

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter  
Residencia de Oncología –Médica

RESPUESTA DEL TRATAMIENTO AL PEMETREXED EN PACIENTES CON,  
ADENOCARCINOMA DE PULMON, EN EL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA  
MÉDICA, DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER, 2017-2019.



Tesis de pos grado para optar por el título de especialidad en:

**ONCOLOGÍA- MÉDICA**

Sustentante:

Dra. Evelyn Ruiz Gil

Asesores:

Dr. Luís Homero Matos (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez Berroa (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2020

<b>CONTENIDO</b>	
Agradecimientos	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.2. Justificación	3
II. Planteamiento del problema	5
III. Objetivos	6
IV. Marco teórico	7
IV.1. El cáncer pulmonar	7
IV.2. Etiología	7
IV.2.1. Generalidades	7
IV.2.2. Tabaquismo	8
IV.2.3. Otros factores de riesgo modificables	8
IV.2.4. Enfermedades asociadas con la aparición de la entidad	8
IV.2.5. Predisposición genética	8
IV.3. Clasificación histológica	9
IV.3.1. Carcinoma epidermíode	9
IV.3.2. Adenocarcinoma	9
IV.3.3. Carcinoma anaplásico de células pequeñas.	9
IV.3.4. Carcinoma anaplásico de células no pequeñas	10
IV.3.4.1. Estadificación	10
IV.4. Signos y síntomas	11
IV.5. Diagnóstico	13
IV.5.1. Radiografía de tórax	13
IV.5.2. Tomografía computarizada	14
IV.5.3. Fibrobroncoscopía	14
IV.5.4. Citología de esputo	15

IV.5.5. Punción transtorácica con aspiración percutánea guiada por TC	15
IV.5.6. Marcadores tumorales	15
IV.6. Tratamiento	15
IV.6.1. Estadio 0 y carcinoma IN SITU	16
IV.6.2. Carcinoma anaplásico de células no pequeñas estadios IA, IB Y IIB.	16
IV.6.3. Síndrome de pancoast	17
IV.6.4. Carcinoma anaplásico de células no pequeñas estadios IIIA Y IIIB	18
IV.6.5. Carcinoma anaplásico de células no pequeñas estadio IV	19
IV.6.6 Carcinoma pulmonar de células pequeñas	19
IV.7. Supervivencia y pronóstico actual.	20
IV.8. Prevención	20
IV.9. Pemetrexid	21
IV.9.1. Radioterapia	21
IV.9.2. Factores pronósticos	22
V. Operacionalización de las variables	25
V. Material y métodos	26
VI.1. Tipo de estudio	26
VI.2. Demarcación geográfica	26
VI.3. Universo	26
VI.4. Muestra	26
VI.5. Criterios de inclusión	27
VI.6. Criterios de exclusión	27
VI.7. Instrumento de recolección de datos	27
VI.8. Procedimiento	27
VI.9. Tabulación	28
VI.10. Análisis	28
VI.11. Aspectos éticos	28
VII. Resultados	29
VIII. Discusión	40
IX. Conclusiones	41

X. Recomendaciones	42
XI. Referencias	43
XII. Anexos	51
XII.1. Cronograma	51
XII.2. Instrumento de recolección	52
XII.3. Costos y recursos	53
XII.4. Evaluación	54

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a Dios por ser mi compañero y mi guía, así como mi fortaleza en momentos de debilidad en los que quería salir huyendo y dejar todo atrás.

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis de postgrado es inevitable que te asalte un muy humano egocentrismo que te lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que has hecho. Sin embargo, el análisis objetivo te muestra inmediatamente, que la magnitud de ese aporte hubiese sido imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las herramientas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es importante agradecer a la Dra. Claridania Rodríguez (asesora Metodológica) y al Dr. Luís Homero Matos (asesor clínico), quien aceptó que esta investigación se llevara bajo su supervisión, y su apoyo constante.

Así también agradecer a la Dra. Rosa Vasallo (Jefa de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter) y a la Dra. Glennys Valenzuela (Coordinadora de la residencia de Oncología Médica), al staff de profesores de la residencia de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

No quisiera dejar de agradecer a parte del personal del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, quienes siempre colaboraron para lograr realizar la residencia y la investigación. Así como a todas las personas que de una manera u otra contribuyeron a que hoy pueda optar por este título, y pudiese llevar a cabo la realización de este trabajo de investigación.

Gracias a Todos.

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio de corte transversal, descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de determinar la respuesta del tratamiento al pemetrexed en pacientes con Adenocarcinoma de pulmón, en el departamento de oncología médica, del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter. Período 2017 – 2019. En el estudio se concluyó lo siguiente: Bajo perfil de toxicidad 2.9 por ciento. En la relación a la sobrevida libre progresión observamos 9 meses en un 14 por ciento de los pacientes tratados. El uso de terapia combinada de Pemetrexed mas sales de platino, impacta positivamente a los pacientes con diagnostico con adenocarcinoma de pulmón, ya que la sobrevida libre de progresión. El 32.4 por ciento de los pacientes tenían de 61-70 años de edad. El 58.8 por ciento de los pacientes eran de sexo masculino. El 17.6 por ciento de los pacientes procedían de la provincia de Santo Domingo. El 47.1 por ciento de los pacientes cursaron la primaria. El 38.2 por ciento de los pacientes eran ama de casa. El 20.6 por ciento presentaron hipertensión arterial. De los hábitos tóxicos presentados por los pacientes el 47.1 por ciento fumaban tabaco. En el reporte histopatológico el 41.2 por ciento de los pacientes presentaron adenocarcinoma pobremente diferenciado. En cuanto al tratamiento, el 58.0 por ciento de los pacientes no fueron tratados En relación al estado al momento de la investigación el 32.4 por ciento de los pacientes recibió QT.

**Palabras clave:** adenocarcinoma de pulmón, pemetrexed, sales de platino

## **ABSTRACT**

A cross-sectional, descriptive and retrospective study was carried out with the objective of determining the response of treatment to pemetrexed in patients with adenocarcinoma of the lung, in the department of medical oncology, of the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute. Period 2017 - 2019. The study concluded the following: Low toxicity profile 2.9 percent. Regarding progression-free survival, we observed 9 months in 14 percent of the patients treated. The use of combined therapy with Pemetrexed plus platinum salts, positively impacts patients diagnosed with lung adenocarcinoma, since progression-free survival. 32.4 percent of the patients were 61-70 years old. 58.8 percent of the patients were male. 17.6 percent of the patients came from the province of Santo Domingo. 47.1 percent of the patients attended primary school. 38.2 percent of the patients were housewives. 20.6 percent had high blood pressure. Of the toxic habits presented by the patients, 47.1 percent smoked tobacco. In the histopathological report, 41.2 percent of the patients presented poorly differentiated adenocarcinoma. Regarding the treatment, 58.0 percent of the patients were not treated. In relation to the state at the time of the investigation, 32.4 percent of the patients received CT.

**Key words:** lung adenocarcinoma, pemetrexed, platinum salts

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de Pulmón es la causa de mortalidad más común de muerte por cáncer en todo el mundo. La World Health Organization Internacional for Research on Cancer, informó de la incidencia global del cáncer de pulmón en aproximadamente 1.8 millones de nuevos en 2012. Es alta la proporción global de la mortalidad a la incidencia, con tasas de supervivencia a 5 años en Estados Unidos de solo 17%. En consecuencia, la carga de mortalidad es asombrosa, el cáncer de pulmón causa un estimado de 1.59 millones de muertes al año en todo el mundo. Este es responsable de casi un tercio de todas las muertes por cáncer en Estados Unidos. Representa aproximadamente un 14% de todos los casos nuevos de cáncer. Según la American Cancer Society Para el año 2014 se diagnosticaron alrededor de 224,210 nuevos casos de cáncer de pulmón, 116,000 hombres y 108,210 mujeres. Se calcula que 159,260 personas morirán a causa de cáncer de pulmón, 86,930 hombres y 72,330 mujeres. Lo cual representa un 27% de todos los fallecimientos por cáncer.<sup>1</sup>

Según Globocan para 2018 se diagnosticaron 2,093,876 (11.6%) de 18,078,957 casos y 1,761,007 de defunciones (18.4%) de 9,555,027.

Se estima que en 2019 se diagnosticarán con cáncer de pulmón a 228,150 nuevos casos (116,440 hombres y 111,710 mujeres) en los Estados Unidos. El cáncer de pulmón constituye alrededor del 13 % de todos los diagnósticos de cáncer nuevos. Los hombres negros tienen alrededor de 20 % más probabilidades de tener cáncer de pulmón que los hombres blancos. Las mujeres negras tienen 10 % menos de probabilidades de tener cáncer en comparación con los hombres blancos.<sup>2</sup>

Los datos estadísticos del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017, se diagnosticaron un total de 29 (53%) hombres y 26 (47%) mujeres de estos solo un 45% de estos pacientes son tratados.

Para el año 2020 se calcula que se diagnosticarán 228 828 nuevos casos (116 300 hombres y 63 220 mujeres) y que se producirán 135 720 defunciones (75 500 hombres y 63 220 mujeres) debido a la enfermedad.

Debido a una reducción en el consumo de tabaco, las tasas de mortalidad se redujeron en un 48 % desde 1990 en los hombres y en un 23 % en las mujeres desde 2002. Desde 2012 hasta 2016, las tasas de mortalidad en los hombres con

cáncer de pulmón se redujeron en un 4 % por año. Las tasas de mortalidad para las mujeres con cáncer de pulmón han disminuido un 3 % por año.<sup>3</sup>

### I.1. Antecedentes

El estudio PARAMOUNT es un estudio fase III randomizado, placebo controlado, doble ciego, con el que se usó Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas, con etapa clínica IIIB y IV quienes no habían presentado progresión a quimioterapia basada en cuatro ciclos de sales de platino.<sup>4</sup>

En este estudio se demostró la eficacia de pemetrexed en Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado en combinación con sales de platino en primera línea de tratamiento.<sup>5</sup>

El objetivo primario fue enfermedad libre de progresión. Objetivo secundario sobrevida global, tasa de respuesta tumoral objetiva, seguridad y resultados informados por el paciente.<sup>6</sup>

El Pemetrexed ha demostrado su eficacia en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, en combinación con Cisplatino por 4 ciclos y posteriormente pemetrexed en mantenimiento.<sup>7</sup>

El estudio PARAMOUNT cumple su objetivo primario de demostrar un aumento estadísticamente significativo (HR=0.62) de SLP en el tratamiento de mantenimiento de Pemetrexed en comparación con placebo tras quimioterapia de primera línea de inducción Cisplatino-Pemetrexed en pacientes con Cáncer de Pulmón de células no microcíticas en etapa avanzada. La revisión de los resultados por un comité independiente de radiólogos confirma estos resultados en un 88% de pacientes analizados.<sup>8</sup>

## I.2. Justificación

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo 1.2, provocando 1.3 millones de muertes al año (el 29% de los fallecimientos por cáncer). Más del 80 por ciento de los CP son carcinomas no microcíticos (CPNM) y, dentro de estos, se diferencian varias estirpes histológicas, como adenocarcinoma el más frecuente de forma global, con el 38 por ciento de los casos, el carcinoma escamoso o epidermoide y el carcinoma de célula grande, entre otros. Su supervivencia a largo plazo es baja, y oscila entre el 7 y el 15 por ciento a los 5 años. Esto se debe a que la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, donde la opción del tratamiento quirúrgico que es, hasta el momento, la más eficaz de las estrategias terapéuticas ya no existe.<sup>9</sup>

En los últimos años se están investigando numerosas alteraciones moleculares (mutaciones, amplificaciones génicas), responsables de la supervivencia tumoral, y, por tanto, con influencia en el pronóstico vital de los pacientes.

Los tratamientos que actúan sobre estas alteraciones son las llamadas terapias dirigidas o individualizadas (target therapy), que se basan en el reconocimiento de alteraciones clínicas o moleculares comunes y que pueden suponer una esperanza para mejorar la supervivencia de los estadios no quirúrgicos.

Uno de los mediadores más estudiados, por sus implicaciones terapéuticas, es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que desempeña un papel en el crecimiento, la proliferación y la motilidad celulares.

EL tratamiento actual del cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM) lo constituye la combinación de platino con gemcitabina, vinorelbina, o no taxano. Los resultados del ensayo fase III que ha comparado CisPlatino+gemcitabina vs Pemetrexed+ CisPlatino demuestran la no inferioridad en las variables de eficacia de forma global. El perfil de toxicidad de la rama con pemetrexed mostraba una buena tolerancia con menor toxicidad hematológica, menor necesidad de ajuste de dosis y de transfusiones.<sup>10</sup>

En los pacientes cuya histología era no escamosa se encontró una mayor supervivencia global estadísticamente significativa favorable a pemetrexed.

En definitiva, aporta mayor eficacia en el subgrupo histológico no escamoso, mejor tolerabilidad, menor número de intervenciones de soporte de administración.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte en estados unidos. En 2020 se estima que se diagnosticarán 228 820 nuevos casos (116 300 hombres y 112 520 mujeres) de cáncer de pulmón. Se Calcula que se producirán 135 750 muertes (72 500 hombres y 63 220 mujeres) debido a la enfermedad. Solo en 19% de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón están vivos a 5 años, este dato incluye tanto paciente con cáncer de pulmón no microcitico. Desde 2009 hasta 2015 la tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer de pulmón no microcitico fue del 25% en estados unidos.<sup>11</sup>

En la actualidad contamos con nuevas técnicas diagnósticas mínimamente invasivas para el diagnóstico, así como también en cuanto a tratamiento como son las terapias dirigidas, la inmunoterapia, la radioterapia ablativa estereotáctica. Los pacientes con cáncer de pulmón meetastásico que son elegibles para terapias dirigidas o inmunoterapias ahora están sobreviviendo más tiempo, las tasas de supervivencia a los 5 años van del 15 al 50 % dependiendo del marcador. Así pues, que las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón han estado descendiendo, aunque sigue habiendo más muertes por cáncer de pulmón que por otros tipos de cáncer.<sup>12</sup>

El adenocarcinoma es el subtipo más común de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en Estados Unidos y constituye 41% de todos los cánceres de pulmón de células no pequeñas, predomina especialmente en mujeres y en no fumadores, estos tumores son clínicamente periféricos y surgen del epitelio de las glándulas mucosas bronquiales y como carcinoma de cicatriz periférica. Los pacientes con adenocarcinoma frecuentemente presentan la enfermedad metastásica antes de que los síntomas del cáncer primario sean evidentes.<sup>13</sup>

Tomando en cuenta los datos epidemiológicos de la enfermedad, valorando que la mayoría de los ptes se diagnostican con enfermedad localmente avanzada y/o metastásica, nos surge la siguiente cuestionante:

¿Cuál es el impacto sobre la sobrevida libre de progresión y el tiempo hacia la recurrencia de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, tratados con pemetrexed más sales de platino en el Departamento de Oncología Médica Del Instituto De Oncología Dr. Heriberto Pieter de 2017 al 2019?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. Objetivo general

1. Determinar la respuesta al tratamiento con pemetrexed más sales de platino en pacientes con enfermedad en etapa clínica III y IV con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón, en el Instituto De Oncología Dr. Heriberto Pieter en el periodo 2017 al 2019.

#### III.2. Objetivos específicos

Determinar la respuesta al tratamiento con pemetrexed más sales de platino en pacientes con enfermedad en etapa clínica III y IV con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón, en el Instituto De Oncología Dr. Heriberto Pieter en el periodo 2017 al 2019, según:

1. Etapa Clínica
2. Supervivencia libre de enfermedad
3. Tiempo a la progresión
4. Uso de terapia de mantenimiento con pemetrexed
5. Toxicidad presentada por el uso de pemetrexed
6. Respuesta basada en criterios recist
7. Relación con el uso de tabaco
8. Sexo
9. Edad

## **IV. MARCO TEÓRICO**

### **IV.1. El cáncer pulmonar**

El carcinoma pulmonar fue considerado hasta mediados del siglo pasado como una enfermedad poco frecuente.<sup>2</sup> A partir de 1930 su frecuencia ha aumentado y en la actualidad es el tumor maligno más frecuente en el mundo.

Diversos autores denotan un incremento en la frecuencia del cáncer pulmonar en México en décadas recientes. Actualmente en nuestro país se encuentra entre las tres principales causas de muerte por tumores malignos en adultos mayores de 35 años y es más frecuente en varones, aunque se ha reportado un incremento mundial en los casos de mujeres.

Es de hacer notar que en los estados de Sinaloa y Sonora son las entidades con mayor tasa de mortalidad para el sexo masculino.<sup>3</sup>

En Estados Unidos es el segundo tumor canceroso más común diagnosticado en hombres y mujeres y el primero en fumadores, ya que está asociado al consumo del tabaco.

Su incidencia es muy alta y debido a su letalidad, la cifra de mortalidad es muy cercana a la incidencia y se espera que esta última aumente en los años.<sup>4</sup>

### **IV.2. Etiología**

#### **IV.2.1. Generalidades**

La mortalidad por este tipo de cáncer permanece invariable desde hace más de veinte años. Aunque se estima que el 80-90% de los cánceres de pulmón se podrían atribuir al tabaco, solo el 10 al 15% de los fumadores llegan a desarrollarlo.

Además se ha detectado una cifra similar entre los no fumadores (10 a 15%) que también desarrolla este tipo de cáncer. Esto sugiere la existencia de una predisposición genética que estaría por encima de las contribuciones ambientales.

Por otro lado, aunque el cese en hábito tabáquico supone la disminución inmediata de la enfermedad coronaria, no se podría decir lo mismo sobre el riesgo de desarrollar carcinoma pulmonar.<sup>2</sup>

#### IV.2.2. Tabaquismo

Varios factores se han relacionado con el origen del cáncer pulmonar. Fumar tabaco es en gran medida el factor etiológico más frecuente. Está implicado en cualquier tipo de cáncer pulmonar, con excepción del cáncer pulmonar broncoalveolar. Hay clara relación de respuesta a la dosis entre el número de cigarrillos fumados al día, profundidad de la inhalación y alquitrán contenido en el cigarrillo para el desarrollo de cáncer pulmonar. El riesgo de desarrollar dicho tipo de cáncer declina si el individuo abandona el hábito tabáquico. Es un hecho de interés aún mayor el dato de que los pacientes que ya padecen cáncer pulmonar pueden tener una supervivencia más prolongada si dejan de fumar en el momento del diagnóstico.<sup>5</sup>

#### IV.2.3. Otros factores de riesgo modificables

Otros posibles factores etiológicos incluyen asbesto, éter clorometil-metílico, níquel, radón, cloruro de vinilo, cromato y arsenicales, los cuales pueden generar un efecto sinérgico.

#### IV.2.4. Enfermedades asociadas con la aparición de la entidad

Padecimientos como fibrosis pulmonar por esclerodermia, bronquiectasias, cicatrices de infartos pulmonares, enfermedades micobacterianas y absceso pulmonar, pueden jugar un papel importante en el desarrollo de cáncer de pulmón.<sup>6</sup>

#### IV.2.5. Predisposición genética

Hay pruebas crecientes de que, en parte, el cáncer puede ser una enfermedad genética. La delección de una porción del brazo corto del cromosoma 3 (una delección 3p21) se ha relacionado con el cáncer pulmonar de células pequeñas y de otros tipos. También se ha descrito pérdida del DNA de los cromosomas 13, 17 y 11. Estas delecciones están de acuerdo con la hipótesis de un oncogén recesivo o de un gen de supresión de tumores, según la cual una delección descubre a un oncogén que puede iniciar carcinogénesis cuando se presenta una sola copia. También hay datos de que 40% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón presentan alguna anomalía (delección) en el protooncogén ras.<sup>2</sup>

### IV.3. Clasificación histológica

Existen 4 tipos fundamentales de tumor pulmonar invasivo: el carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide (CCE); el adenocarcinoma, dentro del cual se incluye el carcinoma bronquio alveolar; el carcinoma anaplásico de células grandes; el carcinoma anaplásico de células pequeñas, que incluye el tipo de “células en grano de avena”. Otros tipos tumorales son los sarcomas y otros tumores de tejidos blandos, pero son raros.<sup>5</sup> Se han publicado trabajos que indican un incremento absoluto y relativo en la incidencia de CCE en EE.UU., el tipo más frecuente de tumor en todo el mundo.

#### IV.3.1. Carcinoma epidermoide

El CCE se origina en el epitelio bronquial metaplásico; el 50-60% se localiza proximalmente o afectan el hilio. Suele crecer dentro de la luz bronquial, causando su obstrucción precoz con neumonitis secundaria, por lo que se trata de la forma de cáncer que con mayor facilidad se diagnostica mediante el esputo. Además es un tumor que no suele metastatizar de forma precoz.<sup>6</sup>

#### IV.3.2. Adenocarcinoma

El adenocarcinoma suele estar localizado más periférico en el pulmón, pero metastatiza pronto y de forma extensa al pulmón, hígado, huesos, riñones y sistema nervioso central (SNC). El carcinoma bronquio alveolar un subtipo histológico de adenocarcinoma poco frecuente, parece tener una presentación y comportamiento biológico distinto.

#### IV.3.3. Carcinoma anaplásico de células pequeñas.

El carcinoma anaplásico de células pequeñas suele haber diseminado en el momento del diagnóstico. Se trata de un tumor agresivo, de rápido crecimiento y solo en el 25% de los casos la enfermedad está limitada al tórax en el momento del diagnóstico. Se encuentra metástasis en ganglios linfáticos regionales, pulmón, ganglios linfáticos abdominales, hígado, suprarrenales, hueso, SNC y médula ósea. La biopsia de médula ósea puede mostrar afectación tumoral en la tercera parte de

los pacientes al diagnóstico. No se ha demostrado que las variables histológicas del carcinoma de células pequeñas tengan un comportamiento biológico o una respuesta a la quimioterapia diferentes. Esta forma de carcinoma pulmonar como el CCE, suele tener localización proximal (central), pero a diferencia de este último, crece de forma submucosa y distorsiona el bronquio por compresión extrínseca (extraluminal).<sup>1</sup>

#### IV.3.4. Carcinoma anaplásico de células no pequeñas

El carcinoma anaplásico de células grandes metastatiza con un patrón similar al adenocarcinoma, mostrando preferencia por los ganglios linfáticos mediastínicos, la pleura, las suprarrenales, el SNC, y el hueso.<sup>7</sup>

##### IV.3.4.1. Estadificación

La enfermedad de cada paciente debe clasificarse con cuidado en etapas, de acuerdo con el International Staging System. De la Tabla 1 a la Tabla 3 se define la clasificación de TNM para cáncer pulmonar, y la Tabla 4 muestra los detalles del International Staging System con el uso de la clasificación TNM, así como la supervivencia a 5 años.<sup>8</sup>

TNM Estadificación del cáncer de pulmón 7ª edición del TNM (2010). Tumor primario (T)

Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado, o se demuestra en citología de esputo o lavado bronquial con imágenes y endoscopia negativas.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm en su diámetro mayor, rodeado por tejido pulmonar o pleural visceral, sin evidencia de invasión proximal al bronquio principal en la fibrobroncoscopia.
T1a	Tumor $\leq 2$ cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor $> 2$ cm, pero $\leq 3$ cm en su diámetro mayor.
T2	Tumor $> 3$ cm, pero $\leq 7$ cm en su diámetro mayor, o tumor con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal, se encuentra a 2

	cm o más de la canna, invade la pleura visceral, está asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región, pero no afecta al pulmón entero.
T2a	Tumor > 3 cm, pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor
T2b	Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invade directamente una de las siguientes estructuras; pared torácica (incluyendo los tumores de sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastinica, pericardio parietal, o tumor que se encuentre a menos de 2 cm de la canna, pero sin invadirla, o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero; o existencia nódulo(s) en el mismo lóbulo.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, canna, o existencia de nódulo(s) en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.

**TNM.** Estadificación del cáncer de pulmón 7ª edición del TNM (2010). Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0 Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos.

N1 Metástasis ganglionares peribraquiales homolaterales y/o homolaterales, incluyendo la afectación por extensión directa de los ganglios intrapulmonares.

N2 Metástasis ganglionares mediastinicas homolaterales y/o subcannales.

N3 Metastasis ganglionares mediastinicas contralaterales, hilares contralaterales, escalémocas ipsilaterales y contralaterales o supraclaviculares.

#### IV.4. Signos y síntomas

Aunque entre el 5 y 15% de los pacientes se detectan en fase asintomática, normalmente por la realización de una radiografía de tórax o a través de una tomografía de rutina, la inmensa mayoría de los pacientes se presentan con algún signo o síntoma. El crecimiento central o endobronquial del tumor primario, puede

producir tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea y neumonitis post obstructiva (fiebre y tos productiva). El crecimiento periférico del tumor primario puede producir dolor por afección pleural o de la pared torácica, tos, disnea de origen restrictivo y síntomas de absceso pulmonar por cavitación del tumor.<sup>9</sup>

La diseminación regional del tumor en el tórax (por crecimiento contiguo o por metástasis en los ganglios linfáticos regionales), puede causar obstrucción traqueal, compresión del esófago con disfagia, parálisis del nervio laríngeo recurrente con ronquera, parálisis del nervio frénico con elevación de hemidiafragma y disnea, así como parálisis de los nervios simpático con Síndrome de Horner (enofthalmia, ptosis, miosis y anhidrosis homolateral). El derrame pleural maligno a menudo causa disnea.<sup>10</sup>

Se puede presentar Síndrome de Pancoast (o tumor del surco superior), consecuencia de la extensión local de un tumor (generalmente epidermoide), que crece en el vértice pulmonar afectando el octavo nervio cervical y al primero y segundo torácicos, con dolor en el hombro que, de forma característica, tiene una irradiación por el territorio cubital del brazo, a menudo con destrucción radiológica de la primera y la segunda costilla.<sup>11</sup>

Otros problemas en relación a la diseminación regional, son el síndrome de la vena cava superior, la extensión pericárdica y cardiaca con tamponamiento, arritmia o insuficiencia cardiaca; la obstrucción linfática con el consiguiente derrame pleural; y la diseminación linfática por los pulmones con hipoxemia y disnea. Puede haber diseminación por vía transbronquial, lo que produce crecimiento tumoral sobre múltiples superficies alveolares con deterioro de la transferencia de oxígeno, insuficiencia respiratoria, disnea. Hipoxemia y producción de esputo.<sup>12</sup> Además los síntomas del carcinoma pulmonar dependen de otros aspectos como el subtipo histológico, su localización en el pulmón (crecimiento central o periférico), la existencia de síndromes para neoplásicos o una combinación de alguno de estos mecanismos.

<b>Síntomas Frecuentes del Cáncer de Pulmón.</b>			
<b>Lesión Primaria</b>	<b>Extensión Intratorácica</b>	<b>Enfermedad Metastásica</b>	<b>Síndromes neoplásicos Para</b>
Tos	Parálisis de nervio laríngeo recurrente	Dolor óseo	Hipercalcemia
Disnea	Parálisis de nervio frénico	Afectación de glándulas suprarrenales	SIADH
Hemoptisis	Tumor de Pancoast	Ganglios intra abdominales	Síndrome de Cushing
Dolor Torácico	Síndrome de Horner	Afectación cerebral.	Osteoartropatía Hipertrófica
	Afectación pared costal.		Síndrome de Eaton-Lambert
	Pleura		Síndrome Miasteniforme.
	Síndrome de vena cava superior.		
	Corazón y Pericardio		
	Esófago		

#### IV.5. Diagnóstico

Cuando exista una sospecha de la existencia de un CP, el objetivo debe ser llevar a cabo, de forma casi simultánea, el diagnóstico de certeza de neoplasia y el estudio de extensión del CP.<sup>13</sup> Dada su alta letalidad, la ausencia de un tratamiento activo cuando se diagnostica en etapas avanzadas y su clara relación con el hábito tabáquico, el cáncer pulmonar, es una neoplasia donde el diagnóstico precoz será fundamental.<sup>14</sup>

##### IV.5.1. Radiografía de tórax

La Radiografía de Tórax constituye la técnica de elección cuando existe una sospecha fundada de la existencia de un cáncer pulmonar, tal como hemoptisis, la persistencia de una infección respiratoria que no remite con la antibióticoterapia, un empeoramiento significativo de la disnea<sup>15</sup>, la aparición de dolor torácico o de síndrome de consunción. Este método puede orientar sobre el tipo histológico de la neoplasia. Los carcinomas epidermoides suelen originarse en el hilio pulmonar y bronquios centrales y tienen mayor tendencia a la cavitación; el adenocarcinoma tiene tendencia a situarse en zonas periféricas, al igual que el carcinoma macrocítico

que de forma habitual tiene un gran tamaño; los carcinomas microcíticos pueden tener una localización central y gran compromiso ganglionar mediastínico.<sup>16</sup>

#### IV.5.2. Tomografía computarizada

La Tomografía Computarizada es la técnica radiológica de elección para el diagnóstico de cáncer pulmonar. Aporta datos sobre la localización del tumor primario y su relación con estructuras vecinas como corazón, mediastino, grandes vasos, columna, pared costal, esófago, pleura o pulmón. También ofrece información sobre la posible afectación de los ganglios mediastínicos, si bien su sensibilidad depende del tamaño de los ganglios. Cuando los ganglios son superiores a 2 cm, la posibilidad de invasión metastásica es alta, pero cuando las adenopatías están entre 1 y 2 centímetros la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). La Tomografía Computarizada, a su vez, permite descartar la existencia de metástasis en hígado, suprarrenal, hueso o ganglios abdominales. Es una herramienta fundamental para obtener un diagnóstico citológico mediante la punción aspiración por aguja fina cuando el tumor es periférico y no accesible al broncoscopio.<sup>15</sup>

#### IV.5.3. Fibrobroncoscopía

La fibrobroncoscopía es una técnica fundamental para el diagnóstico de neoplasia pulmonar al cumplir una doble función: aportar la muestra histológica que permite el diagnóstico de certeza del carcinoma pulmonar y aporta información fundamental para localizar el tumor y establecer su extensión a tráquea y mediastino. Con la broncoscopia se puede obtener material procedente de la biopsia bronquial, el lavado bronquiolar y el cepillado bronquioalveolar que tiene sensibilidad del 74, 48 y 59%, respectivamente.<sup>17</sup> Cuando La broncoscopia no consigue el diagnóstico o no es posible su realización, será preciso realizar una punción transtorácica guiada por Tomografía Computarizada.<sup>18</sup>

La rentabilidad es superior a la fibrobroncoscopía cuando el tumor es de localización periférica. Sin embargo, tiene una tasa alta de falsos negativos (0.20-0.30), por lo que no será útil en pacientes con una lesión única sospechosa y susceptible de cirugía. La complicación más frecuente es el neumotórax, que tiene

un riesgo mayor de ocasionarse si la prueba ha sido traumática o coexiste patología pulmonar subyacente.

#### IV.5.4. Citología de esputo

En cuanto a métodos diagnósticos no invasivos, se encuentra el análisis de esputo, procedimiento más sencillo sin embargo con una sensibilidad baja de 71% en lesiones centrales y del 49% en periféricas. Además del tamaño y localización del tumor, su rentabilidad depende de la obtención y conservación de la muestra y del citólogo que la analiza y, sobre todo, es útil en casos de tumores de localización central y en aquellos que cursan con hemoptisis. Este método no sólo se considera válido en casos donde otras opciones no son posibles.<sup>19</sup>

#### IV.5.5. Punción transtorácica con aspiración percutánea guiada por TC

Aunque la biopsia obtiene mayor información que la citología, en ciertas circunstancias, la muestra citológica puede ser fundamental. Todo paciente con carcinoma pulmonar no metastásico con derrame pleural, debería someterse a una toracentesis para descartar su malignidad, ya que el hallazgo de células malignas en el líquido pleural condiciona la estadificación y el tratamiento. Si hay síntomas consuntivos o sospecha de afectación específica de órganos puede ser preciso obtener material histológico de la zona mediante biopsia o citología. Por ejemplo, si existe invasión mediastínica, se puede hacer una punción transtraqueal o transbronquial por broncoscopia o una Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF) guiada por Tomografía Computarizada.<sup>20</sup>

#### IV.5.6. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales no son útiles en el carcinoma pulmonar porque no son específicos ni exclusivos de ningún tipo histológico concreto y, por tanto, no deben pedirse de forma rutinaria. La elosa neuronal específica se eleva en los tumores de origen neuroendócrino, por lo que podría ser eficaz para diferenciar el carcinoma microcítico o el carcinoide del resto.

## IV.6. Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico y una estadificación adecuada, se deberá iniciar con tratamiento precoz e individualizado para cada paciente.

### IV.6.1. Estadio 0 y carcinoma IN SITU

En pacientes con carcinomas ocultos y en estadio 0, se recomienda realizar resección quirúrgica, permitiendo la extirpación del cáncer y la conservación del parénquima pulmonar. Incluso cuando los bordes bronquiales son positivos para carcinoma in situ. Un método novedoso para el tratamiento de los mismos utiliza la hematoporfirina administrada por vía sistémica (que permite localizar los tumores y los sensibiliza a la luz) seguida de fototerapia broncoscópica.<sup>8</sup>

### IV.6.2. Carcinoma anaplásico de células no pequeñas estadios IA, IB Y IIB.

En personas con Cáncer Pulmonar No Microcítico (NSCLC) en estadios IA, IB, NA y IIB que toleran una cirugía, el tratamiento indicado es una extirpación pulmonar. Si es posible la extirpación completa, el índice de supervivencia a 5 años en el caso de enfermedad N0, es de 60-80%, dependiendo del tamaño del tumor. La supervivencia quinquenal disminuye aproximadamente a 50% cuando se identifica N1 (ataque a los ganglios del hilio). Datos de investigaciones clínicas han indicado que la lobectomía es mejor que la extirpación cuneiforme para disminuir la frecuencia de la recidiva local. La neumectomía se reserva para personas con tumores que abarcan múltiples lóbulos o están en una zona muy central y se realizará únicamente en individuos con reserva pulmonar excelente. Se reserva la ablactación cuneiforme y la segmentectomía para aquellas personas con deficiente reserva pulmonar y pequeñas lesiones periféricas.<sup>21</sup>

En pacientes jóvenes, con función cardiopulmonar estable e índice de Karnofsky de 100 puntos, se considera, después de la extirpación completa, la radioterapia coadyuvante en el posoperatorio no mejora la supervivencia y pudiera ser nociva en el caso de las enfermedades en estadios N0 y N1.<sup>22</sup>

En pacientes en estado I y II que rechazan la cirugía o que no son candidatos para la extirpación pulmonar, habrá que pensar en la radioterapia en un intento

curativo (dosis mesoplanares de 60 a 64 Gy). Sin embargo, los pacientes con metástasis a distancia, derrame pleural de origen canceroso o afección del corazón, no son candidatos para la radioterapia curativa. La supervivencia a largo plazo de individuos en todos los estadios del cáncer pulmonar sometidos a radiación en un intento curativo es del 20%, en promedio. La radioterapia, además de la posibilidad de curar, puede mejorar la calidad y la duración de vida al controlar el tumor primario y evitar síntomas que surgen con la recidiva local en el pulmón. <sup>1, 23</sup>

El principal efecto adverso de la radioterapia es la esofagitis. Otros efectos adversos incluyen fatiga, mielitis pos radiación y neumonitis del mismo origen que a veces evolucionan hasta llegar a la fibrosis pulmonar. El riesgo de estas complicaciones es proporcional a la dosis aplicada y el volumen pulmonar dentro del campo. La braquiterapia es una forma de aplicar una gran dosis local y al mismo tiempo dejar indemne el tejido local vecino.<sup>24</sup>

En la actualidad se recomienda sistemáticamente la quimioterapia complementaria a base de Cisplatino en individuos con NSCLC con un estadio funcional satisfactorio y enfermedad en estadio HA o IIB, aunque los beneficios sean pequeños.<sup>25</sup> Sin embargo existe evidencia del uso de quimioterapia adyuvante a base de cisplatino (luego de tratamiento radical del tumor primario mayor de 4 centímetros de diámetro) siempre con intento curativo.<sup>26</sup>

En pacientes con NSCLC en estadio IA extirpado, no son sometidos a otros tratamientos pero están expuestos a un elevado riesgo de recidiva (2-3% cada año, aproximadamente). Por esto es razonable vigilarlos por medio de TC por 5 años. <sup>27</sup>

#### IV.6.3. Síndrome de pancoast

Los carcinomas diferentes del microcítico en el surco pulmonar superior que generan el llamado Síndrome de Pancoast (Mencionado anteriormente) son tratados generalmente por la combinación de radioterapia y cirugía. Los mejores resultados publicados utilizaron radiación concurrente en el preoperatorio (30 Gy en 10 tratamientos) y cisplatino y etopósido, seguidos por extirpación en bloque del tumor y zonas afectadas de la pared torácica.<sup>28</sup> Esta radioterapia combinada solo se utiliza

en pacientes con tumor potencialmente resecable sin N2 o invasión maligna de la primera costilla.<sup>29</sup>

#### IV.6.4. Carcinoma anaplásico de células no pequeñas estadios IIIA Y IIIB

El tratamiento del NSCLC localmente avanzado es uno de los aspectos más controvertidos en el tratamiento de cáncer de pulmón. Las opciones incluyen terapia local (cirugía o radioterapia) en combinación con quimioterapia generalizada para controlar las micro metástasis.<sup>8</sup> En caso de individuos con enfermedad en etapa IIIA, con enfermedad T3N0 o T3N1, la cirugía constituye una posibilidad. En el caso de pacientes que se encuentran en estas categorías y presentan enfermedad residual después de la resección, si también se administra radioterapia y quimioterapia (con ciclofosfamida más doxorubicina más platino), puede lograrse una supervivencia libre de enfermedad significativamente más prolongada que solo con radioterapia postoperatoria. La bibliografía indica que el 70% de los tumores no extirpables pueden convertirse en resecables con supervivencia a dos años de 34% con aplicación de tratamiento adyuvante. En pacientes que se encuentren en estadio IIIA con presencia de comorbilidades se prefiere la administración de quimioterapia y radioterapia secuencial o preferentemente concurrente, dependiendo de las regiones afectadas.<sup>8</sup>

Los pacientes en estadio IIIB, por lo general recibirán tratamiento paliativo y, en casos excepcionales, se considerará la cirugía.<sup>9</sup> Algunos tumores en estadio III se consideran en el límite para la indicación quirúrgica.

Por ejemplo una invasión localizada en la pared torácica o del pericardio, un tumor en la incisura superior, una afectación ganglionar limitada al mediastino y la afectación al nervio frénico no deben considerarse contraindicaciones absolutas para la cirugía.

La existencia de metástasis extra torácicas o a distancia es indicativa de no operabilidad y la cirugía se considera como una contraindicación absoluta, salvo en casos muy determinados con una metástasis cerebral única y un carcinoma de pulmón inicial (3).

#### IV.6.5. Carcinoma anaplásico de células no pequeñas estadio IV

Aquellos pacientes en estadio clínico IV deberán recibir tratamiento paliativo sea con quimioterapia, radioterapia o combinación de ambos. La quimioterapia considerada estándar del NSCLC está basada en doblete con platino más uno de los fármacos considerados de tercera generación como gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel. Ninguno de los esquemas se muestra superior al resto. Recientemente se ha propuesto el posible beneficio de un doblete de cisplatino con pemetrexed, especialmente en pacientes con NSCLC de tipo no epidermoide, superior a un esquema convencional con gemcitabina.

Solo en aquellos pacientes que presenten un nódulo pulmonar de pequeñas dimensiones y con metástasis cerebral única, periférica de pequeñas dimensiones, se contemplará la posibilidad de cirugía tanto del tumor primario como de la metástasis cerebral, seguida de radioterapia Holo craneal más quimioterapia sistémica y sin tumor visible mediante los exámenes por imágenes. El tratamiento paliativo con quimioterapia, radioterapia (50-60 Gy en 5-10 fracciones) o combinación de ambos para estadio IV, incluye tratamiento biológico, paliación con láser, argón plasma, radiofrecuencia, colocación de stent endobronquial, o manejo paliativo y manejo de dolor simplemente. La radioterapia corporal estereostática aumenta las tasas de control local en tumores secundarios en hígado, pulmón y hueso en un 60-90%.<sup>25</sup>

#### IV.6.6 Carcinoma pulmonar de células pequeñas

Durante la última década, la quimioterapia se ha convertido en el tratamiento principal para el cáncer pulmonar de células pequeñas, pero otras opciones terapéuticas (cirugía y radioterapia) desempeñan un importante papel en el control loco regional de la misma. La quimioterapia combinada es el tratamiento aceptado en la actualidad para todos los estadios, sobre todo porque este tumor ya suele estar ampliamente diseminado cuando se produce el diagnóstico. La cirugía no suele estar justificada, salvo en los pacientes con tumores primarios pequeños, sin evidencia clínica de afectación de ganglios linfáticos mediastínicos ni de metástasis a distancia y que han conseguido una respuesta completa con la quimioterapia. En este caso, la

quimioterapia seguida de cirugía puede mejorar a largo plazo la supervivencia sin enfermedad. Los fármacos más utilizados en este tipo de tumor son: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, nitrosoureas, etopósido y cisplatino, con tasas de respuesta individuales del 20-40%. Varios regímenes combinados consiguen tasas de respuesta del al menos el 80%. La radioterapia también desempeña una función en el tratamiento de individuos con cáncer pulmonar limitado de células pequeñas. Hay datos claros de que la radioterapia mejora el control local de la enfermedad, así como la supervivencia

Además la radioterapia profiláctica en la totalidad del encéfalo se ha usado para prevenir recidivas en el sistema nervioso central.<sup>2,26</sup>

#### IV.7. Supervivencia y pronóstico actual.

La supervivencia global de todos los pacientes tratados es del 5-10% y ni las nuevas técnicas de detección selectiva, ni los tratamientos multi modalidad más recientes, influyen mucho en el caso de los adenocarcinomas ni CCE más frecuentes. La mortalidad a los 5 años de su presentación está en torno a los 85 a 90%. De cada 100 casos nuevos de cáncer pulmonar, 80 serán inoperables y 20 serán susceptibles de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, solo cinco de cada 10 sobrevivirá a los cinco años.

#### IV.8. Prevención

La prevención del cáncer de pulmón debe ser uno de los objetivos principales de las investigaciones. Los métodos más sencillos a nivel conceptual serían la reducción o eliminación de los carcinógenos respiratorios. Hay que hacer todos los esfuerzos posibles para convencer a los pacientes de que dejen de fumar y no se debe olvidar la vital importancia que tiene el médico en el control del tabaquismo. Los programas de abandono del tabaco con autoayuda, el asesoramiento y los sustitutos de la nicotina son útiles para dicha meta. Así mismo es importante detectar a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de carcinoma pulmonar en sus diferentes tipos, para un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno que brinde una mayor

tasa de supervivencia y disminución de recaídas en pacientes afectados por la enfermedad.<sup>25</sup>

#### IV.9. Pemetrexed

El pemetrexed es un fármaco de quimioterapia utilizado para tratar el cáncer no microcítico de pulmón y mesotelioma pleural (un tipo de cáncer que afecta el revestimiento de los pulmones).

El pemetrexed puede administrarse junto con otros medicamentos de quimioterapia.<sup>43</sup>

##### IV.9.1. Radioterapia

La radioterapia implica el uso de radiación ionizante, como los rayos X de alta energía, para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.

En la radioterapia externa se utiliza radioterapia generada en el exterior del cuerpo por medio de un acelerador lineal y que se concentra en el cáncer. Este tipo de radioterapia es el que se usa con más frecuencia para tratar un cáncer primario del pulmón o sus metástasis en otros órganos.

En la radioterapia interna o braquiterapia se utilizan pequeñas pastillas de material o isótopo radiactivo que se colocan directamente en el área cancerosa o en la vía aérea próxima al área cancerosa.<sup>44</sup>

Este tipo de braquiterapia generalmente es de tipo paliativo y su principal indicación es una atelectasia obstructiva por el cáncer.

La braquiterapia en los márgenes de la resección puede reducir la recurrencia.

Algunas veces se usa la radioterapia como el tratamiento principal del cáncer del pulmón, especialmente cuando la salud general del paciente es demasiado pobre como para someterse a una cirugía.

También se puede usar para ayudar a aliviar el bloqueo de las grandes vías aéreas causado por el cáncer.<sup>45</sup>

Se puede usar la radioterapia después de la cirugía para destruir restos muy pequeños de cáncer que no se pueden ver ni extirpar durante la cirugía (enfermedad microscópica residual).<sup>46</sup>

Además, la radioterapia se puede usar para aliviar algunos síntomas de cáncer del pulmón como dolor, hemorragia, dificultad para tragar, y problemas causados por las metástasis cerebrales.

Los efectos secundarios de la radioterapia pueden incluir problemas leves en la piel, náuseas, vómitos y cansancio.

Frecuentemente estos efectos secundarios duran un corto espacio de tiempo. La radioterapia también puede empeorar los efectos de la quimioterapia. La radioterapia en el tórax puede dañar los pulmones y causar dificultad para respirar. El esófago se encuentra en el centro del tórax y estará expuesto a la radioterapia. Por esta razón, es posible que se experimente dificultad para tragar durante el tratamiento (esofagitis).

Estos efectos mejorarán después de finalizar el tratamiento.<sup>47</sup>

#### IV.9.2. Factores pronósticos

Aunque en términos globales el cáncer de pulmón (CP) sigue teniendo un pronóstico muy pobre, con tasas de supervivencia global a 5 años del 10 al 20% en la mayoría de países, las expectativas de cada paciente varían ampliamente según sus circunstancias concretas: desde 2-3% en caso de estadio IV hasta alrededor del 70% de supervivencia a 5 años para aquellos con carcinoma pulmonar no microcítico en estadio I, a los que se ha practicado resección quirúrgica completa.

En lo que respecta al estadio I de la clasificación TNM, la última edición introdujo un pequeño cambio que consistió en subdividir en 2 subgrupos a los pacientes en función del tamaño: menor o igual a 2cm (Ia), y mayor de 2cm (Ib).

Sin embargo, desde hace tiempo se conoce que, además del tamaño, otras características propias del tumor tienen influencia pronóstica.

El conocimiento pormenorizado de estos rasgos, que permitiría identificar a aquellos tumores con peores expectativas y candidatos, por tanto, a tratamientos complementarios con quimioterapia (QT) adyuvante, ha suscitado gran interés y numerosas investigaciones recientes. Entre esos rasgos, la detección de determinados perfiles de mutaciones en algunos grupos de genes («firmas genómicas») ha generado grandes expectativas por su posibilidad de distinguir

tumores con diferente conducta biológica y potencial metastásico. A este respecto, se conocen numerosas publicaciones que muestran resultados prometedores, si bien existen problemas que han limitado hasta ahora su incorporación y generalización a la práctica clínica, como: a) disparidad de genes examinados por distintos investigadores; b) dificultad para validar y estandarizar procedimientos y resultados, o para establecer de forma clara su valor pronóstico independiente de otros parámetros más sencillos, y c) necesidad de disponer de una tecnología compleja y costosa, lo que hace difícil su uso generalizado.

Por otro lado, junto al perfil genómico del tumor, hay otros rasgos, de tipo anatómico o morfológico, que también parecen poseer significado pronóstico: además de la estirpe celular y del grado de diferenciación de la misma, la presencia de infiltración vascular o linfática o de la pleura visceral por parte del tumor han sido examinados por diversos autores en piezas quirúrgicas y su valor pronóstico parece relevante.<sup>48</sup>

Así, y con vistas a recomendar la aplicación de QT adyuvante, aunque muchas guías solo hacen referencia como criterio de selección al estadio TNM (y excluyen al estadio I de dicha indicación), la Red Nacional de Cáncer en Norteamérica («*National Cancer Comprehensive Network*»), considera de alto riesgo a los pacientes en estadio I que presentan, entre otros, los siguientes rasgos: tumores pobremente diferenciados; invasión vascular; resección «en cuña»; márgenes de resección mínimos; afectación de pleura visceral y *status* ganglionar desconocido.<sup>49</sup>

El trabajo de Peñalver et al, publicado en este número de la revista, analiza en detalle la influencia de estos rasgos en una serie propia de pacientes con CPNM intervenidos en estadio I y, mediante análisis multivariante, demuestra el valor pronóstico independiente de la invasión vascular y la afectación de pleura visceral, rasgos que aparecen como los parámetros de mayor relevancia, y permiten establecer 3 subgrupos con expectativas de vida diferentes.<sup>50</sup> Es destacable en dicho trabajo el amplio seguimiento de los pacientes con especial énfasis en la detección de recidivas y/o aparición de segundos tumores u otras enfermedades potencialmente mortales. Los autores observan que, después de 6,3 años, la probabilidad de fallecer por cáncer es menor que la de fallecimiento por otra causa,

hallazgo muy similar al de Andrade et al., en cuyos pacientes resecados por CP, a partir de 7 años de la resección las enfermedades cardiovasculares superan al cáncer como causa de muerte.<sup>51</sup>

Solo mediante un seguimiento largo y minucioso que examine la evolución médica completa del paciente y la causa o causas de muerte a menudo difícil de establecerse pueden alcanzar estas conclusiones.

Para resaltar sus resultados, Peñalver et al. emplean métodos estadísticos que incorporan la presencia de riesgos competitivos de muerte (u otro desenlace de interés), lo que permite conocer de forma más precisa la mortalidad específica por CP y la influencia en la misma de los factores pronósticos examinados, algo que puede quedar más impreciso y confuso si solo se considera la supervivencia global.<sup>52</sup>

Es de señalar que, dada su relevancia actual, en el protocolo de recogida de datos del proyecto prospectivo internacional de la IASLC con vistas a la próxima edición de la clasificación TNM, se incluyen con detalle las variables morfológicas examinadas en este trabajo.

Cabe esperar que el análisis de las mismas, en un conjunto muy amplio de pacientes, contribuya a confirmar y precisar su valor pronóstico. Por último, y como sugieren los autores, debería considerarse la inclusión de estas variables (invasión vascular y de pleura visceral) para ponderar los resultados de futuros ensayos que evalúen el papel de la QT u otro tratamiento adyuvante en pacientes resecados en estadio.

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo vida de la paciente desde el nacimiento del estudio	Años cumplidos	Numérico
Sexo	Género que diferencia en macho de la hembra	Masculino femenino	Nominal
Nivel de instrucción	Es la escolaridad de un individuo	Analfabeta Primera Secundaria Universidad Otra	Nominal
Antecedentes personales patológicos	Circunstancias que procede una condición mórbida	Hipertensión Diabetes Asma Obesidad Otra	Nominal
Laboratorios		CEA	Nominal
Tratamientos previos	Procedimientos antecesores a los quirúrgicos.	LDH Creatinina Fosfatasa Alcalina	
Tratamiento quirúrgico	Procedimientos quirúrgicos utilizados.	Quimioterapia Inhidores tirosina quinasa Sobrevida global	Nominal

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de corte transversal, descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de determinar la respuesta del tratamiento al pemetrexed en pacientes con Adenocarcinoma de pulmón, en el departamento de oncología médica, del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter. Período 2017 – 2019.

### VI.2. Demarcación geográfica

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, delimitado al norte por la Ave. Paulo III, al este por la Ave. Santo Tomás de Aquino, al sur por la Ave. Doctor Bernardo Correa y Cedrón, y al oeste por el Instituto de Anatomía. (Ver mapa vista aérea)



### VI.3. Universo

El universo estuvo constituido por todos los pacientes atendidos con el diagnóstico de cáncer que acudieron al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

### VI.4. Muestra

La muestra estuvo constituida 34 pacientes que acudieron al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter con diagnóstico de Adenocarcinoma de pulmón, en el departamento de oncología médica, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

#### VI.5. Criterios de inclusión

- Fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células no pequeñas
- Etapa clínica de enfermedad IIIB y IV
- Pacientes tratados con pemetrexed más sales de Platino

#### VI.6. Criterios de exclusión

- Diagnóstico histopatológico de carcinoma Escamosa
- Pacientes tratados solo con inhibidores de EGFR
- Etapas clínicas tempranas

#### VI.7. Instrumento de recolección de datos

Los datos requeridos para realizar esta investigación se obtuvieron mediante la revisión de la fuente primaria de información y llenado de un formulario diseñado con las variables pertinentes al estudio, que estará a cargo de los sustentantes, y fue completado con los datos de todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

#### VI.8. Procedimiento

Se procedió a realizar evaluación completa de la evolución preponderado la evaluación inicial y final con los resultados correspondiente. Los datos de inflamación ocular de segmento anterior, intermedio y posterior. Se procedió a realizar valoración de las alteraciones sistémicas y articulares procediendo a establecer el diagnóstico existente, iniciando un tratamiento sintomatológico y sugestivo de la enfermedad articular, se indicaron pruebas de laboratorios y de imágenes confirmatorio de la enfermedad. Se completo la terapia especifica y seguimiento al paciente con la realización o no de procedimientos quirúrgicos o complementarios, realizando una evaluación final objetiva y sugestiva de la sintomatología al momento del corte, los resultados fueron analizados con pruebas estadísticas correspondientes.

#### VI.9. Tabulación

Los datos fueron procesados mediante un computador electrónico, utilizando un programa de epidemiología para estos fines (Epi-Info Versión 6.0).

#### VI.10. Análisis

Los resultados obtenidos fueron analizados, comparados y sometidos a prueba de significación estadística siendo presentada de forma escrita, en cuadros y gráficos.

#### VI.11. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>53</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>54</sup> El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

## VII. RESULTADOS

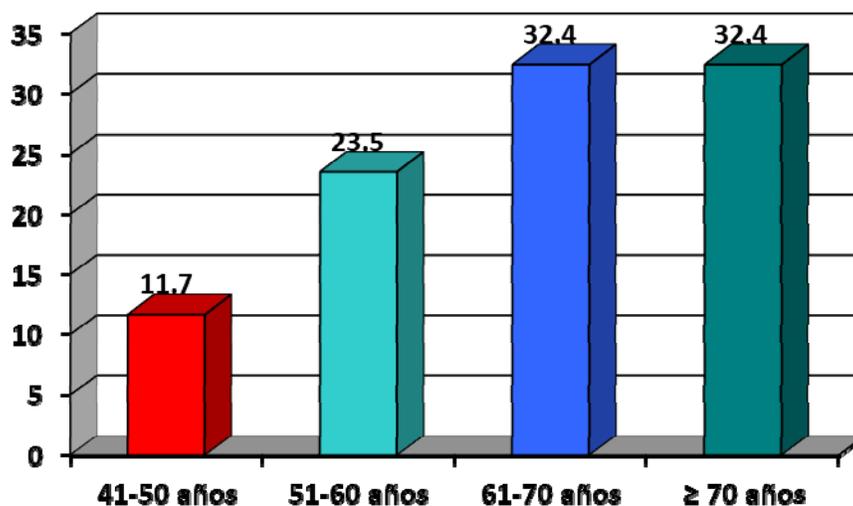
Cuadro 1. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a la edad.

Edad (en años)	Frecuencia	%
41-50	4	11.7
51-60	8	23.5
61-70	11	32.4
≥ 70	11	32.4
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 32.4 por ciento de los pacientes tenían de 61-70 años de edad, el 32.4 por ciento ≥ 70, el 23.5 por ciento de 51-60 y el 11.7 por ciento de 41-50 años.

Gráfico 1. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a la edad.



Fuente: cuadro 1

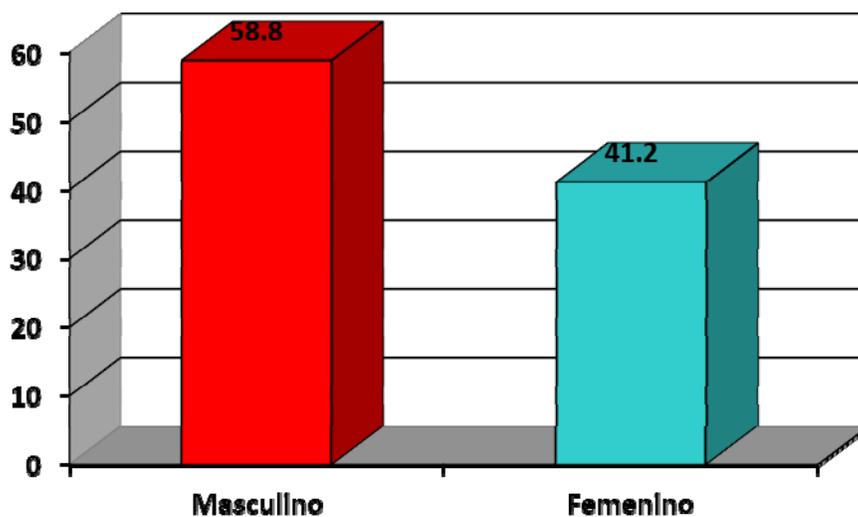
Cuadro 2. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al sexo.

Edad (en años)	Frecuencia	%
Masculino	20	58.8
Femenino	14	41.2
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 58.8 por ciento de los pacientes eran de sexo masculino y el 41.2 por ciento femenino.

Gráfico 2. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al sexo.



Fuente: cuadro 2

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a la procedencia.

Procedencia	Frecuencia	%
Distrito Nacional	5	14.7
Provincia Santo Domingo	6	17.6
Barahona	1	2.9
Bonao	2	5.9
San Cristóbal	1	2.9
San Francisco de Macorís	2	5.9
Hato mayor	2	5.9
Higüey	2	5.9
Rio San Juan	1	2.9
Vila Altagracia	1	2.9
Villa jaragua	1	2.9
Nagua	1	2.9
La Vega	1	2.9
Tamboril	1	2.9
Puerto Plata	2	5.9
San José de las matas	1	2.9
San Juan de la Maguana	2	5.9
Moca	1	2.9
Salcedo	1	2.9
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

El 17.6 por ciento de los pacientes procedían de la provincia de Santo Domingo, el 14.7 por ciento del Distrito Nacional, el 5.9 por ciento de Bonao, el 5.9 por ciento de San Francisco de Macorís, el 5.9 por ciento de Hato Mayor, el 5.9 por ciento de Higüey, el 5.9 por ciento Puerto Plata, el 5.9 por ciento de San Juan de la Maguana, el 2.9 de Barahona, el 2.9 por ciento de San Cristóbal, el 2.9 por ciento Rio San Juan, el 2.9 por ciento de Villa Altagracia, el 2.9 por ciento de Villa Jaragua, el 2.9

por ciento de Nagua, el 2.9 por ciento de La Vega, el 2.9 por ciento del Tamboril, el 2.9 por ciento de San José de las Matas, el 2.9 por ciento de moca y el 2.9 por ciento de Salcedo.

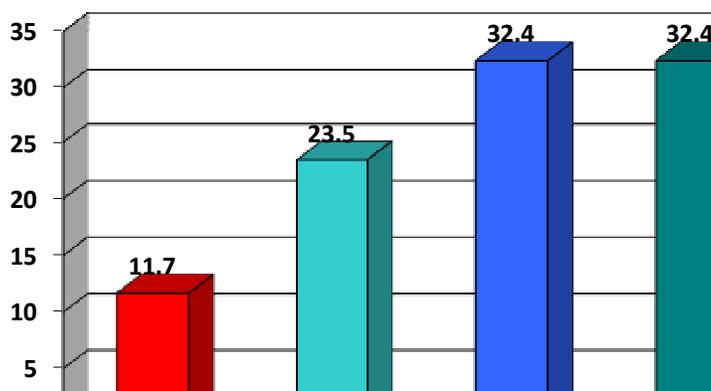
Cuadro 4. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a la escolaridad.

Escolaridad	Frecuencia	%
Primaria	16	47.1
Secundaria	8	23.5
Universitaria	3	8.8
Analfabeta	6	17.4
Técnico	1	2.9
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 47.1 por ciento de los pacientes cursaron la primaria, el 23.5 por ciento de secundaria, el 17.4 por ciento analfabeta, el 8.8 por ciento universitaria y el 2.9 por ciento técnico.

Gráfico 4. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a la escolaridad.



Fuente: cuadro 4

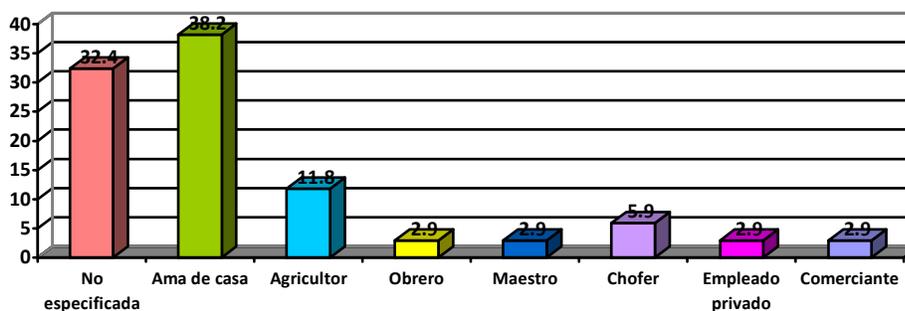
Cuadro 5. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a la ocupación.

Ocupación	Frecuencia	%
No especificada	11	32.4
Ama de casa	13	38.2
Agricultor	4	11.8
Obrero	1	2.9
Maestro	1	2.9
Chofer	2	5.9
Empleado privado	1	2.9
Comerciante	1	2.9
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 38.2 por ciento de los pacientes eran ama de casa, 32.4 por ciento no especifico, el 11.8 por ciento agricultor, el 5.9 por ciento chofer, el 2.9 por ciento obrero, el 2.9 por ciento maestro, el 2.9 por ciento empleado privado y el 2.9 por ciento comerciante.

Gráfico 5. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a la ocupación.



Fuente: cuadro 5

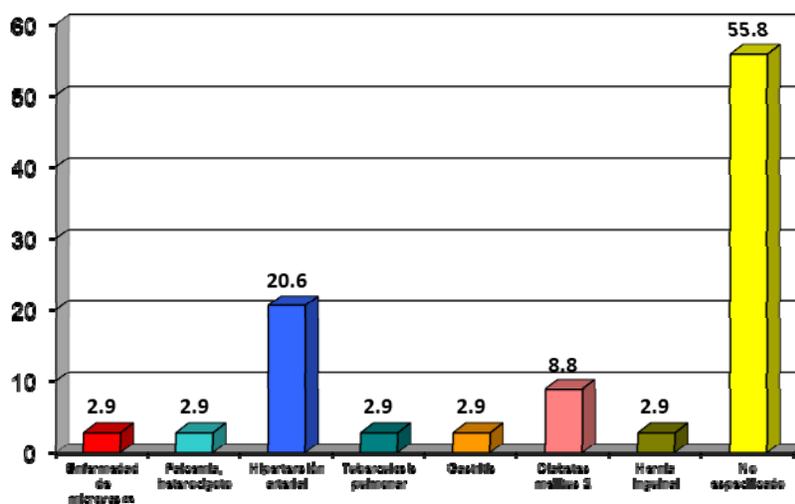
Cuadro 6. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a los antecedentes patológicos.

Antecedentes patológicos	Frecuencia	%
Enfermedad de microvasos	1	2.9
Falcemia, heterocigoto	1	2.9
Hipertensión arterial	7	20.6
Tuberculosis pulmonar	1	2.9
Gastritis	1	2.9
Diabetes mellitus 2	3	8.8
Hernia inguinal	1	2.9
No especificado	19	55.8
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

El 20.6 por ciento presentaron hipertensión arterial, el 8.8 por ciento diabetes mellitus 2, el 2.9 por ciento enfermedad de microvasos, el 2.9 por ciento falcemia, heterocigoto, el 2.9 por ciento tuberculosis pulmonar, el 2.9 por ciento gastritis, el 2.9 por ciento hernia inguinal y el 55.8 por ciento de los pacientes no presentaron antecedentes patológicos.

Gráfico 6. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación a la ocupación.



Fuente: cuadro 6

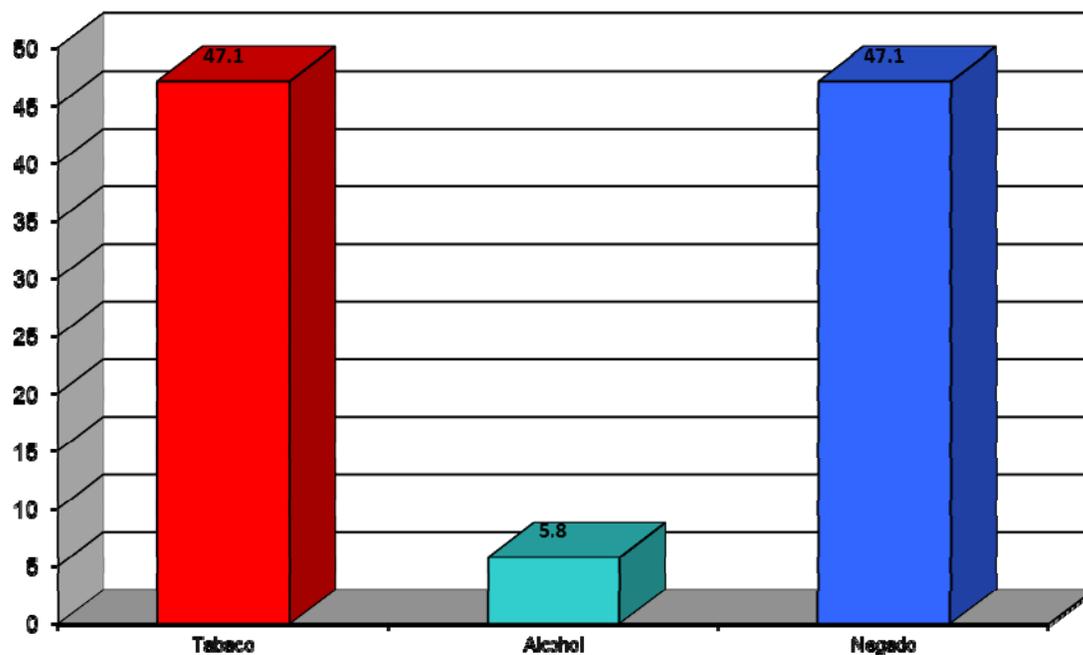
Cuadro 7. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al uso de hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos	Frecuencia	%
Tabaco	16	47.1
Alcohol	2	5.8
Negado	16	47.1
Total	34	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los hábitos tóxicos presentados por los pacientes el 47.1 por ciento fumaban tabaco, el 5.8 por ciento alcohol y el 47.1 por ciento no especificaron.

Gráfico 7. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al uso de hábitos tóxicos.



Fuente: cuadro 7

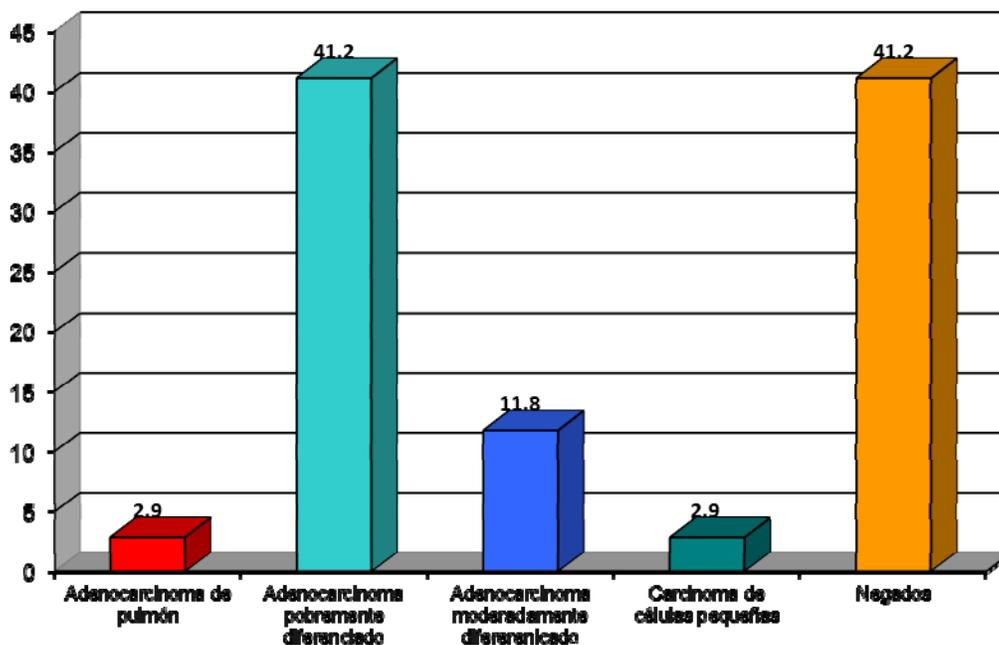
Cuadro 8. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al reporte histopatológico.

Reporte histopatológico	Frecuencia	%
Adenocarcinoma de pulmón	1	2.9
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	14	41.2
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	4	11.8
Carcinoma de células pequeñas	1	2.9
Negados	14	41.2
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

En el reporte histopatológico el 41.2 por ciento de los pacientes presentaron adenocarcinoma pobremente diferenciado, 11.8 por ciento adenocarcinoma moderadamente diferenciado, el 2.9 por ciento adenocarcinoma de pulmón, el 2.9 por ciento carcinoma de células pequeñas y el 41.2 por ciento negados.

Gráfico 8. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al reporte histopatológico.



Fuente: cuadro 8

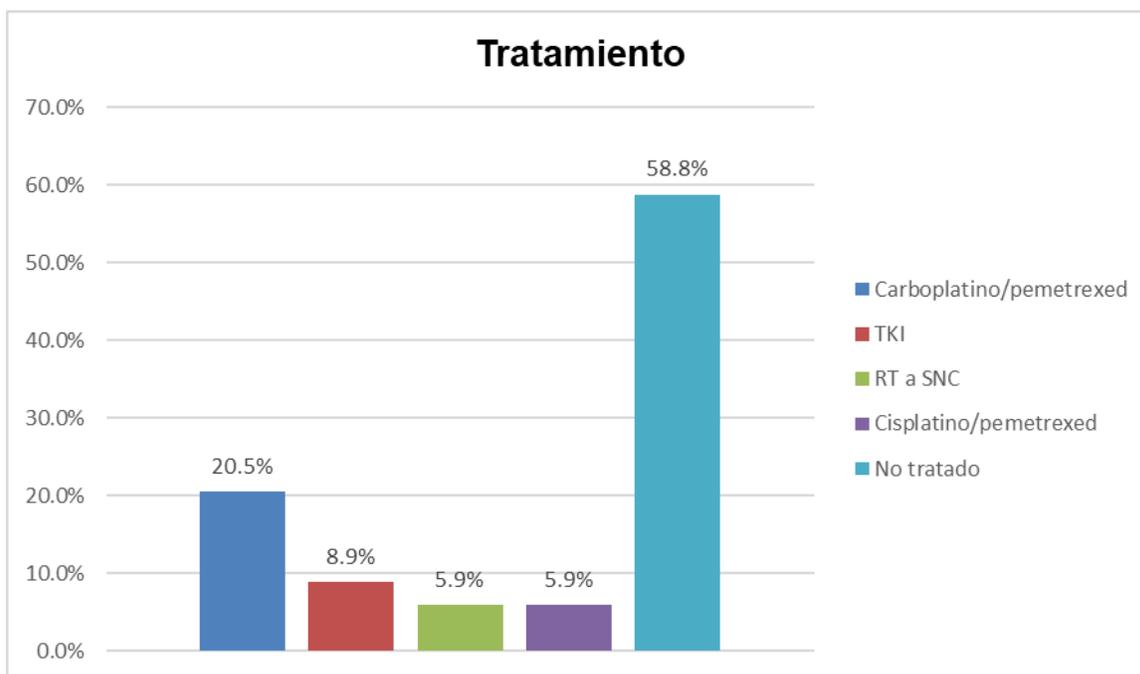
Cuadro 9. Respuesta al tratamiento con pemetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al tratamiento recibido.

Tratamiento	Frecuencia	%
Carboplatino/pemetrexed	7	20.5
TKI	3	8.9
RT a SNC	2	5.9
Cisplatino/pemetrexed	2	5.9
No tratado	20	58.8
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

En cuanto al tratamiento, el 58.0 por ciento de los pacientes no fueron tratados, el 20.5 por ciento de los pacientes, fueron tratados con Carboplatino/pemetrexed, el 8.9 por ciento fue tratado con TKI y el 5.9 por ciento con RT A SNC y Cisplatino/pemetrexed

Gráfico 9 Respuesta al tratamiento con pemetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al tratamiento recibido.



Fuente: cuadro 9

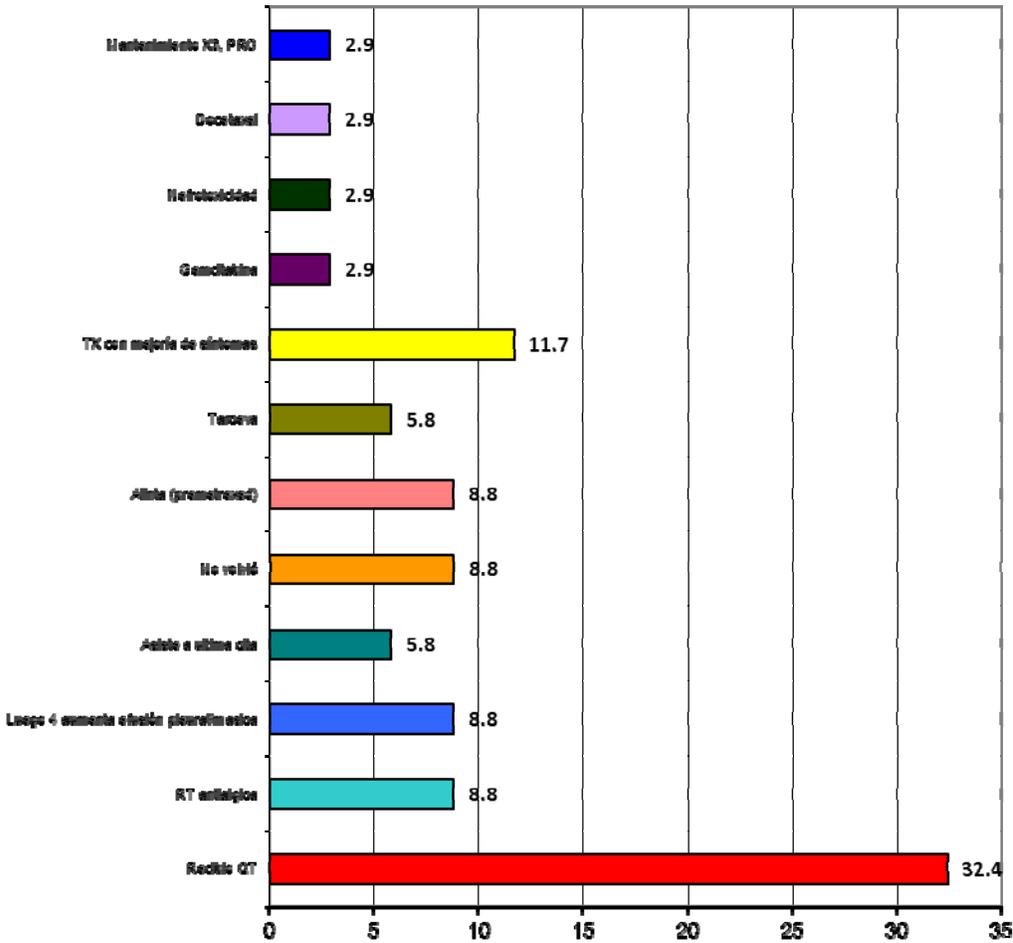
Cuadro 10. Respuesta al tratamiento con premetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al estado al momento de la investigación.

Estado al momento de la investigación	Frecuencia	%
Recibio QT,	11	32.4
RT antialgica	3	8.8
Luego 4 aumenta efusión pleural/masiva	3	8.8
Asiste a ultima cita	2	5.8
No volvió	3	8.8
Alinta (premetrexed)	3	8.8
Tarceva	2	5.8
TX con mejoría de síntomas	4	11.7
Gemcitabina	1	2.9
Nefrotoxicidad	1	2.9
Docetaxel	1	2.9
Mantenimiento X3, PRO	1	2.9

Fuente: expedientes clínicos.

En relación al estado al momento de la investigación el 32.4 por ciento de los pacientes recibió QT, el 11.7 por ciento TX con mejoría de síntomas, el 8.8 por ciento RT antialgica, el 8.8 por ciento luego 4 aumenta efusión pleural/masiva, el 8.8 por ciento Alinta (premetrexed), el 8.8 por ciento no volvió, el 5.8 por ciento asiste a última cita, el 5.8 por ciento tarceva, el 2.9 por ciento gemcitabina, el 2.9 por ciento nefrotoxicidad, el 2.9 por ciento docetaxel y el 2.9 por ciento mantenimiento X3, PRO.

Gráfico 10 Respuesta al tratamiento con pemetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, en relación al estado al momento de la investigación.



Fuente: cuadro 10

## VIII. DISCUSIÓN

Una vez obtenidos los resultados, procedemos a realizar las comparaciones de estudios de la respuesta al tratamiento con pemetrexed más sales de platino en pacientes con enfermedad en etapa clínica III y IV con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón.

El 32.4 por ciento de los pacientes tenían de 61-70 años de edad; en un estudio realizado por Andrés Felipe Cardona y cols, Venezuela, 2010, tenían más de 54.0 por ciento pacientes mayores de 65 años.

El 58.8 por ciento de los pacientes eran de sexo masculino; corroborando con un estudio realizado por S. Villanueva Herraiz, España, 2010, la mayoría eran hombres (86%); en otro estudio realizado por Andrés Felipe Cardona y cols, Venezuela, 2010, donde el 64.5 por ciento predominó en el sexo masculino.

De los hábitos tóxicos presentados por los pacientes el 47.1 por ciento fumaban tabaco; en un estudio realizado por S. Villanueva Herraiz, España, 2010, el 80.0 por ciento eran fumadores o exfumadores; en otro estudio realizado por Andrés Felipe Cardona y cols, Venezuela, 2010, el 44.3 por ciento es fumador activo.

En el reporte histopatológico el 41.2 por ciento de los pacientes presentaron adenocarcinoma pobremente diferenciado; en un estudio realizado por S. Villanueva Herraiz, España, 2010, la histología predominante fue la epidermoide/ escamosa (46%) seguida del adenocarcinoma (36%); en otro estudio realizado por Andrés Felipe Cardona y cols, Venezuela, 2010, el 60.8 por ciento presentó adenocarcinoma.

En relación al tratamiento el 14.7 por ciento de los pacientes recibió carbo/pemetrexed, el 5.9 por ciento Tkitarceva, el 5.9 por ciento RT a SNC, el 5.9 por ciento Carbo/paclit, el 5.9 por ciento carbo/alimta y el 58.8 negado; en un estudio realizado por Jonathan González García y cols, España, 2017, el porcentaje de pacientes que pasaron a la fase de tratamiento durante los ensayos clínicos fue: 57% en el caso del régimen cis/pem, 42% en el caso de los pacientes que recibieron gem/cis/bev y 53% en el esquema carbo/pac/bev; en otro estudio realizado por Andrés Felipe Cardona y cols, Venezuela, 2010, el 76 % recibió terapia combinada como primera línea; 126 sujetos fueron tratados con (cisplatino 38/21,6 % y carboplatino 88 / 50.% más algún agente de tercera generación o etopósido.

## **IX. CONCLUSIONES**

Basándonos en la interpretación arrojada en esta investigación, y sobre los objetivos planteados, se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Bajo perfil de toxicidad 2.9 por ciento
2. En la relación a la sobrevida libre progresión observamos 9 meses en un 14 por ciento de los pacientes tratados.
3. El uso de terapia combinada de Pemetrexed mas sales de platino, impacta positivamente a los pacientes con diagnostico con adenocarcinoma de pulmón, ya que la sobrevida libre de progresión
4. El 32.4 por ciento de los pacientes tenían de 61-70 años de edad.
5. El 58.8 por ciento de los pacientes eran de sexo masculino.
6. El 17.6 por ciento de los pacientes procedían de la provincia de Santo Domingo.
7. El 47.1 por ciento de los pacientes cursaron la primaria.
8. El 38.2 por ciento de los pacientes eran ama de casa.
9. El 20.6 por ciento presentaron hipertensión arterial.
10. De los hábitos tóxicos presentados por los pacientes el 47.1 por ciento fumaban tabaco.
11. En el reporte histopatológico el 41.2 por ciento de los pacientes presentaron adenocarcinoma pobremente diferenciado.
12. En cuanto al tratamiento, el 58.0 por ciento de los pacientes no fueron tratados
13. En relación al estado al momento de la investigación el 32.4 por ciento de los pacientes recibió QT.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. La aplicación directa de agentes quimioterapéuticos, representan una gran alternativa, por el gran área de superficie alveolar, bajo espesor de la barrera epitelial y amplia vascularización. En el cáncer de pulmón primario o metastásico, la administración de oncolíticos por inhalación podría aumentar la exposición pulmonar a la droga con menores efectos sistémicos.
2. Un número de sistema portadores de drogas micrométricas y nanométricas, como liposomas, conjugados poliméricos, micelas poliméricas, micro partículas y nano partículas se han investigado para entregas selectivas de bioactivos.
3. El avance de las áreas de la biotecnología el diseño del dispositivo y una mayor comprensión de las barreras de entrega en el pulmón, sin duda, dará lugar a la extensión de oportunidades para explotar al máximo la vía pulmonar para la administración de fármacos.
4. Se considera importante, mantener la actualización del personal de salud de primer contacto referente a este padecimiento, ya que de ellos depende el diagnóstico temprano que permitirá un tratamiento oportuno y por ende un mayor porcentaje de pacientes con tratamiento enfocado a la curación y disminución de aquellos que solo recibirá tratamiento paliativo.

## XII. REFERENCIAS

1. Sosa-Durán, E. E. & García Rodríguez , F. M., 2013. Panorama Epidemiológico del Cáncer en México. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 32(1), pp. S130-S132. 2.
2. González, C. y otros, 2012. Actualización de la Estadificación del Cáncer de Pulmón. *Revista Argentina de Radiología*, 76(4), pp. 325-330.
3. S. Fauci, A. y otros, 2012. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 18a ed. México D.F.: MacGraw Hill/Interamericana de México.
4. Amorín Kajjat, E., 2013. Cáncer de pulmón: Una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 30(1), pp. 85-92. 10.
5. Lima Guerra, A. y otros, 2012. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. *Revista Cubana de Medicina*, 51(1), pp. 15-24.
6. Wang, Q. y otros, 2011. Alterations of microRNAs in Cisplatin-resistant Human Non-small Cell Lung Cancer Cells (A549/DDP). *Experimental Lung Research*, 37(1), pp. 427-434.
7. Bougie-Richardson, É., Masson-Coté, L. & Mathieu, D., 2013. Comparison between surgical resection and stereotactic radiosurgery in patients with a single brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Journal of Radiosurgery and SBRT*, 2(1), pp. 75-76.
8. Li, Z. y otros, 2013. Comparison between traditional open surgery and complete video-assisted thoracoscopic surgery during the treatment of nonsmall cell lung cancer. *HealthMED*, 7(6), pp. 1849-1853.
9. Cheruvu, P. y otros, 2011. Comparison of outcomes in patients with stage III versus limited stage IV non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology*, 6(80), pp. 1-7.
10. Lima Guerra, A. y otros, 2012. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. *Revista Cubana de Medicina*, 51(1), pp. 15-24.

11. Zidaye, S. y otros, 2013. Determination of standard number, size and weight of mediastinal lymph nodes in postmortem examinations: reflection on lung cancer surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 94(8), pp. 1-8.
12. M. López , J., E. Ensuncho , A. & Robles , J., 2013. Estudio Teórico de la Reactividad Química y Biológica de Cisplatino y algunos Derivados con Actividad Anticancerosa. *Información Tecnológica*, 24(3), pp. 1-14.
13. Goel, A., Baboota, S., K. Sahni, J. & Ali , J., 2013. Exploring targeted pulmonary delivery for treatment of lung cancer. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 3(1), pp. 8-13.
14. Cai, S., Shi, A., Yu, R. & Zhu, G., 2014. Feasibility of omitting clinical target volume for limited-disease small cell lung cancer treated with chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiation Oncology*, 9(17), pp. 1-17.
15. Kelsey, C., Higgins, K. & Peterson , B., 2013. Local recurrence after surgery for non-small cell lung cancer: a recursive partitioning analysis of multiinstitutional data. *Journal Thorac Cardiovasc Surg*, 146(1), pp. 768-773.
16. Peled N, Flex D, Raviv Y, Fox BD, Shitrit D, Refaeli Y, et al. The role of routine bronchoscopy for early detection of bronchial stump recurrence of lung cancer: 1 year post-surgery. *Lung Cancer*. 2019;65:319-23.
17. Su S, Scott WJ, Allen MS, Darling GE, Decker PA, McKenna RJ, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:747-52; discussion 752-3.
18. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Therapy for recurrence and metastasis. Version 4. 2016. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
19. Chang JY, Li QQ, Xu QY, Allen PK, Rebuena N, Gomez DR, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a “no fly zone”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:1120-8.
20. Takenaka T, Takenoyama M, Toyozawa R, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, et al. Concurrent chemoradiotherapy for patients with postoperative

- recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2015;16:51-6.
21. MedlinePlus. Cáncer de pulmón [citado 16/05/2015]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/lungcancer.html>
  22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 [citado 29/07/2017];67(1):7-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>
  23. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud de Cuba, 2016. La Habana: MINSAP; 2017 [citado 02/09/2017]. Disponible en: [http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario\\_Estad%C3%ADstico\\_de\\_Salud\\_e\\_2016\\_edici%C3%B3n\\_2017.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2016_edici%C3%B3n_2017.pdf)
  24. Insa Mollá A, Lluch Hernández A, Franco Serrano J. Análisis de polimorfismos en genes que codifican para enzimas que regulan el estrés oxidativo y su relación con la respuesta al tratamiento y la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón [Tesis doctoral]. Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia. 2015 [citado 02/09/2017]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/50607/TESIS%20FINAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  25. Barroso Mercado CE. Estado actual del tratamiento en cáncer de pulmón: revisión sistemática de la literatura. [Tesis]. Touca: Universidad Autónoma del Estado de México. 2014. [citado 29/07/2015]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14882/Tesis.417831.pdf?sequence=2>
  26. Farreras P, Rozman C. Medicina interna. Neumología. Tumores broncopulmonares. 18ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
  27. Saldías Peñafiel F, Elola Aránguiz JM, Uribe Monasterio J, Morales Soto A, Díaz Patiño O. Risk factors for the development of lung cancer in a cohort of adult smokers. Rev Méd Chile. 2016 [citado 01/07/2017];144(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394954>

28. Yanes Quesada MA, Ayala Escobar M, Yanes Quesada M, Calderín Bouza R, Gutiérrez Rojas AR, León Alvares JL. Enfoque práctico en la asociación de la clínica con la variedad histológica en el cáncer del pulmón. *Rev Cubana Med.* 2015 [citado 01/07/2017];54(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232015000400002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000400002)
29. Weinberger S, McDermott S. Diagnostic, evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. 2016 [citado 10/08/2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-the-incidentalpulmonary-nodule>
30. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, ArénFrontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31.
31. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27.
32. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, Poddubskaya E, Borghaei H, Felip E, Paz-Ares L, Pluzanski A, Reckamp KL, Burgio MA, Kohlhäufel M, Waterhouse D, Barlesi F, Antonia S, Arrieta O, Fayette J, Crinò L, Rizvi N, Reck M, Hellmann MD, Geese WJ, Li A, Blackwood-Chirchir A, Healey D, Brahmer J, Eberhardt WEE. NivolumabVersusDocetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials

- (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062. Epub 2017 Oct 12.
33. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, ArénFrontera O, Gettinger S, Holgado E, Spigel D, Waterhouse D, Domine M, Garassino M, Chow LQM, Blumenschein G Jr, Barlesi F, Coudert B, Gainor J, Arrieta O, Brahmer J, Butts C, Steins M, Geese WJ, Li A, Healey D, Crinò L. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):959-965.
34. Lee CK, Man J, Lord S, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):210–216. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4427
35. Ellis PM, Vella ET, Ung YC, Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review, *Clinical Lung Cancer* (2017), doi:10.1016/j.clcc.2017.02.001.
36. Ramos-Esquivel, A., van der Laat, A., Rojas-Vigott, R., Juárez, M., & Corrales-Rodríguez, L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open*, 2(3). 2017.
37. Tan PS, Aguiar P Jr, Haaland B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer – A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *LungCancer*. 2018 Jan;115:84-88.
38. Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Dastani H, Spigel DR, Gralla RJ. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer*. 2018 Aug 10;102:23-30. doi: 10.1016/j.ejca.2018.05.005. [Epub ahead of print]

39. Aguiar PN Jr, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, de Mello RA, Lopes GL Jr. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune-checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28(9):2256-2263.
40. Corey J Langer, Shirish M Gadgeel, Hossein Borghaei, Vassiliki A Papadimitrakopoulou, Amita Patnaik, Steven F Powell, Ryan D Gantzler, Renato G Martins, James P Stevenson, Shadia I Jalal, Amit Panwalkar, James Chih-Hsin Yang, Matthew Gubens, Lecia V Sequist, Mark M Awad, Joseph Fiore, Yang Ge, Harry Raftopoulos, Leena Gandhi, for the KEYNOTE-021 investigators\* *Lancet Oncol* 2016 Published Online October 9, 2016.
41. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gantzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Chih-Hsin Yang J, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Saraf S, Keller S, Gandhi L, 24-Month Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab As First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology* (2018), doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.004.
42. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16.
43. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.

44. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, Deitz AC, Rangwala R, Reck M. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1600-1609. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3. Epub 2017 Nov 9.
45. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (keynote-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19
46. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braithe F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 30;387(10030):1837-46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0. Epub 2016 Mar 10.
47. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Epub 2016 Dec 13.

48. Park K. et al .3 year survival and duration of response in randomized phase II study atezolizumab vs. docetaxel IN 2L/3L NSCLC (POPLAR) J Thoraconcol .2017;12 (11 suppl 2) S:1840
49. Bordoni R et al. P1.01-052. Patients report outcomes in OAK : phase III. J Thoraconcol .2017;12(11):S1914-S1915
50. AJCC. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition. Editor. Mahul B. Amin. Chapter Lung. Chicago, 2016. Pp 431-456
51. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2017; VI (2): 321.
52. Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Asociación médica mundial; 2013 [citado el 12 de marzo de 2018]. Se consigue en: BVSA: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-dela-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-sereshumanos/>

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Actividades	Tiempo: 2019 – 2020	
Selección del tema	2019	Septiembre
Búsqueda de referencias		Octubre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre
Sometimiento y aprobación		Diciembre
Recolección de la información		
Tabulación y análisis de la información		Enero-junio 2020
Redacción del informe	2020	
Revisión del informe		Julio-agosto 2020
Encuadernación		Agosto 2020
Presentación		Agosto 2020

XII.2. Instrumento de recolección de datos

RESPUESTA DEL TRATAMIENTO AL PEMETREXED EN PACIENTES CON, ADENOCARCINOMA DE PULMON, EN EL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA MEDICA, DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER, 2017-2019.

No. Form: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

1. Edad: \_\_\_\_\_

2. Sexo: Masculino \_\_\_ Femenino \_\_\_

3. Nivel de instrucción: Analfabeta \_\_\_ Primera \_\_\_ Secundaria \_\_\_

Universidad \_\_\_ Otra \_\_\_

4. Antecedentes personales patológicos: Hipertensión \_\_\_ Diabetes \_\_\_ Asma \_\_\_

Obesidad \_\_\_ Otra \_\_\_

5. Laboratorios: \_\_\_\_\_ (CEA)

6. Tratamientos previos: LDH \_\_\_ Creatinina \_\_\_ Fosfatasa \_\_\_ Alcalina \_\_\_

7. Tratamiento quirúrgico: Quimioterapia \_\_\_ Inhibidores tirosina quinasa \_\_\_

Sobrevida global \_\_\_

### XII.3. Costos y recursos

XII.3.1. Humanos			
Sustentante: uno Asesores: dos Archivistas y digitadores			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio (RD)	Total
Papel bond 20 (8 ½ X 11)	3 resmas	200.00	600.00
Lápices	6 unidades	10.00	60.00
Borras	3 unidades	10.00	30.00
Bolígrafos	6 unidades	30.00	180.00
Sacapuntas	2 unidades	40.00	80.00
Computadora: Hardware: Intel® Core™ i5-2100 3.10 GHz. 4.00 GB RAM. Impresora HP all in one. Software: Microsoft Windows 8. Microsoft Word 2013. IBM SPSS 9. Presentación: Proyector SVGA/HDMI LG. Cartuchos HP 122	2 unidades	1,500.00	3,000.00
XII.3.3. Información			
Libros, Revistas, Artículos online Otros documentos			
XII.3.4. Económicos			
Inscripción de tesis UNPHU			10,000.00
Papelería (copias)			3,400.00
Encuadernación	6		13,000.00
Alimentación y Transporte	informes		5,200.00
Imprevistos			7,000.00
Total			42,750.00

## EVALUACIÓN

### Sustentante

\_\_\_\_\_  
Dra. Evelyn Ruiz Gil

### Asesores.

\_\_\_\_\_  
Dr. Luís Homero Matos

\_\_\_\_\_  
Dra. Claridania Rodríguez

### Jurados

\_\_\_\_\_  
Dra. Ángela Grano de Oro.

\_\_\_\_\_  
Dra Juana Mirelys Soto

\_\_\_\_\_  
Dra. Vilma Núñez

### Autoridades

\_\_\_\_\_  
Dr. Luís Homero Matos  
Coordinador de residencia

\_\_\_\_\_  
Dr. Julio Ferreras  
Jefe del departamento

\_\_\_\_\_  
Dr. Álvaro Gartner Caballero  
Jefe se enseñanza

\_\_\_\_\_  
Dra. Claridania Rodríguez  
Directora de la Escuela de Medicina.

\_\_\_\_\_  
Dr. William Duke  
Decano de la facultad de  
Ciencias de la salud

Fecha de presentación \_\_\_\_\_

Calificación \_\_\_\_\_