

RESUMEN.....	14
RESUM.....	15
ABSTRACT.....	16
I.INTRODUCCIÓN GENERAL	17
1.INTRODUCCIÓN	18
2.BIOMARCADORES Y FACTORES PRONÓSTICO EN CANCER	19
2.1.IMPORTANCIA DE LOS BIOMARCADORES EN CÁNCER	19
2.2.UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN CÁNCER	21
2.3.FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER	21
2.4.NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES EN CÁNCER	22
3.CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN.....	23
3.1.FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y DE RIESGO	23
3.2.PATOLOGÍA DEL CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN.....	25
3.3.NUEVA CLASIFICACION MOLECULAR DEL CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN	26
4.FACTORES PRONÓSTICO EN CÁNCER DE PULMÓN	27
4.1.FACTORES PRONÓSTICO DEPENDIENTES DEL PACIENTE	28
4.2.FACTORES PRONÓSTICO DEPENDIENTES DE LA NEOPLASIA	29
4.3.FACTORES PRONÓSTICO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO	31
4.4.FACTORES MOLECULARES CON VALOR PRONÓSTICO.....	31
4.4.1.MUTACIONES DE KRAS.....	32
4.4.2.MUTACIONES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO	32
4.4.3.EXPRESIÓN DEL ERCC1	34
4.4.4.SOBREEXPRESIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR.....	36
4.4.5.OTROS FACTORES MOLECULARES CON IMPLICACIÓN PRONÓSTICA	37
II.OBJETIVO.....	40
III.MATERIAL Y MÉTODO	42
PUBLICACIÓN*1	44
Abstract	45
Introduction	46
Patients and methods	47
<i>Study design and treatment plan.....</i>	47
<i>Quality of life</i>	48
<i>VEGF and EGFR determination</i>	49
<i>Extraction of DNA and quantification of hTERT</i>	49
<i>Mutation analysis of Kras at codon12</i>	49
<i>Statistical analysis</i>	49
Results.....	52
<i>Patient&characteristics</i>	52
<i>First&stage</i>	52
<i>Efficacy</i>	53
<i>Safety</i>	53
<i>Quality&of&life&analysis</i>	54
<i>Pharmacogenomic&study</i>	55
Discussion	56
References	62
PUBLICACIÓN*2	67

Introduction	69
Materials and Methods.....	70
<i>Patient Characterization</i>	70
<i>Treatment and Follow up</i>	72
<i>Sample Collection and Genotyping</i>	74
<i>Statistical Methods</i>	74
<i>Patients,Dose Intensity, and Neutropenia</i>	75
<i>Survival</i>	75
<i>Multivariate&Analysis</i>	76
<i>Polymorphisms&and&Neutropenia</i>	77
<i>Discussion</i>	77
Conclusion	81
Disclosure	81
References	82
PUBLICACIÓN*3	86
ABSTRACT	87
Introduction	88
Patients and Methods	89
<i>Patients and Controls</i>	89
<i>Treatment and Evaluation</i>	90
<i>Samples</i>	90
<i>EGFR Quantification</i>	90
Statistical Analysis	91
Results.....	91
<i>Plasma sEGFR Concentration in Patients and Controls.....</i>	91
<i>Correlations of sEGFR Concentration with Clinico pathological Variables.....</i>	93
<i>Correlation of sEGFR Concentration with Survival.....</i>	94
Discussion	95
Conclusion	99
Acknowledgments	99
Disclosure	100
References	101
PUBLICACION*4	106
SUMMARY	107
1.Introduction	108
2.Materials and methods.....	109
2.1.Patients and samples.....	109
2.2.LOH analysis	109
2.3.p16 promoter methylation analysis.....	111
2.4.Statistical analysis.	112
3.Results	112
4.Discussion.....	114
Conflict of interest None.....	118
Acknowledgements	118
References	119
IV.DISCUSIÓN GENERAL	123
V.CONCLUSIONES	137

VI.BIBLIOGRAFÍA.....	139
VII.ABREVIATURAS	157