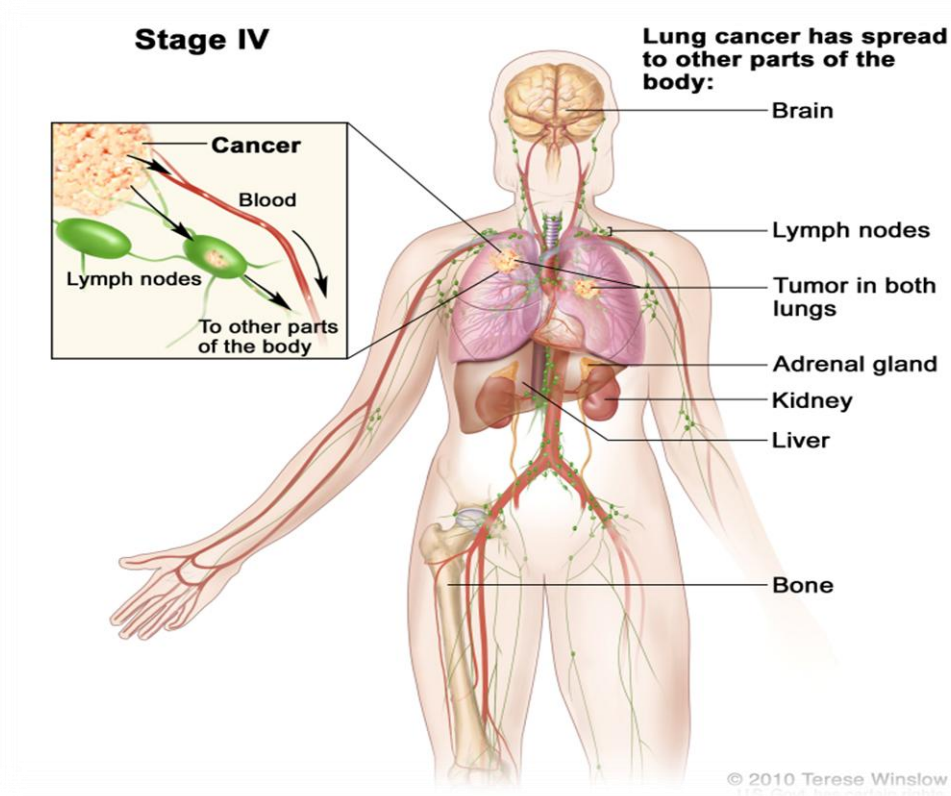


TRABAJO FIN DE GRADO

ADHERENCIA AL USO PROTOCOLIZADO (PROTOCOLO PROVINCIAL) DE PEMETREXED EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO. RESULTADOS CLÍNICOS



María del Pilar Bellido Balsera



**Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla**



ADHERENCIA AL USO PROTOCOLIZADO (PROTOCOLO
PROVINCIAL) DE PEMETREXED EN CÁNCER DE PULMÓN NO
MICROCÍTICO. RESULTADOS CLÍNICOS

Trabajo Fin de Grado. Experimental

María del Pilar Bellido Balsera

Grado en Farmacia

Área de Prácticas Tuteladas

Tutores: Jesús Sánchez Bursón y María Isabel Sierra Torres



Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla
Sevilla, 6 de Julio de 2016. Aula Multimedia

Resumen

A nivel mundial, el cáncer de pulmón (CP) es el más frecuente de todos los tumores y la principal causa de mortalidad por cáncer. Alrededor del 85% al 90% de los casos diagnosticados son del tipo no microcítico. Una de las alternativas terapéuticas para esta patología es el doblete de un platino con pemetrexed. Este estudio tiene como objetivo evaluar la adherencia al “Protocolo provincial de tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón y mesotelioma” en la prescripción y uso de pemetrexed en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Este estudio incluye a todos los pacientes del H.U. Virgen del Rocío, diagnosticados de CPNM, que comenzaron el tratamiento con pemetrexed en alguna de sus líneas, en fecha igual o posterior al 15 de julio de 2015. Así se recogieron datos de numerosas variables relacionadas con la enfermedad y el tratamiento, para el posterior análisis estadístico descriptivo.

Son 53 pacientes los que forman parte de este estudio, siendo el sexo varón, el estadio IV, el ECOG entre 0-1 y el uso del esquema cisplatino-pemetrexed las características más representadas en nuestros datos. El 52,83% de los pacientes no se adherían al protocolo provincial al uso de pemetrexed, y la principal causa fue el no encontrarse en el estadio adecuado al inicio del tratamiento. Obtuvimos una media de supervivencia libre de progresión (SLP) de 4,76 meses y la mediana supuso 3,33 meses. Entre las toxicidades extrahematológicas encontradas, destacó la astenia, observándose en un 50% de los pacientes en tratamiento combinado con cisplatino, en un 67% de los pacientes con pemetrexed en monoterapia, y finalmente, en un 38% de los pacientes que combinaban pemetrexed con carboplatino.

Más de la mitad de los pacientes que se estudiaron no cumplían todos los requisitos para estar en tratamiento con pemetrexed en alguna de sus líneas, por tanto, el especialista en oncología y todos los profesionales relacionados con el campo, necesitan ajustarse todavía a ese protocolo regional de reciente aprobación.

Palabras clave: CPNM, pemetrexed, protocolo, adherencia, supervivencia.

1. Introducción

1.1. Generalidades.....	6
1.2. ¿Qué son los tumores? Tipos.....	6
1.3. Cáncer.....	7
1.4. Cáncer de pulmón.....	9
1.5. Pemetrexed en tratamiento.....	15
1.6. Pemetrexed en el Servicio Andaluz de Salud.....	17

2. Objetivos.....18

3. Metodología

3.1 Características del estudio.....	19
3.2 Obtención y procesamiento de datos.....	20

4. Resultados y discusión

4.1. Descripción de los pacientes en estudio.....	24
4.2. Criterios de cumplimiento y adherencia al protocolo de uso del fármaco.....	28
4.3. Esquema de tratamiento y SLP.....	31
4.4. Toxicidades y seguridad del tratamiento.....	33
4.5. Limitaciones.....	35

5. Conclusiones.....35

6. Bibliografía.....36

LISTA DE FIGURAS**Pág.**

Figura 1. Modificación genética del cáncer. Paso de protooncogén a oncogén.....	7
Figura 2. Mutaciones más frecuentes en la cascada del EGFR.....	8
Figura 3. Mecanismo de acción de pemetrexed.....	16
Figura 4. Respuestas observadas agrupadas en líneas de tratamiento.....	26
Figura 5. Recuento y frecuencia de los pacientes, agrupados por estadio de la enfermedad.....	27
Figura 6. Frecuencia de pacientes agrupados por ECOG al inicio de tratamiento.....	27
Figura 7. Adherencia al protocolo.....	29
Figura 8. Motivos de no adherencia.....	29
Figura 9. Representación gráfica de las adherencias según esquema de tratamiento.....	30
Figura 10. Grafica de supervivencia desde el inicio con pemetrexed.....	33

LISTA DE TABLAS**Pág.**

Tabla 1. Datos estadísticos de los cinco cánceres con mayor incidencia en España.....	6
Tabla 2. Estadificación TNM del cáncer.....	9
Tabla 3. Esquema de tratamiento en histología no escamosa del CPNM.....	13
Tabla 4. Clasificación clinicopatológica de pacientes.....	24
Tabla 5. Respuesta al tratamiento por estadios de la enfermedad.....	25
Tabla 6. Adherencia observada por protocolo.....	30
Tabla 7. Casos censurados.....	31
Tabla 8. Análisis de supervivencia (meses).....	31
Tabla 9. Estadística descriptiva SLP por esquema de tratamiento.....	32
Tabla 10. Toxicidades más frecuentes en el uso de pemetrexed.....	34

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Sólo en 2012 se diagnosticaron aproximadamente 14 millones de nuevos casos y, según el informe mundial sobre el cáncer, éste fue responsable de 8,2 millones de muertes en todo el mundo. Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012).

Según los datos publicados en 2014, en España en 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre, fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado, mientras que en la mujer fueron los de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago (IARC, 2014). En 2013, el Instituto Nacional de Estadística (INE), publicó que del total de defunciones ocurridas en España en ese mismo año, un 33,9% fueron causadas por tumores en el sexo masculino y un 22,7% en el femenino. A continuación, se especifican los cinco cánceres con mayor incidencia en nuestro país, sin diferenciar sexos, de manera global (Tabla 1).

Tabla 1. Datos estadísticos de los cinco cánceres con mayor incidencia en España (IARC, 2012).

CÁNCER	INCIDENCIA			MORTALIDAD			PREVALENCIA		
	Número	%	ASR (W)	Número	%	ASR (W)	Número	%	ASR (W)
Colorrectal	32240	15	33,1	14700	14,3	12,3	89705	15,4	226,3
Próstata	27853	12,9	65,2	5481	5,3	8,6	102559	17,6	527,3
Pulmón	26715	12,4	30,3	21118	20,6	22,8	28148	4,8	71
Mama	25215	11,7	67,3	6075	5,9	11,9	104210	17,9	516,2
Vejiga	13789	6,4	13,9	5007	4,9	4	47225	8,1	119,2

1.2. ¿Qué son los tumores? Tipos

«Tumor» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y las células nuevas las reemplazan. Sin embargo, en los tumores este proceso ordenado se descontrola (American Cancer Society, 2014).

En el proceso de formación de tumores, a medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas, sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y suelen formar masas, tumores.

Los tumores pueden ser de dos tipos:

Los tumores benignos quedan perfectamente localizados en un área, no se extienden a los tejidos cercanos y no los invaden. Esto es beneficioso para el tratamiento y cura de ese tumor. Sin embargo, a veces los tumores benignos pueden alcanzar una dimensión considerable, llegando a producir complicaciones. La gran mayoría de éstos, al extirparse, generalmente no vuelven a crecer.

Los tumores malignos, sin embargo, son los llamados tumores cancerosos ya que pueden extenderse a los tejidos cercanos y los pueden invadir. Además, al crecer, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original. Los tumores malignos o cánceres pueden volver a crecer tras su extirpación quirúrgica.

1.3. Cáncer

Alteraciones moleculares

El origen de las células cancerosas emana de una alteración en el ácido desoxirribonucleico (ADN). En el núcleo de la célula, existen proto-oncogenes, genes normales que tras acontecimientos adversos se transforman en oncogenes. Estos oncogenes producen proteínas anómalas bien en cantidad o en estructura, que a su vez afectan a la función celular. El paso de proto-oncogén a oncogén es lo que denominamos una mutación genética (Figura 1).

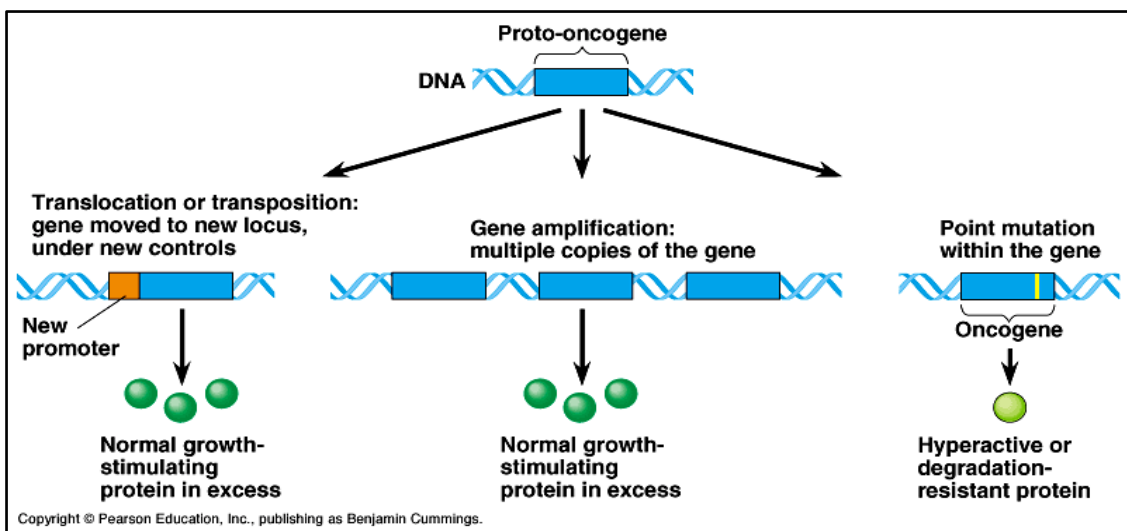


Figura 1. Modificación genética en el cáncer. Paso de protoncogén a oncogén (Bio-uTexas., 2012).

Las mutaciones más prevalentes en el cáncer son las que se producen en el grupo de los genes supresores de tumores, implicados en la replicación celular aberrante, que en situaciones normales corrigen errores y evitan los fallos que pudieran producirse en el proceso de

replicación celular. Otra mutación que merece ser destacada en el cáncer, es la de los receptores de factores de crecimiento. La interacción de un factor de crecimiento con su receptor por una unión específica, activa una cascada de eventos intracelulares e interfiere de manera directa o indirecta en la proliferación celular y diferenciación de los tejidos (González y cols., 2010) (Figura 2).

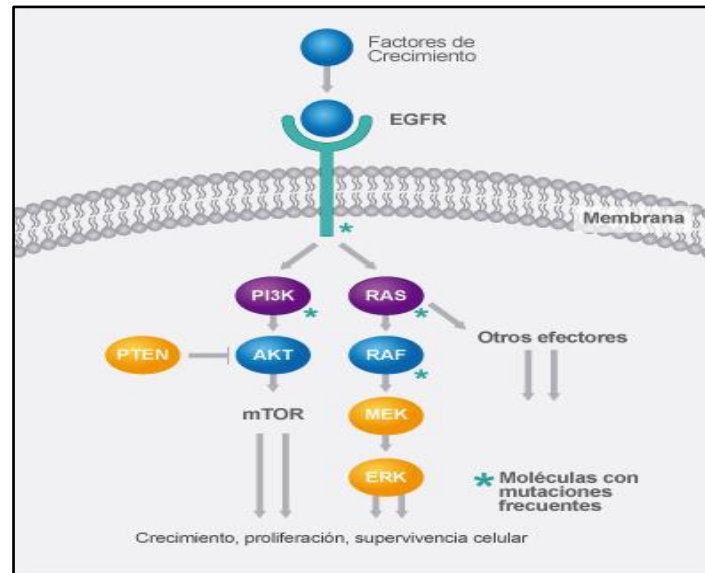


Figura 2. Mutaciones más frecuentes en la cascada del EGFR (González y cols., 2010).

Clasificación del cáncer

En cuanto a la clasificación, existe un sistema distinto a la diferenciación de la localización anatómica. El sistema que con mayor frecuencia se emplea para la estadificación de todos los tipos de cáncer es el TNM (Tabla 2). Estas siglas hacen referencia a tres aspectos del cáncer: la T se refiere al tamaño y localización del tumor, la N a la afectación de los ganglios linfáticos y la M a la afectación o no de otros órganos, en definitiva hace referencia a la metástasis. Cuanto más grande es el número, mayor es el tumor y mayor es la extensión a los tejidos cercanos. En el caso de que no pueda medirse un tumor primario, el sistema TNM lo representa con las siglas TX. En el estadio 0, TIS significa Tumor in Situ o también es equivalente denominarlo como CIS, Carcinoma in Situ.

Tabla 2. Estadificación TNM del cáncer (González y cols., 2010).

ESTADIAJE		CRITERIOS
Carcinoma oculto		TX, N0, M0
Estadio 0		TIS, Carcinoma in situ
Estadio I	IA	T1, N0, M0
	IB	T2, N0, M0
Estadio II	IIA	T1, N1, M0
	IIB	T2, N1, M0 ó T3, N0, M0
Estadio III	IIIA	T3 (ó T1 ó T2 con N2), N0, N1 ó N2, M0
	IIIB	Cualquier T, N3 (ó cualquier N con T4), M0
Estadio IV		Cualquier T, cualquier N o M1

1.4. Cáncer de pulmón

A nivel mundial el CP es el más frecuente de todos los tumores y la principal causa de mortalidad por cáncer. La envergadura del problema se refleja en cifras de incidencia y mortalidad: en el 2002 se diagnosticaron un total de 1,35 millones de nuevos casos con una mortalidad cercana a 1,18 millones en todo el mundo (Parkin, 2002).

En España, el CP fue, detrás del próstata, el más diagnosticado en varones en 2012, siendo la cifra de 21.780 casos nuevos y que según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), seguirá aumentando en los próximos años. A pesar de ser un cáncer muy frecuente (26.715 nuevos casos al año estimados en la población general), debido a su alta mortalidad (21.118 casos en 2012) su prevalencia a los 5 años es relativamente baja (28.148 pacientes) (IARC, 2012).

De cada 100 nuevos casos de CP, 80 serán inoperables y 20 serán susceptibles de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, solo 5 de cada 10 superarán los 5 años de vida tras el diagnóstico.

Factores de riesgo y predisposición genética

Para el desarrollo del CP existen varios factores de riesgo. Uno de ellos es el tabaco. La relación entre el tabaco y el CP está perfectamente demostrada (González M y cols., 2010). Entre el 80-90% de los casos son atribuibles al consumo prolongado de tabaco. El riesgo de CP incrementa con el número de cigarrillos fumados, los años de tabaquismo, el inicio precoz en el hábito de fumar, el grado de inhalación, el contenido en nicotina, el uso de cigarrillos sin filtro y la exposición pasiva, y desciende de forma proporcional al número de años desde el abandono del hábito tabáquico (Bach y cols., 2003). Mattson et al, calcularon que un varón de 35 años que fuma más de 25 cigarrillos al día tiene un riesgo del 13% de morir por CP antes de los 75 años y un 10% de posibilidades de morir por enfermedad coronaria (Mattson y cols., 1987). Aunque el tabaco puede considerarse la causa principal del desarrollo del CP, solo el 11% de los

fumadores desarrolla esta enfermedad, lo que hace sospechar de una predisposición genética subyacente.

Otro de ellos es el componente genético. La p53 es una proteína supresora de tumores que ejerce su función uniéndose al ADN y regulando la expresión de distintos genes, respondiendo a daños celulares. Normalmente la p53 está presente en las células a niveles muy bajos, pero cuando se produce un daño en el ADN por diversos motivos como radiaciones o sustancias químicas aumenta mucho su nivel y ejerce sus acciones anti-oncogénicas. Se une a diversos sitios específicos de regulación de expresión de genes ocasionando que se produzcan proteínas que detienen el ciclo celular hasta que los mecanismos de reparación de ADN lo arreglen. Cuando el daño es muy grande e irreparable, la p53 induce apoptosis en la célula dañada mediante la regulación de la transcripción de genes que producen proteínas involucradas en el suicidio celular.

La inactivación de p53 ha sido descrita en lesiones preneoplásicas de los bronquios de fumadores, generadora de inestabilidad genética. Las lesiones preneoplásicas son lesiones histopatológicas, que derivan en manifestaciones clínicas, que a su vez preceden un cáncer bien diferenciado (Silva y cols., 2012).

La acumulación de una serie de alteraciones de origen genético y epigenético que se van adquiriendo, suceden acorde a un proceso de carcinogénesis secuencial. En el CPNM se sobreexpresan varios factores de crecimiento y sus receptores. Dentro de la familia de receptores ERBB encontramos el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), que se encuentra sobreexpresado en un 40 a 80% de los casos. Sin embargo, los métodos diagnósticos en el área de anatomía patológica tienen que mejorar mucho todavía; la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico no son lo suficiente exhaustivas y pocos son los casos en los que estas pruebas de evaluación de mutaciones en el EGFR dan positivo (González y cols., 2010).

Diagnóstico clínico

La presentación clínica del CP, depende principalmente de su localización, diseminación locorregional y a distancia. El cáncer de pulmón es una de las neoplasias que se asocia más frecuentemente con síndromes paraneoplásicos, manifestaciones clínicas no relacionadas con la invasión por contigüidad, presencia de metástasis o efectos secundarios del tratamiento. En determinadas ocasiones, este síndrome es la primera manifestación de la neoplasia, lo cual permite un estudio y diagnóstico más precoz. Sólo un pequeño porcentaje de los casos se diagnostica de forma casual.

El CP puede comenzar en diferentes zonas anatómicas del aparato respiratorio como: células que revisten los bronquios, los bronquiolos o los alvéolos. Existen dos tipos de CP:

Cáncer de pulmón microcítico (células pequeñas o CPM)

Se denomina así por el tamaño de las células cancerosas cuando se observan al microscopio, localizados más frecuentemente en la región central o hilar y suelen estar asociados a un rápido deterioro clínico y con alto índice de recaídas, a pesar de las buenas respuestas clínicas y radiológicas iniciales que se consiguen. Aproximadamente del 10 al 15% de todos los cánceres de pulmón, son CPM (American Cancer Society, 2014).

Cáncer de pulmón no microcítico (células no pequeñas o CPNM)

Alrededor del 85% al 90% de los CP son no microcíticos (Villanueva-Herrainz y cols., 2010). Existen tres subtipos principales de este cáncer, diferenciándose según sus variantes histológicas:

- **Carcinoma escamoso o epidermoide:** la variedad más frecuente en nuestro país, representando el 40% de los carcinomas no microcíticos. Suele localizarse en la zona central del pulmón y con frecuencia se necrosa. Su crecimiento es relativamente lento.
- **Adenocarcinoma:** representa el 30% de los CPNM, y suele localizarse en las zonas más periféricas, afectando principalmente a la pleura y a la pared torácica. Esta variante histológica cobra especial interés pues muchos pacientes tienen alteración a nivel molecular, en concreto, la mutación del EGFR, que permite que estos pacientes sean tratados con unos novedosos fármacos, incluidos dentro de lo que los expertos llaman: terapia dirigida.
- **Carcinoma de células grandes:** es el tipo menos frecuente representando solo el 10%-15% de los casos (American Cancer Society (ACS), 2008). Ocurren en cualquier parte del pulmón y que tienden a crecer y diseminarse más rápidamente que los otros 2 tipos. El término grande hace referencia al tamaño de las células al observarlas al microscopio. A menudo se localizan en la porción central del pulmón y tienden a estar acompañados por una gran hemorragia y daño en el tejido. Son conocidos como tumores indiferenciados ya que las células carecen de la arquitectura específica presente en otros tipos de células cancerosas (American Lung Association, 2015).

A continuación se presenta la sintomatología más específica del CPNM, que aparece debido a la repercusión fisiológica que supone la extensión de las células tumorales en el pulmón, cuando éste se encuentra en fase localmente avanzada, a nivel del tórax.

Manifestaciones por extensión torácica:

- El síntoma más frecuente es la tos (hasta el 72% de los pacientes).
- Dolor torácico (50%).
- Disnea (30-40%).
- Hemoptisis (15-25%).
- Neumonitis (13-24%).
- Derrame pleural (10%).
- Derrame pericárdico.
- Síndrome de vena cava superior.

Aproximadamente el 30% de los pacientes presentan uno o varios de los síntomas que forman parte del llamado síndrome general del cáncer: la pérdida de peso se observa en casi la mitad de los pacientes y no se relaciona necesariamente con la anorexia. El cansancio y la debilidad muscular también son manifestaciones frecuentes (Cohen, 1977; Maddaus y cols, 1995).

Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

Cuando la enfermedad está limitada al pulmón, en los estadios iniciales de la enfermedad (IA, IB, IIA, IIB y un subgrupo del IIIA), la cirugía constituye la principal opción de tratamiento curativo del CPNM. En los casos avanzados, pero de forma local (estadios IIIA y IIIB), la combinación de quimioterapia (QT) y radioterapia constituyen el tratamiento de elección.

En los casos más graves, avanzados y metastásicos como son los del estadio IV la QT paliativa y el tratamiento sintomático son las opciones de tratamiento.

La QT es el principal tratamiento médico del CPNM. Sin embargo recientemente se han incorporado las terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales o los inhibidores de la tirosin quinasa.

Los dobletes con platino, cisplatino o carboplatino, asociados a otro agente de tercera generación es el esquema quimioterápico habitualmente empleado en cualesquiera de las etapas de la enfermedad.

En concreto, para el estadio IV, el más grave y avanzado y el de interés para nuestro estudio, el doblete platino más gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel (estos últimos considerados de tercera generación) supone la QT estándar.

Terapias quimioterápicas en CPNM

Los tratamientos de QT más ampliamente usados en primera línea para el CPNM en fases avanzadas de la enfermedad son dobletes de platino. En un ensayo clínico aleatorizado fase III (Scagliotti y cols., 2008) se compararon distintos regímenes de QT basada en platinos (cisplatino/gemcitabina, cisplatino/paclitaxel, cisplatino/docetaxel y carboplatino/paclitaxel) y a pesar de las diferencias en tolerabilidad, todos los regímenes demostraron una supervivencia global similar (10,3 meses). Varios regímenes que no contienen platino también han sido probados pero no han demostrado superioridad frente a los dobletes de platino.

Recientemente se ha propuesto el posible beneficio de un doblete de cisplatino con pemetrexed (Depierre y cols., 2002), especialmente en pacientes con CPNM tipo no epidermoide, superior al esquema convencional con gemcitabina (Pass y cols., 1992). Los esquemas de uso que se equiparan al doblete cisplatino-pemetrexed se describen a continuación (Tabla 3):

Tabla 3. Esquema de tratamiento en histología no escamosa del CPNM.

Tratamiento de la histología no escamosa			
Esquema inducción			
1ª Línea	-Cisplatino 75mg/m² día 1+ Pemetrexed 500 mg/m² día 1 cada 21 días x 4 ciclos	-Carboplatino AUC 6 día 1+ Paclitaxel 200mg/m² día 1 + Bevacizumab 7,5 o 15 mg/Kg cada 21 días x 4-6 ciclos	-Carboplatino AUC 5 día 1+ Pemetrexed 500mg/m² día 1 cada 21 días x 4 ciclos
Mantenimiento 1ª Línea	-Pemetrexed hasta intolerancia o PE	-Bevacizumab hasta intolerancia o PE	-Pemetrexed, hasta intolerancia o PE
2ª Línea	-Erlotinib oral 150 mg/día hasta intolerancia o PE	-Pemetrexed 500 mg/m² día 1 cada 21 días hasta intolerancia o PE	-Docetaxel 75 mg/m² día 1 cada 21 días hasta intolerancia o PE

Propuesta de protocolo de tratamiento. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme. Sevilla, 2015.

El esquema cisplatino en combinación, es el tratamiento quimioterápico básico en el CPNM. Carboplatino, se diferencia de cisplatino en cuanto a la toxicidad digestiva y renal, mostrando unos valores mucho más seguros. Por el contrario, en el tratamiento del cáncer metastásico, un meta-análisis de 10 ensayos clínicos encontró que los regímenes de quimioterapia basados en

cisplatino produjo una mayor respuesta del tumor en comparación a los regímenes basados en carboplatino (De Castria y cols., 2013). La administración de cisplatino requiere una hidratación prolongada, necesaria para evitar una nefrotoxicidad asociada al fármaco. En pacientes con daño renal severo no está indicada la administración de cisplatino. Aunque no existe una norma ampliamente aceptada en los criterios de elección de cisplatino para el tratamiento, el aclaramiento de creatinina (ClCr) > 45 ml/min o creatinina sérica < 1,5 mg/dl normalmente son requeridos. Por el contrario, el carboplatino no está asociado con estos requerimientos, aunque, por otro lado, puede causar mayor mielosupresión que el cisplatino (Tanvetyanon y cols., 2015).

En definitiva, los esquemas con carboplatino quedan reservados para pacientes con complicaciones digestivas, cardíaca congestivas y renales, así como para pacientes ancianos, mayores de 70 años al diagnóstico.

Los tres fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), como segunda línea de tratamiento del CPNM avanzado o metastásico refractario al tratamiento de primera línea o progresión de la enfermedad (PE), son docetaxel, erlotinib y pemetrexed. Estos agentes fueron aprobados de acuerdo con cuatro ensayos clínicos de fase III en los que se comparaban con otros antineoplásicos o tratamientos de apoyo (Shepherd y cols., 2000) y en los que mostraban sus beneficios en términos de supervivencia y seguridad.

El docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, disminuyendo los valores de tubulina libre. De esta manera altera la red tubular de las células, esencial para la mitosis e interfase celular (Gligorov y cols., 2004).

Por otro lado, erlotinib es un inhibidor de la fosforilación intracelular de la tirosina quinasa del EGFR. Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. Erlotinib bloquea la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva, atribuyéndose a la estrecha unión del fármaco al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señales inducida por el receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte a través de la ruta intrínseca de apoptosis (Shepherd y cols., 2005).

Pemetrexed fue autorizado por la EMA el 20 de septiembre de 2004. El fármaco no presentó ventajas con respecto a docetaxel en la respuesta o supervivencia, pero sí respecto a toxicidad, con una reducción significativa de la neutropenia y sus complicaciones (Hanna y cols., 2004).

En cuanto al enfrentamiento pemetrexed con erlotinib, ambos resultaron efectivos en el tratamiento del CPNM, pero erlotinib al ser un inhibidor selectivo de la tirosin quinasa, está indicado en pacientes con el receptor EGFR mutado, mientras que pemetrexed se reserva para los que poseen el EGFR no mutado o EGFR WT (Sadowska y cols., 2011).

Tras diversos estudios, pemetrexed se ha utilizado según las indicaciones aprobadas por la EMA, pero en 2010, el uso del fármaco giró en torno a los ensayos clínicos y el uso off-label. En 2011 hubo un cambio en la indicación para CPNM en monoterapia, incluyendo la primera línea a pacientes con comorbilidades asociadas.

El uso de pemetrexed en monoterapia ya no está restringido a que el tratamiento de primera línea haya consistido en una combinación específica de un platino con gemcitabina, paclitaxel o docetaxel (AEMPS., 2011). Reorganizaciones como ésta, y nuevas indicaciones de uso de pemetrexed aprobadas por la EMA y la AEMPS en 2011, hicieron necesaria la elaboración de nuevas guías y protocolos de tratamiento con el fármaco.

1.5. Pemetrexed en tratamiento

Los estudios *in vitro* han demostrado que pemetrexed se comporta como un antifolato multidiana inhibiendo la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR), y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis de novo de los ribonucleótidos de timidina y purina (Figura 3). Éste se transporta al interior de las células, tanto mediante el transportador de folato reducido, como con sistemas transportadores de membrana proteicos unidos a folato. Una vez dentro de la célula, se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la folipoliglutamato sintetasa.

Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamatación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración, que ocurre en las células tumorales, y en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una vida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

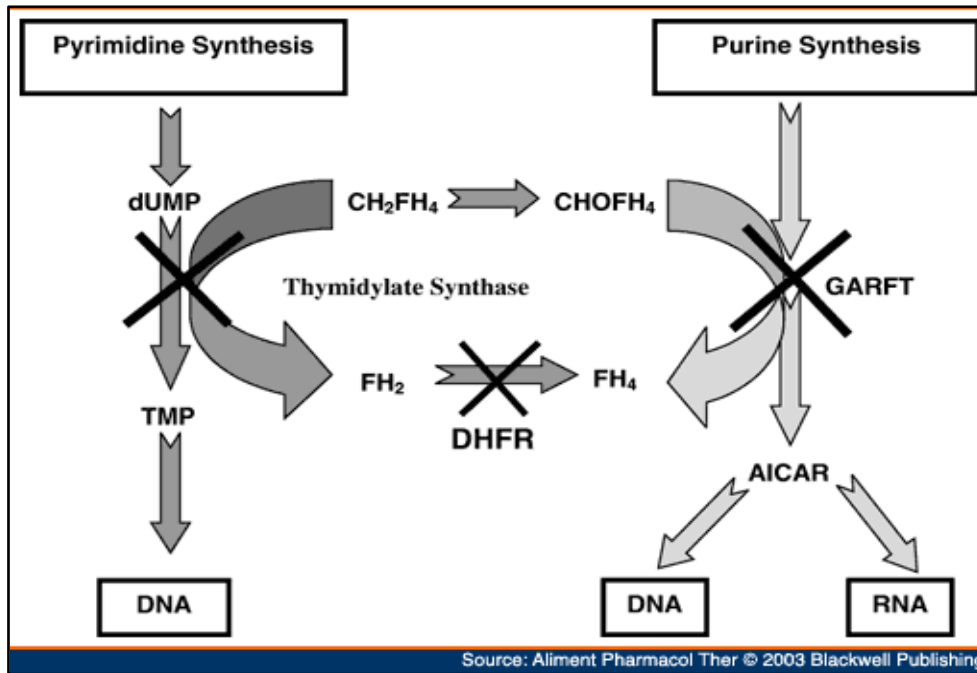


Figura 3. Mecanismo de acción de pemetrexed (Shore y cols., 2003).

La duración del tratamiento suele ser de 4 ciclos si existe estabilización y puede llegar, aunque no debe superar los 6 ciclos en caso de respuesta, ya que dar más tratamiento no mejora la supervivencia y, sin embargo, aumenta la toxicidad con un empeoramiento de la calidad de vida (Farray y cols., 2005).

En combinación con un platino, la dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m² del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m² ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de pemetrexed durante el primer día de cada ciclo de 21 días. En caso de ser prescrito el carboplatino en lugar del cisplatino, la dosis tendría que ajustarse a un área bajo la curva (AUC) de 5 mg/ml·min utilizando la ecuación de Calvert. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el platino.

En pacientes con CPNM que han sido tratados previamente con QT, o que comiencen con pemetrexed en monoterapia en primera línea de tratamiento, la dosis recomendada es de 500 mg/m² (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días (EMA, 2009).

En cuanto a su uso en las distintas edades de los pacientes, pemetrexed se utiliza en el rango de entre los 18 y los 75 años. La pauta para mayores de 75 años o en situación frágil, suele ser la monoterapia con agentes como vinorelbina o docexatel, ya que el principal efecto secundario de pemetrexed es la neutropenia, y la aparición de ésta en pacientes de estas características haría que el riesgo superara los beneficios del fármaco.

Aquellos pacientes que progresan a un tratamiento de primera línea, ya sea con pemetrexed o sin él, y que mantienen un buen estado general, serían susceptibles a un nuevo tratamiento de segunda línea basada en monoterapia con citostáticos como docexatel o pemetrexed, o terapia dirigida como erlotinib.

Docexatel en monoterapia se mostró superior al mejor tratamiento de soporte, o vinorelbina en supervivencia y en calidad de vida, por lo que quedó establecido como el tratamiento estándar en segunda línea.

Sin embargo, recientes estudios demuestran que pemetrexed presenta una eficacia similar y con menos efectos secundarios que el docexatel (Zatloukal y cols., 2004). El principal inconveniente que tiene la utilización de pemetrexed es el importante impacto económico para el sistema público de salud. Por esto y por sucesivas modificaciones, la última en 2011, de las indicaciones del fármaco, muchas comunidades autónomas en España han elaborado protocolos de utilización del mismo en el tratamiento del CPNM.

1.6. Pemetrexed en el Servicio Andaluz de Salud

La adherencia al tratamiento es un comportamiento complejo con carácter de proceso conformado por una estructura y dinámica interna, que integra un componente personal, un componente relacional en el que se encuentra implicado el profesional de salud y uno comportamental propiamente dicho, dirigidos al logro de un resultado beneficioso para la salud (Martín, 2009).

Entre los años 2010-2011 se realizó un estudio observacional sobre el uso (indicación-prescripción) de pemetrexed en el tratamiento del CPNM metastásico (estadio IV) o localmente avanzado (estadio IIIB) en la comunidad autónoma de Andalucía. La histología predominante que se beneficiaba del tratamiento con este fármaco era el adenocarcinoma (85%), de los que un 88% se encontraban en fase IV y un 52% presentaban un ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de entre 0-1 al inicio del tratamiento (Pérez-Moreno y cols., 2015). Basándose en estos datos, se decidió elaborar un protocolo provincial, específico para cada área de salud.

Protocolo Provincial del tratamiento de CPNM de la provincia de Sevilla

Ante la falta de consenso a la hora de prescribir y la ausencia de protocolos a los que ajustarse en el ámbito hospitalario, se llegó a la conclusión de la necesidad de crear una guía provincial para avanzar y adaptar la terapia de esta enfermedad a cada región. Su elaboración se basó en estudios coste-efectividad del tratamiento quimioterápico, especialmente en los subtipos más prevalentes de la población afectada.

Varios servicios y unidades de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme de Sevilla, se consensuaron en seguir un protocolo tras una puesta en común de sus bases, para la utilización de la quimioterapia en pacientes en tratamiento y seguimiento del CP y mesotelioma. En él se recogen las guías de tratamiento para: CPNM, CMP y mesotelioma.

Pemetrexed, está indicado dentro de este protocolo, en el tratamiento de la enfermedad metastásica, es decir, en estadio IV. A su vez no debe haber mutación de las proteínas EGFR y ALK (anaplastic lymphome kinase), también conocidas cuando no están mutadas como WT (wild type) y en la histología escamosa.

El esquema de combinación de fármacos con pemetrexed tiene un mayor coste y también una menor toxicidad. Por ello los pacientes que lo reciban en quimioterapia deben cumplir unos determinados requisitos.

Es así como el 15 de julio de 2015, entró en vigor el "Protocolo provincial de Sevilla, para el tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón y mesotelioma".

2. OBJETIVOS

-Principal: evaluar la adherencia al “Protocolo provincial de tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón y mesotelioma” en la prescripción y uso de pemetrexed en el tratamiento de CPNM, en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

-Secundarios:

1. Describir las características clinicopatológicas de los pacientes y analizarlas mediante estadística descriptiva.
2. Evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con pemetrexed.

-
3. Analizar la seguridad de pemetrexed en CPNM.

3 .METODOLOGÍA

3.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

- **Diseño del estudio**

El trabajo realizado comprende un estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo y no controlado. Nuestro estudio recoge datos comprendidos entre el 15 de julio de 2015 y el 15 de enero de 2016.

- **Ámbito del estudio**

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. Hospital de tercer nivel, 1383 camas instaladas, y constituido por Hospital General, Traumatología, Infantil, de la Mujer y Duques del Infantado.

- **Población del estudio**

La población incluida en el estudio fueron los pacientes ingresados o ambulatorios del Hospital Universitario Virgen del Rocío entre el 15 de Julio 2015 y el 15 de Enero de 2016, en tratamiento con pemetrexed en alguna de sus líneas.

- **Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes del Hospital Universitario Virgen del Rocío, diagnosticados de CPNM , que comenzaron el tratamiento con pemetrexed en alguna de sus líneas, en fecha igual o posterior al 15 de julio de 2015.

- **Criterios de exclusión**

-Menores de 18 años.

-Pacientes con CPM o mesotelioma.

-Pacientes con cáncer no pulmonar con metástasis al pulmón.

3.2 OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

▲ **Recogida de datos**

La recogida de datos se realizó entre los meses de febrero de 2016 y abril de 2016, mediante consulta y análisis de las historias clínicas y farmacoterapéuticas de los pacientes, obtenidas de los programas informáticos del hospital: DIRAYA® (historia clínica digital e historia de prescripción de atención primaria) y FARMIS® (sistema integrado de farmacoterapia, Oncofarm) y se tabularon en una hoja de cálculo Excell. Se comenzaron a extraer datos en Febrero de 2016, y durante ese mes se fue elaborando y completando la hoja Excell.

◦ Variables del estudio

1. *Variables independientes*

- Variables demográficas:

- Fecha de nacimiento: aporta información sobre la edad de los pacientes al inicio del tratamiento con pemetrexed.

- Variables cuantitativas:

- Sexo: hombre o mujer.
- Peso: dato en Kg.
- Altura: medida en cm.
- Superficie corporal: medida en m², superficie de la piel del paciente, para calcular la dosis absoluta de los fármacos citostáticos de acuerdo al peso en Kg y la talla en cm. Según la fórmula de Dubois.
- Creatinina.
- Aclaramiento de creatinina: parámetro que mide la función renal del paciente, y la capacidad de eliminación del fármaco, basada en la tasa de filtración glomerular.

- Variables cualitativas:

- Hábitos tabáquicos: factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Se clasifican en: fumador actual, fumador en algún momento de su vida, fumador que dejó de fumar en el momento del diagnóstico y no fumador.

- Variables clínicas:

- Fecha diagnóstico inicial: momento en el que se detectó la enfermedad por primera vez.
- Estadio al diagnóstico: período o fase de la enfermedad cuando es diagnosticada. Los valores pueden ser: CPNM I, CPNM IIA, CPNM IIB, CPNM IIIA, CPNM IIIB y CPNM IV.
- Estadio al inicio con pemetrexed: fase de la enfermedad cuando se administra primera dosis del fármaco.
- ECOG al diagnóstico: los valores pueden oscilar de 0 a 4, dependiendo del estado físico en el que se encuentre el paciente en el diagnóstico. A mayor ECOG, el estado físico del paciente es peor.
- ECOG al inicio de pemetrexed.
- Histología del tumor: anatomía patológica y específica para clasificar el tipo de tumor. Tipos: Epidermoide/escamosa, No escamosa (Adenocarcinoma o Células grandes) y Otros.
- Sobreexpresión EGFR: amplificación del proceso en el que la información contenida en el ADN de los genes se traduce en la formación de las proteínas. Valores dicotómicos (Sí/No o ND).
- Mutación EGFR: alteración en la secuencia normal de ADN que da lugar a ese factor de crecimiento. Valores dicotómicos (Sí/No o ND).
- Localización metástasis: clasifica dentro ya del estadio IV metastásico, el lugar donde ha llegado el cáncer y donde se ha establecido tras la metástasis. Si hay datos, estos suelen encontrarse en huesos, cerebro, hígado y glándulas suprarrenales.

2. *Variables dependientes*

- Línea de tratamiento con pemetrexed: línea para la que se indica el tratamiento (1ª, 2ª o mantenimiento).
- Protocolo de tratamiento: esquemas para el uso del fármaco. Son pemetrexed-cisplatino, pemetrexed-carboplatino o pemetrexed en monoterapia.

-
- Adherencia: cumplimiento de todos los requisitos del protocolo a la hora de prescribir pemetrexed. Valores dicotómicos (Sí/No). Criterios de cumplimiento de protocolo:
 - Diagnóstico en CPNM, histología no escamosa.
 - No candidato a ensayo clínico.
 - EGFR/ALK WT (no mutados).
 - PS (ECOG) 0-1.
 - Edad < 75 años.
 - ClCr >45 ml/min.
 - No comorbilidades que contraindiquen el uso de cisplatino.

En la tabla 3 ya se agruparon, según líneas de tratamiento, los fármacos o combinación de fármacos que debían prescribirse para seguir el protocolo.

- Seguridad: se refiere a la existencia de reacciones adversas a los medicamentos o efectos tóxicos en el paciente, relacionados con el tratamiento de pemetrexed. Variable cualitativa categorizada. La toxicidad de la QT ha sido graduada de acuerdo a distintas clasificaciones que contemplan cinco grados atendiendo a la severidad: grado 0 (ausente), grado 1 (leve), grado 2 (moderada), grado 3 (grave), grado 4 (amenazante para la vida) y grado 5 (muerte).
- Indicación del tratamiento: finalidad de la pauta prescrita, que bien puede ser: Paliativo (en estadios avanzados y metastásicos de la enfermedad). Adyuvante (aplicado tras cirugía). Neoadyuvante (previo a la cirugía, orientado a disminuir el tamaño del tumor).
- Dosis de citostáticos: ajustadas por peso y grado de toxicidad tras último ciclo recibido, o estado del paciente en el momento de prescripción.
- Fecha inicio tratamiento.
- Fecha último tratamiento recibido.
- Nº ciclos recibidos.
- Motivo fin tratamiento.
- Fecha de progresión: día en el que se produce un aumento \geq al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

-
- Respuesta: la mejor respuesta se estableció de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) y fue reportada como respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), progresión de la enfermedad (PE) o enfermedad estable (EE).
 - Supervivencia libre progresión (SLP): tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta que se demuestra la progresión de la enfermedad o se produce el fallecimiento.
 - Radioterapia: fecha de primera sesión de radioterapia del paciente. Esquema en relación a QT: la radioterapia puede administrarse bien concomitante, secuencial o previa al tratamiento con QT.
 - Tratamiento soporte con bifosfonatos: si al paciente se le ha administrado o no tratamiento de soporte con ácido zoledrónico, inhibidor de la resorción ósea osteoclástica inducida por tumores.

▲ **Análisis estadístico**

Estudio descriptivo de las variables clínicas e histológicas. Para las variables cualitativas se utilizó la frecuencia relativa en porcentajes y para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar o la mediana. Para la SLP, usamos el método de Kaplan-Meier, que nos midió la variable en los pacientes que en algún momento del tratamiento fueron PE o que murieron. Los pacientes que no progresaron fueron los que dieron respuesta EE o RP al tratamiento, a éstos los reconoció el método como casos censurados, que no pudieron ser evaluados pero sí reflejados en la grafica de supervivencia acumulada que nos aportó los resultados de la variable.

El análisis de los datos y la elaboración de gráficas se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 24).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se comenzó el estudio con una muestra de 70 pacientes, de los cuales se excluyeron 17. De los 17 excluidos, 13 fueron por comenzar el tratamiento con pemetrexed antes de la fecha acotada para estudio (15 de julio de 2015) y los tres restantes fueron excluidos por pertenecer a un

diagnóstico distinto al CPNM, que en estos casos fueron: mesotelioma, CPM y cáncer de próstata con metástasis pulmonar.

Los pacientes finalmente incluidos en el estudio fueron 53, de los cuales 12 fueron tratados con pemetrexed en distintos esquemas durante el tratamiento, bien por intolerancia o decisión del prescriptor.

4.1. Descripción de los pacientes en estudio

Las características clínicas y patológicas de los 53 pacientes están recogidas en la tabla 4. La mediana de edad fue de 61 años; 81,13% eran hombres y el 73,58% correspondían a un estadio IV. Los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino: cisplatino 75 mg/m² (28 pacientes) o carboplatino AUC5 (16 pacientes) más pemetrexed, separándose, a su vez, los pacientes que usaban en el momento de estudio, pemetrexed en monoterapia (9 pacientes).

Algunos investigadores, observaron que pemetrexed en combinación con un platino era la primera opción para el tratamiento de primera línea (ambos con o sin pemetrexed en mantenimiento) en pacientes con adenocarcinoma en CPNM en el estadio IV y ECOG 1 (Pérez-Moreno y cols., 2015). Ya que el CPNM sigue siendo más prevalente en el hombre, ellos obtuvieron que un 80% de los casos pertenecían al género masculino, y que además son o fueron fumadores. Nuestro estudio apoya todos estos datos, ya que obtuvimos que un 81,13% de los pacientes diagnosticados en CPNM fueron hombres, un 90,56% estuvo vinculado a hábitos tabáquicos, y el esquema de tratamiento con pemetrexed prevalecía en 1ª línea (83,01%), siendo el más utilizado el prescrito en combinación con cisplatino (52,83%) (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación clinicopatológica de pacientes.

	No.	%
Mediana de edad (años)	61	
Rango	36-79	
Sexo		
Hombre	43	81,13
Mujer	10	18,86
ECOG performance status		
0-1	46	86,79
2	6	11,32
3	1	1,89
Aclaramiento de creatinina		
>45 mL/min	51	96,22
<45 mL/min	2	3,77
Hábito tabáquico		

Fumador	48	90,56
No fumador	5	9,43
Estadio CPNM		
IB	1	1,89
IIA	2	3,77
IIB	2	3,77
IIIA	5	9,43
IIIB	4	7,55
IV	39	73,58
Régimen de quimioterapia		
Cisplatino + Pemetrexed	28	52,83
Pemetrexed en monoterapia	9	16,98
Carboplatino + Pemetrexed	16	30,19
Línea de tratamiento con pemetrexed		
1ª Línea combinado	44	83,01
1ª Línea monoterapia	4	7,54
2ª Línea combinado	5	9,43
Mantenimiento		
Sí	25	47,16
No	28	52,83
Indicación del tratamiento		
Neoadyuvante	6	11,32
Adyuvante	7	13,2
Paliativo	14	75,47
Radioterapia		
Secuencial	6	11,32
Concomitante	16	30,19
Previa	7	13,21
No RT	24	45,28
Bifosfonatos		
Sí	7	13,21
No	46	86,79

Todos los pacientes recibieron el esquema terapéutico con pemetrexed en el tratamiento. La respuesta al tratamiento de los estadios IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV se refleja en la tabla 5.

Tabla 5. Respuesta al tratamiento por estadios de la enfermedad.

Respuesta	Estadio												
	IB n=1		IIA n=2		IIB n=2		IIIA n=5		IIIB n=4		IV n=39		
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
RP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	10,3
EE	1	100	2	100	1	50	1	20	4	100	10	25,6	
PE	-	-	-	-	1	50	4	80	-	-	25	64,1	

Ningún paciente presentó RC al tratamiento. Cuatro pacientes presentaron RP de la enfermedad, y además, todos ellos en estadio IV. Quedaron con enfermedad estable el 35,85% del total. Considerando aquellos que presentaron respuesta RP conjuntamente con los que estabilizaron, se observó 43,39% de pacientes con control de la enfermedad. Sin embargo, progresaron concretamente un 56,60%.

De entre los que progresaron: en estadio IV fueron el 64,10% (25/39), estadio IIIA, el 80% (4/5) de los pacientes y, por último, un 50% (1/2) de los pacientes que encontramos en el estadio IIB.

Estos resultados apoyan los obtenidos por otros autores, ya que ellos también observaron que PE fue la principal respuesta a pemetrexed, y además en ellos, superando el 80% (Villanueva-Herraiz y cols., 2010). Así mismo puede verse que en ambos estudios ningún paciente presentó respuesta completa. Sin embargo, obtuvieron que la respuesta más observada a la primera línea de tratamiento fue RP, concretamente el 76,5% de los pacientes la presentaron (Picazza y cols., 2008). En nuestro estudio, la RP se observó como mayoritaria en la 2ª línea, no viéndose observada en mantenimiento y apareciendo en 1ª línea en un 75% de los casos. La respuesta más observada en primera línea fue la PE, con un 82,8% de casos. A continuación, quedan reflejados todos los resultados de respuesta obtenidos según la línea de tratamiento:

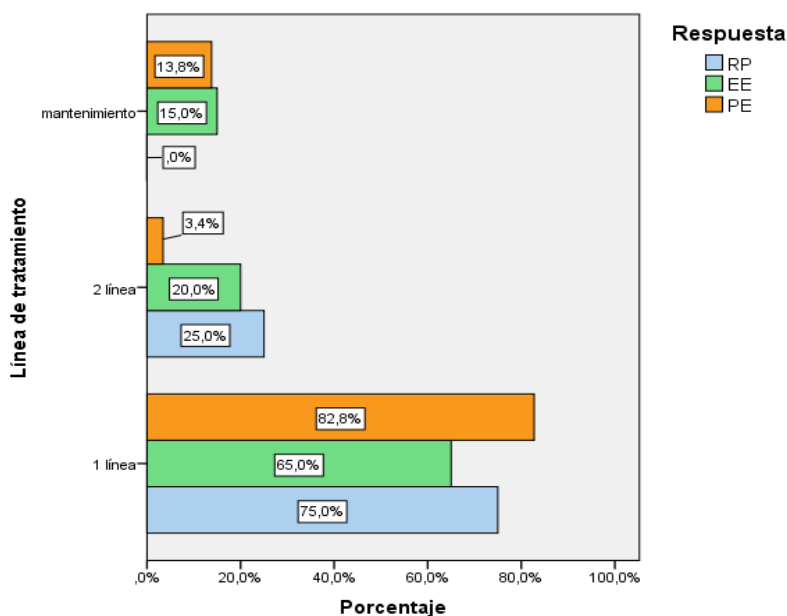


Figura 4. Respuestas observadas agrupadas según líneas de tratamiento.

Así mismo, en la figura 5 se recoge el recuento y frecuencia de los pacientes estudiados, agrupados por estadio de enfermedad al inicio de pemetrexed.

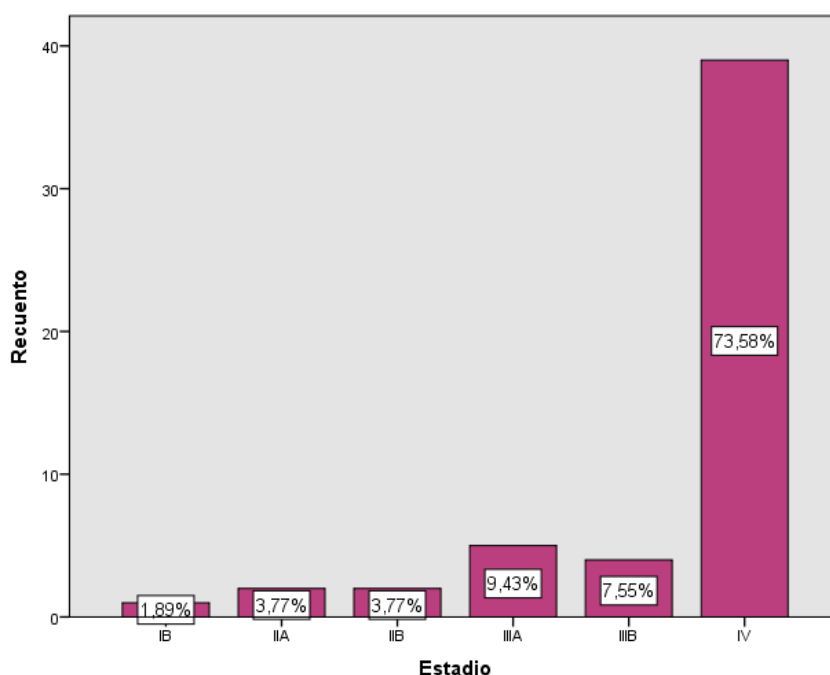


Figura 5. Recuento y frecuencia de los pacientes, agrupados por estadio de la enfermedad.

En esta figura puede observarse que el estadio que prevalece en los pacientes que usan pemetrexed es el de fase IV (enfermedad metastásica) con un 73,58% de los casos, seguida de la fase IIIA y IIIB con un 9,43% y 7,55% de los casos, respectivamente, los estadios IIA y IIB con 3,77% en ambos y por último, solo un 1,89% de los pacientes se encontraba en fase IB durante el tratamiento. El estadio IA no apareció en los pacientes tratados con pemetrexed.

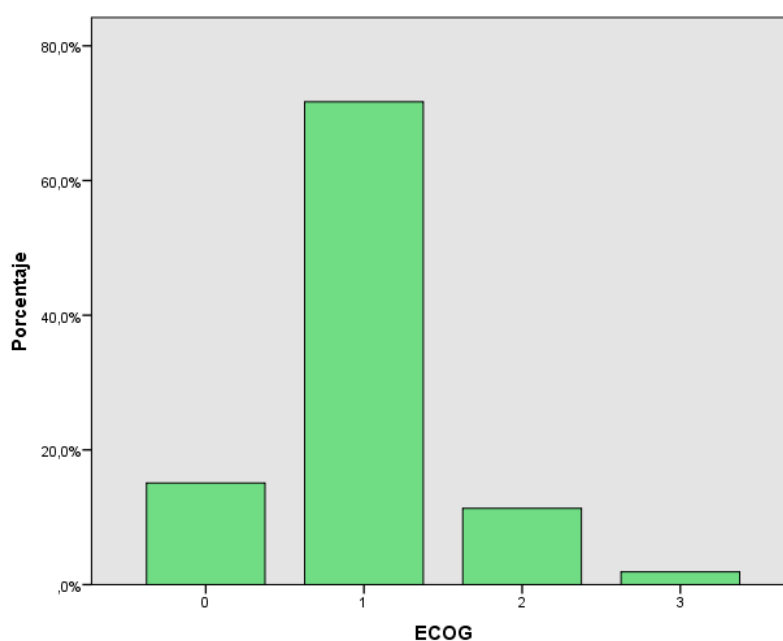


Figura 6. Frecuencia de pacientes, agrupados por ECOG al inicio de tratamiento.

En la figura 6 se observa que la mayor parte de los pacientes se encontraba en un ECOG de 1 al inicio de tratamiento, seguido de ECOG 0, que agrupados sumarían el 86,79% de los casos estudiados. Solo un 13,21% presentaban un ECOG de 2 y 3, siendo de 11,32% los casos de ECOG 2, y solo un 1,89%, ECOG 3.

Otros estudios reflejan también la utilización de pemetrexed en su mayoría en pacientes, en el estadio más avanzado. Algunos observaron que 83% de los pacientes en tratamiento con el fármaco, estaban en estadio IV (Van Kruijsdijk y cols., 2016). Otros también vieron que el fármaco se prescribía en la mayoría de sus pacientes con estadio IV, suponiendo el 85,04% de los que comenzaron con el tratamiento en 2010 y el 91,18% en 2011 (Pérez-Moreno y cols., 2015). Acerca de estos datos, se debe tener en cuenta que el CPNM se diagnostica en un 40% de los casos, cuando la enfermedad se encuentra ya avanzada, en estadio IIIB o IV (Ciuleanu, 2009). Debido a esto, en la mayoría de las ocasiones, el estadio al diagnóstico de la enfermedad coincide con el estadio al inicio de pemetrexed.

Por otro lado, el ECOG de la mayoría de los pacientes del estudio de Pérez-Moreno y cols., correspondía al nivel 1 en un 54,20% de los pacientes en 2010, y en un 50,88% en 2011. Cifras que se encuentran muy igualadas, no siendo así en nuestro caso, ya que el ECOG 1 supera al ECOG 0 en nuestros pacientes en casi un 70%.

4.2. Criterios de cumplimiento y adherencia al protocolo de uso del fármaco

Se encontró que de los 53 pacientes estudiados, a 28 se les trató con cisplatino-pemetrexed, 16 fueron tratados con carboplatino-pemetrexed y 9 se encontraban en tratamiento con el esquema pemetrexed en monoterapia.

Del total de los 53 pacientes, 25 cumplían los criterios de adherencia al protocolo oficial de uso y 28 no lo hacían, correspondiendo respectivamente un 46,30% a los adheridos y el 53,70% a los no adheridos, que a su vez los podemos ver divididos según lo que causó esa no adherencia (Figura 7).

Los motivos de no adherencia fueron estudiados basándonos en la normativa del protocolo para la inclusión de pacientes al tratamiento. En la figura 8, se muestra un gráfico de sectores donde solo se recogen los pacientes no adheridos y del total de ellos, se refleja el porcentaje al que se ajustan según las causas por las cuales no se cumplía la adherencia.

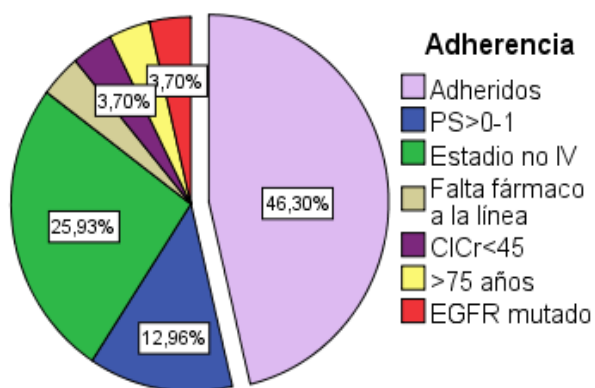


Figura 7. Adherencia al protocolo.

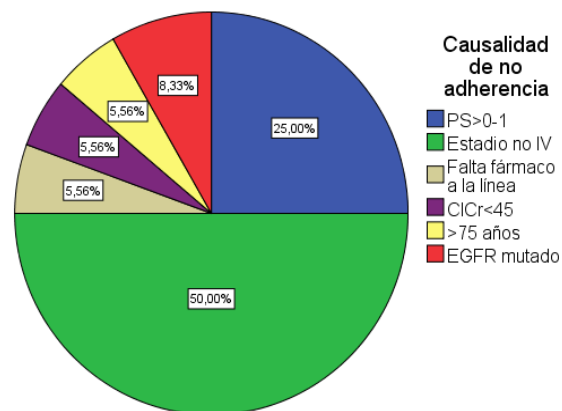


Figura 8. Motivos de no adherencia.

La causa más prevalente de incumplimiento fue el estadio del CPNM en el que se encontraban los pacientes al inicio del tratamiento. De entre los que no cumplían con el protocolo: un 50% de los casos no estaban diagnosticados en fase IV(avanzada) metastásica de la enfermedad. Un 25% tenía un estado funcional mayor a 1. Un 8,33% había sido diagnosticado, por la unidad de anatomía patológica del hospital, de CPNM con EGFR mutado. El 5,56% correspondía a pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo del mínimo requerido para el uso del fármaco, así como otro 5,56% fueron pacientes que se salían de la edad de 75 años . El último 5,56% correspondía a casos en los que la prescripción de fármacos en combinación no lograba ajustarse al esquema de protocolo por la falta de uno de ellos. Dentro de este último porcentaje, en uno de los casos, bevacizumab no estaba prescrito en tratamiento alternativo en combinación con carboplatino y paclitaxel. En el otro caso, se prescribió ruxolitinib en tratamiento de 1ª línea, cuando este fármaco no entraba dentro del protocolo, tal y como se pudo observar en la tabla 3 en la que se agruparon los distintos esquemas de tratamiento.

En la tabla 6, se ha clasificado la adherencia según el esquema del protocolo. Se encontró que de los 28 pacientes que se encontraban con cisplatino-pemetrexed, 11 no se adhirieron; de los 16 que se trataron con carboplatino-pemetrexed, 10 no estaban cumpliendo los requisitos de protocolo, y de los 9 con pemetrexed en monoterapia, solo 3 se adherían.

Tabla 6. Adherencia observada por protocolo.

Tabla cruzada Protocolo*Adherencia				
Recuento (No).				
		Adherencia		Total
		No	Si	
Protocolo	Cis-Pem	11	17	28
	Carbo-Pem	10	6	16
	Pem	6	3	9
Total		27	26	53

Como podemos observar en la figura 9, la mayoría de pacientes en tratamiento con cisplatino cumple el protocolo, no siendo así en los casos en los que los pacientes se trataron con carboplatino o que utilizaron pemetrexed en monoterapia. En estos dos últimos casos, la no adherencia supera a la adherencia, sobrepasando la mitad de los pacientes incluidos en cada esquema o protocolo de tratamiento.

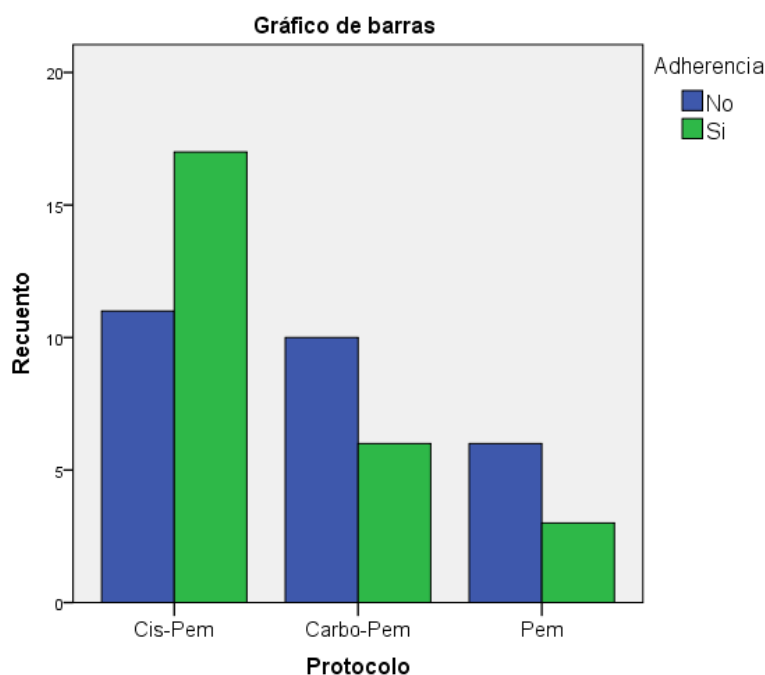


Figura 9. Representación gráfica de las adherencias según esquema de tratamiento.

Este apartado no pudo compararse con ningún estudio, ya que la evaluación de la adherencia a pemetrexed se hizo en base a un protocolo muy reciente aprobado en un área reducida, en la que no se hicieron evaluaciones previas.

4.3. Esquema de tratamiento y SLP

De entre los 53 pacientes estudiados, en 2 de ellos no pudo ser evaluada la SLP por ser casos perdidos a lo largo del estudio y no tener los datos correspondientes a los meses de supervivencia. Entre los 51 restantes, los sujetos se dividieron para Kaplan-Meier en: N válidos (30), es decir, los que progresaron/murieron, y los censurados (21), que fueron los que no progresaron. Estos datos quedan reflejados en la tabla 7.

Tabla 7. Casos censurados.

Resumen de procesamiento de casos			
N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
51	30	21	41,2%

En la tabla anterior, aparecen representados los casos censurados. Éstos corresponden a los pacientes en los que no se produjo la progresión de la enfermedad o que fueron muerte no relacionada con la actual investigación, es decir, pacientes en los que el evento de interés no se presenta durante el seguimiento realizado.

Teniendo en cuenta lo anterior, se obtuvo una media de supervivencia libre de progresión de 4,76 (3,59-5,92) meses. La mediana supuso 3,33 (1,98-4,67) meses. Ambas medidas se obtuvieron con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Tabla 8. Análisis de supervivencia (meses).

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
Media ^a				Mediana			
Estimado	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimado	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
4,76	0,59	3,59	5,92	3,33	0,68	1,98	4,67

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Agrupando pacientes por esquemas, la mediana de SLP fue mayor en los pacientes en tratamiento con cisplatino-pemetrexed: 3 meses y 28 días (3,93 meses), frente a los pacientes con esquema de tratamiento con carboplatino-pemetrexed: 3 meses y 10 días (3,33 meses) y monoterapia con pemetrexed: 2 meses y 14 días (2,47 meses) (Tabla 9).

Tabla 9. Estadística descriptiva SLP por esquema de tratamiento.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia (meses)								
Esquema	Media ^a				Mediana			
	Estimado	Error estándar	IC de 95 %		Estimado	Error estándar	IC de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Cis-Pem	5,19	0,86	3,51	6,88	3,93	0,80	2,34	5,51
Carbo-Pem	3,23	0,59	2,07	4,39	3,33	0,89	1,57	5,08
Pem	4,66	1,25	2,21	7,11	2,47	0,14	2,17	2,76
Global	4,76	0,59	3,59	5,92	3,33	0,68	1,98	4,67

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Otros autores obtuvieron que la mediana de supervivencia desde el inicio con pemetrexed (SIP) fue de 7,8 meses. Además fue mayor cuando pemetrexed se utilizaba como segunda línea de tratamiento (Villanueva-Herrainz y cols., 2010). En nuestro estudio, sin embargo, la mayor supervivencia se ve reflejada cuando pemetrexed se utiliza en primera línea de tratamiento en combinación con cisplatino. Picazza y cols., constatan en su estudio que la SLP fue de 6 meses, bajando algo la mediana de Villanueva-Herrainz.

Por otro lado, y ajustándose más a nuestros resultados, el estudio de ensayo clínico fase III que realizan otros investigadores, revela que la mediana de SLP con pemetrexed fue de 2,9 meses (Hanna y cols., 2004). Así como otros estudios más recientes, mostraron que el 15,10% de los pacientes en estudio contaban con una mediana de SLP en el esquema pemetrexed-carboplatino de >2 meses, el 58,50% estaba entre 0 y 2 meses, y el 26,40% superaba estos datos en el esquema de pemetrexed en monoterapia (Van Kruijsdijk y cols., 2016). En base a esto último, ellos consideraron este último esquema de tratamiento, como el de mejor resultado para evaluar la variable, en contra de lo que obtuvimos nosotros, pues nuestros resultados apuntan a que el mejor esquema de tratamiento fue el de pemetrexed en combinación con cisplatino.

En la figura 10 vemos la tasa de supervivencia acumulada de los pacientes no censurados. En el eje de ordenadas se observa la proporción de pacientes (en tanto por uno) que en algún momento del estudio, y tras comenzar el tratamiento, progresaron. El eje de abscisas muestra (en meses), el tiempo que logró sobrevivir cada uno libre de progresión. El paciente que presentó mayor SLP, toleró bien el fármaco sin progresar 10,2 meses y en el esquema con cisplatino. Por el contrario, el que presentó la menor cifra, contó tan solo con 0,4 meses y fue un paciente del esquema con carboplatino.

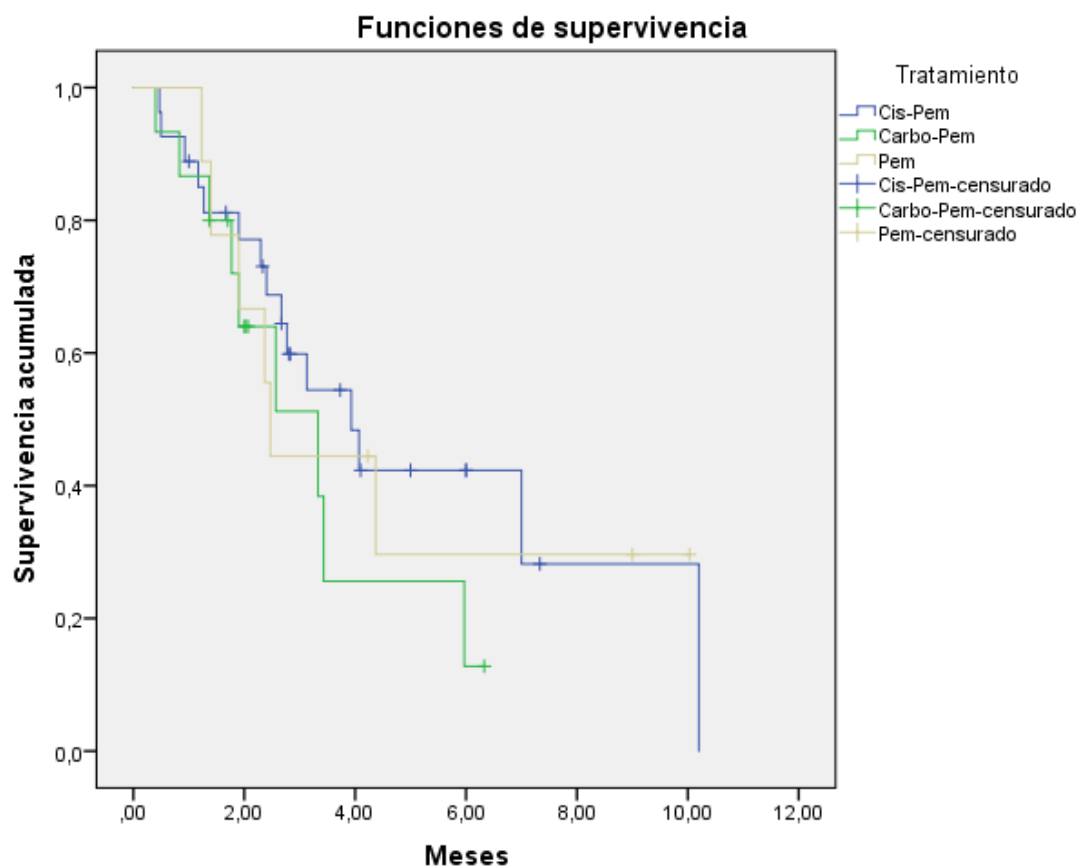


Figura 10. Gráfica de supervivencia desde el inicio con pemetrexed.

La supervivencia global (SG) no pudo ser evaluada debido al corto periodo de tiempo entre el comienzo del estudio y la recogida de datos. De entre los 53 pacientes que se estudiaron, 9 fueron exitus (6 fallecieron durante los 6 meses de estudio, y 3 en fecha posterior).

4.4. Toxicidades y seguridad del tratamiento

La toxicidad fue estudiada y revisada teniendo en cuenta que tiene dos dimensiones: una subjetiva y otra objetiva. En este estudio se han recogido datos de las subjetivas, que ocasionan síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas.

La tabla 10 muestra las toxicidades más frecuentes con su grado reflejadas en las historias clínicas, y los protocolos de tratamiento, representados en número y porcentajes.

Tabla 10. Toxicidades más frecuentes en el uso de pemetrexed.

TOXICIDAD	CIS-PEM (No. 28)	%	CARBO-PEM (No. 16)	%	PEM (No. 9)	%
Mucositis	G1: 6	G1: 21%	G1: 4	G1: 25%	G1: 2	G1: 22%
	G2: 1	G2: 4%	G2: 2	G2: 13%	-	-
Astenia	G1: 14	G1: 50%	G1: 6	G1: 38%	G1: 6	G1: 67%
	G2: 4	G2: 14%	G2: 2	G2: 13%	G2: 2	G2: 22%
	-	-	G3: 1	G3: 6%	-	-
Edema	G1: 3	G1: 11%	G1: 3	G1: 19%	G1: 1	G1: 11%
Epigastralgia	G1: 2	G1: 7%	-	-	G1: 1	G1: 11%
	G2: 2	G2: 7%	G2: 1	G2: 6%	-	-
Náuseas	G1: 6	G1: 21%	G1: 2	G1: 13%	G1:5	G1: 56%
	G2: 2	G2: 7%	G2: 1	G2: 6%	-	-
Anorexia	-	-	G1: 4	G1: 25%	G1: 3	G1: 33%
	G2: 2	G2: 7%	G2: 1	G2: 6%	-	-
Estreñimiento	G1: 3	G1: 11%	-	-	G1: 2	G1: 22%
Vómitos	G1: 3	G1: 11%	G1: 1	G1: 6%	G1: 1	G1: 11%

De todas las toxicidades que se estudiaron, aquí se muestran las que aparecieron con más frecuencia en la hoja de evolución del paciente oncológico, dejando a un lado las toxicidades hematológicas inherentes al tratamiento quimioterápico intravenoso, ya que al actuar sobre las células que están en división, la médula ósea es especialmente sensible.

Entre las toxicidades extrahematológicas, destaca en primer lugar, la astenia, observándose en un 50% de los pacientes en tratamiento combinado con cisplatino. Le sigue un 67% de los pacientes con pemetrexed en monoterapia, y finalmente, un 38% de los pacientes que combinaban pemetrexed con carboplatino. Sin embargo, aún siendo este porcentaje el más pequeño, pudo encontrarse un paciente con astenia grado 3 dentro de este último esquema. Cabe destacar, además, la mucositis y la anorexia apreciadas en gran cantidad de pacientes, correspondiéndose al 25% de ellos en esquema carboplatino-pemetrexed.

Se encontraron toxicidades grado 2 en epigastralgia, náuseas y anorexia en pacientes tratados con cisplatino-pemetrexed.

Entre las toxicidades destacadas en el estudio de Villanueva-Herrainz y cols., se encontraban: astenia (34,1%), neurotoxicidad (parestias en extremidades y dolores musculares) (18,2%) e intolerancia gastrointestinal (9,1%). La astenia y la toxicidad gastrointestinal se ven confirmadas como toxicidades asociadas a pemetrexed en nuestro estudio. La neurotoxicidad apareció en algunos pacientes pero no fue representativa, apareció con menos frecuencia y gravedad que otras, las reflejadas arriba en la tabla 10. Un estudio realizado recientemente,

respalda la respuesta de nuestros pacientes, en él tampoco se observó la neurotoxicidad como efecto adverso de pemetrexed. Lo que si se vio es que las náuseas aparecían con bastante frecuencia y en grado >3, en un 62,3% de los pacientes. El estreñimiento, también fue destacado, encontrándose en un 40% de los casos (Karayama y cols., 2016).

Otros estudios coinciden además con nuestros resultados, en que el efecto adverso grado 3 con una de las mayores prevalencias es la astenia, así como las náuseas, que con frecuencia aparecen como efecto adverso importante para pemetrexed (Weiss y cols., 2016).

4.5. Limitaciones

A pesar de los buenos resultados obtenidos, que apoyan estudios previos vinculados al uso del fármaco en el CPNM con vista clínica, la principal limitación encontrada es que se trata de un estudio retrospectivo en el que no existe un grupo control para comparar con otros tratamientos en los que no se encuentre incluido pemetrexed y, por tanto, no se puede llegar a conclusiones definitivas respecto a los factores pronósticos de la supervivencia. Además, el número de pacientes es reducido y, al clasificarlos, los grupos no son homogéneos, por lo que los resultados observados deben analizarse teniendo en cuenta esto. Por otro lado, al evaluar la adherencia a un protocolo concreto, específico de un área pequeña y muy localizado geográficamente, así como de muy reciente aprobación, no pudimos comparar nuestro objetivo principal con otros estudios.

No obstante, y a pesar de encontrarnos con estas dificultades, el presente estudio nos proporciona información útil acerca de la prescripción y utilización de pemetrexed en la práctica clínica habitual.

5. CONCLUSIONES

Más de la mitad de los pacientes que se estudiaron (52,83%) no cumplían todos los requisitos para estar en tratamiento con pemetrexed en alguna de sus líneas, por tanto, el especialista en oncología y todos los profesionales relacionados con el campo, necesitan ajustarse todavía a ese protocolo regional de reciente aprobación.

En futuros estudios, sería adecuado realizar una encuesta a los médicos para conocer la importancia que dan a la estandarización en la prestación de servicios de salud y la participación en el proceso de implementación de los protocolos, así como el grado de aplicación y sus motivos.

El citostático pemetrexed se administra sobre todo a pacientes con CPNM en estadio IV con la enfermedad avanzada y metastásica, en régimen paliativo y cuando el paciente cuenta con un ECOG bajo de 0-1, validando los resultados de otros estudios.

La SLP con pemetrexed en monoterapia es corta, pero aún así se encuentra por encima de restantes esquemas en combinación, por lo que habrá que estudiar/valorar si es el esquema que debería aplicarse habitualmente si nada lo contraindica.

Pemetrexed resultó ser un fármaco bastante seguro, encontrándose baja incidencia de efectos adversos y bajo porcentaje de gravedad. Aún así, es importante conocer los efectos secundarios vinculados exclusivamente a él y que no se confundan con los vinculados a los platinos. De esta manera podemos controlar la dosificación del fármaco en cada ciclo de quimioterapia, que permita tener un buen control sintomático y una mayor calidad de vida.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto de ALIMTA 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Francia: Lilly France S.A.S; 2009. Serie de Informes Técnicos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf

Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Informe Globocan 2012. France; 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>

American Cancer Society, ACS (Sociedad Americana del Cancer). Cáncer de pulmón no microcítico (células no pequeñas). Atlanta; 2008. [En línea]. [Consultado en Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonnomicitico-celulasno/index>

American Lung Association. Symptoms, What Are the Symptoms of Lung Cancer?. [En línea]. [Consultado en Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/symptoms-causes-and-risk-factors/symptoms.html>

Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ et al. Variations in Lung Cancer Risk among Smokers. J Natl Cancer Inst. 2003;95(6):470-478.

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

Cohen MH. Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. En: MJ Strauss, ed *Lung Cancer: clinical diagnosis and treatment*. New York: Grune and Stratton, 1977; 85.

De Castria TB, da Silva EM, Gois AF, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013 [En línea]. [Consultado en Marzo 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/epdf>

Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIa non-small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2002; 20: 247-253.

Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2005; 23:3257-3269.

Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO). *Moléculas*, p53. [En línea]. [Consultado en Marzo 2016]. Disponible en: <http://medmol.es/moleculas/7/>

Gligorov J, Lotz J-P. Preclinical Pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *The Oncologist*. 2004; 9(Supl 2): 3-8.

González M, Espinosa E, Feliu J, de Castro J, Casado E, Zamora P et al. *Oncología Clínica*. 3ª ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana; 2010.

González-Barón M, Ordoñez A. *Valoración clínica en el paciente con cáncer*. 3ª ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana. 2006; 3: 34-31.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J ClinOncol*. 2004; 22: 1589-97.

Instituto Multidisciplinar de Oncología. *Cáncer de pulmón*. [En línea]. [Consultado en Febrero 2016]. Disponible en: <http://www.imoncology.com/cancer-pulmon/>

Karayama M, Inui N, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Kuroishi S et al. Maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed monotherapy after induction therapy with carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced non-squamous non small cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2016; 58: 30-37.

Maddaus M, Ginsberg RJ. Diagnosis and staging. En: FG Pearson, J Deslauriers, R Ginsberg, eds. *Thoracic Surgery*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.671.

Martín G. *Prácticas de estadística básica con SPSS*. 2ª ed. Valencia: UCV "San Vicente Mártir". 2012.

Martín L. *Adherencia al tratamiento en hipertensos de áreas de salud del nivel primario, 2003-2007* [tesis doctoral]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2009.

Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin J. *Bioestadística amigable*. 3ª ed. Madrid. Díaz de Santos; 2006.

Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health*. 1987; 77: 425.

Nacional Cancer Institut. ¿Qué es el cáncer?. [En línea]. [Consultado en Febrero 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es>

Nenínger E, del Castillo C, Barbán R, Viada C, Febles R, González J et al. Estudio descriptivo de respuesta a quimioterapia en pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón inoperable. *Rev. cubana med [Internet]*. 2008 Mar [citado 2016 Abr 19]; 47(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000100005&lng=es.

Organización Mundial de la Salud. Cáncer, datos y cifras. [En línea]. [Consultado en Febrero 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 74-108.

Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. 1992; 53: 998-992.

Pérez-Moreno MA, Cotrina-Luque J, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Bautista-Paloma FJ, Calleja-Hernández MA. Use of pemetrexed for non-small cell lung cancer in the Andalusian public health system. *Journal of Chemotherapy*. 2015; 27(6); 372-377.

Picazza E, Agustín MJ, Varela I, Alonso V, Idoipe Á, Palomo P. Estudio retrospectivo de la efectividad y seguridad de pemetrexed en mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico. *Aten Farm*. 2008; 10(2); 73-78.

Sadowska A, Nowe V, Janssens A, Boeykens E, De Backer W, Germonpre P. Customizing systemic therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2011; 3(4); 207-218.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3543-3551.

Shepherd A, Rodrigues J, Ciuleanu T, Huat E, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353(2): 123-132.

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

Shore S, Raraty MG, Ghaneh P, Neoptolemos JP. Chemotherapy for pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 18(11-12): 1049-69.

Silva TC, Ferreira M, Queiroz D, Rosal C, Salim A, Pereira N, et al. hTERT, MYC and TP53 deregulation in gastric preneoplastic lesions. *BMC Gastroenterology*. 2012; 12: 85.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Guía Clínica: Diagnóstico y tratamiento Cáncer de pulmón. Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. 2007. [En línea]. [Consultado en Febrero 2016]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancerpulmon.pdf

Tanvetyanon T, Lee JH, J. Fulp W, Schreiber F, Brown JR, Levine RM et al. Use of adjuvant Cisplatin-based versus Carboplatin-based Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: Findings from the Florida initiative for quality cancer care. *Journal of Oncology Practice*. 2015; 11: 4332-4337.

The University of Texas at Austin. College of natural sciences. 2012. Adaptada: Cummings B [foto]. Pearson Education. Disponible en: <http://www.zo.utexas.edu/faculty/sjasper/images/19.13.gif>

Van Kruijsdijk RC , Visseren FJ, Boni L, Groen HJ, Dingemans AM, Aerts JG et al. Pemetrexed plus carboplatin versus pemetrexed in pretreated patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: treating the right patients based on individualized treatment effect prediction. *Ann oncol*, 2016.

Vega ME, De Juan A, García A, López JM, López C, López A, et al. Aspectos psicológicos de la toxicidad de la quimioterapia. *Psicooncología*. 2004; 1 (2-3): 137-150.

Villanueva-Herrainz S, Ortega-García M.P, Camps-Herrero C, Blasco-Segura P. Estudio de utilización de pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp*. 2010; 34(4): 194-203.

Weiss JM, Villaruz LC, O'Brien J, Ivanova A, Lee C, Olson JG et al. Results of a phase II trial of carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab for the treatment of never or former/light smoking patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2016; 17(2):128-132.

William N, Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Rice DC, Wistuba I, et al. Computed Tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2013; 8: 222-228.

Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent vs sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004; 46: 87-98.