

## DETECCIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA RESPUESTA Y TOXICIDAD AL TRATAMIENTO EN PACIENTES DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO.

El **cáncer de pulmón** es una de las enfermedades más graves y en la mayoría de los casos esta diseminada en el momento del diagnóstico. La quimioterapia basada en platino es el tratamiento estándar para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), sin embargo, presenta graves efectos adversos, la tasa de respuesta es del 25%-35% y la supervivencia global de 8-10 meses. El descubrimiento de alteraciones genéticas implicadas en el desarrollo, progresión y pronóstico del cáncer de pulmón ha creado nuevas dianas terapéuticas. Estas alteraciones incluye mutaciones o translocaciones en oncogenes como KRAS (mutado en el 5-35% de los pacientes), EGFR (5-20%), ALK (5-10%), HER2, BRAF, NRAS, PIK3CA, MEK1, AKT1, RET, ROS1. Más de la mitad de NSCLCs tienen hiperactivación de la vía de señalización iniciada por el receptor del factor debido a sobreexpresión o mutación de dicho receptor. EGFR activa cascadas de señales intracelulares como las vías RAS-RAF-MEK-ERK y PI3K-AKT que conducen a la proliferación y supervivencia celular. La inhibición de la actividad quinasa de EGFR por inhibidores tirosina quinasa de EGFR (ITK), tales como Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>, AstraZeneca) o Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>, Roche), es un tratamiento efectivo en pacientes diagnosticados con NSCLC y EGFR mutado. Estos fármacos presentan una tasa de respuesta del 70% en pacientes con EGFR mutado, mientras que es menor del 10% en pacientes con EGFR nativo. Además estos fármacos tienen menos efectos adversos siendo los más comunes diarrea y rash cutáneo, a diferencia de la quimioterapia que presenta severos efectos adversos como neurotoxicidad, alopecia y neutropenia. A pesar de estos datos alentadores, la gran mayoría de pacientes con EGFR mutado desarrollan resistencia a ITK en un período medio de 10 meses, con progresión del tumor que inicialmente respondía al tratamiento.

En este estudio se evaluará la influencia de la presencia de marcadores genéticos sobre la mejora del estado de salud de los pacientes diagnosticados con NSCLC, desde el punto de vista clínico, humanístico, social y económico.

Se realizará un estudio de cohortes observacional prospectivo en pacientes diagnosticados de NSCLC procedentes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Se evaluará la relación entre el hallazgo de los marcadores genéticos y las variables supervivencia, respuesta y toxicidad durante un período mínimo de 15 meses. La determinación de los marcadores genéticos se realizará mediante técnicas de biología molecular, de inmunohistoquímica o de citogenética. A su vez, se realizarán entrevistas trimestrales con el paciente recogiendo información sobre tratamiento, problemas de salud, calidad de vida, satisfacción, adherencia y conocimiento de la medicación.