

Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico y registro de las primeras mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico documentado en Colombia

Estudio del ONCOLGroup*

Survival of advanced lung adenocarcinoma patients and report of the first epidermal growth factor receptor mutations recognized in Colombia

ONCOLGroup study

JORGE MIGUEL OTERO, ANDRÉS FELIPE CARDONA, LUDOVIC REVÉIZ, FELIPE CAMPO, HERNÁN CARRANZA, CARLOS ALBERTO VARGAS, ESTHER CARRASCO, NOEMÍ REGUART, MAURICIO CUELLO, OSWALDO SÁNCHEZ, DIANA TORRES, ÉDGAR GUILLERMO OSPINA, CARLOS CASTRO • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Introducción: la incidencia del adenocarcinoma de pulmón (ADCP) se ha incrementado en 100% desde 1950.

Material y métodos: realizar una descripción detallada de los desenlaces de 147 pacientes con ADCP avanzado tratados en Bogotá entre los años 2000 y 2007. Se estimaron la respuesta global (TRG), el beneficio clínico (BC), el tiempo libre de progresión (TLP) y la supervivencia global (SG). En un subgrupo de pacientes se estudiaron las mutaciones en el gen EGFR.

Resultados: el promedio de edad fue 66 ± 12.8 años, 78 fueron mujeres, el 40% nunca había tenido exposición al humo por combustión del tabaco y en 119 casos se encontró un estado funcional $\geq 70\%$. El sitio dominante de metástasis fue el sistema nervioso seguido por la afectación pulmonar. El 69% de los pacientes recibió terapia combinada con platino como primera línea de intervención y 32 sujetos (22%) recibieron erlotinib en algún momento del tratamiento de la enfermedad. La respuesta a la primera línea fue evaluable en 110 pacientes (74.8%); la TRG fue 28%, el BC fue 39% y la mediana del TLP fue de 3.7 meses (0.6-18.2). En 46 pacientes se administró una segunda línea con la que se obtuvo una TRG de 8%, un BC del 25% y un TLP de 3.7 meses (2.1-17). La mediana de SG para la población total fue 9.8 meses (6.3-19). Algunas variables como el ECOG, la ausencia de tabaquismo, la administración de una segunda o tercera línea de tratamiento y el haber recibido erlotinib, influyeron positivamente sobre este desenlace. En 10 casos seleccionados se realizó el perfil mutacional para el EGFR, cuatro presentaron alteraciones en el exón 19 (dos pacientes mostraron una inserción de 3 nucleótidos ricos en serina (L747_S750) que no había sido reportada previamente) y dos tuvieron la mutación del E21 (L858R). Para este subgrupo, la TRG al erlotinib fue 85% y en cinco casos la SG superó los 16 meses.

Conclusiones: los desenlaces de los pacientes con ADCP avanzado en Colombia son similares a los descritos en otros países de América Latina. En nuestra serie se identificaron seis pacientes con mutaciones del EGFR (*Acta Med Colomb 2009; 32: 55-65*).

Palabras clave: carcinoma de pulmón de célula no pequeña, adenocarcinoma, supervivencia, quimioterapia, receptor para el factor de crecimiento epidérmico, mutación.

Abstract

Introduction: the incidence of lung adenocarcinoma increased by 100% since 1950.

Methods: this study included 147 advanced lung adenocarcinoma (ALA) patients treated in Bogotá

* Este estudio se realizó gracias al apoyo de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) y fue presentado localmente durante el XVII Congreso Colombiano de Cancerología (Cáncer 2008) donde fue merecedor del primer premio a la Investigación Clínica y Traslacional en Oncología. También fue enviado y presentado parcialmente en el Congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO 2009).

Dres. Jorge Miguel Otero, Hernán Carranza, Carlos Vargas y Carlos Castro: Grupo Oncología Clínica, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá; Dr. Andrés Felipe Cardona: Grupo Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. Grupo Oncología Clínica, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá. Grupo Colombiano de la Colaboración Cochrane; Dres. Ludovic Reveiz y Edgar Guillermo Ospina: Grupo Colombiano de la Colaboración Cochrane; Dr. Felipe Campo: Grupo Neumología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España; Esther Carrasco: Grupo Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España; Dra. Noemí Reguart: Grupo Oncología Médica, Sección Neoplasias del Tórax, Hospital Clínico, Barcelona, España; Dr. Mauricio Cuello: Grupo Oncología Médica, Instituto Universitario Dexeus, Barcelona, España; Dr. Oswaldo Sánchez:

Grupo Oncología Clínica, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá. Grupo Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia; Dra. Diana Torres: Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana, Bogotá D.C., Colombia.
Correspondencia. Andrés Felipe Cardona, Grupo Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. Vía Canyet, s/n 08917, Badalona, Barcelona, España. Teléfono: (+34) 608703798
E-mail: a_cardonaz@yahoo.com
Recibido: 26/II/09 Aceptado: 06/III/09

between 2000 and 2007. Overall response rates (ORR), clinical benefit (CB), time to progression (TTP) and overall survival (OS) were estimated. EGFR mutations were studied in a subgroup of patients.

Results: mean age was 66 ± 12.8 years. Seventy-eight patients were women, 40% had never been exposed to tobacco smoke and performance status (PS) was $\geq 70\%$ in 119 patients. The brain was the dominant site for metastasis followed by the lungs. Sixty-nine percent of the patients received a platinum doublet as first-line intervention and 32 patients (22%) had received erlotinib as part of their treatment. Response to first-line treatment was available in 110 patients; ORR was 28%, CB 39% and TTP 3.7 months (0.6-18.2). Second-line therapy was administered to 46 patients; ORR was 8%, CB 25% and TTP 3.7 months (2.1-17). Median OS was 9.8 months (6.3-19) and the PS, absence of tobacco exposure, and administration of erlotinib, positively influenced this outcome. EGFR mutational profile was assessed in 10 highly-selected patients; four presented mutations in exon (E) 19 (two patients had a 3 serine-rich nucleotide insertion (L747_S750) which has not been previously reported) and two presented the E21 mutation (L858R). For this subgroup, ORR to erlotinib was 85% and in 5 cases the survival was greater than 16-months.

Conclusions: outcomes for patients suffering from ALA in Colombia are similar to those described in other Latin American countries. Six patients with EGFR alterations were identified in this cohort (*Acta Med Colomb 2009; 32: 55-65*).

Key words: *non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, survival, chemotherapy, epidermal growth factor receptor, mutation.*

Introducción

Globalmente, el 13% de todos los casos nuevos de cáncer por año se originan en el pulmón (1.3 millones de casos/año); de éstos, el 85% ocurre en personas mayores de 65 años y el 60% mueren tempranamente por progresión de la enfermedad (1,2). El carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) representa el 80% de los casos y se estima que para el año 2025 esta entidad incrementará su incidencia en 70%, lo que se traduce en el diagnóstico de tres y medio millones de casos nuevos que ocurrirán especialmente en quienes habitan los países en vía de desarrollo (3,4).

Desde 1970 se documentó un cambio en el perfil epidemiológico del CPCNP debido a un incremento en la presentación de los adenocarcinomas de pulmón (ADCP) del 83% y 200% entre los hombres y mujeres, respectivamente (5). Para la primera mitad del siglo XX, la relación diagnóstica entre los carcinomas escamosos de pulmón y los adenocarcinomas, fue de 18:1; sin embargo, en la actualidad este valor no supera el 1:1.2-1.4 (6). Los cambios son atribuibles en su mayor parte, a la disminución en la concentración media de nicotina en los cigarrillos que se fumaban en 1950 (de 2.7 UI/cigarrillo a 1.0 UI/cigarrillo en 1993), por la reducción en la densidad del humo debido a la inclusión del filtro (97% de los cigarrillos que se consumen actualmente), y por la modificación en las características del consumo (una inhalación más profunda), especialmente entre las mujeres, lo que se traduce en cerca de 5 puffs/min (con un volumen medio por evento de 55 ml) (7-9). Estas condiciones favorecen que la periferia del pulmón esté expuesta a una mayor cantidad de agentes carcinógenos (incremento medio en 1.2%-1.5% por cada década a partir de 1950) entre los que destaca la 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) (10, 11).

No obstante, el cambio en el comportamiento del ADCP no sólo se debe a las modificaciones en el patrón de exposición al humo por combustión del tabaco. En 2002 se estimó que el 15% de los carcinomas de pulmón que ocurren en los hombres y en el 53% de las mujeres no está relacionado con el consumo de cigarrillo, lo que constituye una enfermedad biológicamente diferente que se posicionó en la década de 1990 como la séptima causa de muerte por cáncer a nivel mundial (12). La frecuencia del ADCP en no fumadores es mayor en las mujeres asiáticas (83% de los casos) (13,14), en las personas con alto índice de contacto residencial con radón (15) y en las mujeres con antecedente de exposición ambiental al humo de leña o del carbón (16,17). Esta variedad también presenta una mayor expresión del receptor de estrógeno- α (18), y algunos cambios característicos como: la delección homocigota de la glutatión-transferasa-S (GSTM-1), diferentes polimorfismos en los genes de reparación XRCC1 y ERCC2, las mutaciones en el TP53 y la pérdida alélica del gen FHIT. También por la activación de la vía de la fosfatidil-inositol-3-quinasa (PI3K)-Akt, y particularmente, por la evidencia de mutaciones en los genes K-ras y EGFR (del inglés, Epidermal Growth Factor Receptor) (12, 20).

Una revisión metaanalítica reciente que integró los desenlaces de 2.714 pacientes con CPCNP tratados en 16 experimentos clínicos probó la efectividad de la quimioterapia contra el mejor soporte paliativo, encontrando un incremento relativo en la supervivencia global (SG) del 23% (HR 0.77, IC95% 0.71 - 0.83; P= 0.0001), lo que se tradujo en un beneficio absoluto del 9% a 12 meses (21). El estudio no evidenció diferencias entre los subtipos histológicos, en contra del hallazgo de varias series previas que documentaron un mejor pronóstico de los ADCP, principalmente en

presencia del patrón bronquioloalveolar (CBA) (22,23).

El EGFR está sobreexpresado en el 70% de los CPCNP, sin embargo, las mutaciones somáticas del receptor sólo se encuentran en el 10% a 20% de los occidentales y hasta en el 40% de los orientales (24,25). El uso de los inhibidores tirosin-quinasa Erlotinib (OSI-774, Tarceva®) y gefitinib (ZD1839, Iressa®) en pacientes con CPCNP no seleccionados, proporciona una tasa de respuesta global (TRG) del 10%; pero para quienes presentan la delección del exón (E) 19 (746~753) y la sustitución de una leucina por una arginina en el aminoácido 858 del E21 (L858R), se encuentra una TRG que supera el 80% en primera línea, una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) que oscila entre los 7.7 y 12.9 meses (el doble de lo reportado para la quimioterapia) y una SG que supera los 15.4 meses (26).

Entre los hombres y mujeres de nuestro país, la tasa estandarizada de incidencia para el cáncer de pulmón es de 20 y 9.9 casos por cada 100.000 habitantes/año, respectivamente. Durante las últimas dos décadas las tendencias epidemiológicas del país han demostrado un incremento progresivo en la proporción de mujeres enfermas por cáncer de pulmón, con estabilización de las cifras para los hombres; en la actualidad, esta enfermedad constituye la segunda causa de muerte por cáncer en Colombia (27). El análisis de una serie de 176 sujetos con CPCNP tratados en Bogotá D.C. demostró que el 60.8% tenían ADCP, histología que fue dominante en el sexo femenino (65%) que también constituyó la población de afectos no fumadores (28). En el país se desconoce la frecuencia de presentación de las mutaciones del EGFR en pacientes con ADCP.

En la literatura médica no se han reportado estudios que evalúen el impacto del tratamiento farmacológico sobre múltiples desenlaces de pacientes con ADCP avanzado en Colombia. Por tal motivo, el ONCOLGroup promovió la realización de un estudio que permitió realizar un análisis detallado del manejo de una población de pacientes con esta enfermedad, tratados en cuatro instituciones hospitalarias de Bogotá D.C. En paralelo se reportan seis pacientes con mutaciones del EGFR y su evolución después de diversas intervenciones.

Material y métodos

Se revisaron las historias clínicas de 252 pacientes con diagnóstico de CPCNP tratados en cuatro centros hospitalarios de tercer y cuarto nivel de Bogotá D.C., Colombia, entre enero de 2000 y junio de 2008. Todos se identificaron a través de los registros institucionales de cáncer y mediante las bases de datos de los servicios de oncología. Se seleccionaron 147 sujetos (57 del Instituto de Oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá, 58 del Centro Javeriano de Oncología, 30 del Instituto Nacional de Cancerología, 2 de la Clínica Saludcoop) que cumplieron los criterios de inclusión considerados en el estudio: edad mayor de 18 años y diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de pulmón estado IIIB (con derrame pleural al momento del diagnóstico)

o IV (según la clasificación AJCC/TNM 2002) (29) tratado con alguna intervención farmacológica. Los pacientes que participaron en algún protocolo de investigación nacional o internacional fueron excluidos del análisis.

La información extraída de las historias clínicas fue valorada por dos pares independientes de investigadores, quienes registraron los datos en un formato diseñado para el estudio; posteriormente, fueron digitados en una base de datos donde se examinaron usando el paquete estadístico SPSS® 11.0. Se consideraron y analizaron diversas variables clínicas, el subtipo histológico (papilar, sólido, mixto, CBA), localización y número de lugares comprometidos por metástasis, la pérdida de peso y ganancia del mismo después del inicio del tratamiento, los regímenes utilizados, la toxicidad de las intervenciones (cuantificada según el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0, United States) (30), el estado al final del seguimiento y diversos desenlaces como la TRG con cada una de las diferentes líneas de tratamiento, el tiempo libre de progresión (TLP), la SG y la mortalidad (para la valoración de estos desenlaces se utilizaron los criterios RECIST 1.0) (31).

El análisis de las mutaciones del EGFR se obtuvo en 10 casos por la extracción de ADN genómico a partir de secciones de tejido parafinado, utilizando el método de proteínasa K y de purificación fenólica tras microdissección de las áreas ricas en tejido tumoral. La identificación de mutaciones en los exones 19, 20 y 21 del gen EGFR se realizó mediante secuenciación cíclica fluorescente bidireccional del producto amplificado por PCR. En este subgrupo de pacientes también se estudió sobre secciones completas de tejido, la expresión de EGFR (clon 31G7, Zymed Lab. Inc., S. Francisco, CA) estableciendo cuatro categorías: 0 (expresión nula), 1 (expresión débil), 2 (expresión moderada) y 3 (expresión intensa); las categorías 2 y 3 fueron consideradas como sobreexpresión. Ante la evidencia de expresión heterogénea se consignó la del área más representativa. Los estudios genómicos y de inmunohistoquímica se llevaron a cabo en el Laboratorio de Genómica Tumoral del Instituto Catalán de Oncología (Barcelona, España), y en el centro de referencia Biopat, Biopatología Molecular, Grup Assistència & Histopat Laboratoris (Barcelona, España), respectivamente. Todos los análisis se realizaron previa obtención del consentimiento de los pacientes.

Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. El cruce de variables se realizó con tablas de contingencia sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico Ji al cuadrado (X^2) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos el nivel de significancia fue $p < 0,05$. Las estimaciones de supervivencia se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier), y sus funciones se compararon mediante la prueba *Log-rank*. Con el fin de valorar los fac-

tores que influyeron sobre la supervivencia, se realizó un análisis multivariado utilizando el modelo proporcional de Cox ("stepwise model").

Resultados

Un total de 147 pacientes con edades entre 29 y 96 años fueron incluidos en el estudio (media 64 ± 12); de éstos, el 53% eran mujeres ($n = 78$) y el 51% ($n = 90$) tenía un estado funcional según el índice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) igual o menor a 1. Al momento del diagnóstico, 16 sujetos (11%) tenían una enfermedad clasificada como estado IIIB, y el 89.1% presentaba compromiso metastásico, diagnosticado como enfermedad avanzada de novo en 128 casos. La distribución de los pacientes según el centro de tratamiento fue: 39.5% del Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio; 38.7% del Instituto de Oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá; 20.5% del Instituto Nacional de Cancerología; y 1.3% de la Clínica SaludCoop.

Características de los pacientes

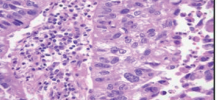
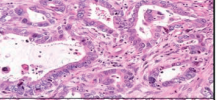
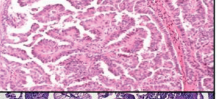

La Tabla 1 muestra las características generales de la población en estudio. Cerca del 60% de los hombres incluidos en el estudio tenía un estado funcional ≥ 2 al momento del diagnóstico; no hubo mayor deterioro clínico en el subgrupo de sujetos mayores de 65 años ($P = 0.11$), ni en aquellos con más de dos sitios de metástasis ($P = 0.52$). Sin embargo, se encontró una relación positiva entre la comorbilidad mayor (cardiovascular y pulmonar) y la puntuación por la escala ECOG ($P = 0.01$). El 60.5% de los pacientes tenía historia de exposición al humo por combustión del tabaco ($n = 89$) y el 23% ($n = 34$), al humo de leña (4 horas/día por un período mayor a cinco años). Entre los consumidores de tabaco, 52 (58%) eran hombres y 37 (41%) mujeres, y la población de no fumadores estuvo constituida prácticamente por las mujeres ($n = 39/70\%$; $P = 0.01$).

No se encontró ninguna relación entre el subtipo histológico y la exposición al humo de leña ($P = 0.54$) o con el antecedente de consumo de tabaco ($P = 0.44$); sin embargo, fue llamativo que tres de los pacientes con diagnóstico de CBA habían fumado en promedio más de 40 paquetes/año. La Tabla 2 presenta la distribución de la población según los subtipos histológicos y sus grados de diferenciación. El 84% ($n = 144$) de los pacientes tenía dos o menos sitios de metástasis, y el resto tres o más. El compromiso dominante de la enfermedad a distancia se encontró en el sistema nervioso central y a nivel pleuropulmonar, seguidos en frecuencia por los huesos, el hígado y las glándulas suprarrenales. Las lesiones del sistema nervioso central fueron más frecuentes en los sujetos con tumores de patrón mixto (54%) entre los fumadores (62%), en quienes tuvieron más de dos sitios de metástasis (80%), y en aquellos con un ECOG ≥ 2 (68%). Sesenta y siete pacientes (45%) recibieron radioterapia con intención paliativa (principalmente ósea) y en seis casos se había utilizado quimiorradiación concomitante o secuen-

Tabla 1. Características de la población.

Variable	N	%
Sexo		
Hombre	69	47.0
Mujer	78	53.0
Edad		
>65 años	83	56.5
≤65 años	64	43.5
Historia consumo de tabaco		
Fumador activo	54	36.7
Ex fumador	35	23.8
Nunca fumador	58	39.5
Estado funcional		
0 - 1	67	45.6
≥2	80	54.4
Sitio dominante de metástasis		
Sistema nervioso central	56	38.1
Pleuro/pulmonar	56	38.1
Hueso	20	13.4
Hígado	7	4.6
Suprarrenales	7	4.6
Otros	2	1.2
Número de sitios comprometidos por metástasis		
1	65	44.2
2	60	40.8
3	20	13.6
≥ 4	1	0.7
Comorbilidad		
Mayor	19	12.9
Menor	26	17.7
Ninguna	102	69.4
Tratamiento radioterapia paliativa		
Si	67	45.6
No	49	33.3
ND	31	21.1
Tratamiento previo		
Cirugía	1	0.7
Quimiorradiación	5	3.4
Ninguno	141	95.8
Estadificación inicial (TNM/AJCC)		
IIIB (con derrame)	16	10.9
IV	131	89.1

Tabla 2. Distribución de los pacientes según el subtipo histológico.

Patrón	N (%)			Presentación histológica
	G	N	%	
Mixto	G1	24	33.4	
	G2	28	39.0	
	G3	10	13.8	
	ND	10	13.8	
Papilar	G1	4	19.0	
	G2	10	47.6	
	G3	2	9.6	
	ND	5	23.8	
Sólido		9	6	
Bronquioloalveolar		4	3	
No dato		41	28	Total 147 (100)

G: grado tumoral; ND: no dato.

cial previa al diagnóstico de la enfermedad metastásica. En 119 sujetos se pudo determinar el peso al momento del diagnóstico, que en promedio fue 57 ± 10.4 Kg; 82 (66%) pacientes presentaron una pérdida de peso menor del 10%, y en el resto fue mayor.

Primera línea de tratamiento

El 77% (n = 113) de los pacientes recibió terapia en combinación como primera línea de intervención; 100 sujetos fueron tratados con platino (cisplatino 19 y carboplatino 81) más gemcitabina, algún taxano, etopósido o vinorelbina; 34 recibieron monoterapia principalmente por compromiso del estado funcional (20 sujetos con ECOG ≥ 2) o por tener una edad mayor de 70 años (13 pacientes), y en siete casos se administró un inhibidor tirosin-quinasa. En promedio se colocaron 3.8 ciclos por paciente ($DE \pm 2.2$), el 62% recibió entre 3 y 6 series con una mediana para el intervalo entre cada evento de 24 días (rango 21 a 40). La respuesta fue evaluable en 111 casos (75.5%); la TRG al esquema de primera línea fue del 21%, el beneficio clínico (BC) fue del 28.6% y la mediana del tiempo a la progresión fue 3.7 meses (rango 0.6 a 18.2 meses) (Figura 1). Sesenta y nueve pacientes (47%) progresaron, 25 (17%) alcanzaron respuesta parcial (RP), 6 (4%) respuesta completa (RC), y 11 (7.5%) enfermedad estable (EE). La Tabla 3 discrimina la mediana del tiempo a la progresión y la toxicidad para los diferentes subgrupos de intervención en primera línea.

El TLP fue mayor para el grupo de pacientes que recibieron combinaciones con cisplatino (4.9 meses versus 3.1 meses para aquellos tratados con carboplatino; $P = 0.032$), en los que tuvieron comorbilidad menor (4.2 meses versus 2.7 meses para los que presentaron comorbilidad mayor; $P = 0.034$), y en aquellos con ECOG ≤ 1 (5.3 meses versus 3.2 meses; $P = 0.040$). No se encontraron diferencias en el TLP respecto de las combinaciones que incluyeron gemcitabina o algún taxano ($P = 0.44$), según el sexo ($P = 0.57$), ni por la edad estratificada en pacientes menores y mayores de 70 años ($P = 0.53$). La mediana de la ganancia de peso en

Tabla 3. Desenlaces de la primera y segunda líneas de tratamiento.

Tratamiento primera línea (n = 147)	N (%)	TLP (m, r)	Toxicidad dominante (%)
Platino/taxano	39 (26.5)	4.3 (4.0-4.6)	Neuropatía G2-3 20.5 Fatiga G3-4 7.7
Platino/gemcitabina	38 (25.9)	4.8 (3.3-6.0)	Anemia G3 7.9 Neutropenia G3 7.9
Platino/alcaloide de la vinca	11 (7.5)	5.0 (2.6-6.4)	Neuropatía G2 36.4 Neutropenia G3 27.3
Platino/inhibidor topoisomerasa II	12 (8.2)	1.9 (1.2-2.8)	Neutropenia G2-3 75.0 Trombocitopenia G2 16.7
Monoterapia con gemcitabina o vinorelbina	27 (18.4)	3.1 (2.0-6.4)	Neutropenia G2 13.0 Fatiga G2 3.7
Erlotinib	7 (4.8)	5.7 (3.7-18.0)	Acne G3 23.1 Fatiga G3 14.3
Otras combinaciones sin platino	13 (8.8)	2.8 (1.7-3.6)	Neutropenia G2-3 14.3 Anemia 7.7
Total	147 (100)	3.7 (0.6-18.2)	La toxicidad dominante fue hematológica y la neuropatía
Tratamiento segunda línea (n = 46)	N (%)	TLP (m, r)	Toxicidad dominante (%)
Erlotinib	11 (23.9)	5.5 (4.2-9.0)	Diarrea G2-3 36.4 Rash G2-3 27.3
Docetaxel	10 (21.7)	3.0 (2.3-3.9)	Neutropenia G3-4 40.0 Neuropatía G2-3 10.0
Pemetrexed	7 (15.2)	4.8 (3.4-12)	Rash G2-3 42.9 Anemia G2-3 14.3
Otros (combinaciones con carboplatino y sin platino, monoterapia con gemcitabina o vinorelbina)	18 (39.2)	3.6 (2.0-4.0)	Anemia G3-4 14.3 Neutropenia G3 25.0
Total	46 (100)	3.7 (2.1-17.6)	La toxicidad dominante fueron las alteraciones cutáneas y hematológicas

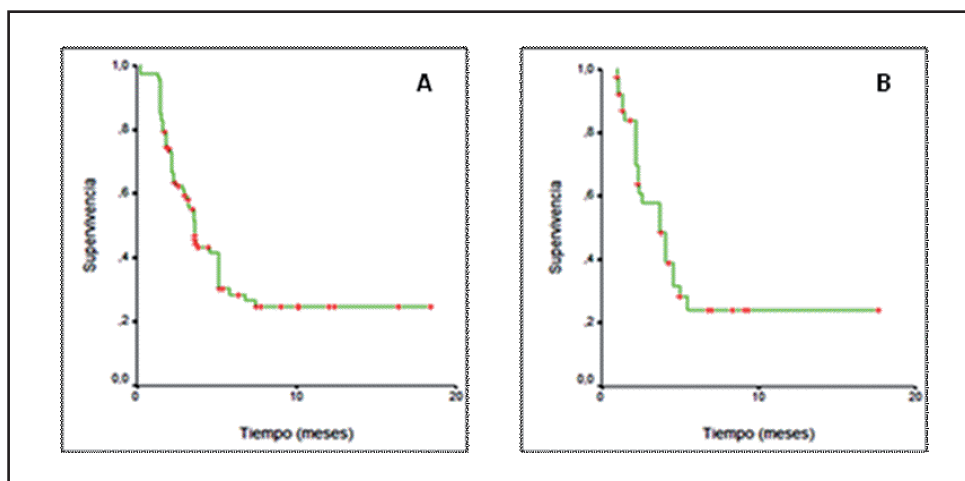


Figura 1A. TLP obtenido con la primera línea; B. TLP alcanzado con la segunda línea de tratamiento.

los pacientes respondedores fue de 3.7 kg (rango 1.4 a 4.3 kg). Entre los pacientes evaluables, la toxicidad dominante después de completar dos o más ciclos de tratamiento fue la hematológica y la neuropatía (grado 2 a 3). La primera de estas manifestaciones fue más frecuente e intensa cuando se utilizó cisplatino más vinorelbina, y la segunda, entre los pacientes tratados con cisplatino y etopósido. El efecto adverso más frecuente en quienes recibieron erlotinib fue el rash acneiforme, que alcanzó el grado 3 en aproximadamente la quinta parte de los casos.

Segunda línea de tratamiento y sucesivas

Cuarenta y seis pacientes recibieron una segunda línea de intervención (31% de la población en estudio), sin embargo, la respuesta sólo fue evaluable en 39 casos. La TRG fue del 14.5%, el BC fue 34.5% y la mediana del TLP fue 3.7 meses (rango, 2.1 a 17.0 meses). Globalmente, 25 pacientes progresaron (64%), 8 lograron EE (20%), 5 alcanzaron RP (12%) y sólo 1 paciente presentó RC. La Tabla 3 discrimina la mediana del TLP para los subgrupos de intervención con esta línea. El promedio de ciclos administrados por paciente fue 3.2 ± 2 , el 20% recibió más de 4 series, y al término del seguimiento, cuatro sujetos han completado más de 10 meses con erlotinib.

El sexo no influyó sobre el TLP de la segunda línea (mujeres 4.1 versus hombres 3.7 meses; $P = 0.67$), a diferencia de la historia de consumo de tabaco (nunca fumadores 6.1 versus fumadores 3.7; $P = 0.0097$), del ECOG (≤ 1 4.8 versus ≥ 2 2.9 meses; $P = 0.052$) y de la respuesta obtenida con la primera intervención (respondedores 4.9 versus no respondedores 2.4 meses; $P = 0.046$). Treinta pacientes (65% de los sujetos con enfermedad evaluable) presentaron efectos adversos grado 2 a 4 después de completar al menos 2 series de tratamiento; la toxicidad hematológica fue más frecuente en los sujetos que recibieron alguna combinación con o sin carboplatino y en aquellos tratados con docetaxel, mientras las manifestaciones cutáneas y la diarrea se presentaron entre quienes recibieron pemetrexed y erlotinib.

Veintinueve pacientes recibieron tres o más líneas de tratamiento; los medicamento utilizados con mayor frecuencia fueron el erlotinib ($n = 10$) y el pemetrexed ($n = 8$), con los que se alcanzó un BC del 65% y del 60%, respectivamente. El TLP logrado con la tercera línea fue de 5.6 meses (rango, 3.2 a 16.6), siendo superior entre quienes recibieron erlotinib (9.4 meses, rango 5.2 a 16.6).

Supervivencia

Al término del estudio, el 64% ($n = 94$) de los pacientes había muerto, 84 por causas relacionadas con la progresión de la enfermedad, 2 por toxicidad atribuible al tratamiento y 8 sin explicación aparente. Las medianas de seguimiento y de SG para la población total fueron de 12 (rango, 7 a 20) y 9.8 (rango, 6,3 a 19) meses, respectivamente (Figura 2). La proporción de sujetos vivos a 1 año fue del 38% y se encontró que la SG fue superior entre los no fumadores (15.2 versus 8.0 meses para los fumadores; $P = 0.043$) (Figura 3A), en quienes iniciaron el tratamiento con un ECOG menor de 1 (14 versus 9.0 meses para aquellos con $\text{ECOG} \geq 2$; $P = 0.027$) (Figura 3B), y en el grupo que recibió una segunda línea (18.3 versus 7.6 meses; $P = 0.042$) (Figura 3C).

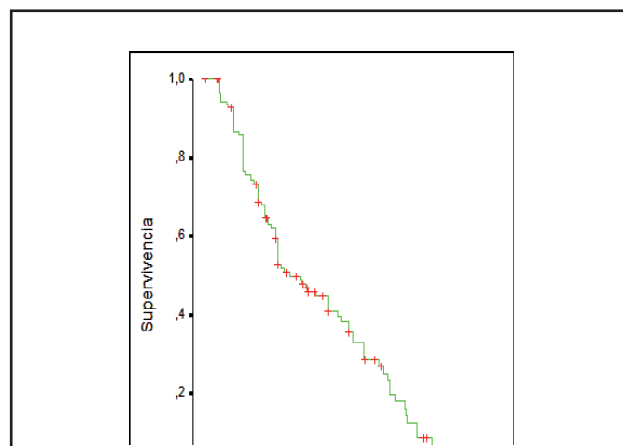


Figura 2. SG al término del seguimiento.

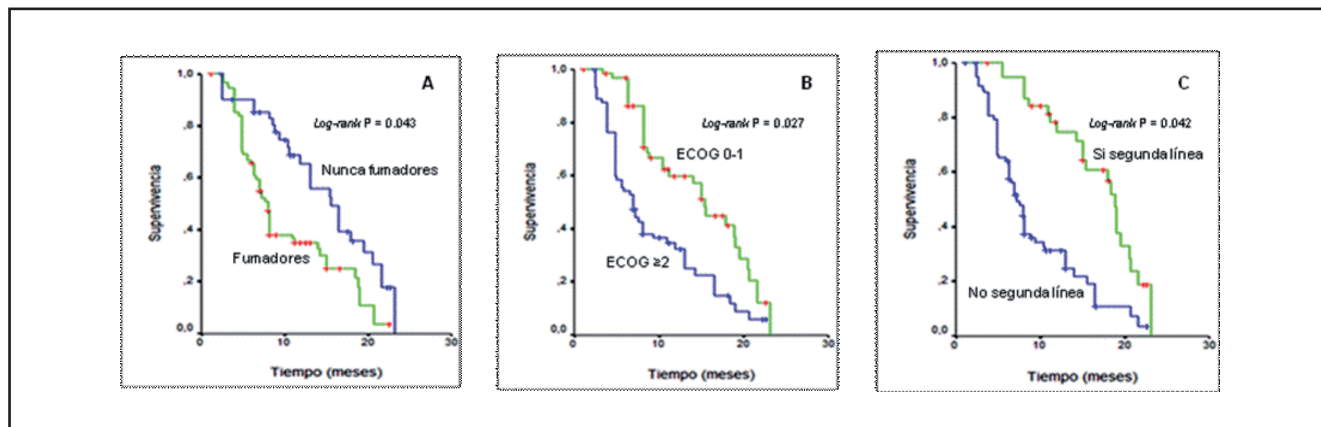


Figura 3A. SG según historia tabaquismo; B. SG según el estado funcional basal, medido por la escala ECOG; C. SG discriminada por la administración de una segunda línea de intervención.

Este periodo de tiempo también fue mayor en aquellos que recibieron cisplatino como parte del esquema de primera línea (15.8 versus carboplatino 9.2 meses; $P = 0.027$) (Figura 4A), y para los sujetos tratados con erlotinib en cualquier línea (15.1 meses versus 9.3 meses para quienes nunca recibieron erlotinib; $P = 0.031$) (Figura 5A), especialmente en ausencia de exposición al tabaco (20 meses para los no fumadores tratados con el inhibidor tirosin-quinasa y 13.1 meses para los no fumadores no tratados con erlotinib; $P = 0.040$). En oposición, no hubo diferencias en la SG respecto del uso de algún antimicrotúbulo ($P = 0.28$) (Figura 4B) o de gemcitabina ($P = 0.40$) (Figura 4C). Tampoco se encontró diferencia en la SG respecto del sexo ni por la historia de exposición al humo por combustión de la leña. El análisis multivariado determinó que los factores relacionados con una mayor SG fueron: el estado funcional inicial, la administración de combinaciones con cisplatino en primera línea, la administración de una segunda intervención terapéutica y el uso del inhibidor tirosin-quinasa en algún periodo del tratamiento (Tabla 4).

Mutaciones y expresión del EGFR

El perfil mutacional del EGFR (exones 19, 20 y 21) se realizó en 10 pacientes (6.8%) altamente seleccionados por sus características clínicas (mujeres no fumadoras) o por haber presentado buena respuesta al tratamiento con erlotinib. En cuatro pacientes se encontró la delección del E19 (dos tumores de patrón mixto, 1 CBA y otro sin dato); dos de estos sujetos presentaron una inserción de tres nucleótidos ricos en serina (L747_S750) (Figura 6A y B), que corresponden a una mutación no reportada previamente, y que posiblemente condicionó una RP máxima. Dos pacientes presentaron la mutación del E21 (L858R) y en un caso se encontró la mutación del E20 (T790M) en el tejido basal. El estudio por inmunohistoquímica determinó que dos pacientes tuvieron expresión débil (un sujeto con mutación del E21), en un paciente fue moderada (un paciente con delección del E19), en cuatro la expresión proteica fue intensa (tres pacientes con la delección del E19) (Figura 6C) y en dos casos fue nula (un paciente con delección del E19) (Figura 6C). Entre los pacientes con mutaciones, la TRG al erlotinib fue del 85% y en 5 casos la SG fue mayor de 16 meses.

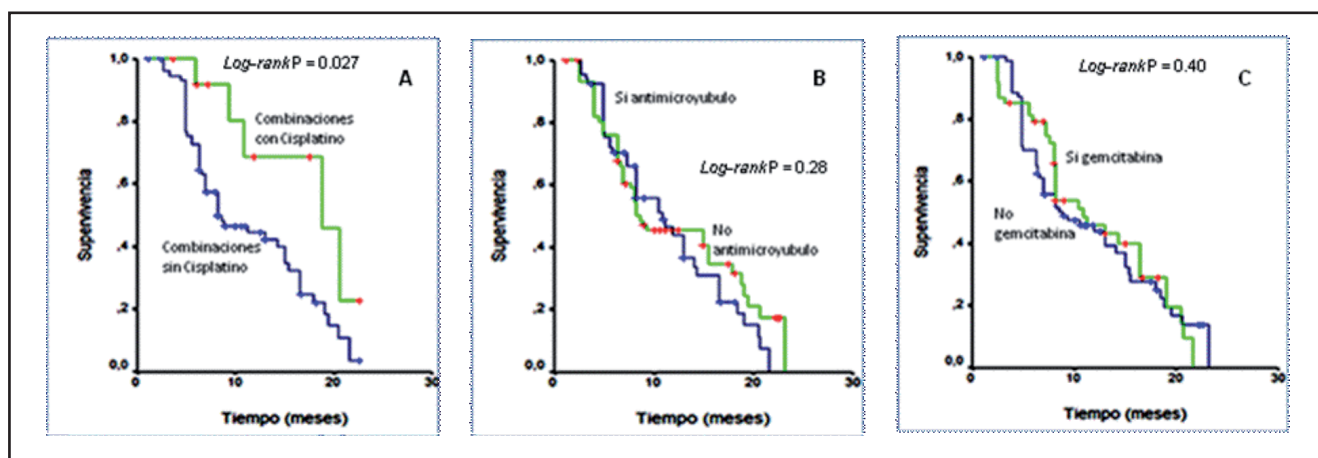


Figura 4A. SG según el uso de combinaciones con cisplatino o carboplatino en primera línea; B. SG según el uso de combinaciones con algún antimicrotúbulo en primera línea; C. SG según el uso de combinaciones con y sin gemcitabina en primera línea.

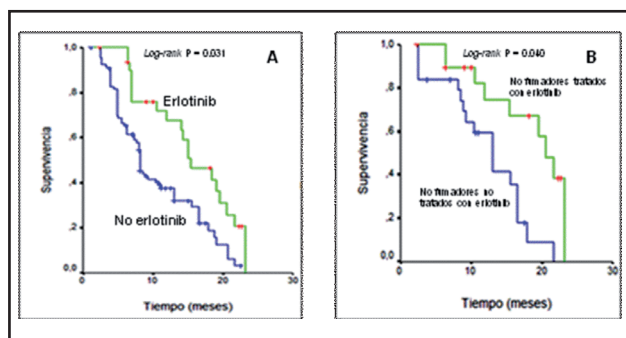
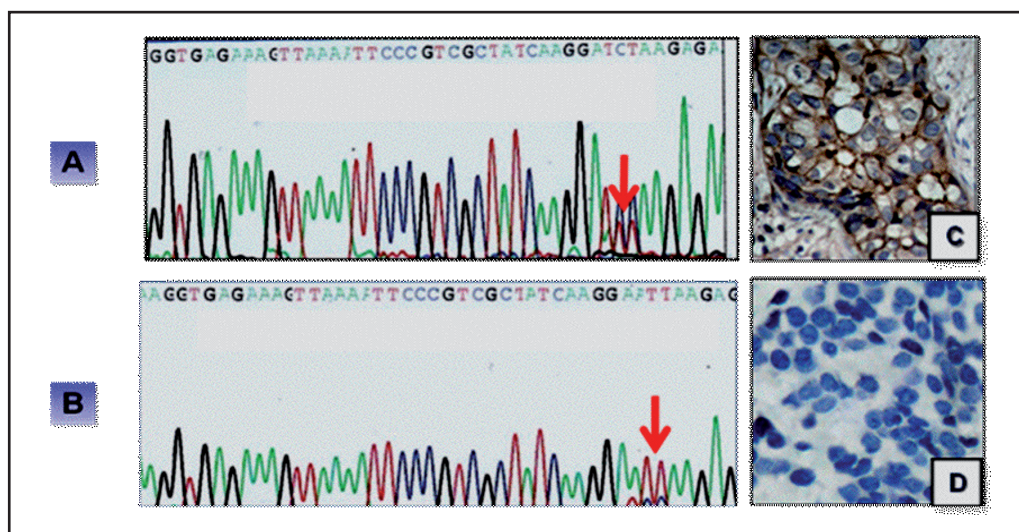


Figura 5A. SG de los pacientes tratados con erlotinib en cualquier línea; B. SG de los pacientes no fumadores tratados con y sin erlotinib en cualquier momento.

Tabla 4. Factores relacionados con la supervivencia (modelo de Cox).

Variable	Razón de riesgo (HR)	P
Edad (≤ 65 años)	1.70	0.24
Sexo (femenino)	1.48	0.36
Consumo de tabaco	0.51	0.04
Comorbilidad	1.64	0.23
ECOG	0.27	0.05
Tipo de intervención en primera línea (con o sin cisplatino)	0.19	0.04
Respuesta primera línea	1.17	0.57
Tratamiento segunda línea	0.47	0.03
Intervención con inhibidor tirosina quinasa	0.52	0.04
Tratamiento tercera línea	1.01	0.07



Figuras 6A y B. Inserción de 3 nucleótidos ricos en serina (L747_S750) en el exón 19 del EGFR. **C.** Paciente con delección del exón 19 e inmunohistoquímica compatible con nidos de células neoplásicas con expresión intensa de membrana en el receptor del EGFR (clon 31G7 x 400); **D.** Paciente con delección del exón 19 del EGFR con expresión nula por Inmunohistoquímica.

Discusión

La información sobre el CPCNP publicada en América Latina insinúa una transición epidemiológica de la enfermedad similar a la descrita en los países desarrollados, debido al incremento en la frecuencia de los adenocarcinomas especialmente entre los no fumadores. En promedio, este subtipo histológico se encontró en 55% de los pacientes incluidos en cinco estudios publicados regionalmente (28); no obstante, la frecuencia de adenocarcinomas fue superior en una serie de 176 sujetos tratados en Bogotá, donde esta cifra alcanzó 61% (28).

En términos de supervivencia, el CPCNP es una enfermedad heterogénea constituida por varios subgrupos que presentan un pronóstico disímil, dependiente de factores clínicos y de múltiples características biológicas identificadas parcialmente. A partir del análisis de los desenlaces de 5.000 pacientes con CPCNP avanzado tratados por el Grupo de Cáncer de Pulmón de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos entre 1960 y 1970, se encontró que las características que más influyeron sobre la SG fueron: el estado funcional, la extensión de la enfermedad y una reducción ponderal del peso mayor a 10% respecto al valor habitual de los últimos seis meses (32). Una revisión actualizada de este escenario demostró a partir de los datos de 887 publicaciones, que cerca de 160 variables clínicas y de laboratorio modifican el curso natural del CPCNP (33); sin embargo, en la actualidad seguimos confiando en la utilidad de los mismos factores para predecir la TRG de la primera línea de quimioterapia y la SG de los pacientes con enfermedad avanzada, que en resumen, están alrededor de 30% y de los 12 meses, respectivamente (34). Nuestro estudio no encontró mayor variabilidad, pues los principales factores relacionados con un curso favorable después del diagnóstico de metástasis fueron similares a los descritos

históricamente, excepto por la inclusión del erlotinib como parte del tratamiento. Este último punto refleja la importancia de la genómica para determinar el pronóstico del ADCP, en especial, en presencia de una población de pacientes bien seleccionada que presenta mutaciones en el gen del EGFR (35). Los resultados favorables demostrados con el inhibidor tirosin-quinasa también pueden explicarse por un sesgo en la selección de los pacientes incluidos en el estudio.

Una revisión sistemática que integró la información publicada desde 1961 (254 estudios) acerca de la relación entre la exposición al tabaco y el desarrollo de cáncer de pulmón encontró un incremento de nueve veces en el riesgo de desarrollar la enfermedad entre los fumadores (36). En la serie de pacientes con ADCP tratados en Bogotá, el 83% tenía algún antecedente exposicional (dos terceras partes fueron fumadores) y cerca de 40% de los diagnósticos entre las mujeres tuvo relación con esta causa. Sin embargo, 70% de los casos de ADCP en no fumadores ocurrió en mujeres, eventos que podrían atribuirse al humo ambiental del tabaco, por el antecedente familiar de cáncer de pulmón, por enfermedades pulmonares crónicas subyacentes y debido a cambios genotípicos en el GSTM1, GSTT1 y GSTP1 (20, 37, 38).

La incidencia de metástasis cerebrales en pacientes con CPCNP oscila entre el 13% y el 44%, representa una complicación dependiente de la duración de la supervivencia y su presentación no se afecta por el uso de la quimioterapia en combinación (39). Es llamativo el número de pacientes con enfermedad cerebral encontrados en Bogotá, hallazgo similar al descrito en Brasil (40) y que podría deberse al menos en parte, a la evolución natural de la enfermedad (54% de los sujetos tenían un estado funcional ≥ 2 y 55% presentaba más de dos sitios de metástasis, lo que supone un diagnóstico más tardío) y posiblemente por una frecuencia mayor de

alteraciones en el EGFR; está reconocido el neurotropismo de las células del ADCP que presentan sobreexpresión del EGFR, pero se desconoce la proporción de sujetos con CPCNP de raza hispánica que tienen mutaciones en este gen (35). Esta evidencia parece justificar la realización temprana de imágenes diagnósticas para detectar la presencia de lesiones cerebrales intraaxiales que permita realizar intervenciones para modificar el curso y la duración de la enfermedad hasta en dos terceras partes de los casos (41).

Un estudio que reunió la información de 121 experimentos clínicos que evaluaron 263 intervenciones con quimioterapia y 11 brazos de soporte paliativo integral en 42.768 pacientes con CPCNP avanzado, encontró una mejoría significativa en la SLP (0.12 meses/año) y en la SG (0.0617 meses y 1.851 días) cuando se utilizaron combinaciones con platino en primera línea (42). Varios trabajos complementarios han confirmado este beneficio, en especial cuando se emplea cisplatino más algún medicamento de tercera generación (43,44); estas dupletas incrementan la SG a un año (RR 1.16, IC95% 1.06-1.27, $P = 0.001$), y la tasa de respuestas completas (RR 2.29, IC95% 1.08-4.88, $P = 0.03$) y parciales (RR 1.19, IC95% 1.07-1.32, $P = 0.002$), a expensas de una mayor toxicidad constituida principalmente por anemia, náuseas y neurotoxicidad (44). En nuestro estudio, el 77% de los pacientes recibió terapia en combinación como primera línea de intervención, la gran mayoría de éstos, utilizando carboplatino como medicamento base. En los 111 casos en que la enfermedad fue evaluable, se encontró una tasa de respuesta global de 21%, un BC de 28% y una mediana del tiempo a la progresión de 3.7 meses, datos que son consistentes con aquellos reportados previamente en múltiples publicaciones, excepto por el TLP que fue superior. Este hallazgo podría estar condicionado por el tipo de estudio, que sobrevalora algunos de los resultados.

Hasta el año 2000 no había evidencia para soportar el uso de alguna intervención farmacológica como segunda línea de tratamiento para el CPCNP; desde entonces, se han publicado 24 estudios fase IV que han demostrado el beneficio del uso regular de la quimioterapia y de los inhibidores tirosin-quinasa en este escenario (45). En general, la TRG agrupada para estos tratamientos es de 6.8%, la proporción de sujetos que logran BC es de 42% y la mediana de SG es de 6.6 meses (46); estas variables son dependientes de la condición clínica de los pacientes, de la respuesta a la primera línea y de la toxicidad acumulada (46). En la serie de pacientes tratados en Bogotá, sólo 31% recibió una segunda línea con la que se documentó una tasa de respuesta global que dobló la descrita previamente en la literatura (14%), pero con un BC equivalente (34.5%). Para nuestros casos, la mediana del tiempo a la progresión fue de 3.7 meses.

El análisis de los resultados de supervivencia según el subtipo histológico de más de 234.000 pacientes con cáncer de pulmón incluidos en el registro poblacional de neoplasias SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, National Cancer Institute, United States) entre 1980 y 2002,

encontró una mortalidad a cinco años entre los pacientes con ADCP metastásico de 88%; esta cifra mejoró entre las mujeres, particularmente de raza blanca, y en las tratadas después del año 2000, cuando la tasa disminuyó 83% (47). El análisis de nuestros casos determinó una mediana de SG de 9.8 meses y una proporción de sujetos vivos a un año de 38%, datos que coinciden con la información mundial.

Recientemente, Mok y colaboradores presentaron los resultados del estudio IPASS (IRESSA Pan-ASia Study) que valoró la efectividad del gefitinib contra carboplatino más paclitaxel como intervención de primera línea en más de 1.000 pacientes asiáticos con ADCP avanzado, seleccionados por ser no fumadores o fumadores no pesados (definidos como aquellos ex fumadores que cumplieran más de 15 años desde el cese de la exposición y tuvieran un consumo menor a 10 paquetes año). 79% de los pacientes incluidos fueron mujeres y la mediana de SG para ambos grupos fue similar (alrededor de los 17 meses); no obstante, el análisis de los desenlaces según la presencia de mutaciones en el EGFR de 250 sujetos, encontró una TRG de 79% en los que recibieron gefitinib, de 43% en los mutados tratados con quimioterapia, siendo de 1% y 23% entre los no portadores de la mutación tratados con la combinación con platino y el inhibidor tirosin-quinasa, respectivamente (48). El registro monográfico de seguimiento SLADB (Spanish Lung Adenocarcinoma Data Base) desarrollado por el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) determinó una prevalencia de mutaciones en el EGFR de 16% (350 de 2.105 pacientes con ADCP incluidos), condición que fue más frecuente entre las mujeres (73%), en los no fumadores (68%) y en sujetos con ECOG 1 (59%). La delección del E19 se encontró en 62%, y en el resto la mutación L858R. Al igual que múltiples estudios experimentales de menor dimensión, el análisis del registro SLADB encontró una TRG al erlotinib utilizado en primera y segunda línea entre la población de mutados de 70.6%, una mediana de SLP de 14 meses (rango, 11.3 a 16.7 meses) y una SG de 27 meses (rango, 2.7 a 31.3 meses) (49). Los resultados obtenidos para la breve serie de casos mutados documentados en Bogotá son similares a lo previamente descrito.

Se han hecho pocos intentos para explorar la biología molecular tumoral de los pacientes con cáncer diagnosticados en América Latina; la única referencia sobre esta área realizada en cáncer de pulmón en nuestro país fue hecha por Moreno y colaboradores (50), quienes presentaron los resultados de la amplificación de los fragmentos del codón 12 del K-ras en 70 muestras de pacientes con CPCNP. Se detectaron 18 (25.3%) mutaciones, la gran mayoría en hombres fumadores mayores de 65 años y en adenocarcinomas (78%). Desde nuestro conocimiento, el estudio del ONCOLGroup es el primero en reportar la presencia de mutaciones en el EGFR entre los colombianos. Curiosamente, dentro del subgrupo altamente seleccionado de pacientes mutados se documentó una inserción de tres nucleótidos ricos en serina en el E19, que corresponde a una alteración no reportada

previamente y su relación con la sensibilidad al erlotinib podría ser anecdótica.

Las diferencias entre los resultados del estudio de las mutaciones del EGFR y su expresión medida por inmunohistoquímica ha sido comentada con anterioridad por otros autores (51). Por el momento, ninguna de las pruebas disponibles para el estudio de este gen en pacientes con CPCNP se encuentra estandarizada para la toma de decisiones en la práctica clínica rutinaria. La discordancia entre la cuantificación de la expresión por inmunohistoquímica, la evaluación de la amplificación por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y del perfil mutacional por secuenciación directa es superior al 30% (51). Estos hallazgos motivaron la conformación de un grupo multidisciplinario de trabajo (International Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group) que por el momento se inclina por la selección de la tercera prueba para predecir la respuesta a los inhibidores tirosin-quinasa (51).

Los resultados del tratamiento sistémico en pacientes con CPCNP distan de ser óptimos, sin embargo, el desarrollo de la biología molecular tumoral ha permitido determinar la presencia de subgrupos que se benefician de intervenciones puntuales. El estudio del ONCOLGroup asegura el uso regular de la quimioterapia de primera y segunda línea en pacientes con ADCP diagnosticado en Colombia y favorece la introducción de nuevas moléculas como los inhibidores tirosin-quinasa en estos escenarios. Debido a las características antropológicas de nuestra población es necesario establecer la frecuencia real de presentación de las mutaciones del EGFR, que en un futuro cercano, promoverán y facilitarán la correcta selección de algunos medicamentos.

Declaración de conflictos de interés

Carlos Alberto Vargas trabaja como asesor externo del Laboratorio Productos Roche de Colombia S.A., Jorge Miguel Otero fue asesor externo de Glaxo Smith-Kline, Edgar Ospina trabaja como asesor del Departamento de Trasplantes de Novartis S.A. y Andrés Felipe Cardona recibió en el pasado un estipendio de los laboratorios Pfizer S.A y Productos Roche de Colombia S.A.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de Ángela Viviana Cabrera, Diana Carolina Ramírez, Juan Carlos Pérez, Liliana Patricia Torres y Carolina Vélez vinculados a la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; **56**: 106-30.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; **18**: 581-92.
3. Parkin DM. Trends in lung cancer incidence worldwide. *Chest* 1989; **96**: 5S-8S.
4. Toh CK. The changing epidemiology of lung cancer. *Methods Mol Biol* 2009; **472**: 397-411.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; **57**: 1226-8.
6. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995; **103**:143-8.
7. Sascoab AJ, Secretana MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Can* 2004; **45**: S3-S9.

8. El-Torky M, El-Zeky F, Hall JC. Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. A review of 4,928 cases. *Cancer* 1990; **65**: 2361-7.
9. Pillsbury HC, Bright CC, O'Connor KJ, Irish FW. Tar and nicotine in cigarette smoke. *J Assoc Off Anal Chem* 1969; **52**: 458-62.
10. Hoffmann D, Rivenson A, Wynder EL, Hecht SS. Formation of tobacco-specific nitrosamines. *ACS Symp Ser* 1994; **553**: 267-78.
11. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001; **31**: 139-48.
12. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers - a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; **7**: 778-90.
13. Jindal SK, Malik SK, Dhand R, Gujral JS, Malik AK, Datta BN. Bronchogenic carcinoma in Northern India. *Thorax* 1982; **37**: 343-7.
14. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3175-85.
15. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; **330**: 223.
16. Mumford JL, Helmes CT, Lee XM, Seidenberg J, Nesnow S. Mouse skin tumorigenicity studies of indoor coal and wood combustion emissions from homes of residents in Xuan Wei, China with high lung cancer mortality. *Carcinogenesis* 1990; **11**: 397-403.
17. Mumford JL, He XZ, Chapman RS, Cao SR, Harris DB, Li XM, et al. Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China. *Science* 1987; **235**: 217-20.
18. Wu CT, Chang YL, Shih JY, Lee YC. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 979-86.
19. Stabile LP, Lyker JS, Gubish CT, Zhang W, Grandis JR, Siegfried JM. Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced antiproliferative effects. *Cancer Res* 2005; **65**: 1459-70.
20. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, Petersen S, Thaesler Z, Pacyna-Gengelbach M, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 13784-9.
21. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and Ámeta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4617-25.
22. Sakao Y, Miyamoto H, Sakuraba M, Oh T, Shiomi K, Sonobe S, et al. Prognostic significance of a histologic subtype in small adenocarcinoma of the lung: the impact of nonbronchioloalveolar carcinoma components. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 209-14.
23. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A, Ifoundza T, Roeslin N, Pauli G, et al. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; **17**: 123-34.
24. Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1103-9.
25. Arteaga CL. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol* 2002; **29**: 3-9.
26. Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, Huberman MS. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2007; **58**: 95-103.
27. Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. *Cancer* 2004; **101**: 2285-92.
28. Cardona AF, Carranza H, Vargas C, Otero JM, Reguero N, Cuello M, et al. Supervivencia en una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña tratados en cuatro instituciones hospitalarias de Bogotá D.C., Colombia (estudio del ONCOLGroup). *Cancer* 2008, 2008, Abstract T05. URL available from www.congresocancer2008.com {Consultado en Febrero 2009}
29. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6a. ed. New York. Editorial Springer-Verlag; 2002.p.167-81.
30. National Cancer Institute. Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. URL available from <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>, Accessed in November 2008.
31. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 205-16.

32. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; **65**: 25-32.
33. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; **122**: 1037-57.
34. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 175-83.
35. Jänne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 4416S-20S.
36. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; **122**: 155-64.
37. Hosgood HD 3rd, Berndt SL, Lan Q. GST genotypes and lung cancer susceptibility in Asian populations with indoor air pollution exposures: a meta-analysis. *Mutat Res* 2007; **636**: 134-43.
38. Zhang Y, Chen K, Zhang H. Meta-analysis of risk factors on lung cancer in non-smoking Chinese female. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2001; **22**: 119-21.
39. Gore EM. Treatment and prevention of CNS metastases in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 205-7.
40. Naime FE, Younes RN, Kersten BG, Anelli A, Beato CA, Andrade RM, et al. Metastatic non-small cell lung cancer in Brazil: treatment heterogeneity in routine clinical practice. *Clinics* 2007; **62**: 397-404.
41. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; **115**: 714-9.
42. Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K, Suzuki T, Kiura K, Tabata M, et al. Recent improvement in the survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer enrolled in phase III trials of first-line, systemic chemotherapy. *Cancer* 2007; **109**: 939-48.
43. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al; CISCA (Cisplatin versus Carboplatin) Meta-analysis Group. 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**: 847-57.
44. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; **59**: 1-11.
45. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006; **1**: 1042-58.
46. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, Takigawa N, Tabata M, Ueoka H, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 402-7.
47. Strauss GM, Ahmedin J, McKenna MB, Strauss JA, Cummings KM. Lung cancer survival in relation to histologic subtype: an analysis based upon Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Data: B4-06. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 345-6.
48. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu D, Saijo N, et al. Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin / paclitaxel in clinically selected patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (IPASS). ESMO, 2008, Abstract LBA2. URL available from <http://www.esmo.org/fileadmin/media/presentations/977/2061/Mok%20IPASS%20ESMO%20presentation%209%209%2008%20for%20uploading.ppt.pdf> {Consultado en Febrero 2009}
49. Sirena R, Catot S, González-Larriba JL, Masutti T, Moran T, Camps C, et al. Customizing erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutations. ESMO 2008. Abstract LB124. URL available from <http://www.esmo.org/fileadmin/media/presentations/977/2061/Mok%20IPASS%20ESMO%20presentation%209%209%2008%20for%20uploading.ppt.pdf> {Consultado en Febrero 2009}
50. Moreno P, Rueda O, Espinel C, Romero A, Herreros P, Luque MM, et al. K-ras codon 12 mutations in Non Small Cell Lung Cancer: high incidence of mutations in endobronchial tissue. *J Thor Oncol* 2007; **2**(8, Suppl 4):S504.
51. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE; Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 983-94.