
Hombre	125	125	100.0	0	0.0	6.0	4.0	8.0
Mujer	38	38	100.0	0	0.0	10.5	6.0	14.0

-En cuanto al hábito tabáquico, las cifras aparecen detalladas en la tabla 9 y representadas en las figuras 16 y 17. Como se puede apreciar, los no fumadores tienen cifras considerablemente más largas de supervivencia. Estas cifras están presentadas en base a los pacientes que alcanzaron evento (exitus).

Tabla 9. Supervivencia en función de hábito tabáquico

		n	media	desv standard	mediana	q1	q3	min	max
SLP	ex fumador	63	5,91	5,79	5	1,5	8	0,3	36
	Fumador	82	5,29	6,47	3,5	0,75	7	0	36
	No fumador	18	9,28	9,48	6	3,125	11,5	0,2	37
SG	ex fumador	63	8,81	8,21	7,8	3	13,25	0,3	50
	Fumador	82	8,06	9,35	4,9	1	12	0	48
	No fumador	18	16,08	14,44	13,5	6,75	17,25	0,2	50

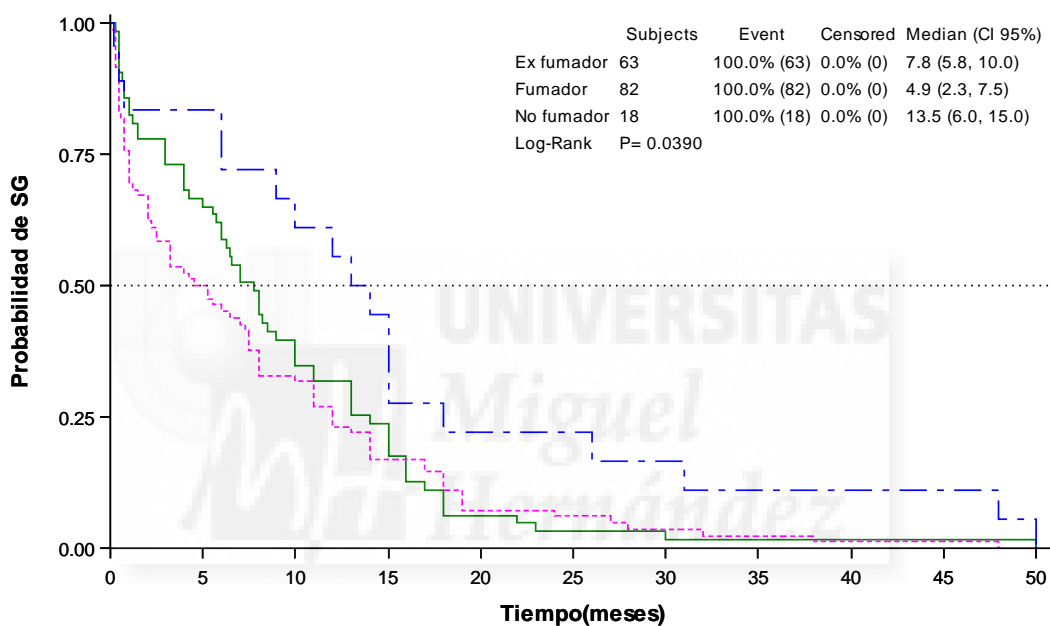
Figura 16. Curva de Kaplan-Meier de SLP en función del hábito tabáquico



Pacientes en riesgo													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Ex fumador 63	40	25	12	6	3	3	1	1	1	1	1	0	0
Fumador 81	41	23	9	6	4	2	2	2	2	2	2	0	0
No fumador 18	13	8	7	4	4	2	2	1	1	1	1	1	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
Ex fumador	63	62	98.4	1	1.6	5.0	4.0	7.0
Fumador	82	82	100.0	0	0.0	3.5	2.0	5.0
No fumador	18	18	100.0	0	0.0	6.0	3.0	10.0

Figura 17. Curva de Kaplan-Meier de SG en función del hábito tabáquico



Pacientes en riesgo

Ex fumador	63	41	22	11	4	2	1	1	1	1	0
Fumador	81	41	26	14	6	5	3	2	1	1	0
No fumador	18	15	11	5	4	4	3	2	2	2	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
Ex fumador	63	63	100.0	0	0.0	7.8	5.8	10.0
Fumador	82	82	100.0	0	0.0	4.9	2.3	7.5
No fumador	18	18	100.0	0	0.0	13.5	6.0	15.0

Si calculamos estas cifras en función de la histología, en la población global, tendríamos que:

-En adenocarcinomas, la media y la mediana de SLP fueron 7.72 meses y 6 meses. En cuanto a la SG, la media y la mediana fueron 11.8 y 10 meses (rango 0.2-50 meses).

-En carcinoma escamoso, la media y la mediana de SLP fueron 5.65 y 4 meses (rango 0.5-36 meses). La SG alcanzó una media de 9.05 y un mediana de 6.5 meses.

-En carcinoma de célula grande, la media de SLP fue de 3.17 meses, y la mediana 2 meses (rango 0.3-8 meses). En cuanto a SG, se obtuvo una media de 7.23 meses y una mediana de 3 meses (rango 0.3-19 meses).

-En CPM, la media y mediana de SLP fueron 3.75 y 4 meses (se ha censurado el paciente que se trató con adrenalectomía y sigue vivo en el momento actual). La SG alcanzó una media de 5.18 meses, con una mediana de 5.25 meses (rango 0.75-11 meses).

Cabe considerar que estas cifras son tan bajas debido posiblemente a que una proporción considerable de pacientes debutó al diagnóstico con ECOG 3-4, no siendo candidatos a tratamiento activo.

Ver tablas 10 y 11, y figuras 18, 19, 20 y 21.

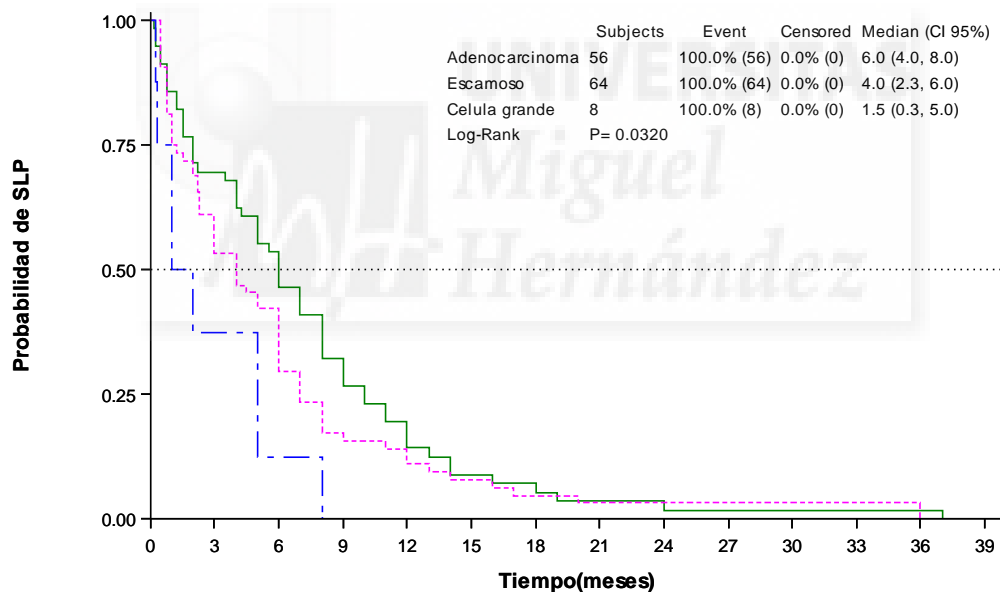
Tabla 10. Supervivencia en función de los subtipos histológicos de carcinoma no microcítico

		n	media	desv standard	mediana	q1	q3	min	max
SLP	adenocarcinoma	56	7,72	7,65	6	2	10	0,2	37
	escamoso	64	5,65	6,96	4	1	7	0,5	36
	Celula grande	8	3,17	2,86	1,5	1	5	0,25	8
SG	adenocarcinoma	56	11,80	11,64	10,5	3,625	15	0,2	50
	escamoso	64	9,04	9,64	6,8	1,5	14	0,5	48
	Celula grande	8	7,22	8,05	3,8	1	16	0,25	19

Tabla 11. Supervivencia en función de carcinoma microcítico versus no microcítico

		n	media	desv standard	mediana	q1	q3	min	max
SLP	CPM	28	3,75	3,22	4,5	0,5	6,5	0	10
	CPNM	135	6,40	7,11	5	1,4375	8	0,2	37
SG	CPM	28	5,18	4,65	4,6	0,5	8,625	0	13
	CPNM	135	10,05	10,46	7,5	2	15	0,2	50

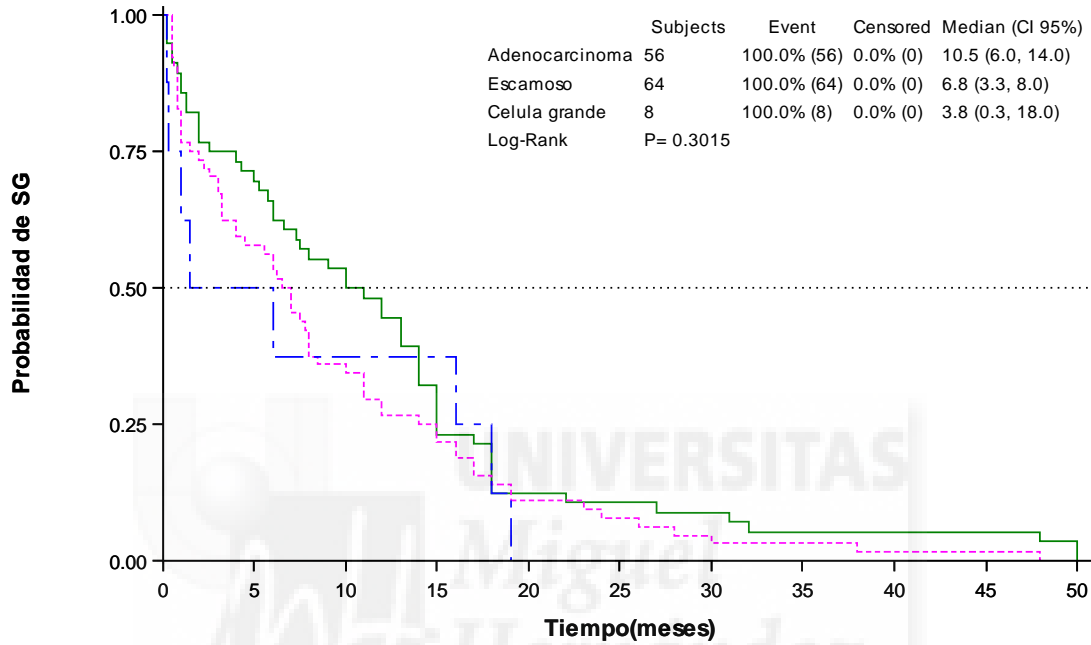
Figura 18. Curva de Kaplan-Meier de SLP en función del subtipo histológico de CNPM



Pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Adenocarcinoma 56	39	26	15	8	5	3	2	1	1	1	1	1	1	0
Escamoso 64	34	19	10	7	5	3	2	2	2	2	2	2	0	0
Celula grande 8	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
Adenocarcinoma	56	56	100.0	0	0.0	6.0	4.0	8.0
Celula grande	8	8	100.0	0	0.0	1.5	0.3	5.0
Escamoso	64	64	100.0	0	0.0	4.0	2.3	6.0

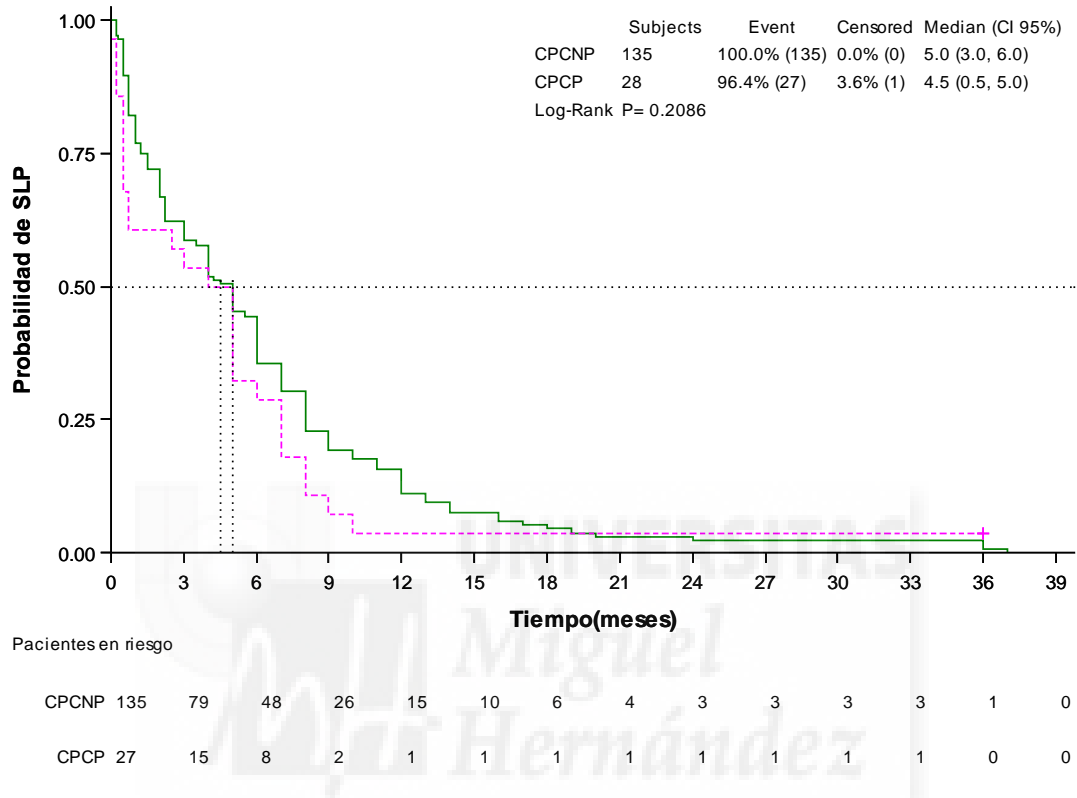
Figura 19. Curva de Kaplan-Meier de SG en función del subtipo histológico de CPNM



Pacientes en riesgo											
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Adenocarcinoma	56	39	28	13	7	6	5	3	3	3	0
Escamoso	64	37	22	14	7	5	2	2	1	1	0
Celula grande	8	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0

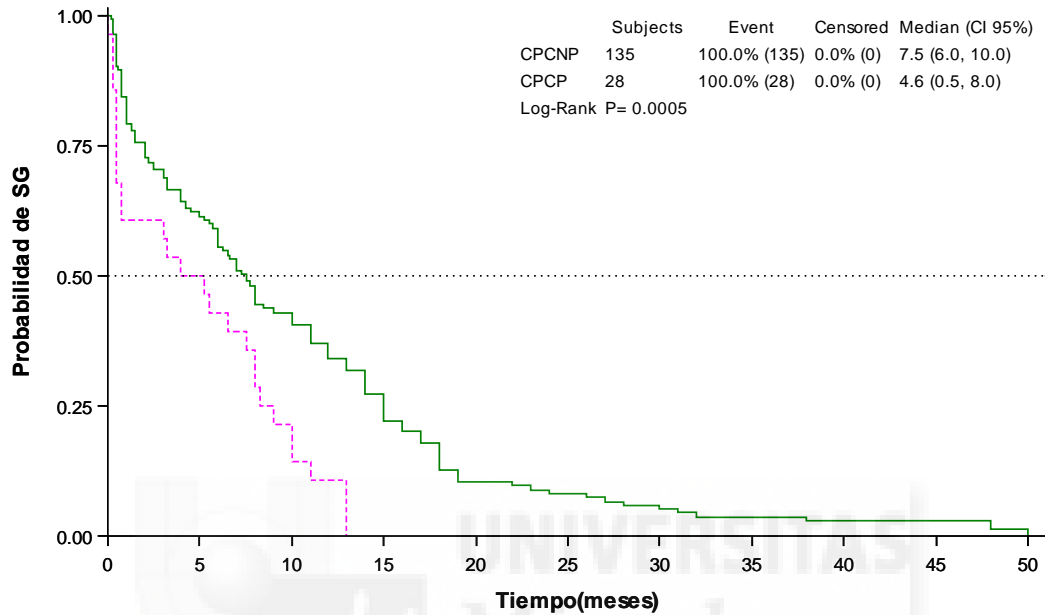
Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
Adenocarcinoma	56	56	100.0	0	0.0	10.5	6.0	14.0
Celula grande	8	8	100.0	0	0.0	3.8	0.3	18.0
Escamoso	64	64	100.0	0	0.0	6.8	3.3	8.0

Figura 20. Curva de Kaplan-Meier de SLP en función del subtipo CPM versus CPNM



Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
CPNM	135	135	100.0	0	0.0	7.5	6.0	10.0
CPM	28	28	100.0	0	0.0	4.6	0.5	8.0

Figura 21. Curva de Kaplan-Meier de SG en función del subtipo CPM versus CPNM



Pacientes en riesgo

CPCNP	135	83	55	30	14	11	7	5	4	4	0
CPCP	27	14	4	0	0	0	0	0	0	0	0

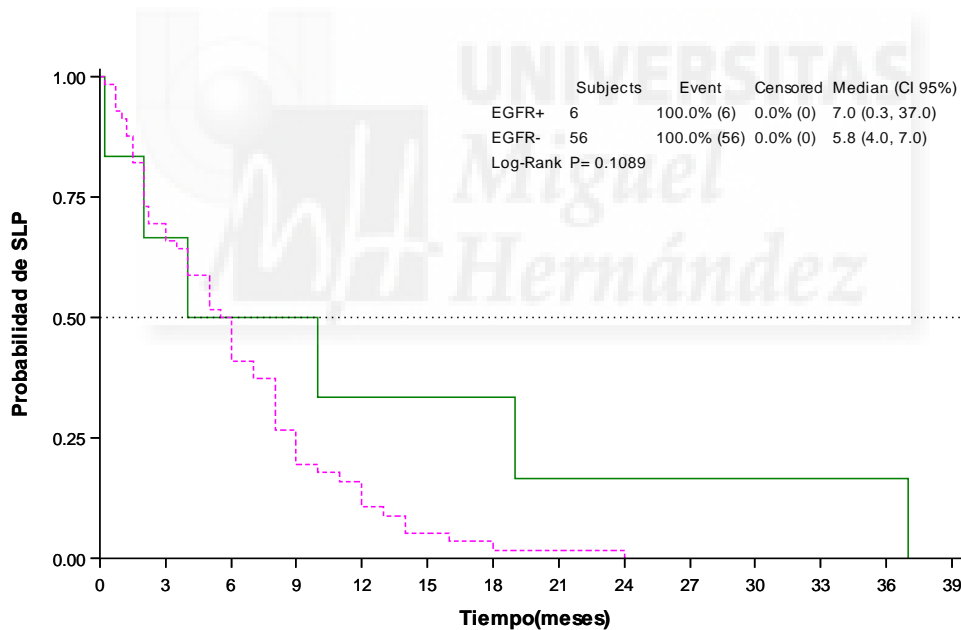
Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
CPNM	135	135	100.0	0	0.0	7.5	6.0	10.0
CPM	28	28	100.0	0	0.0	4.6	0.5	8.0

-Si focalizamos en aquellos tumores con mutación de EGFR, la media y mediana de SLP fueron 12.04 y 7 meses (rango 2-37). La SG alcanzó una media de 20.62 meses, con una mediana de 10.5 meses (rango 2.5-50 meses, siendo una variable muy asimétrica). Ver tabla 12, figuras 22 y 23.

Tabla 12. Supervivencia en función de EGFR

		n	media	desv standard	mediana	q1	q3	min	max
SLP	egfr +	6	12,04	14,00	7	2,5	16,75	0,25	37
	egfr -	56	6,87	6,27	6	2	9	0,25	36
SG	egfr +	6	20,62	23,30	10,5	3,375	41,25	0,25	50
	egfr -	56	11,51	9,03	11	5	16,25	0,25	48

Figura 22. Curva de Kaplan-Meier de SLP en función de estatus EGFR

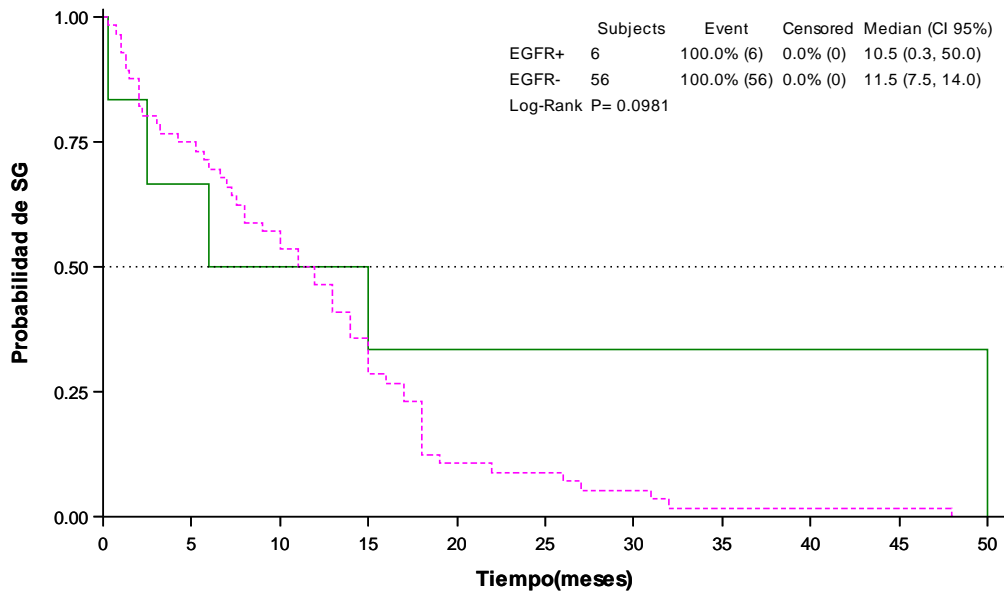


Pacientes en riesgo

EGFR+ 6	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0
EGFR- 56	37	23	11	6	3	1	1	0	0	0	0	0	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
EGFR+	6	6	100.0	0	0.0	7.0	0.3	37.0
EGFR-	56	56	100.0	0	0.0	5.8	4.0	7.0

Figura 23. Curva de Kaplan-Meier de SG en función de estatus EGFR



Pacientes en riesgo

EGFR+ 6	4	3	2	2	2	2	2	2	2	0
EGFR- 56	42	30	16	6	5	3	1	1	1	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
EGFR+	6	6	100.0	0	0.0	10.5	0.3	50.0
EGFR-	56	56	100.0	0	0.0	11.5	7.5	14.0

Como vemos, en las curvas de Kaplan Meier no se aprecian diferencias entre los pacientes EGFR positivos y negativos. Esto es debido a que, entre los pacientes que presentan la mutación, hay un subgrupo que se beneficia de una manera muy importante de recibir un fármaco antiEGFR, pero esto no desplaza la mediana. Si comparamos las medias de supervivencia entre grupos, las diferencias son notables. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la determinación se realizó únicamente en pacientes con CPNM no escamoso (que son, como hemos visto, los de mejor pronóstico).

Presentamos a continuación, en las figuras 24 y 25, un análisis exploratorio sobre las diferencias en SLP entre pacientes EGFR negativos y EGFR positivos.

Figura 24. Distribución de SLP en función de EGFR

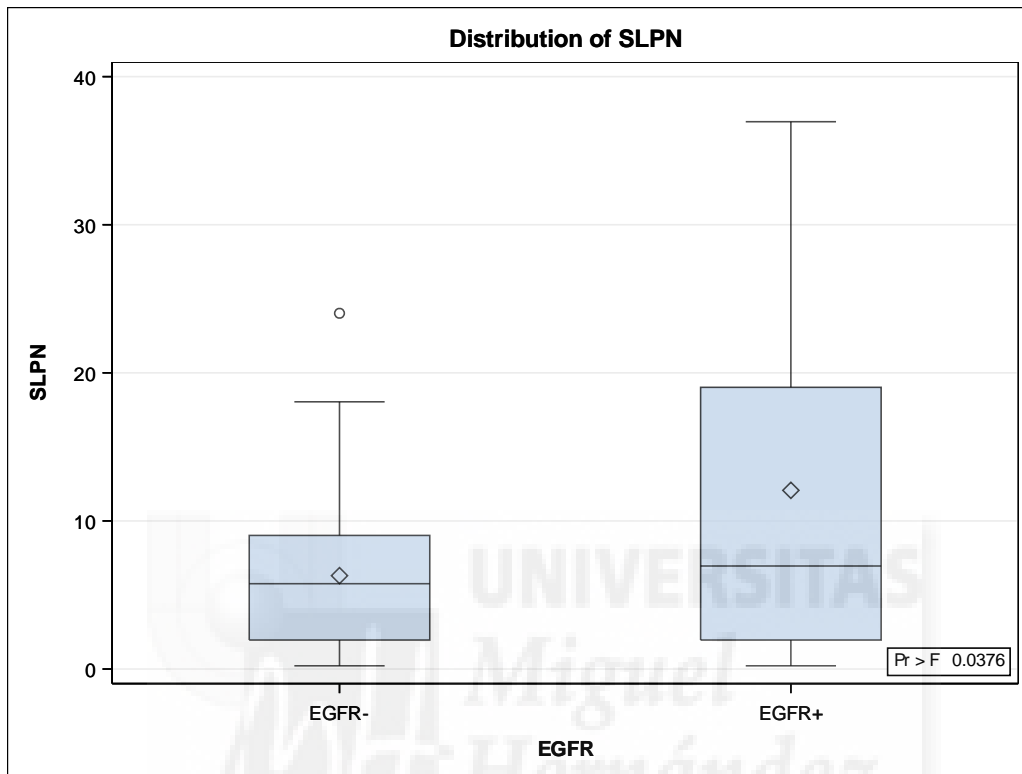
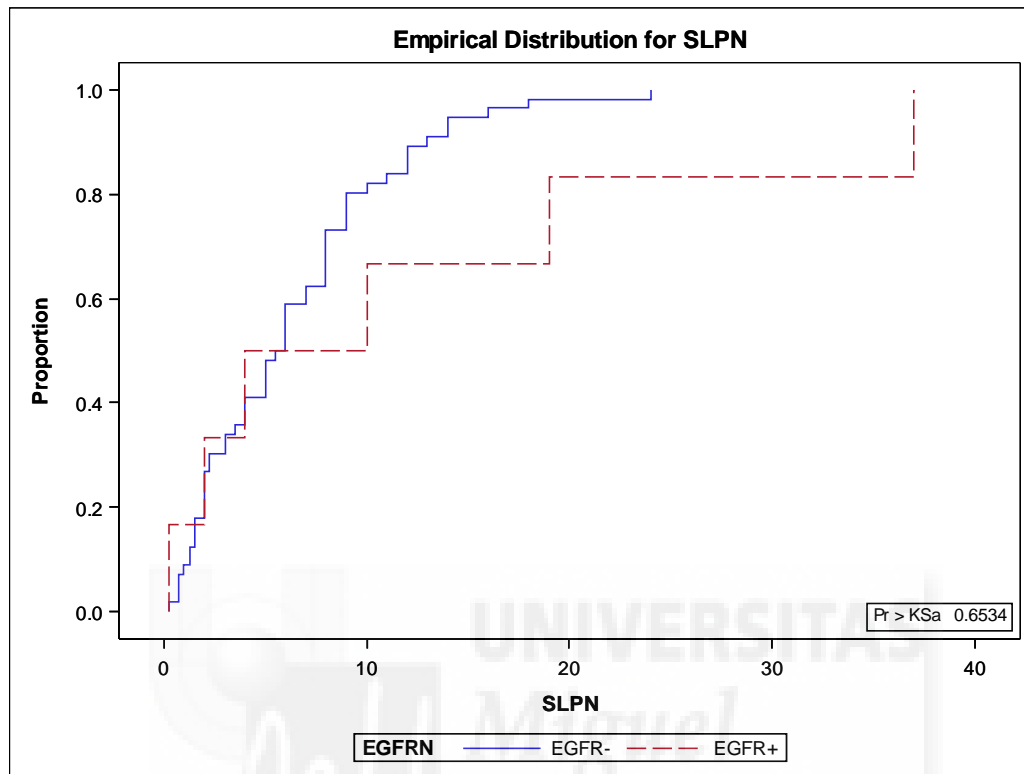


Figura 25. Distribución de SLP en función de EGFR



Asímismo, presentamos a continuación un estudio sobre las diferencias en SG entre pacientes EGFR negativos y pacientes que expresan la mutación EGFR (figuras 26 y 27).

Figura 26. Distribución de SLP en función de EGFR

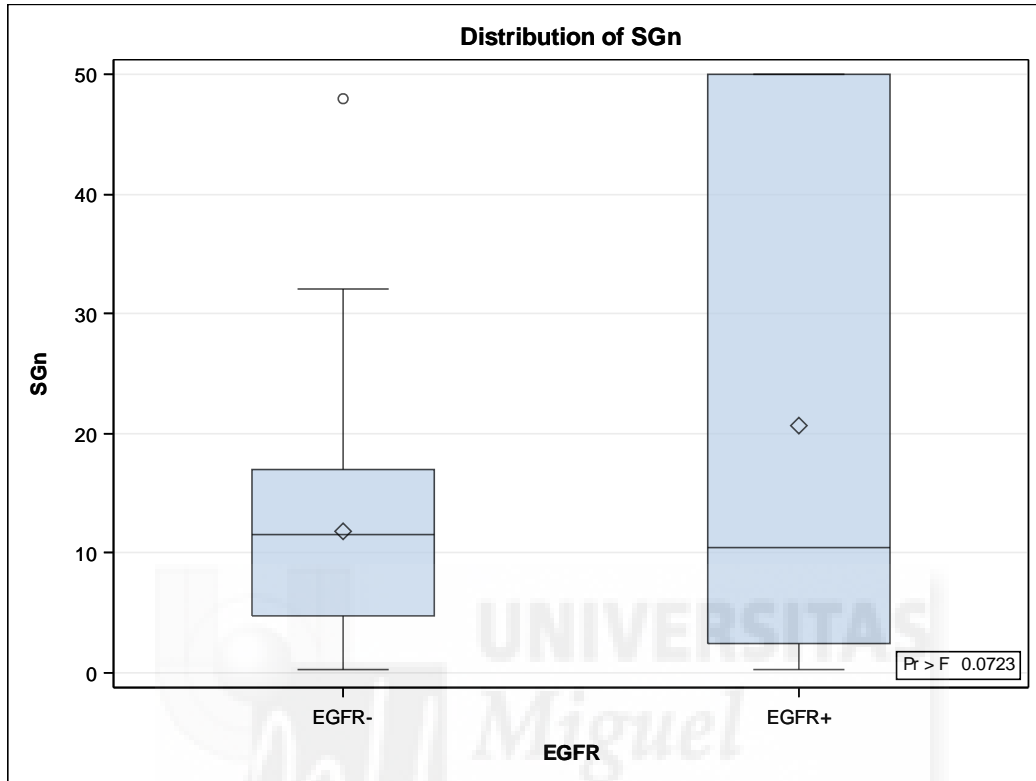
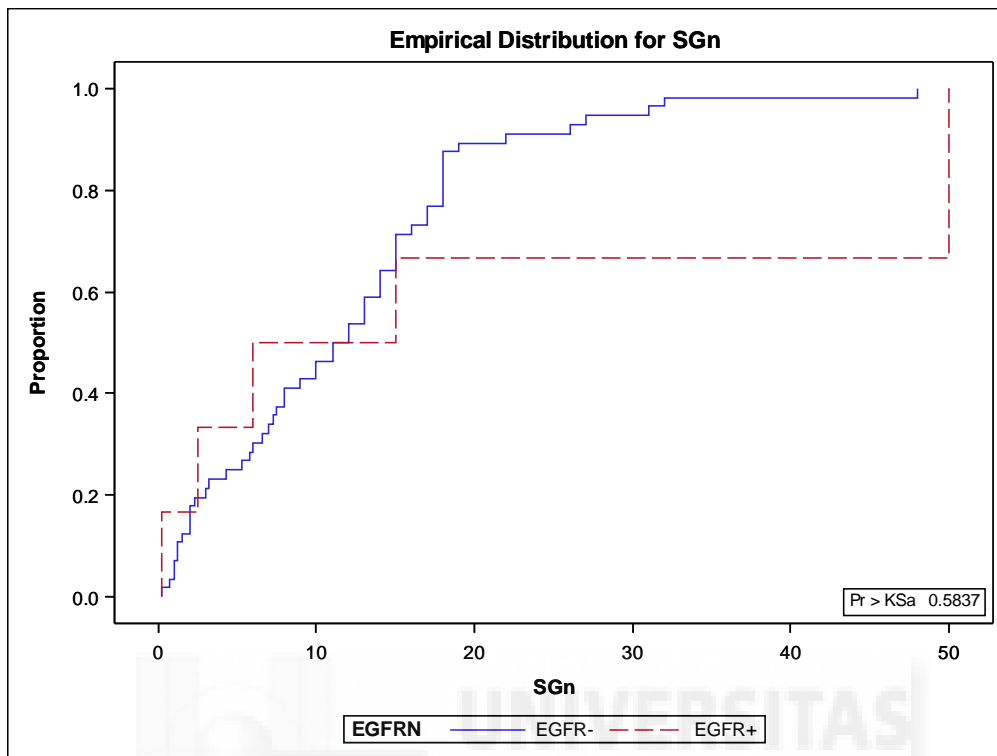


Figura 27. Distribución de SLP en función de EGFR



A continuación veremos las cifras de supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento activo:

De los pacientes que debutaron con CPNM estadios IIIA-IV o con CPM EE, que fueron 163 en total, recibieron tratamiento activo con quimioterapia o quimiorradioterapia 126 pacientes (77.7%). Los que no lo recibieron (37 pacientes en total) fue debido a mal ECOG al momento del diagnóstico.

En cuanto al número de pacientes que no recibe tratamiento activo por año:

- En el 2009 (Junio-Dic 2009), 7 pacientes no recibieron tratamiento activo.
- En el 2010, 8 pacientes no recibieron tratamiento activo.
- En el 2011, 8 pacientes no recibieron tratamiento activo.
- En el 2012, 7 pacientes no recibieron tratamiento activo.
- En el 2013, 7 pacientes no recibieron tratamiento activo.

Del grupo global de los pacientes que recibieron tratamiento activo, las cifras de SLP y SG fueron (censurando los pacientes que siguen vivos en el momento actual o libres de progresión para los datos de PFS):

-SLP: media 6.96 meses; mediana 6 meses (rango 0.5-37 meses).

-SG: media 11.19 meses; mediana 9 meses (rango 0.5-50 meses)

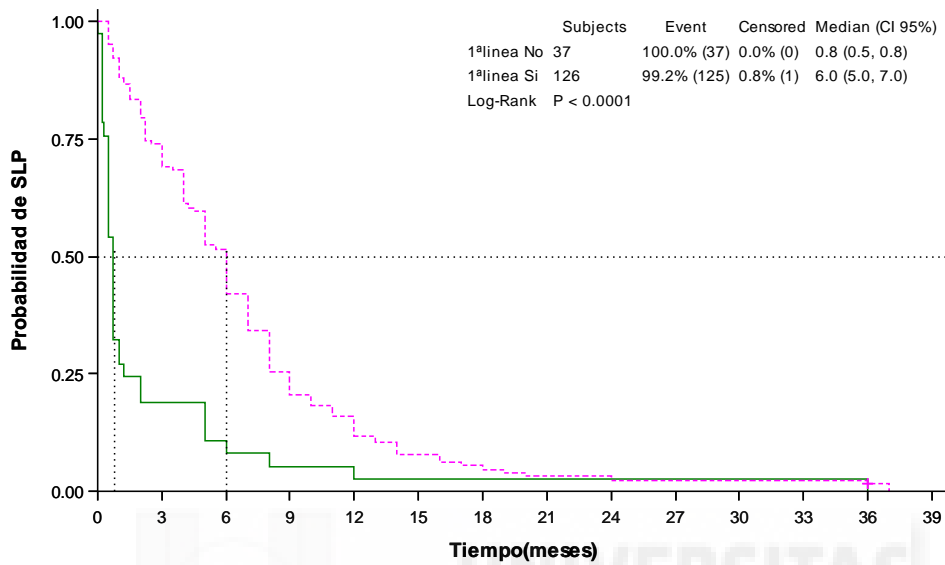
Las cifras de SLP y SG por año se mantuvieron estables en torno a estos valores.

La tabla 13 muestra las diferencias en supervivencias entre los pacientes que recibieron tratamiento activo y aquéllos que recibieron exclusivamente tratamiento sintomático. Las figuras 28 y 29 muestran las diferencias en supervivencia entre los pacientes que recibieron tratamiento activo y los que recibieron únicamente tratamiento sintomático.

Tabla 13. Supervivencia en función de tratamiento activo versus tratamiento sintomático

		n	media	desv standard	mediana	q1	q3	min	max
SLP	tratar sí	126	6,96	6,55	6	2,25	9	0,5	37
	tratar no	37	2,68	6,13	0,75	0,5	1,8125	0	36
SG	tratar sí	126	11,18	9,94	9	4	15	0,5	50
	tratar no	37	2,93	6,62	0,75	0,5	1,8125	0	38

Figura 28. Curva de Kaplan-Meier de SLP en función de recibir o no tratamiento activo

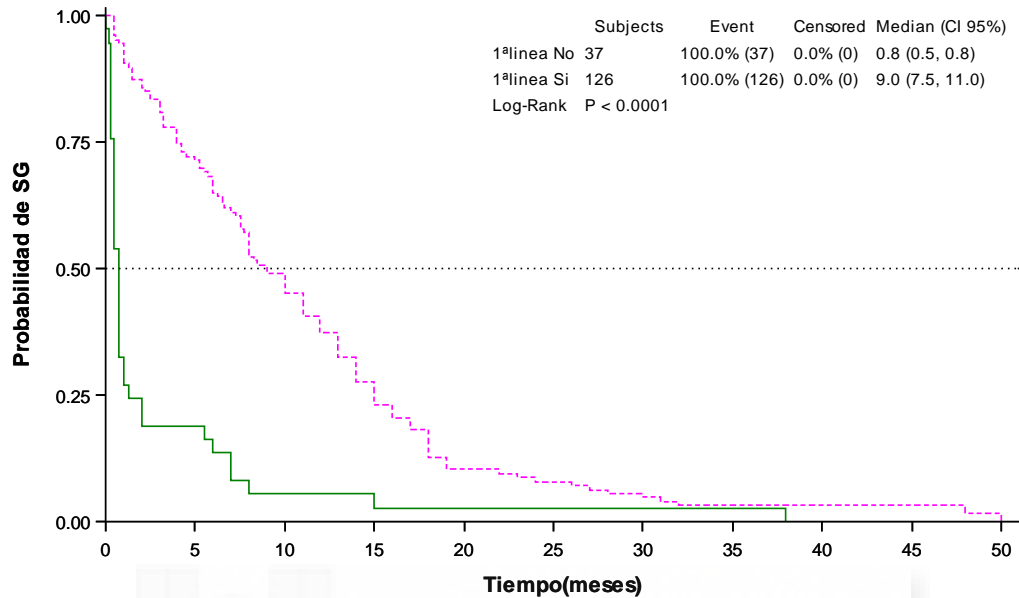


Pacientes en riesgo

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
1ª línea No 36	7	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
1ª línea Si 126	87	53	26	15	10	6	4	3	3	3	3	1	0	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
1ª línea No	37	37	100.0	0	0.0	0.8	0.5	0.8
1ª línea Sí	126	125	99.2	1	0.8	6.0	5.0	7.0

Figura 29. Curva de Kaplan-Meier de SG en función de recibir o no tratamiento activo



Pacientes en riesgo											
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
1ª línea No 36	7	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0
1ª línea Si 126	90	57	29	13	10	6	4	4	4	4	0

Strata	Subjects	Event	% Events	Censored	% Censored	Median	CI 95% LL	CI 95% UL
1ª línea No	37	37	100.0	0	0.0	0.8	0.5	0.8
1ª línea Sí	126	126	100.0	0	0.0	9.0	7.5	11.0

Como se puede apreciar, las diferencias en supervivencia son notables en función de que los pacientes recibieran o no tratamiento activo. Todos los pacientes que no lo recibieron presentaban un ECOG 3-4 al diagnóstico.

Si calculamos las cifras de supervivencia en función de la histología, específicamente en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento activo, tendríamos que:

-En adenocarcinomas, la media y la mediana de SLP fueron 8.58 meses y 6 meses. En cuanto a la SG, la media y la mediana fueron 16.5 y 13 meses (rango 0.5-50 meses).

-Si focalizamos en aquellos tumores con mutación de EGFR, todos los pacientes recibieron tratamiento activo con un TKI, por lo que las cifras no difieren de las presentadas con anterioridad, para pacientes con mutación EGFR del grupo global.

-En CPM, la media y mediana de SLP fueron 5.16 y 5 meses (se ha censurado el paciente que se trató con adrenalectomía y sigue vivo en el momento actual). La SG alcanzó una media de 6.5 meses, con una mediana de 6.5 meses (rango 0.75-11 meses).

-En carcinoma escamoso, la media y la mediana de SLP fueron 4.16 y 3.3 meses (rango 0.5-16 meses). La SG alcanzó una media de 8.14 y una mediana de 6.75 de meses (rango 0.5-38 meses).

-En carcinoma de célula grande, la media de SLP fue de 3.66 meses, y la mediana 3.5 meses (rango 1-8 meses). En cuanto a SG, se obtuvo una media de 8.82 meses y una mediana de 11 meses (rango 1-19 meses).

Supervivencia global por años en pacientes que debutaron con CPNM estadios III-IV (independientemente de que recibieran o no tratamiento activo):

-En 2009, la media de SLP fue de 4.9 meses y la mediana fue de 1 mes. Por su parte, la media de SG fue de 7.51 meses, mientras que la mediana fue de tan sólo 4 meses (esta diferencia tan significativa se explica porque, por una parte, hubo dos

pacientes con adenocarcinomas con supervivencias de 48 y 31 meses, mientras que, por otra parte, hubo tres pacientes que no llegaron a recibir tratamiento porque debutaron con un ECOG de 4, y otros 5 pacientes debutaron con un ECOG 2 y recibieron únicamente un ciclo de quimioterapia).

-En 2010, la SLP alcanzó una media de 7.74 meses, y una mediana de 6 meses. En cuanto a la SG, alcanzó una media de 14.77 meses y una mediana de 11 meses.

-En 2011, la SLP fue de 5.34 meses de media, con una mediana de 4 meses. La SG alcanzó una media de 6.6 meses, con una mediana de 3.25 meses.

-En 2012, la SLP media fue de 3.84 meses, con una mediana de 2.2 meses. La SG media fue de 7.37 meses, con una mediana de 6.62 meses.

-En 2013, la SLP media fue de 6.9 meses, con una mediana de 7 meses. La SG alcanzó una media de 11.1 meses y una mediana de 11 meses.

Todos estos resultados aparecen detallados en la tabla 14.

Tabla 14. Supervivencias de los pacientes con CPNM en función de año de diagnóstico

		n	media	desv standard	mediana	q1	q3	min	max
SLP	2009	29	4,90	8,29	1	0,5	5,5	0,25	36
	2010	37	7,74	9,24	6	3	8	0,2	37
	2011	22	5,34	5,63	4	1	6	0,25	20
	2012	30	3,83	4,07	2,2	0,82	5,75	0	17
	2013	45	6,90	4,18	7	4	9	0,25	19
SG	2009	29	7,51	13,37	1	0,5	5,75	0,25	48
	2010	37	11,39	11,33	8	3,24	14,25	0,2	50
	2011	22	6,60	7,74	3,25	1	9	0,25	30
	2012	30	7,37	6,79	6,63	0,94	12,5	0	26
	2013	45	11,10	8,20	11	6	15	0,25	50

Tal como hemos visto, en la población global, la SG de los pacientes con CPNM fue de 9.88 y 7.25 meses.

En cuanto a factores pronósticos:

- Performance status: los pacientes con ECOG 0, 1 y 2 presentaban mejor supervivencia que los casos con 3 y 4 ($p = 0.01$).

Esto puede estar relacionado con el ECOG per se, o por el hecho de que los pacientes con ECOG 3-4 recibieron únicamente tratamiento sintomático, excepto en 5 casos (2 por tener mutación EGFR y 3 pacientes con adenocarcinoma en los que se pautó tratamiento activo tras consensuarlo con el paciente).

- Tipo histológico: El adenocarcinoma tuvo una SG significativamente superior al carcinoma escamoso y el microcítico ($p < 0.05$). En concreto el subtipo histológico de mejor pronóstico fue el de pacientes con CPNM no escamoso EGFR positivo, alcanzando una SG media de 20.62 meses, con una mediana de 10.5 meses (rango 2.5-50 meses)

- Estadío tumoral: la supervivencia es menor en los estadios III-IV, comparado con los estadios I-II. Con el incremento de estadiaje empeora claramente el pronóstico.

- Tratamiento: en estadios III-IV los enfermos que recibieron tratamiento únicamente sintomático vivían menos que los que se trataban con quimioterapia, radioterapia o tratamiento combinado QT+RT ($p < 0.05$).

Análisis multivariante:

El modelo multivariante que obtiene el mejor estadístico C es el compuesto por el sexo, la edad y el estadiaje. Su valor fue de 0.702 (error estándar = 0.026). El modelo es muy significativo ($\chi^2 = 66.91$; $p < 0.0001$).

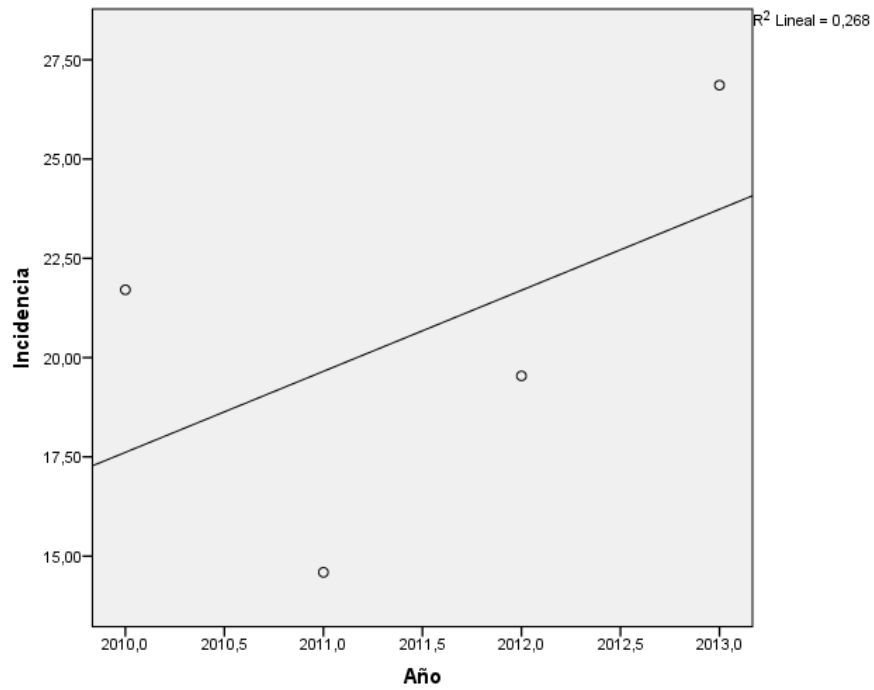
Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sexo	,331	,192	2,975	1	,085	1,392	,956	2,027
Edad	,012	,008	2,319	1	,128	1,012	,996	1,028
Estadio	,689	,095	53,023	1	,000	1,991	1,654	2,397

Interpretación del modelo: De las tres variables de que consta, la que obtiene significación estadística es el estadiaje ($p < 0.01$), de tal forma que, cuando se produce un cambio de estadiaje, la mortalidad se multiplica casi por 2 ($HR = 1.991$) y su límite de confianza no toca el valor neutro. Con respecto a la edad, por cada año que aumenta, la mortalidad se multiplica por 1.012 (aumenta un 1.2%). Esta variable queda muy cerca de la significación estadística ($p = 0.128$). En el análisis del sexo, los varones presentan mayor mortalidad, con un $HR = 1.392$ (la mortalidad sería casi 1.4 veces mayor que la de las mujeres), quedando también muy cerca de la significación estadística.

Análisis de la correlación Rho de Spearman entre el número de casos durante el periodo estudiado.

En este análisis se eliminaron los 31 casos del 2009 porque este número de casos se corresponde con los casos diagnosticados entre Junio y Diciembre de ese año, y no son los totales. En la figura resultante se observa un discreto aumento a lo largo del periodo, con un coeficiente de correlación Rho de Spearman de 0.4 y un valor de $p = 0.6$, por tanto sin diferencias.



Correlaciones

			Año	Incidencia
Rho de Spearman	Año	Coefficiente de correlación	1,000	,400
		Sig. (bilateral)	.	,600
		N	4	4
	Incidencia	Coefficiente de correlación	,400	1,000
		Sig. (bilateral)	,600	.
		N	4	4



7. DISCUSIÓN

7.1 Metodología. Limitaciones del estudio

Hemos desarrollado un estudio epidemiológico, observacional retrospectivo, con las limitaciones que ello conlleva, como son la ausencia de determinados datos en las historias de algunos pacientes y la falta de uniformidad en otros.

Se ha mantenido el criterio de selección de los pacientes, con confirmación anatomopatológica (bien por citología o por histología), realizando la búsqueda a partir de los casos identificados en el Servicio de Anatomía Patológica. Esto puede conllevar un sesgo y es que, pacientes que no desearan realizarse pruebas invasivas o aquéllos que debutaran con muy mal estado general y no se consideraran candidatos a completar las maniobras diagnósticas, lógicamente no se han incluido en el estudio.

Dado el diseño del estudio, no podemos extraer conclusiones definitivas en cuanto a distribución de histologías y su repercusión en supervivencias, pero sí hemos apreciado algunas tendencias, e incluso diferencias estadísticamente significativas para algunos subgrupos.

Gracias al análisis multivariante, hemos conseguido minimizar posibles variables de confusión, y también hemos obtenido el mejor modelo que nos discrimina la probabilidad de muerte y/o supervivencia producida por el cáncer de pulmón. El modelo obtenido discrimina bien en algo más de un 70% y es muy significativo. Ello quiere decir que los pacientes con mayor estadiaje, mayor edad y varones tienen menos supervivencia. Lo más significativo del modelo obtenido es que podemos calcular cuántas veces más probabilidad tiene de morir un paciente en función de estas tres variables, así por cada cambio de estadiaje, la mortalidad se multiplica por 2, los varones multiplican su mortalidad con respecto a las mujeres por 1.4, y por cada año que se envejece, se multiplica la mortalidad por 1.2%.

Posiblemente las diferencias en el análisis multivariante habrían alcanzado la significación estadística con respecto al sexo y la edad, ya que quedaron muy cerca de la significación, si se aumenta el tamaño de la muestra, ya que el error aleatorio disminuye al aumentar el tamaño de la muestra, y en el cálculo de las

HR sus límites de confianza, aunque contenían el valor neutro, quedaron muy próximos al mismo. Así, el límite inferior de la edad fue 0.995, y el límite inferior del sexo fue 0.956. Estamos totalmente convencidos de que, si se aumenta el tamaño de la muestra, dichos límites inferiores superarían el valor neutro.

7.2 Análisis de los resultados

INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN NUESTRO MEDIO

En cuanto a la tasa global de incidencia, en nuestra área hemos tenido, durante el intervalo 2009-2013, 193 nuevos casos, lo que equivale a 58.8 casos por año o 21.1 nuevos casos/100.000 habitantes/año, cifra que está por debajo de la media española (28.8 nuevos casos al año/100.000 habitantes, según datos publicados por la SEOM, GLOBOCAN 2008; 30.3 según Globocan 2012). El análisis de la correlación nos indica que, durante el periodo 2010-2013, no ha habido un aumento significativo del cáncer de pulmón en el Departamento de Elda.

Existen similitudes y diferencias en cuanto a datos de incidencia procedentes de otras revisiones realizadas por autores españoles, como veremos después.

En cuanto a la prevalencia del cáncer en nuestra área, disponemos de datos extraídos del sistema Alumbra (datos internos del departamento) de tres tipos de cáncer: pulmón, páncreas y colon. Se dispone de datos de prevalencia desde Diciembre 2008 hasta Septiembre 2015 para estos tres tumores. La prevalencia en Diciembre 2014 para cáncer de pulmón fue de 29.3/100.000 (páncreas 6.5/100.000, colon 95.9/100.000). Mientras que los cánceres de páncreas y colon han aumentado sus prevalencias, el de pulmón es el que se mantiene más estable. Esto se puede atribuir a que la supervivencia del cáncer de pulmón sigue siendo baja, y la incidencia se mantiene relativamente estable.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN EN NUESTRO MEDIO

Las características de nuestra serie coinciden con las ofrecidas por la literatura en cuanto a distribución en función del sexo, edad de presentación, hábito tabáquico, histología y supervivencia.

SEXO Y EDAD AL DIAGNÓSTICO

En nuestra experiencia el carcinoma de pulmón afecta fundamentalmente a varones en la edad media de la vida.

La edad media de los pacientes, 66.97 años coincide aproximadamente con la publicada en la bibliografía.

Hay una clara preponderancia de casos en el sexo masculino (78.76% de la muestra global). No obstante, hemos visto como, a lo largo de los años, la incidencia tiende a aumentar en el sexo femenino.

Tradicionalmente, la tasa de incidencia de cáncer de pulmón en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque durante los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, de modo que en EE.UU. el cociente se acerca a la unidad (60). En nuestro medio, la relación varón/mujer es aún elevada, aunque en el periodo estudiado se aproxima ya al 4/1. De todas formas, por el menor número de mujeres de nuestra muestra, no podemos calcular la tendencia para contrastar ese aumento, aunque en las mujeres el número de casos ha sido bastante estable: 9 en el 2010, 9 en el 2011, 10 en el 2012 y 10 en el 2013. Posiblemente, entre los años 2014 y 2020, en nuestro departamento se constata este aumento de incidencia.

En principio, este aumento de incidencia se explica fundamentalmente por la incorporación de la mujer al hábito tabáquico en los últimos 20 años. Además, existe la teoría de que las mujeres, por el tipo de inspiración que realizan al fumar, difunden el humo del tabaco hasta la periferia de los bronquios, por lo que tienen mayor porcentaje

de adenocarcinomas.

Es interesante que la edad media de la mujer fumadora que desarrolla un cáncer de pulmón esté por debajo de la del hombre (55.59 años). Tenemos pocos casos en nuestra muestra como para encontrar diferencias significativas, pero este hecho apoyaría la teoría de que la mujer es más susceptible al humo del tabaco. Del mismo modo, es lógico que no veamos mujeres de 60-80 años fumadoras con cáncer de pulmón, ya que el hábito tabáquico en la mujer se ha visto en los últimos veinte años, y previamente era muy poco frecuente.

Es de reseñar, por otra parte, la aparición de casos de cáncer de pulmón en no fumadoras en los últimos 10 años. No disponemos de datos sólidos sobre la exposición pasiva al humo del tabaco en estas mujeres. Seis de estas mujeres presentaban la mutación en EGFR.

Con la información obtenida en nuestro estudio y en la bibliografía consultada, podemos recomendar que, si queremos evitar una epidemia de cáncer de pulmón en mujeres, habrá que poner el acento en la prevención primaria, ya que parece ser que los mensajes de las campañas contra el tabaquismo no están llegando bien a las mujeres, que cada día fuman más, a pesar de que está demostrado que, en nuestro entorno, el 90% de los casos de cáncer de pulmón se dan en fumadores. Dado que las mujeres españolas comenzaron a fumar más tarde que las de otros países, una intervención eficaz sobre el hábito tabáquico podría lograr que el impacto fuera más limitado (66).

HÁBITO TABÁQUICO

El 90.67% de los casos de cáncer de pulmón en nuestra serie se han presentado en fumadores. Cabe señalar que, por carecer de la información, al tratarse de un estudio retrospectivo, no se ha recogido información respecto a tabaquismo pasivo, años sin hábito tabáquico (para los exfumadores), predisposición familiar o actividad laboral. En la bibliografía estas cifras son del 85-90% (66), coincidentes por tanto con nuestros datos.

Parece indudable que, entre la población no fumadora, la incidencia de cáncer de pulmón es más elevada en la mujer (85% de los casos de cáncer de pulmón en población no fumadora).

Como hemos comentado previamente, hay teorías que apuntan a que la mujer podría ser algo más vulnerable al efecto carcinógeno del tabaco, si bien todavía hay controversia al respecto. Posiblemente, el aumento del hábito tabáquico en la mujer haya contribuido al cambio en el patrón entre sexos, no obstante, casi la mitad de las mujeres que han tenido un carcinoma de pulmón en este periodo han sido no fumadoras (41.46%), mientras que la práctica totalidad de los hombres que han tenido un cáncer de pulmón eran fumadores o exfumadores.

Diversos estudios indican que, una vez que la mujer adquiere el hábito tabáquico, la posibilidad de que lo abandone es menor que en los varones (se ha descrito un éxito un 16% mayor en varones). Además, hay datos que indican que en las mujeres el hábito tabáquico tiene un origen más complejo y que los programas que sólo intervienen sobre aspectos farmacológicos pueden no ser idóneos para alcanzar el cese del hábito tabáquico en la población femenina (66).

En el análisis multivariante el tabaquismo no ha resultado una variable con significación estadística por la elevada proporción de fumadores en la muestra.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIO

Una gran mayoría de pacientes debutaron con enfermedad en estadios III-IV. El síntoma más frecuente fue la tos o el empeoramiento de la misma, pero también otros síntomas generales, como síndrome constitucional, dolor óseo y hemoptisis. Es difícil ofrecer datos exactos de la sintomatología al diagnóstico porque la información recogida no es homogénea en este aspecto.

La gran mayoría de pacientes se diagnosticaron por broncoscopia con biopsia (85.13%), y la muestra obtenida fue de calidad en todos los casos. Por tanto, la

rentabilidad de la técnica fue alta. El diagnóstico fue de NOS únicamente en 7 pacientes.

HISTOLOGÍA

En cuanto las estirpes histológicas la más frecuente es el epidermoide, pero con un porcentaje muy elevado de adenocarcinomas, que ocupan el segundo lugar, superando claramente al carcinoma microcítico.

Estos datos coinciden con los presentados en la bibliografía (38), que señala una preponderancia de la estirpe escamosa, aunque seguida ya de cerca por el adenocarcinoma. Posiblemente esto se relacione con el aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores, aunque también hemos de tener en cuenta las mejoras diagnósticas en el campo de la inmunohistoquímica, con una mejora de la sensibilidad en el diagnóstico de los adenocarcinomas (61).

El aumento del adenocarcinoma podría estar motivado por el incremento de casos en la mujer, cambios en el hábito tabáquico y el avance en los métodos diagnósticos con el desarrollo de técnicas inmunohistoquímicas y el mayor empleo de la broncoscopia y la punción aspirativa transtorácica, las cuales nos permiten alcanzar la periferia del pulmón, donde asienta con frecuencia dicho tumor. En cuanto a su relación con los cambios en el hábito tabáquico, puede atribuirse al consumo, en décadas pasadas, de cigarrillos con filtro, más bajos en nicotina y alquitrán, en los que se llevan a cabo inhalaciones más profundas capaces de facilitar la llegada de carcinógenos a la periferia pulmonar

El adenocarcinoma es significativamente más frecuente en no fumadores que el escamoso ($p < 0.05$). No existían diferencias significativas ni en histología ni en supervivencia entre los fumadores activos y los que habían abandonado el hábito.

En el sexo femenino el tipo más habitual es el adenocarcinoma ($p < 0.05$). De las 41 mujeres, 27 tuvieron un adenocarcinoma, 7 tuvieron un CPM, una paciente tuvo un carcinoma de célula grande, 5 presentaron un carcinoma escamoso y una mujer tuvo un carcinoide. Sin embargo, en varones el tipo histológico más frecuente fue el

epidermoide con 72 casos, seguido del adenocarcinoma con 39 casos, 23 pacientes con un carcinoma microcítico, 7 casos de carcinoma de célula grande, 7 casos de NOS, 3 carcinoides y un caso de carcinoma bronquioloalveolar.

TRATAMIENTO

En lo que respecta al tratamiento, la quimioterapia es la opción más frecuentemente aplicada; no obstante, 37 pacientes se trataron únicamente con tratamiento sintomático debido a que debutaron con un ECOG avanzado al diagnóstico, cifra que coincide con la publicada en otras series (un 90.1% de nuestros pacientes se diagnosticó con enfermedad localmente avanzada o metastásica). Se aprecia una ligera tendencia a tratar de forma más activa a los pacientes, con quimioterapia, aunque las cifras son muy pequeñas para sacar una conclusión.

Vemos claramente que los pacientes que recibieron tratamiento activo presentaron una mejor supervivencia que los pacientes que no se trataron, pero esto puede ser atribuible también a que los pacientes que no se trataron presentaban comorbilidades severas, un peor ECOG y no eran candidatos a tratamiento activo.

Los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento son los que alcanzaron mejores cifras de supervivencia (por detrás de los pacientes con mutación EGFR), obteniendo una SG media de 16.29 meses y una mediana de 14.5 meses.

En la consulta de Oncología, se realizó la determinación del EGFR en 63 casos. Todos los pacientes que presentaron mutación de EGFR recibieron tratamiento con un TKI.

SUPERVIVENCIA

Con la información disponible, y asumiendo los sesgos del infradiagnóstico y de la limitación del periodo analizado (posteriormente a la introducción de los tratamientos dirigidos, así como de los tratamientos en función de histología y la

administración de tratamientos de mantenimiento) parece ser que los avances diagnóstico-terapéuticos no van pararelos con mejorías en la supervivencia global teniendo en cuenta la población general; en cuanto a la SG, la media y la mediana en la muestra global fueron de 9.88 y 7.25 meses, respectivamente (similares a las presentadas en otras series de casos más antiguas, como las que se presentan a continuación).

Por tanto, es interesante buscar factores pronósticos:

-La estirpe histológica es un factor pronóstico importante. Como hemos visto, el subtipo de peor pronóstico es el CPM, mientras que el de mejor pronóstico, alcanzando SG por encima de los 4 años, es el adenocarcinoma con mutación EGFR, con una SG media de 20.63 meses. Por detrás, se encuentran los pacientes con adenocarcinoma sin mutación EGFR y, dentro de este grupo, los que alcanzaron una mejor supervivencia fueron aquéllos que recibieron quimioterapia con platino-pemetrexed seguida de pemetrexed de mantenimiento.

-Las mujeres tienen unas mejores cifras de supervivencia que los hombres. Esta apreciación coincide también con la literatura; varios estudios han demostrado una mayor supervivencia en mujeres (67).

-Los no fumadores viven significativamente más que los fumadores/exfumadores.

7.3 Comparación con otros estudios

En la bibliografía hay varias series de casos, pero hay una falta de estudios prospectivos o de registro de tumores, que son en esencia los que más información pueden dar.

Miravet, en su estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en la provincia de Castellón, encontró una incidencia muy por debajo de la nuestra, de 17.4 casos/100.000 habitantes. En su serie, un 15.25% eran mujeres, y predominó la estirpe escamosa, con un 58% de los casos. La mediana de supervivencia fue de

7 meses (muy similar a la obtenida en nuestra serie), aunque no hacía diferencia entre subtipos histológicos (dicha serie de casos se publicó en 2001, mientras que la diferenciación por subtipos en cuanto a pronóstico y tratamiento se estableció en 2009) (62).

Posteriormente, en 2005, Santos, en su revisión de casos del Hospital del Mar, estudió los 678 pacientes con diagnóstico citopatológico de cáncer de pulmón en el periodo comprendido entre 1998 y 2002, y los comparó con los datos obtenidos durante el periodo comprendido entre Enero 1978 y Marzo 1981. Encuentra similitudes con nuestra población, como la diferente distribución del hábito tabáquico y la histología en función del sexo. En dicha serie, de los varones (89%), el 56% eran fumadores, y de las mujeres, el 62% eran no fumadoras ($p < 0,001$). Los tipos histológicos más frecuentes fueron el carcinoma escamoso (33%) y el adenocarcinoma (30%). El carcinoma escamoso fue el más frecuente en varones (36%) y el adenocarcinoma en mujeres (56%), al igual que en nuestra área. Por tanto, esta serie coincide con la nuestra en señalar que ser varón y fumador se asocia a carcinoma escamoso, y ser mujer, a adenocarcinoma (63).

Ya con una metodología diferente, tenemos el estudio prospectivo de Sánchez de Cos y colaboradores, de 2006. Realizó un estudio prospectivo observacional de los pacientes diagnosticados en 2003 en 13 centros de 9 comunidades autónomas, evaluando características clínicas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas. Pese a ser un estudio mucho más amplio y prospectivo, obtuvo unos resultados muy similares a los nuestros en cuanto a distribución por sexo, estadiaje y síntomas de presentación. Registraron 1.064 varones y 125 mujeres correspondientes a una población total de 2.726.601 habitantes (1.346.483 varones y 1.380.118 mujeres). Las tasas estandarizadas de incidencia según población variaron entre 42,4 y 61,8/100.000 en varones y entre 1,5 y 8,6/100.000 en mujeres. El 51% de los pacientes tenía más de 70 años. El 97,5% de los varones y el 32% de las mujeres eran fumadores o ex fumadores. Se obtuvo confirmación citohistológica en el 93,1% de los casos (un 20,8% microcíticos y un 79,2% no microcíticos). Los síntomas iniciales predominantes fueron tos, dolor torácico y

pérdida de peso. En el 13,7% el diagnóstico se sospechó sólo por anormalidad radiológica. La proporción de estadios TNM clínicos I y II varió entre el 6,3 y el 26,9%. El estadio IV fue el más común en todos los centros. La tasa de intervenciones varió entre el 2,5 y el 20,6%; el promedio fue del 14,8% (un 19,9% del total de no microcíticos). El 27,0% sólo recibió medidas paliativas (64).

Por último, la serie de Montero y colaboradores (2003), incluyó todos los casos con diagnóstico de sospecha de cáncer de pulmón, sin confirmación anatomopatológica. Recogió 378 casos en un periodo de dos años en un área de 509.000 habitantes, con lo que la tasa de incidencia bruta fue de 37/100.000. El diagnóstico fue citohistológico en el 87% de los casos y la estirpe más frecuente fue el carcinoma epidermoide. El diagnóstico fue clinicorradiológico en el 13,7% de los pacientes y en este grupo existía más comorbilidad y la edad era superior. El 13% de los casos estaban asintomáticos y en ellos la enfermedad se hallaba en estadios más tempranos, predominaba el carcinoma broncogénico de células no pequeñas y el tratamiento fue quirúrgico en el 60% de ellos. La demora diagnóstica (tiempo desde el primer síntoma a la confirmación histológica) fue de 2,5 meses (mediana, 2,1) y la intensidad de la demora no afectó la supervivencia. Se realizó tratamiento quirúrgico en el 23% de los pacientes con carcinoma broncogénico de células no pequeñas. La mediana de la supervivencia fue de 7,1 meses (5,2 meses en pacientes no operados y 37,6 en operados) (65).



8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES AL OBJETIVO PRINCIPAL:

- El carcinoma de pulmón afecta fundamentalmente a varones en la edad media de la vida (en torno a los 66 años).
- Hay una clara preponderancia de casos en el sexo masculino. Así, en nuestra muestra, por cada cuatro casos en varones, hay un caso en mujer.
- Más del 90% de los pacientes eran fumadores o exfumadores.
- La práctica totalidad de los hombres que han presentado un cáncer de pulmón durante el periodo de estudio eran fumadores o exfumadores. Sin embargo, cerca de la mitad de las mujeres que han tenido un carcinoma de pulmón en este periodo han sido no fumadoras.

CONCLUSIONES A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

- El tipo histológico más frecuente fue el escamoso, seguido por el adenocarcinoma.
- El adenocarcinoma es significativamente más frecuente en no fumadores que el escamoso.
- En mujeres el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, mientras que en hombres es el carcinoma escamoso.
- Los pacientes no fumadores alcanzaron cifras de supervivencia claramente superiores a las alcanzadas por el grupo de fumadores y exfumadores.
- No existían diferencias significativas en supervivencia entre los fumadores activos y los que habían abandonado el hábito tabáquico.
- Los pacientes que recibieron tratamiento activo presentaron una mejor supervivencia que los pacientes que recibieron únicamente tratamiento sintomático.
- Casi un 20% de los pacientes no llegan a recibir tratamiento activo.
- Las mejores cifras de supervivencia aparecen en pacientes con mutación de EGFR que reciben un tratamiento dirigido.
- Por detrás, los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento, obteniendo una supervivencia media de más de 16 meses.
- Las mujeres alcanzaron cifras de supervivencia significativamente superiores a las

alcanzadas por los hombres.

- El adenocarcinoma fue el subtipo histológico en el que la supervivencia obtenida fue mayor.
- La gran mayoría de pacientes se diagnosticaron por broncoscopia con biopsia, y la muestra obtenida fue de calidad en todos los casos.
- Se han seguido las recomendaciones de las guías de diagnóstico histológico y tratamiento. Se realizó la determinación de EGFR en pacientes con carcinoma no escamoso, y se pautó tratamiento antiEGFR a todo paciente con EGFR positivo en primera línea. También se pautó tratamiento específico en función del subtipo histológico.
- La supervivencia mediana en la totalidad de la muestra supera escasamente los 7 meses. Por tanto, pese a las mejoras en diagnóstico y tratamiento habidas en los últimos años, podemos señalar que no ha habido una mejora global en el conjunto de los pacientes con cáncer de pulmón, aunque sí en determinados subtipos, que con tratamientos específicos para determinadas histologías o perfiles moleculares, llegan a superar los 2 años de vida.
- No ha habido un aumento de casos de cáncer de pulmón en el Departamento de Salud de Elda entre los años 2010-2013.
- Se obtiene un modelo discriminativo de mortalidad/supervivencia muy significativo, con un aceptable estadístico C, en donde el peor estadiaje, la mayor edad, y el sexo masculino, ocasionan una menor supervivencia.

9. BIBLIOGRAFÍA



1. www.ine.es.
2. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, Marks RS, Jett JR, et al. Gender Differences in Non-Small Cell Lung Cancer Survival: An Analysis of 4,618 Patients Diagnosed Between 1997-2002. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(1):209–15.
3. Sarna L. Women with lung cancer: impact on quality of life. *Qual Life Res.* 1993 Feb;2(1):13-22
4. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(2):137-45.
5. Bosetti C, Malvezzi M, Rosso T, Bertuccio P, Gallus S, et al. Lung cancer mortality in European women: trends and predictions. *Lung Cancer.* 2012 Dec;78(3):171-8.
6. Garfinkel S, Stellman SD. Smoking and lung cancer in women: Finding in a prospective study. *Cancer Rs* 1998;48:6951.
7. Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer. *European Respiratory Journal*, 1995; 18-49
8. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al.; EUROCARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773–83.
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. Vol VIII. IARC Scientific Publications N° 155. Lyon: IARC Press; 2002.
10. Molina J, Ping Yan, MD, Cassivi S, Schild S, Adjei A. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008 May;83 (5): 584-594
11. Wald NJ, Thompson SG, Densem JW, Boreham J, Bailey A. Serum betacarotene and subsequent risk of cancer: results from the BUPA study. *Br J Cancer* 1989;57:428-33
12. Amorin E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica.* Versión impresa ISSN 1726-4634 Rev. Perú. med. exp. salud publica vol.30 no.1 2013
13. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:454-65
14. 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* 311 (7010): 899-909, 1995
15. Soquet P, Cahuvin F, Boissel J et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a metaanalysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.
16. van Zandwijk N, Giaccone G: Treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 120-125.

17. 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* 311 (7010): 899-909, 1995.
18. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VJr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:925-983.
19. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1997;15:2996-3018.
20. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest*. 1994;106:861-865.
21. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. 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.
22. Greco FA, Gray Jr JR, Thompson DS, Burris III HA, Erland JB, Barton JH, et al. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a minnie pearl cancer research network trial. *Cancer* 2002; 95: 1279-85.
23. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
24. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 1993;342:19-21.
25. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer*. 2006;51:335-345.
26. Waters JS, O'Brien ME. The case for the introduction of new chemotherapy agents in the treatment of advanced non small cell lung cancer in the wake of the findings of The National Institute of Clinical Excellence (NICE). *Br J Cancer*. 2002;87:481-490.
27. Niyikiza C, Baker SD, Seitz DE, et al. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy. *Mol Cancer Ther*. 2002;1:545-552.
28. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.
29. Manegold C, Gatzemeier U, von PJ, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*. 2000;11:435-440.
30. Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer*. 2001;92:595-600.

31. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res*. 2005;11:690-696.
32. Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2005;104:2449-2456.
33. Scagliotti GV, Parikh P, von PJ, 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;26:3543-3551.
34. Korbenfeld E. Nuevos blancos moleculares en oncología: terapia antiangiogénica. *Oncol Clin*. 2005;10:1146-1149
35. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
36. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-34.
37. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin/gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010;21:1804 – 1809.
38. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Sep;5(9):1416-23.
39. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2445-59.
40. Herbst RS, Sandler AB. Overview of the current status of human epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 6: S7-19.
41. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-99.
42. Pérez-Soler R. HER1/EGFR targeting: refining the strategy. *Oncologist* 2004; 9: 58-67.
43. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
44. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al: Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 25:1545-1552, 2007
45. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Am Soc Clin Oncol Annu Meet* 2005; 23: 1.

46. Piperdi B, Ling Y, Kroog G, et al. Schedule dependent interaction between epidermal growth factor inhibitors (EGFRI) and G2/M blocking chemotherapeutic agents (G2/MB) on human NSCLC cell lines in vitro [abstract 7028]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004a; 23: 620A.
47. Piperdi B, Ling Y, Perez-Soler R. Schedule dependent interaction between bortezomib and erlotinib in NSCLC cell lines [abstract 4010]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2004b; 45: 927a.
48. Davies AM, Ho C, Lara PN, Jr., et al. Pharmacodynamic separation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 7: 385-8.
49. Mahaffey CM, Davies AM, Lara PN, Jr, et al. Schedule-dependent apoptosis in K-ras mutant non-small-cell lung cancer cell lines treated with docetaxel and erlotinib: rationale for pharmacodynamic separation. *Clin Lung Cancer* 2007; 8:548-53.
50. Solit DB, She Y, Moasser M, et al. Pulsatile administration of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib is significantly more effective than continuous dosing for sensitizing tumors to paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1983-9.
51. Li T, Ling YH, Goldman ID et al. Schedule-dependent cytotoxic synergism of pemetrexed and erlotinib in human non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3413- 3422.
52. Davies AM, Hesketh PJ, Beckett L, et al. Pharmacodynamic separation of erlotinib and docetaxel (DOC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Overcoming hypothesized antagonism. *J Clin Oncol* 25:413s, 2007 (suppl; abstr 7618).
53. Gridelli C, Rossi A, Venturino P, de Marinis F. Treatment, rationale, and study design of TALISMAN study: a randomized phase II open-label study of second-line erlotinib versus intermittent erlotinib dosing with docetaxel in the treatment of former-smoker men affected by recurrent squamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2011;12(1):70-3.
54. Giovannetti, E., Lemos, C., Tekle, C. et al. Molecular mechanisms underlying the synergistic interaction of erlotinib, an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, with the multitargeted antifolate pemetrexed in non-small-cell lung cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2008;3(4):1290-300.
55. Li T, Ling YH, Goldman ID et al. (2007). Schedule-dependent cytotoxic synergism of pemetrexed and erlotinib in human non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res* 13: 3413- 3422.
56. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
57. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5900- 9.
58. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced

- EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46.
59. Shaw A, Kim AW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L. Crizotinib versus chemotherapy in advanced Alk-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368 (25)2385-94.
60. Sánchez de Cos Escuín. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(07):341-8 - Vol. 45 Núm.07.
61. Gullón JA, Medina I, Suárez A. Carcinoma de pulmón: cambios en epidemiología y supervivencia. *Rev Clin Esp.*2012;212:18-23 - Vol. 212 Num.1.
62. Miravet L, Pelaez S, Paradís A, Arnal M, Cabadés F. Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón. *Arch Bronconeumol.* 2001; 37 (8): 298–301.
63. Santos-Martínez MJ, Curulla V, Blanco ML, Macià F, Mojalc S, Vilac J, Broquetas JM. Estudio de los casos de cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41 (6): 307–312.
64. Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández Hernández J, Castañar A, *, Muñoz Gutiérrez FJ, García Arangüena L, Alonso MA, Montero C, Allende J, Sánchez Hernández I. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). *Arch Bronconeumol.* 2006; 42 (9): 446–452.
65. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, Pita S, Vereá S. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39 (5): 209–216.
66. Izquierdo Alonso J, Sánchez Hernández I, Almonacid Sánchez A. El cáncer de pulmón en la mujer. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42 (Supl 2): 19-24.
67. Ries LA, Kosary C, Hankey BF, et al, editors. SEER Cancer statistics review: 1973-1993. Bethesda: National Cancer Institute; 1996.



10. APÉNDICES

Apéndice 1. ESMO guidelines for NSLC treatment

Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, D. De Ruyscher, K. M. Kerr and S. Peters on behalf of the ESMO Guidelines Working Group

Incidence and epidemiology

Primary lung cancer is the most common malignancy after non-melanocytic skin cancer with deaths from lung cancer exceeding those from any other type of malignancy worldwide [1]. While it has been the most important cause of cancer mortality in men since the 1960s, it has equalled breast cancer as a cause of mortality in women since the 1990s. To date, prevention and smoking cessation are still the main methods to reduce the death toll [2]. Lung cancer is still increasing both in incidence and mortality worldwide. In countries with effective tobacco control measures, the incidence of new lung cancer has begun to decline in men and is reaching a plateau for women [3, 4]. In the European Union in 2013, lung cancer mortality fell in men (−6%) compared with 2009 while cancer death rates in women are increasing (+7%) and approaching those of men [5].

Non-small-cell lung cancers (NSCLC) account for 85%–90% of lung cancers, while small-cell lung cancer (SCLC) has been decreasing in frequency in many countries over the last two decades [1].

Smoking is the main cause of lung cancer, responsible for more than 80% of cases. The observed variations in lung cancer rates across countries largely reflect differences in the stage and degree of the tobacco epidemic with reported crude incidence rates between 2/100 000–80/100 000 and 1/100 000–39/100 000 for men and women, respectively. There are several other known risk factors including exposure to asbestos, arsenic, radon, and non-tobacco-related polycyclic aromatic hydrocarbons, and interesting hypotheses about indoor air pollution (e.g. coal-fuelled stoves and cooking fumes) suspected to contribute to the relatively high burden of non-smoking-related lung cancer in women in some countries.

Prevalence of lung cancer in females without a history of tobacco smoking is estimated to represent 19% compared with 9% of male lung carcinoma in the United States [6]. Women are over-represented among younger patients, raising the question of gender-specific differences in the susceptibility to lung carcinogens [7]. In recent times, an increase in the proportion of NSCLC patients who are never smokers has been observed, especially in Asian

countries [8]. These new epidemiological data have resulted in ‘non-smoking-associated lung cancer’ being considered a distinct disease entity, where specific molecular and genetic tumour characteristics are being recognised.

Diagnosis

Therapeutic decisions for NSCLC patients rely on tumour subtype definition. Immunohistochemistry (IHC) should be used to reduce the NSCLC-NOS (not otherwise specified) rate to under 10% of cases diagnosed [9]. Obtaining adequate tissue material for histological diagnosis and molecular testing is important in order to allow individual treatment decisions. Re-biopsy at disease progression may be considered [10, 11].

Pathological diagnosis should generally be made according to the World Health Organisation (WHO) classification. The International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) classification document on adenocarcinoma, however, provides new recommendations and also addresses important issues not covered by the current WHO classification concerning small biopsy samples and cytology. Adoption of these recommendations is strongly advised [9], and will be integrated into the revised 2015 WHO classification.

Genetic alterations which are key oncogenic events have been identified in numerous small subsets of NSCLC. Two of these alterations have been validated as reliable targets for selective pathway directed systemic therapy. The opportunity of applying systemic molecular-based targeted approaches for other driver alterations (such as ROS1, BRAF, HER2, and RET) is currently under evaluation [11, 12].

Activating (sensitising) epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations are predictive for response to the EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) gefitinib, erlotinib, and afatinib resulting, in this context, in an improved response rate (RR), progression-free survival (PFS), and quality of life (QoL) as well as a better tolerability when compared with first-line chemotherapy, as demonstrated in several phase III randomised trials. The incidence of EGFR mutations in the Caucasian population is about 10% and is higher in never smokers, adenocarcinoma subtype, and women. Prevalence has also been shown to be higher in East-Asian patients. EGFR mutation testing is recommended in all patients with advanced NSCLC of a non-squamous subtype [I, A]. Testing is not recommended in patients with a confident diagnosis of squamous cell carcinoma, except in never/former light smokers (<15 packs per year) [IV, A] [13]. It should be systematically analysed—with a validated mutation detection platform in a laboratory participating in an external quality assurance scheme—in all such

patient subgroups [V, A]. Choice of methodology will vary but should provide the test sensitivity required for the tumour content of the sample, and provide an adequate coverage of all clinically relevant mutations [11]. Laboratories should validate their practice internally and through external quality assurance programmes.

The anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion genes have been identified as important oncogenic drivers [14]. ALK fusion is encountered more frequently in never smokers, the adenocarcinoma subtype, and in younger patients, representing an incidence of around 5% in adenocarcinomas [15]. ALK activity can be effectively targeted by the ALK TKIs, and routine testing for ALK rearrangements is now a standard of care. Testing should focus on the same group of patients selected as for EGFR mutation [II, A]. Testing should be carried out, if at all possible, in parallel with EGFR mutation analysis. Currently, the standard test for detecting ALK fusion remains the break-apart fluorescence in situ hybridisation (FISH) test. A multiplex polymerase chain reaction (PCR) approach may be successful but requires an adequate coverage of the many possible fusion genes now recognised and is challenged by the availability of adequate quality nucleic acid from typical samples, and of the methodology itself. High sensitivity IHC has been shown to have a high positive and negative predictive value for the presence and absence, respectively, of ALK fusion and, while not a recognised primary biomarker for ALK TKI therapy, it is widely used to screen patients for possible ALK FISH testing. Next-generation sequencing approaches for detecting fusion genes are in development.

Staging and risk assessment

A complete history including smoking history and comorbidities, weight loss, performance status (PS), and physical examination must be recorded.

Laboratory

Standard tests include routine haematology, renal and hepatic function, and bone biochemistry tests. Routine use of serum markers—such as carcinoembryonic antigen (CEA)—is not recommended.

Radiology

Contrast-enhanced computed tomography (CT) scan of the chest and upper abdomen should be carried out.

Imaging of the central nervous system (CNS) is reserved for patients with neurological symptoms or signs. Magnetic resonance imaging (MRI) is more sensitive than CT scan.

If metastatic disease has been shown on the CT scan of the chest and upper abdomen or on brain imaging, other imaging is only necessary when it might impact treatment.

If bone metastases are clinically suspected, bone imaging is required. Positron emission tomography (PET), CT, and bone scan are helpful for the systemic screening for bone metastasis with a slightly higher sensitivity for PET [16]. MRI might be useful to document and describe a localised bone metastasis.

Fluorodeoxyglucose (FDG)–PET-CT scan offers the highest sensitivity for mediastinal lymph nodes and distant metastasis assessment.

NSCLC is staged according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) system (7th edition) and is grouped into the stage categories shown in Tables 1 and 2. Measurement of lesions should follow Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria v1.1 [17].

Table 1.

AJCC/UICC TNM staging system, 7th edition (from Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010)

Primary Tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)*
T1a	Tumor 2 cm or less in greatest dimensión
T1b	Tumor more than 2 cm but 3 cm or less in greatest dimensión
T2	Tumor more than 3 cm but 7 cm or less or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if 5 cm or less); Involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina; Invades visceral pleura (PL1 or PL2); Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumor more than 3 cm but 5 cm or less in greatest dimensión
T2b	Tumor more than 5 cm but 7 cm or less in greatest dimensión
T3	Tumor more than 7 cm or one that directly invades any of the following: parietal pleural (PL3) chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus (less than 2 cm distal to the carina* but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe
T4	Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina, separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe

Primary Tumor (T)	
Regional Lymph Nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
Distant Metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion**
M1b	Distant metastasis

Table 2.

Anatomic stage/prognostic groups according to the AJCC/UICC TNM staging system, 7th edition (from Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010)

Anatomic stage/prognostic groups			
Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a,b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
Stage IIA	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIA	T4	N0, N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIB	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

In the presence of a solitary metastatic lesion on imaging studies, including pleural and pericardial effusion, efforts should be made to obtain a cytological or histological confirmation of stage IV disease. An evaluation of resectability or the suitability of high-dose radiotherapy with curative intent should be made at least in the context of a solitary brain or adrenal lesion or oligometastatic disease confined to the lungs.

Treatment of stage IV NSCLC

The treatment strategy should take into account histology, molecular pathology, age, PS, comorbidities, and patient's preferences. Treatment decisions should ideally be discussed within a multidisciplinary tumour board. Systemic therapy should be offered to all stage IV NSCLC patients with a PS 0–2 [I, A].

In any stage of NSCLC, smoking cessation should be highly encouraged because it improves outcome, and as smoking may interact with systemic therapy [II, A] [18]. For example, smoking reduces erlotinib bioavailability [19].

First-line treatment

Platinum-based doublet chemotherapy prolongs survival and improves QoL in patients with PS 0–2 [I, A]. Chemotherapy should be initiated while the patient maintains a good PS. For most patients, four cycles of chemotherapy are recommended, notably when maintenance treatment is considered, with a maximum of six cycles [20] [II, B].

Several regimens have shown comparable efficacy [21]. The expected toxicity profile should contribute to the selection of the chemotherapy regimen, taking into account that:

Meta-analyses have shown higher RRs for cisplatin combinations when compared with carboplatin combinations. The overall survival (OS) was significantly superior for cisplatin in the subgroup of non-squamous tumours and in patients treated with third-generation regimens, including gemcitabine and taxanes in one meta-analysis [I, B] [22]. Cisplatin-based chemotherapy is associated with more digestive, neuro-, and nephrotoxicity; while hematotoxicity is more often observed with carboplatin.

Pemetrexed-based combination chemotherapy represents a therapeutic option in patients with advanced non-squamous NSCLC based on the results of a recent meta-analysis that showed a slight but significant survival benefit compared with gemcitabine- or docetaxel-based combinations and of a pre-planned subgroup analysis of a large randomised phase III trial [II, A] [23, 24]. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment [I, A] [25, 26].

The survival benefit of carboplatin in combination with pemetrexed has been investigated in an exploratory subgroup analysis of a recent meta-analysis, where the survival benefit for pemetrexed plus platinum held true for cisplatin-containing regimens but not carboplatin-based regimens [23]. However, there is no prospective randomised study available investigating this question.

According to a randomised clinical trial, bevacizumab improves OS when combined with paclitaxel–carboplatin regimens in patients with non-squamous histology and PS 0–1, and may be offered after exclusion of contraindications [I, A] [27]. Recently, adding bevacizumab to carboplatin and paclitaxel chemotherapy significantly improved PFS in 276 Chinese patients with non-squamous NSCLC, while OS data are pending [28]. While one trial of cisplatin–gemcitabine with/without bevacizumab demonstrated an objective RR (ORR), and modest PFS advantage, but no OS benefit [AVAiL], two meta-analyses showed a consistent significant improvement of RR, PFS, and OS for the combination of bevacizumab and platinum-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in eligible patients with non-squamous NSCLC [29, 30]. Therefore, the combination of bevacizumab and other platinum-based chemotherapies may be considered in eligible patients [I, A] [1].

Non-platinum-based combination chemotherapy with third-generation agents should be considered only if platinum therapy is contraindicated. Several meta-analyses show lower RRs for non-platinum combinations with one of them showing inferior survival [31] [I, A].

PS ≥ 2 patients

Chemotherapy prolongs survival and possibly improves QoL [32] in NSCLC patients with PS 2, when compared with best supportive care (BSC) [I, B]. Single-agent chemotherapy with gemcitabine, vinorelbine, and taxanes represents an option [I, B] [33]. Superiority of carboplatin-based combinations over monotherapy has been identified in a subgroup analysis within large phase III trials, with an acceptable toxicity profile [34, 35]. Moreover, combination chemotherapy with carboplatin significantly improved survival compared with monotherapy alone in 205 NSCLC patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 2.

Carboplatin-based combination chemotherapy should be considered in eligible PS 2 patients [II, A] [36].

Poor PS (3–4) patients should be offered BSC [II, B] in the absence of documented activating (sensitising) EGFR mutations.

Elderly patients

Two randomised phase III trials established single-agent chemotherapy as the standard of care for first-line therapy for clinically unselected elderly advanced NSCLC patients [33, 37]. A recent prospective randomised trial comparing monthly carboplatin plus weekly paclitaxel versus single-agent vinorelbine or gemcitabine in patients aged 70–89 years with PS 0–2 has reported a survival advantage for combination therapy [35].

Benefit was observed across all subgroups, but increased toxicity (notably febrile neutropenia and sepsis-related deaths) was observed. Platinum-based chemotherapy is the preferred option for elderly patients with PS 0-1—as well as selected PS2—and adequate organ function, while a single-agent approach might remain the recommended treatment of unfit or comorbid patients, who are more likely to present with significantly more treatment-related adverse events [I, B].

Use of tyrosine kinase inhibitors

Multiple phase III studies have tested the use of EGFR TKIs in patients of different ethnicity with NSCLC harbouring activating (sensitising) EGFR mutations and shown similar results. In patients with activating EGFR mutations, EGFR-TKIs therapy statistically significantly delays disease progression and should be considered as front-line therapy [38]. Hence, NSCLC patients should be tested for EGFR mutations before initiation of first-line treatment. Besides longer PFS, first-line treatment with a TKI (afatinib, erlotinib, or gefitinib) has also been associated with significantly higher RRs and better QoL when compared with first-line chemotherapy in EGFR mutation (L858R, exon 19 deletion)-positive NSCLC patients [38–41] [I, A]. Patients with PS 3–4 may also be offered an EGFR TKI [II, A]. Evidence of clinical benefit related to continuation of EGFR TKI beyond progression in selected patients is accumulating, but formally remains an issue to be prospectively studied before firm conclusions can be drawn.

No large clinical trial comparing the efficacy of different EGFR TKIs in patients carrying tumours with EGFR mutations has been reported as yet.

In EGFR wild-type (WT) patients, EGFR TKIs are not recommended in first line, being inferior to chemotherapy and no better than placebo [42, 43] [I, A].

Patients with NSCLC harbouring an ALK rearrangement should be considered for crizotinib, a dual ALK and mesenchymal epithelial transition factor (MET) TKI, during the course of their disease [I, A]. Upfront comparisons with chemotherapy are not available to date [44].

Despite the improved patient outcome with tumours harbouring EGFR mutations or ALK

fusions while treated with specific TKIs, all patients will eventually experience disease progression through primary or acquired resistance. Various resistance mechanisms have been identified resulting in the development of new therapeutic approaches and novel TKIs that are being tested in clinical studies. Most of these new TKIs are characterised by either a higher potency of binding to their respective target or affecting a specific but broader spectrum of genetic alterations including mutations that may mediate resistance against the conventional TKIs.

Maintenance treatment

In order to prolong the effect of first-line chemotherapy on tumour control, various trials investigated the efficacy of maintenance treatment in patients with good PS (0, 1) either as 'continuation maintenance' or as 'switch maintenance'. 'Continuation maintenance' and 'switch maintenance' therapies refer, respectively, to either the maintained use of an agent included in first-line treatment or the introduction of a new agent after four cycles of platinum-based chemotherapy.

Two recent randomised phase III switch maintenance trials have reported improvements in PFS and OS with pemetrexed [26] and erlotinib [45] versus placebo following four cycles of platinum-based chemotherapy. In the case of pemetrexed this benefit was seen only in patients with non-squamous histology. In the erlotinib trial, subgroup analyses revealed the highest benefit in efficacy in patients with stable disease (SD) after induction treatment compared with patients with confirmed response. These results led to the label for switch maintenance with erlotinib in patients with SD after induction treatment [26, 45]. Decision making about maintenance therapy must additionally take into account histology, remaining toxicity after first-line chemotherapy, PS, and patient preference [I, B].

Randomised trials investigating continuation maintenance have shown an improvement of PFS and OS [46, 47]. A large phase III randomised trial of continuation maintenance with pemetrexed versus placebo after four induction cycles of cisplatin plus pemetrexed chemotherapy demonstrated a PFS and OS improvement in patients with an ECOG PS 0–1 [47]. Another phase III study comparing maintenance bevacizumab, with or without pemetrexed, after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed showed a benefit of PFS for the pemetrexed-bevacizumab combination, but no OS benefit [48], although a trend towards improved OS was seen when analysing 58% of events of 253 patients randomised for this study [49].

Continuing pemetrexed following completion of first-line cisplatin plus pemetrexed chemotherapy is therefore recommended in patients with non-squamous histology, tumour stabilisation, or response after first-line chemotherapy and recovery from toxicity of the previous treatment [I, B].

Second-line treatment

Patients clinically or radiologically progressing after first-line chemotherapy, irrespective of administration of maintenance chemotherapy, with a PS 0–2 should be offered second-line chemotherapy. Combination regimens failed to show any OS benefit over single-agent treatments [50]. Single agents improve disease-related symptoms and OS. Comparable options in the second line consist of pemetrexed—for non-squamous histology only [51]—or docetaxel [52] [I, B]. Erlotinib was shown to improve OS in second line or in third line—in all NSCLC histological subtype patients, not eligible for further chemotherapy, including patients with PS 3 [53]. Erlotinib was shown to be equivalent to pemetrexed or docetaxel in refractory (progression during the four cycles of a standard platinum-based chemotherapy doublet) patients unselected for EGFR status in a randomised trial [54]. Similarly, in molecularly unselected patients, gefitinib was proven non-inferior to docetaxel in a large randomised trial [55] with a better toxicity profile and QoL. Finally, a randomised phase II trial showed comparable outcome with pemetrexed or erlotinib [56].

In a randomised trial including 222 EGFR WT NSCLC patients, initially designed to assess selected biomarkers, second-line therapy with docetaxel was shown to be superior to erlotinib with respect to OS and PFS [57]. Subgroup analyses of a recent phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy demonstrated superior PFS but not OS for docetaxel treatment in EGFR WT [58].

In conclusion, erlotinib represents a potential second-line treatment option in pre-treated patients with undetermined or WT EGFR status [II, B].

Any patient with a tumour bearing an activating (sensitising) EGFR mutation should receive an EGFR TKI as second-line, if not received previously [I, A].

In the presence of an ALK rearrangement, second-line treatment with crizotinib should be considered, as a large phase III trial comparing crizotinib with docetaxel or pemetrexed (based on investigator's preference) has demonstrated significant ORR and PFS advantages for crizotinib [I, A] [59].

Second-line treatment duration should be individualised, as the registration trials of pemetrexed, docetaxel, and erlotinib did not limit therapy to a set number of treatment cycles.

Notably, treatment may be prolonged if disease is controlled and toxicity acceptable [II, B].

Subsequent lines of treatment

Upon progression after second-line chemotherapy, patients may be candidates for further treatment. Randomised phase III trial evidence is available only for erlotinib, which is indicated for EGFR WT patients who have not yet received EGFR TKIs, with PS 0–3 [II, B], not eligible for further chemotherapy [53].

Any patient with a tumour bearing an activating (sensitising) EGFR mutation should receive an EGFR TKI in third or subsequent lines, if not received previously [I, A].

Personalised medicine

Any treatment strategy should take into account histology, molecular pathology, age, PS, comorbidities, and patient's preferences. Genetic alterations, which are key oncogenic events, have been identified in numerous small subsets of NSCLC. Two of these alterations have been validated as reliable targets for selective pathway-directed systemic therapy.

The incidence of EGFR mutations in the Caucasian population is about 10% and is higher in never smokers, adenocarcinoma subtype and women. Prevalence has also been shown to be higher in East-Asian patients. EGFR mutation testing is recommended in all patients with advanced NSCLC of a non-squamous subtype before initiation of first-line treatment [I, A]. Testing is not recommended in patients with a confident diagnosis of squamous cell carcinoma, except in never/former light smokers (<15 packs per year) [IV, A] [13]. It should be systematically analysed—with a validated mutation detection platform in a laboratory participating in an external quality assurance scheme—in all such patient subgroups [V, A]. Choice of methodology will vary but should provide the test sensitivity required for the tumour content of the sample, and provide an adequate coverage of all clinically relevant mutations [11]. Laboratories should validate their practice internally and through external quality assurance programmes. Activating (sensitising) EGFR mutations are predictive for response to the EGFR TKIs resulting, in this context, in an improved RR, PFS, and QoL as well as a better tolerability when compared with first-line chemotherapy, as demonstrated in several phase III randomised trials. Hence, in patients with activating EGFR mutations, EGFR TKI therapy statistically significantly delays disease progression and should be considered as front-line therapy [38].

ALK fusion genes have been identified as important oncogenic drivers [14]. ALK fusion is encountered more frequently in never smokers, the adenocarcinoma subtype, and in younger patients, representing an incidence of around 5% in adenocarcinomas [15]. The ALK TKIs

can effectively target ALK activity, and routine testing for ALK rearrangements is now a standard of care. Testing should focus on the same group of patients selected as for EGFR mutation [II, A]. Testing should be carried out, if at all possible, in parallel with EGFR mutation analysis. Currently, the standard test for detecting ALK fusion remains the break-apart FISH test. A multiplex PCR approach may be successful but requires an adequate coverage of the many possible fusion genes now recognised and is challenged by the availability of adequate quality nucleic acid from typical samples, and by the methodology itself. High sensitivity IHC has been shown to have a high positive and negative predictive value for the presence and absence, respectively, of ALK fusion, and while not a recognised primary biomarker for ALK TKI therapy, it is widely used to screen patients for possible ALK FISH testing. Next-generation sequencing approaches for detecting fusion genes are in development. Patients with NSCLC harbouring an ALK rearrangement should be considered for crizotinib, a dual ALK and MET TKI, during the course of their disease [I, A]. Upfront comparisons with chemotherapy are not available to date [44].

Despite the improved patient outcome with tumours harbouring EGFR mutations or ALK fusions while treated with specific TKIs, all patients will eventually experience disease progression through primary or acquired resistance. Various resistance mechanisms have been identified resulting in the development of new therapeutic approaches and novel TKIs that are being tested in clinical studies. Moreover, the opportunity of applying systemic molecular-based targeted approaches for other driver alterations (such as ROS1, BRAF, HER2, and RET) is currently under evaluation [11, 12]. In this disease setting, more research is needed to identify molecular markers which could lead to advances in personalised medicine.

Treatment of oligometastatic NSCLC

Oligometastases are mostly defined as at maximum five metastatic lesions in the body. Oligometastases can be either synchronous, when diagnosed within 1 month before or after the primary tumour was identified, or metachronous when they appear after treatment of the primary. The biology and prognosis related to synchronous and metachronous oligometastases may differ.

The treatment approach to oligometastases in the brain has been discussed previously.

‘Synchronous’ oligometastases occur in about 15% of all patients with NSCLC. Apart from a stereotactic body radiotherapy (SBRT) dose-escalation study, data from only one prospective single-arm phase II trial is available [60]. Nearly all patients had a single metastatic lesion and 75% had ‘locally advanced stage III’ disease. With systemic treatment and radical local

radiotherapy (SBRT or high-dose fractionated irradiation) or surgery of all tumour lesions, 13% of patients remained disease-free at three years. All other studies are retrospective but suggest that a yet to be defined subgroup of stage IV patients with a few metastases at diagnosis may be cured with a radical approach [61–63]. Because of the lack of prospective data, it is unclear if some anatomical locations of the metastases have a worse prognosis [62, 63].

In general, patients with oligometastases outside of the brain should preferentially be included in trials.

Patients with ‘metachronous’ metastases may biologically have more indolent tumours than those with widespread disseminated disease leading to a more favourable prognosis [62, 63]. Only retrospective studies are available [61]. It is unclear whether the biology of the disease or the local therapy influences the survival. Radical local therapy with high-dose radiotherapy or surgery is appealing, but these patients should also be preferentially included in prospective trials.

A special situation is a solitary lesion in the contralateral lung. In most cases, this should be considered as a synchronous secondary primary tumour, and treated, if possible, with surgery and adjuvant chemotherapy if indicated, definitive radiotherapy, or chemoradiotherapy [IV, B].

Brain metastasis treatment

The treatment of patients with brain metastases depends heavily on the prognosis: recursive partitioning analysis (RPA) class I patients are <65 years old, have a good PS [Karnofsky Index (KI) $\geq 70\%$], have no other extra-cranial metastases and have a controlled primary tumour; class III are all patients with a KI <70%; and class II are all other patients [64]. In class III patients, only BSC is recommended, with a median survival of <2 months. To date, the standard treatment of class I/II patients with more than three brain metastases is whole-brain radiotherapy (WBRT). The most frequent schedules are 20 Gy in 5 fractions or 30 Gy in 10 fractions, with no difference in outcome [65] [I, A]. Simultaneous integrated boost techniques are frequently used, but thorough comparisons with WBRT have not been reported. Single brain metastases can be treated either by surgery or stereotactic radiosurgery (SRS), with equal results for appropriately selected patients [II, B]. SRS is the preferred treatment of two to three brain metastases. Adjuvant WBRT decreases brain relapses, but has no effect on survival. In case therapeutic options like SRS or surgery would still be envisaged in case of brain relapse [I, A], a follow-up MRI scan of the brain every three months after

resection or SRS is recommended.

In patients with asymptomatic brain metastases who have not received prior systemic therapy (e.g. chemotherapy, TKIs), treatment with systemic chemotherapy and deferred WBRT should be considered [II, B] [66]. However, this recommendation does not apply to patients with isolated and oligometastatic CNS disease for whom a radical, and potentially curative, approach (e.g. surgery, stereotactic radiotherapy) is contemplated.

For most patients with symptomatic brain metastases and/or significant oedema, a dose of dexamethasone of 4 mg/day or an equivalent dose of another corticosteroid is recommended [II, A] [67]. Tapering of the dose and, if possible, cessation after radiotherapy is recommended. Corticosteroids are not recommended in case of asymptomatic brain metastases.

Role of minimally invasive procedures in stage IV NSCLC

Endoscopy has a role to play in palliative care, notably in case of symptomatic major airway obstruction or post-obstructive infection, where endoscopic debulking by laser, cryotherapy, or stent placement may be helpful [III, C]. Endoscopy is useful in the diagnosis and treatment (endobronchial or by guiding endovascular embolisation) of haemoptysis [III, C].

Vascular stenting might be useful in NSCLC-related superior vena cava compression [II, B].

Role of palliative surgery in stage IV NSCLC

Recurrent pleural effusions can be managed by pleurodesis. The preferred sclerosing agent is talc, which is more effective than bleomycin or tetracycline [68] [II, B]; thoroscopic insufflation with talc (poudrage) is more effective than talc slurry sclerosis [69] [II, B]. If pleurodesis is not possible, recurrent pleural effusions may be managed using appropriate drainage catheter systems.

Surgery might be necessary in case of significant local complications related to primary tumour or metastasis, like abscess, uncontrolled massive haemoptysis, spinal cord compression, or pathological bone fracture.

Role of radiotherapy

Radiotherapy plays a major role in symptom control in case of bone and brain metastasis. It is also effective in treating pain related to chest wall, soft tissue, or neural invasion. Neurological symptoms from spinal compression can be relieved by early radiotherapy. Radiotherapy is indicated in cases of haemoptysis, symptomatic airway compression or

obstruction, and following CNS and, sometimes, bone surgery [II, B].

Role of bone modifying agents

Zoledronic acid reduces skeletal-related events (pathological fracture, radiation or surgery to bone, or spinal cord compression, SRE) and is recommended in stage IV bone metastatic disease [II, B] [70].

Denosumab is not inferior [I, A] and shows a trend toward superiority [II, B] to zoledronic acid in lung cancer in terms of SRE prevention [II, B] [71]. In an exploratory analysis of a large phase III trial, denosumab was associated with improved median OS in the subgroup of 702 metastatic NSCLC patients [72].

Role of palliative care early intervention

Early palliative care intervention is recommended, in parallel with standard oncological care [II, A]. Evidence demonstrating that palliative care interventions significantly improve QoL remains scarce. A randomised trial evaluating the impact of introducing specialised palliative care early after diagnosis of stage IV disease on patient QoL in ambulatory patients was able to show an improvement in QoL and mood, a reduction in aggressive treatment and an improvement in median survival [73].

Response evaluation

Response evaluation is recommended after two to three cycles of chemotherapy using the same initial radiographic investigation which demonstrated tumour lesions. Follow-up with PET is not routinely recommended, due to its high sensitivity and relatively low specificity. Measurements and response reporting should follow RECIST criteria v1.1 [17]. However, the adequacy of RECIST in evaluating response to EGFR or ALK TKI in respective genetically driven NSCLC is debatable.

Follow-up

The optimal approach to post-treatment management of patients with NSCLC, including the role of radiological evaluation, is controversial, with very limited literature available.

Due to the aggressive nature of this disease, generally close follow-up, at least every 6 weeks after first-line therapy, is advised but should also depend on individual re-treatment options [III, B]. Given the clear benefits of second-line therapy in patients who presented an initial response to first-line chemotherapy and maintain good PS, radiological follow-up should be considered every 6–9 weeks to allow for early initiation of second-line therapy.

Note

A summary of recommendations is provided in Table 3. Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown in Table 4. Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty.

Table 3.

Summary of recommendations

Topic	Recommendations
Diagnosis	Adequate tissue material for histological diagnosis and molecular testing should be obtained to allow individual treatment decisions.
	Pathological diagnosis should be made according to the WHO classification and the IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma.
	Specific subtyping of all NSCLCs is necessary for therapeutic decision making and should be carried out wherever possible.
	IHC should be used to reduce the NSCLC-NOS rate to fewer than 10% of cases diagnosed.
	EGFR mutation status should be systematically analysed in advanced NSCLC with a non-squamous histology [I, A]. Test methodology should have adequate coverage of relevant mutations.
	Testing is not recommended in patients with a confident diagnosis of squamous cell carcinoma, except in never/former light smokers (<15 packs per year) [IV, A].
	Testing for ALK rearrangement should be systematically carried out in advanced NSCLC with a non-squamous histology [II, A].
	Detection of the ALK translocation by FISH remains the standard, but IHC may have a role in screening out negative cases.
	If possible, parallel testing for molecular aberrations is preferable. Sequential testing may delay treatment.
	Re-biopsy at disease progression should be considered.
Staging and risk assessment	A complete history including smoking history and comorbidities, weight loss, PS, and physical examination must be recorded.
	Laboratory: standard tests including routine haematology, renal and hepatic function, and bone biochemistry tests are required. Routine use of serum markers—such as CEA—is not recommended.
	Contrast-enhanced CT scan of the chest and upper abdomen

Topic	Recommendations
	<p>should be carried out.</p> <p>Imaging of CNS is reserved for patients with neurological symptoms or signs.</p> <p>Magnetic resonance imaging is more sensitive than CT scan.</p> <p>Local bone imaging is required in the presence of clinical suspicion of bony lesions not evaluable on a CT scan. Bone scan may be helpful to detect systemic bone metastasis.</p> <p>PET-CT scan offers the highest sensitivity and is advised for mediastinal lymph nodes and distant metastasis assessment.</p> <p>NSCLC is staged according to the AJCC/UICC system (7th edition) and is grouped into the stage categories shown in Tables 1 and 2. Measurement of lesions should follow RECIST criteria v1.1.</p> <p>In the presence of a solitary metastatic site on imaging studies, efforts should be made to obtain a cytological or histological confirmation of stage IV disease.</p> <p>An evaluation of resectability or the suitability of radiotherapy with curative intent should be made in the context of a solitary brain or adrenal lesion or oligometastatic disease confined to the lungs: cardio-respiratory evaluation, brain imaging, PET, and, if needed for decision making, invasive mediastinal node evaluation.</p> <p>The treatment strategy should take into account the histology, molecular pathology, age, PS, comorbidities, and patient's preferences.</p> <p>Treatment decisions should be discussed within a multidisciplinary tumour board.</p> <p>Systemic therapy should be offered to all stage IV patients with PS 0–2 [I, A].</p> <p>In any stage of NSCLC, smoking cessation should be highly encouraged because it improves the outcome [II, A].</p> <p>The standard first-line chemotherapy is a platinum-based doublet chemotherapy [I, A].</p> <p>In the subgroup of non-squamous tumours and in patients treated with third-generation regimens, including gemcitabine and taxanes, cisplatin should be the treatment of choice [I, B].</p> <p>Pemetrexed is preferred to gemcitabine or docetaxel in patients with non-squamous tumours [II, A]. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment [I, A].</p> <p>Bevacizumab combined with a paclitaxel–carboplatin regimen may be offered to patients with non-squamous histology NSCLC and PS 0-1 after exclusion of contraindications [I, A].</p> <p>The combination of bevacizumab and other platinum-based</p>
First-line treatment	

Topic	Recommendations
Maintenance treatment	<p>chemotherapies may be considered in eligible patients with non-squamous NSCLC [I, A].</p>
	<p>Non-platinum-based combination chemotherapy with third-generation agents should be considered only if platinum therapy is contraindicated [I, A].</p>
	<p>Chemotherapy should be initiated while the patient has a good PS. For most patients, four cycles of chemotherapy are recommended, with a maximum of six cycles [II, B].</p>
	<p>PS ≥ 2 patients:</p>
	<p>Chemotherapy prolongs survival and possibly improves the QoL in NSCLC patients with PS 2, when compared with BSC [I, B]. Single-agent chemotherapy with gemcitabine, vinorelbine, and taxanes represents an option [I, B].</p>
	<p>Carboplatin-based combination chemotherapy should be considered in eligible PS 2 patients [II, A].</p>
	<p>Poor PS (3–4) patients should be offered BSC [II, B] in the absence of tumours with activating (sensitising) EGFR mutations.</p>
	<p>Elderly patients:</p>
	<p>A survival advantage has been seen for carboplatin-based chemotherapy in eligible patients aged 70–89 years with PS 0–2 with adequate organ function [I, B].</p>
	<p>For the other clinically unselected patients with advanced NSCLC, single-agent chemotherapy remains the standard of care for first-line therapy patients [I, B].</p>
<p>Use of TKIs:</p>	
<p>First-line treatment with a TKI (erlotinib, gefitinib, or afatinib) is the preferred treatment of patients with tumours bearing an activating (sensitising) EGFR mutation [I, A].</p>	
<p>Patients with EGFR mutation and PS 3–4 may also be offered an EGFR TKI [II, A].</p>	
<p>In EGFR WT patients, EGFR TKIs are not recommended as first-line therapy, being inferior to chemotherapy [I, A].</p>	
<p>Patients with NSCLC harbouring an ALK fusion should be offered treatment with crizotinib during the course of their disease [I, A].</p>	
<p>Maintenance chemotherapy should be offered only to patients with PS of 0–1 after first-line chemotherapy.</p>	
<p>In patients with a non-squamous histology and PS 0–1, improvements in PFS and OS were observed with pemetrexed switch maintenance versus placebo following four cycles of platinum-based chemotherapy [I, B].</p>	
<p>Switch maintenance with erlotinib versus placebo</p>	

Topic	Recommendations
	<p>demonstrated PFS and OS benefit in all histologies, with the greatest benefit in patients with SD after first-line treatment [I, B].</p> <p>Decisions about maintenance must take into account the histology, response to platinum-doublet chemotherapy, remaining toxicity after first-line chemotherapy, PS, and patient preference [I, B].</p> <p>Continuing pemetrexed following four cycles of first-line cisplatin plus pemetrexed chemotherapy is recommended in patients with non-squamous histology [I, B].</p> <p>Patients clinically or radiologically progressing after first-line chemotherapy with PS 0–2 should be offered second-line chemotherapy.</p> <p>Comparable options as the second-line therapy consist of pemetrexed—for a non-squamous histology only—or docetaxel [I, B]. Erlotinib is an additional potential option in patients with unknown EGFR status or EGFR WT patients with PS 0–2 [II, B].</p> <p>Any patient with a tumour bearing an activating (sensitising) EGFR mutation should receive an EGFR TKI as second-line therapy, if not received previously [I, A].</p> <p>Any patient with NSCLC harbouring an ALK fusion should receive crizotinib as second-line therapy, if not received previously [I, A].</p> <p>Treatment may be prolonged if the disease is controlled and the toxicity acceptable [II, B].</p>
Second-line treatment	<p>Erlotinib is indicated for patients with unknown EGFR status or EGFR WT patients who have not yet received EGFR TKIs, with PS 0–3 [II, B].</p>
Subsequent lines of treatment	<p>Any patient with a tumour bearing an activating (sensitising) EGFR mutation should receive an EGFR TKI in any line of therapy, if not received previously [I, A]. Similarly, patients with NSCLC harbouring an ALK fusion should receive treatment with crizotinib, if not received previously [I, A].</p> <p>Stage IV NSCLC patients with oligometastases in the brain: See recommendations for brain metastases treatment.</p> <p>Stage IV patients with one to three synchronous metastases may experience long-term disease free survival (DFS) after systemic therapy and a radical local treatment (high-dose radiotherapy or surgery) [II, B]. Because only one non-randomised phase II trial is available, inclusion in trials is preferred.</p>
Treatment of oligometastatic NSCLC	<p>Stage IV patients with a few metachronous metastases may be treated with a radical local treatment and experience long-</p>

Topic	Recommendations
Brain metastases treatment:	<p>term DFS [III, B]. However, this is based only on retrospective data.</p> <p>Solitary lesions in the contralateral lung should, in most cases, be considered as synchronous secondary primary tumours and, if possible, treated with radical intent [IV, B].</p> <p>RPA class I patients (<65 years old, KI \geq70%, no other extra-cranial metastases and controlled primary tumour) or class II patients are treated with SRS in case of two to three metastases or with either SRS or resection when a single brain metastasis is diagnosed [II, B]. When more than three brain metastases are diagnosed, WBRT is recommended [I, A].</p> <p>RPA class III patients (KI <70%) should not be treated in view of the dismal prognosis [I, B].</p> <p>Asymptomatic brain metastases should not be treated with radiotherapy: Deferred irradiation in case of progression is a valuable option [II, B].</p> <p>Systemic therapy is a reasonable option for patients with no or relatively minor symptoms from brain metastases with early radiotherapy intervention in the case of the development or progression of symptoms while on treatment [II, B].</p> <p>For most patients with symptomatic brain metastases and/or significant oedema, a dose of dexamethasone of 4 mg/day or an equivalent dose of another corticosteroid is recommended with early tapering off after radiotherapy [II, A].</p> <p>In case of symptomatic major airway obstruction or post-obstructive infection, endoscopic debulking by laser, cryotherapy, or stent placement may be helpful [III, C].</p> <p>Endoscopy is useful in the diagnosis and treatment (endobronchial or by guiding endovascular embolisation) of haemoptysis [III, C].</p>
Role of interventional procedures in Stage IV NSCLC	<p>Vascular stenting might be useful in NSCLC-related superior vena cava compression [II, B].</p> <p>Recurrent pleural effusions can be managed by pleurodesis.</p> <p>The preferred sclerosing agent is talc, which is more effective than bleomycin or tetracycline [II, B]; thoracoscopic insufflation with talc (poudrage) is more effective than talc slurry sclerosis [II, B].</p>
Role of palliative surgery in stage IV NSCLC	<p>Radiotherapy plays a major role in symptom control in the case of bone and brain metastases and is also effective in treating pain related to chest wall, soft tissue, or neural invasion.</p> <p>Neurological symptoms from spinal compression can be relieved by early radiotherapy.</p>
Role of radiotherapy	<p>Radiotherapy is indicated in cases of haemoptysis,</p>

Topic	Recommendations
Bone metastasis modifying agents	<p>symptomatic airway compression or obstruction, and following CNS and, sometimes, bone surgery [II, B].</p> <p>Zoledronic acid reduces SRE (pathological fracture, radiation/surgery to bone, or spinal cord compression) and is recommended in stage IV bone metastatic disease [II, B].</p> <p>Denosumab is not inferior [I, A], and shows a trend toward superiority, to zoledronic acid in lung cancer in terms of SRE prevention [II, B].</p>
Role of palliative care early intervention	<p>Early palliative care intervention is recommended, in parallel with standard oncological care [II, A].</p>
Response evaluation and follow-up	<p>Response evaluation is recommended after two to three cycles of chemotherapy using the same initial radiographic investigation which demonstrated tumour lesions.</p> <p>Measurements and response reporting should follow RECIST criteria v1.1. However, the adequacy of RECIST in evaluating the response to EGFR or ALK TKI in respective genetically driven NSCLC is debatable.</p> <p>Close follow-up, at least every 6 weeks after first-line therapy, is advised but should depend on individual retreatment options [III, B].</p> <p>Radiological follow-up should be considered every 6–12 weeks to allow for early initiation of second-line therapy.</p> <p>Follow-up with PET is not routinely recommended, due to its high sensitivity and relatively low specificity.</p>

References

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90. CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar
- Field JK, Oudkerk M, Pedersen JH, Duffy SW. Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. *Lancet* 2013;382:732-741.
- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol* 2012;23:1044-1052.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). <http://www.iarc.fr/> (23 May 2014, date last accessed).
- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013;24:792-800.
- Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472-478.
- Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1407-1427.
- Toh CK, Gao F, Lim WT, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006;24:2245-2251.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:381-385. CrossRefMedlineGoogle Scholar
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014 June 17 [epub ahead of print], doi:10.1093/annonc/mdu145.

Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014;25:1475-1484.

Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:1167-1176.

Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.

Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-4253.

Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013;132:E37-E47.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.

Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006;130:1784-1790.

Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, et al. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol* 2009;27:1220-1226.

Park JO, Kim SW, Ahn JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5233-5239.

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.

Ardizzoni A, Boni L, Tiseo 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.

Li M, Zhang Q, Fu P, et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e37229.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, 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;26:3543-3551.

Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009;14:253-263.

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-1440.

Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.

CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar

Zhou C, Chen G, Liu X, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel (CP) plus bevacizumab(Bv) or placebo (Pl) in Chinese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2013;8(suppl 2). (abstr MO06.13).

Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e22681.

Soria JC, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:20-30.

Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51:335-345.

Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004;15:419-426.

Gridelli C. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.

Lilenbaum R, Villaflor VM, Langer C, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:869-874.

Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079-1088.

Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849-2853.

Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362-372.

Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:595-605.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246.

Yang JC, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3342-3350.

Lee SM, Khan I, Upadhyay S, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1161-1170.

Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3002-3011.

Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004-1012.

CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar

Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-529.

Zhang X, Zang J, Xu J, et al. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;140:117-126.

Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-2902.

Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31:3004-3011.

Rittmeyer A, Scherpereel A, Gorbunova VA, et al. Effect of maintenance bevacizumab (Bev) plus pemetrexed (Pem) after first-line cisplatin/Pem/Bev in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) on overall survival (OS) of patients (pts) on the AVAPERL (MO22089) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl). (abstr 8014).

Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1836-1843.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-2103.

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.

Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:300-308.

Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-1818.

Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 2013;119:2754-2764.

Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981-988.

Okano Y, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second or third line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl). (abstr 8006).

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-2394.

De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 2012;7:1547-1555.

Yano T, Okamoto T, Haro A, et al. Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013;82:431-435.

Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:1142-1147.

Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. *Surgery* 2013;154:1215-1222. discussion 1222-1223.

Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419-425.

Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869.

Robinet G, Thomas P, Breton JL, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001;12:59-67.

Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675-680.

Lynch T, Kalish L, Mentzer S, et al. Optimal therapy of malignant pleural effusions. *Int J Oncol* 1996;8:183-190.

Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd., et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127:909-915.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-2621.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-1132.

Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823-1829.

Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.

CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar

Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139-144.

Apéndice 2. Listado de Variables

-Número identificativo: 000-193

-Edad: ____ (variable numérica)

-Género:

-masculino

-femenino

-Hábito tabáquico:

-no fumador

-exfumador

-Código postal del paciente _____ (variable numérica)

-Historia del ca de pulmón:

-Fecha de primer diagnóstico día-mes-año (00-AAA-0000)

-Histología y estadio

-CPM

-T N M (T0-1-2-3-4-x, N0-1-2-3-x, M0-1-x)

-Estadio (Enfermedad limitada o Enfermedad extendida)

-CPNM

-T N M (T0-1-2-3-4-x, N0-1-2-3-x, M0-1-x)

-Estadio (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV)

-Método diagnóstico

-Broncoscopia + biopsia

-Citología bronquial

-PAAF metástasis

-Biopsia metástasis

-Citología líquido pleural

-Alteraciones moleculares:

-EGFR.

-Alk.

- Otras:
- Tratamiento de primera línea:
 - Quimioterapia
 - Monoterapia
 - Doblete Con/sin platino. Cis/carboplatino
 - Triplete (con antiangiogénicos)
 - Radioterapia
 - Tratamiento dirigido
 - Tratamiento sintomático
- Mantenimiento:
 - Pemetrexed
 - Bevacizumab
 - Erlotinib
- Inhibidores TKI
 - erlotinib
 - gefitinib
 - afatinib
- Inhibidores ALK
 - crizotinib
 - otros
- Mejor respuesta: completa/parcial/enfermedad estable
- Número de ciclos recibidos ____ (variable numérica)
- Segunda línea
- Tercera línea
- Número de líneas de tratamiento ____ (variable numérica)
- Supervivencia Libre de Progresión____ (variable numérica, desde diagnóstico hasta progresión de enfermedad)
- Supervivencia Global____ (variable numérica, meses desde diagnóstico hasta éxitus)

Apéndice 3. Declaración de Helsinki

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código

Internacional de Etica Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y cualificado apropiadamente.

Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no

puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas

capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Apéndice 4. Protocolo del estudio

Estudio retrospectivo sobre características, tratamiento y evolución de los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico en el Hospital General de Elda en los años 2009-2013

Código del Estudio: CP-001

Promotor: Hospital General Universitario de Elda

Coordinadores: Dra. Sonia Maciá Escalante

Servicio: Oncología Médica

Fase del estudio: Estudio epidemiológico, observacional, unicéntrico, de cohorte retrospectivo

Versión / Fecha protocolo: Versión 1.0/ 08 Julio 2013

ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
BPC	Buena Práctica clínica
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CPNM	Carcinoma de pulmón no microcítico
CRD	Cuaderno de recogida de datos
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>

1 TIPO DE SOLICITUD

Estudio epidemiológico, observacional, unicéntrico, de cohorte retrospectivo de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en el área de salud de Elda en el periodo comprendido entre Junio 2009 y Octubre 2013.

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el hombre y la segunda en la mujer, y presenta una máxima incidencia entre los 50 y 70 años.

Las diferencias de género, al igual que las geográficas, son un reflejo de la exposición a su principal factor de riesgo, el hábito tabáquico. De hecho, el tabaquismo es el responsable de una auténtica epidemia de cáncer de pulmón, de manera que los patrones de incidencia y mortalidad han seguido, con una latencia de unos 20 años, al patrón temporal del consumo de tabaco.

Durante los últimos años, se ha apreciado un incremento progresivo de incidencia en mujeres, lo que se ha atribuido fundamentalmente al aumento del hábito tabáquico en este sexo aunque, por otra parte, también se ha visto aumentada la incidencia del cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras. Además, en los últimos años se han hecho evidentes las diferencias entre sexos referentes al pronóstico, biología del tumor y respuesta al tratamiento.

El cáncer de pulmón puede ser microcítico y no microcítico, según la clasificación anatomopatológica más utilizada (OMS, actualizada en 2004). El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) supone alrededor del 80% de los casos de cáncer de pulmón, y cerca del 70% de los pacientes con este tipo de tumor presentan la enfermedad ya en fase metastásica en el momento del diagnóstico. Dentro del CPNM, el adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente en el mundo occidental (35-40%), y también en España está presentando una elevación significativa, donde representa el 28% de los casos en el varón y el 42% en la mujer.

El conocimiento del CPNM ha evolucionado considerablemente en los últimos años en varios aspectos. En primer lugar, se han asentado las bases de la importancia de un adecuado diagnóstico histológico, por lo que el gold estándar actual es el estudio histológico en lugar de la citología, con el fin de tener más muestra y poder ser más exactos en la descripción del tumor, así como poder describir determinadas mutaciones pronósticas.

No obstante, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el pronóstico del cáncer de pulmón ha cambiado relativamente poco en las últimas décadas, y continúa presentando una de las más bajas tasas de supervivencia a 5 años para un tumor maligno (12,6%). Por todo esto es fácil comprender la preocupación e

importancia sanitaria que esta enfermedad conlleva.

Hay datos en la bibliografía que afirman que la epidemiología del cáncer de pulmón ha cambiado. Su incidencia global se está estabilizando, pese a un aumento de la incidencia en mujeres. También los tipos histológicos han dado un vuelco en los últimos años y el subtipo más frecuente ha pasado a ser no escamoso (adenocarcinoma fundamentalmente) en contraposición a la anterior década.

Dada la especial importancia que se le da a la histología, también las recomendaciones diagnósticas se han modificado. Los informes anatomopatológicos se han afinado dando más información, de manera que ya no es frecuente leer “carcinoma no microcítico”, sino que, sabiendo el patólogo la importancia que tiene en el pronóstico y en la selección de tratamiento, se esfuerza para proporcionar más información. Adicionalmente, se buscan otros marcadores, fundamentalmente EGFR y Alk.

El tratamiento ha cambiado también, adaptándose no sólo a los diferentes tipos histológicos, sino también a los diferentes perfiles moleculares. Se ha progresado mucho en el conocimiento de su epidemiología y factores causales, así como en métodos diagnósticos y modalidades terapéuticas.

Estos aspectos han permitido que mejore el pronóstico del cáncer de pulmón. Además, han aparecido además nuevos conceptos, como el “tratamiento de mantenimiento” y la quimioterapia de inducción.

No obstante, el pronóstico no ha cambiado en la globalidad de pacientes con cáncer de pulmón, sino en un subgrupo específico: el CPNM no escamoso, por una parte, y los pacientes con mutaciones puntuales (EGFR y Alk), por otra. Los pacientes con carcinoma escamoso de pulmón o con CPM siguen presentando idénticas cifras de supervivencia que hace 20 años. Esto ocurre también con todos los pacientes (un porcentaje considerable) que tienen un ECOG 3-4 al diagnóstico, y que no son candidatos a ningún tratamiento activo; las cifras de supervivencia de este subgrupo tampoco se han visto modificadas.

Por estos motivos, la mediana de supervivencia real, en población general, a penas ha cambiado en las últimas dos décadas: hay un subgrupo de pacientes que vive mucho más, pero sigue habiendo un porcentaje considerable de pacientes que no llega a recibir tratamiento, o que lo reciben y progresan en pocos meses.

Con la revisión que se propone, se evaluarán todos estos aspectos en los pacientes diagnosticados de cáncer no microcítico de pulmón en el hospital de Elda en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2013, así como la adherencia a las guías diagnósticas y terapéuticas en esta patología, y el impacto que todos estos cambios hayan acarreado en el pronóstico de los pacientes.

Se pretende, inicialmente, hacer un estudio descriptivo global de todos los pacientes

diagnosticados de cáncer de pulmón durante este periodo, para posteriormente, realizar un estudio comparativo de supervivencia en función del sexo, del hábito tabáquico, del tipo histológico, de haber recibido o no un tratamiento activo, de haber recibido tratamiento antiEGFR, o de haber recibido tratamiento de mantenimiento.

3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1 Objetivo principal

Conocer la evolución en los perfiles clínicos de los pacientes que desarrollan cáncer de pulmón (incidencia de tabaquismo, sexo, edad) y su tendencia en el departamento de Elda.

3.2 Objetivos secundarios

- Determinar la frecuencia de cáncer de pulmón en ambos sexos en nuestro medio.
- Analizar los cambios en los tipos histológicos y valorar si se ha producido el cambio en la proporción adenocarcinomas/escamosos previamente mencionado.
- Evaluar si se han producido cambios en los métodos diagnósticos durante el periodo en estudio, y analizar por qué pueden estar motivados.
- Comprobar si se siguen las recomendaciones de las guías en diagnóstico histológico y molecular.
- Comparar los diferentes tipos de tratamientos utilizados.
- Estudiar si los cambios en diagnóstico y tratamiento se han traducido en una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en la población general.

4 HIPÓTESIS

La presente revisión trata de delimitar el marco teórico del carcinoma de pulmón en nuestro medio, a través de un estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en nuestro departamento, durante un periodo de tiempo concreto.

Se pretende estudiar los cambios en el perfil clínico y epidemiológico de la enfermedad, así como el posible impacto que haya tenido el seguir las

recomendaciones de las últimas guías de expertos en cuanto a diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, especialmente en el manejo del carcinoma avanzado (dado que el abordaje del carcinoma localizado no se ha visto modificado de forma importante en los últimos años), y en el no microcítico, que es el subtipo con mayor incidencia y prevalencia.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 *Diseño del estudio*

Estudio epidemiológico, observacional, unicéntrico, de cohorte retrospectivo, de los pacientes con CPNM diagnosticados en el Hospital General de Elda en el periodo comprendido entre Junio 2009 y Octubre 2013.

5.2 *Población de estudio*

Todos los pacientes con diagnóstico histológico (mediante cualquier método, por parte del Servicio de Anatomía Patológica del hospital) durante dicho periodo, se han incluido, realizando la búsqueda de los casos mediante la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica, cotejándola con la base de datos del Servicio de Documentación Clínica.

5.2.1 *Criterios de inclusión*

Se incluyeron todos aquellos pacientes que cumplieran al menos una de las siguientes condiciones:

- 1- Citología positiva para malignidad en esputo, aspirado bronquial, cepillado bronquial, punción aspirativa pulmonar, líquido pleural o punción de otras localizaciones metastásicas.
- 2- Biopsia positiva para malignidad de origen bronquial, transbronquial, pleural, pulmonar percutánea, pulmonar por toracotomía o de localizaciones metastásicas.

5.2.2 *Criterios de exclusión:*

Se excluyeron aquellos sujetos en los que existiese la posibilidad de que la lesión pulmonar fuera metastásica de un tumor primario no pulmonar.

5.3 *Variables principales y secundarias:*

Se elaboró un protocolo de estudio en el que se recogieron las siguientes variables:

1- Edad en años

2- Sexo

- a. Hombre
- b. Mujer

3- Presencia de hábito tabáquico

- a. Fumador
- b. Exfumador
- c. No fumador

4-Tipo histológico

- a. Microcítico
- b. Adenocarcinoma
- c. Escamoso
- d. Célula grande
- e. NOS

5- Determinación de mutaciones y su resultado

- a- EGFR
- b- ALK

6- Estadio

- a- I
- b- II
- c- III
- d- IV

7-Fecha de diagnóstico

8-Método diagnóstico

- a- Citología bronquial
- b- Biopsia transbronquial
- c- PAAF metástasis
- d- Biopsia metástasis
- e- PAAF derrame pleural

9-Mejor respuesta obtenida a primera línea de tratamiento

- a- Enfermedad estable

- b- Progresión de enfermedad
- c- Respuesta parcial
- d- Respuesta completa

10-Tratamiento recibido en primera línea

- a- Doblete de platino
- b- Terapia dirigida
- c- Tratamiento de soporte
- d- Cirugía
- e- Radioterapia
- f- Otro

11-Tratamiento de mantenimiento

- a- Sí
- a. Pemetrexed
- b. Erlotinib
- c. Bevacizumab
- d. Otro
- b- No

12-Fecha de primera progresión

13-Tratamientos posteriores recibidos

14-Fecha de exitus

5.4 Intervención a realizar:

Estudio no intervencionista.

5.5 Calendario del estudio:

Estudio retrospectivo. Se realizará un corte transversal en que se registrará toda la información de forma retrospectiva. La información que se recogerá será la relativa a las variables detalladas, habitualmente registradas en historia clínica.

5.6 Estudio estadístico:

Se describirán las variables mediante medias, desviaciones estándar, frecuencias absolutas y relativas, según la tipología de cada variable. Por otro lado, se

representarán las curvas de supervivencia para cada uno de los factores, estimadas mediante la técnica de Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas se determinará mediante la prueba log-rank.

Todos los análisis se realizaron con una significación del 5% y de cada parámetro relevante se calculará su intervalo de confianza asociado (CI). El software empleado fue el IBM SPSS Statistics 19 y el SAS v9.

5.7 Cálculo del tamaño muestral:

Se recogerán todos los pacientes que fueron diagnosticados en el periodo comprendido entre Junio 2009 y Octubre 2013, por lo que no hay una muestra preestablecida.

6 ASPECTOS ÉTICOS

6.1 Aspectos éticos generales

El estudio de acuerdo se realizará con los principios de la Declaración de Helsinki.

El estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para BPC 1996.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, este tipo de estudios, deben, excepto en ciertos casos específicos, someterse a revisión por un comité independiente acreditado. Por ello, el presente estudio será enviado para su aprobación al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.

Al tratarse de un estudio de tipo observacional, está exento de la obligatoriedad de suscripción de un seguro.

6.2 Confidencialidad de los datos

Se asignará a cada paciente un código de identificación en el momento de la inclusión, inmediatamente después de la firma del consentimiento informado. Este código servirá de identificador del paciente en el estudio.

Los datos del paciente recogidos en el estudio se almacenarán bajo ese código de identificación. El investigador mantendrá un registro separado con los códigos de identificación de los pacientes y sus datos personales tales como nombre completo,

número de historia clínica, que le permitan llevar el control de los pacientes incluidos en el estudio. Sólo el investigador podrá establecer la relación entre dicho código y los datos del paciente, mediante el listado de identificación que permanecerá confidencial.

El investigador del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre.

El investigador deberá asegurar que se mantiene la confidencialidad de los datos del paciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. www.ine.es.
2. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, Marks RS, Jett JR, et al. Gender Differences in Non-Small Cell Lung Cancer Survival: An Analysis of 4,618 Patients Diagnosed Between 1997-2002. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(1):209-15.
3. Sarna L. Women with lung cancer: impact on quality of life. *Qual Life Res.* 1993 Feb;2(1):13-22
4. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(2):137-45.
5. Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer. *European Respiratory Journal*, 1995; 18-49
6. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al.; EUROCARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773-83.
7. Molina J, Ping Yan, MD, Cassivi S, Schild S, Adjei A. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008 May;83 (5): 584-594
8. Amorin E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica.* Versión impresa ISSN 1726-4634 Rev. perú. med. exp. salud publica vol.30 no.1 2013
9. 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* 311 (7010): 899-909, 1995
10. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non- small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1997;15:2996-3018.
11. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest.* 1994;106:861-865.
12. Niyikiza C, Baker SD, Seitz DE, et al. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy. *Mol Cancer Ther.* 2002;1:545-552.
13. Scagliotti GV, Parikh P, von PJ, 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;26:3543-3551.
14. Korbenfeld E. Nuevos blancos moleculares en oncología: terapia antiangiogénica. *Oncol Clin.* 2005;10:1146-1149
15. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010 Sep;5(9):1416-23.
16. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2445-59.
17. Herbst RS, Sandler AB. Overview of the current status of human epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 6: S7-19.

18. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-99.
19. Pérez-Soler R. HER1/EGFR targeting: refining the strategy. *Oncologist* 2004; 9: 58-67.

