



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**IMPACTO DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN CÁNCER DE  
PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO  
ONCOSALUD 2008 - 2013**

**PRESENTADO POR  
ALFREDO AGUILAR CARTAGENA**

**ASESOR  
ROSA BERTHA GUTARRA VÍLCHEZ**

**TESIS PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN  
SALUD PÚBLICA**

**LIMA- PERÚ**

**2022**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**IMPACTO DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN CÁNCER DE  
PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO  
ONCOSALUD 2008 - 2013**

**TESIS**

**PARA OPTAR  
EL GRADO ACADEMICO DE MAESTRO EN  
SALUD PÚBLICA**

**PRESENTADO POR  
ALFREDO AGUILAR CARTAGENA**

**ASESOR  
DRA. ROSA BERTHA GUTARRA VÍLCHEZ**

**LIMA, PERÚ**

**2022**

## **JURADO**

**Presidente:** Dr. Pedro Jesús Mendoza Arana

**Miembro:** Mg. José Rodolfo Garay Uribe

**Miembro:** Mg. Paola Catherine Montenegro Beltrán

A Cecilia, Georgina, Eleana y Andrea, mi  
esposa e hijas, motivos de permanente  
estímulo e inspiración

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis pacientes, inagotables fuentes de datos, por su noble sacrificio y por su ilusionada espera en que algún día todo cambiará para mejor.

A mis profesores y colaboradores.

## ÍNDICE

<b>Portada</b>	<b>i</b>
<b>Jurado</b>	<b>ii</b>
<b>Dedicatoria</b>	<b>iii</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>iv</b>
<b>Índice</b>	<b>v</b>
<b>Resumen</b>	<b>vi</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
<b>III. METODOLOGÍA</b>	<b>22</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>38</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>44</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	<b>45</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>46</b>
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

El objetivo fue determinar el impacto de la terapia dirigida en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), con enfermedad en estadio avanzado, en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado que recibieron quimioterapia (QT) y tuvieron tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD) o QT con otros esquemas (QTm). El impacto fue evaluado mediante la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) que fueron estimadas mediante el método de Kaplan-Meier y las comparaciones de las curvas de supervivencia fueron realizadas a través de las estadísticas de prueba log-rank o Breslow, y mediante el modelo de regresión de Cox en análisis multivariante. La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años. Las características clínicas y la modalidad de tratamiento no presentaron diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) entre ambos grupos. El esquema de mantenimiento en aquellos que recibieron QT fue generalmente con pemetrexed (70%) y en aquellos que recibieron TD fue con erlotinib (60.7%). En pacientes que recibieron TD, la mediana de SLP fue de 13 meses en comparación a 7 meses en aquellos que recibieron QTm y la mediana de SG fue de 45 y 17 meses, respectivamente. Las tasas de supervivencia (SLP y SG) a dos años fueron cerca del doble en pacientes que recibieron mantenimiento con TD que en aquellos que recibieron QTm ( $p < 0.05$ ). La SLP y la SG fueron mejores en pacientes que recibieron TD que en aquellos que recibieron quimioterapia. La morbilidad y mortalidad fueron ostensiblemente menores en el grupo de los que recibieron terapia dirigida, lo cual les permitió transcurrir con una mejor calidad de vida y como consecuencia de ello el sistema de salud pudo liberar recursos para otros fines, lo cual impacta favorablemente en su sostenibilidad. Dado el alto costo de estas intervenciones terapéuticas los sistemas de salud pública enfrentan el desafío de hacerlas accesibles a su población y de hacerlas reembolsables.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón de células no pequeñas, estadio avanzado, terapia dirigida, supervivencia global, supervivencia libre de progresión



## ABSTRACT

The objective was to determine the impact of targeted therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with advanced stage disease at Oncosalud – AUNA between 2008 and 2013. The medical records of patients with advanced stage NSCLC who received chemotherapy (CT) and had maintenance treatment with target therapy (TT) or CT with other regimens (mCT) were reviewed. The impact was assessed by progression-free survival (PFS) as well as overall survival (OS) that were estimated using the Kaplan-Meier method and comparisons of survival curves were performed using logrank or Breslow test statistic, and Cox regression model in multivariate analysis. The median age of the patients was 65 years. Clinical characteristics and treatment modality showed no significant difference ( $p > 0.05$ ) between the two groups. The maintenance regimen in those receiving CT was generally pemetrexed (70%) and in those who receiving TT was erlotinib (60.7%). In patients receiving TT, the median PFS was 13 months compared to 7 months in those receiving mCT, and the median OS was 45 and 17 months, respectively. Survival rates (PFS and OS) at two-years were nearly double in patients who received maintenance therapy with TT than in those who received mCT ( $p < 0.05$ ). PFS and OS were better in patients who received targeted therapy than in who received chemotherapy. Morbidity and mortality were ostensibly lower in the group of those who received targeted therapy allowing them to improve quality of life and as a result the health system was able to release resources for other purposes with a positive impact on its sustainability. Given the high cost of these therapeutic interventions, public and private health systems face the challenge of making them reimbursable.

**Key words:** Non-small cell lung cancer, advanced stage, targeted therapy, overall survival, progression-free survival

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los problemas de salud pública en muchas regiones del mundo; representa una de las neoplasias más frecuentes y es la principal causa de muerte por cáncer <sup>(1)</sup>. La mayoría de los casos corresponden a cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y más de las dos terceras partes se diagnostican en estadios avanzados que condiciona su pronóstico <sup>(2)</sup>.

El tratamiento estándar en pacientes con enfermedad avanzada o estadio clínico avanzado (EC III-IV) es la combinación de dos agentes citotóxicos a base de sales de platino; que alcanza una pobre respuesta, un tiempo de progresión entre 4-6 meses, una mediana de supervivencia global (SG) entre 8-10 meses y una tasa de SG a 2 años entre 10-15% <sup>(3)</sup>.

Los grandes avances en la biología molecular del cáncer de pulmón han permitido identificar múltiples oncogenes (EGFR, ALK, KRAS, ROS1, entre otros) que son susceptibles a terapias dirigidas <sup>(4)</sup>. Actualmente, existen varias moléculas para cada uno de estos oncogenes y forman parte del arsenal terapéutico, sin embargo, su aplicación dentro de la práctica clínica es aún limitado, debido a su alto costo.

En este trabajo, se evalúa el efecto de la terapia dirigida en la supervivencia de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado que recibieron tratamiento sistémico con esquemas de quimioterapia, a base de sales de platino, dentro de la práctica clínica habitual en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013.

El cáncer de pulmón es un grupo heterogéneo de neoplasias que se origina en el pulmón; generalmente, son de pobre pronóstico, debido a su agresividad y que la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad en estadio avanzado. El cáncer de pulmón representa una neoplasia más frecuentes y es una de las principales causas de muerte por cáncer; su tasa de mortalidad es mayor a otras neoplasias como cáncer de mama, colon y próstata <sup>(5)</sup>.

El CPCNP es el más frecuente (80-85% de los casos de CP) y es el tipo histológico más frecuente el adenocarcinoma. El tratamiento estándar para enfermedad avanzada, durante las últimas décadas, ha sido y es aun la combinación de agentes citotóxicos, con una pobre tasa de SG a 2 años entre 10-15% (3) y una tasa a 5 años en todo CPCNP entre 15-20% <sup>(6)</sup>.

A pesar de que el diagnóstico temprano es un gran reto en estos pacientes, los avances en la biología molecular del cáncer de pulmón han permitido identificar genes relacionados a buen pronóstico, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la kinasa del linfoma anaplásico (ALK) o el proto-oncogén ROS1, entre otros. Como resultado de la identificación de estos genes, se han diseñado drogas dirigidas a estas alteraciones genéticas (mutaciones o rearrreglos), llamadas terapia dirigidas; se ha incorporado al tratamiento estándar para el CPCNP; no obstante, su aplicación dentro de la práctica clínica como tratamiento estándar aún es limitada por su alto costo <sup>(7)</sup>.

En nuestra institución, el cáncer de pulmón representa la cuarta neoplasia más frecuente. La mayoría de los casos son CPCNP y al momento del diagnóstico más de dos terceras partes se presentan con enfermedad en estadio avanzado. La modalidad de tratamiento es aún la quimioterapia con dupletas a base de sales de platino, seguido de otros esquemas de mantenimiento. Sin embargo, un grupo de pacientes han recibido terapia dirigida post primera línea de tratamiento, por lo que es de nuestro interés evaluar el impacto de la terapia dirigida en la supervivencia de los pacientes en comparación a los resultados del tratamiento estándar.

El objetivo general del trabajo fue determinar el impacto de la terapia dirigida en la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que fueron tratados en Oncosalud - AUNA entre 2008 y 2013.

Los objetivos específicos fueron: comparar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas tratados con terapia convencional y terapia dirigida, comparar la supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas tratados con terapia convencional y terapia dirigida y determinar las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas que recibieron terapia dirigida.

El cáncer de pulmón es uno de los problemas de salud pública en muchos países y regiones del mundo; es una de las neoplasias más frecuentes y representa la principal causa de muerte después de cáncer de mama, próstata y estómago.

El cáncer de pulmón es un conjunto heterogéneo de enfermedades con pobre pronóstico, debido a su agresividad y que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad en estadios avanzados al diagnóstico. A pesar de que el diagnóstico temprano es un gran reto en estos pacientes, los avances en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de pulmón han permitido identificar genes relacionados a buen pronóstico. Como resultado de la identificación de estos genes, se han diseñado drogas dirigidas a estas alteraciones genéticas (mutaciones o rearrreglos), llamadas terapia dirigidas.

Sin embargo, los resultados basados en los ensayos clínicos pueden no ser directamente generalizables a la mayoría de los pacientes tratados en la población en general, ya que los ensayos clínicos se realizan bajo protocolos estrictamente controlados para aumentar la validez interna de los hallazgos. Los pacientes tratados en ensayos clínicos generalmente constituyen un grupo seleccionado, más saludable y joven en comparación con la población general con cáncer de pulmón.

El presente estudio permite conocer el impacto clínico real de los nuevos tratamientos en nuestra población de pacientes, en términos de SG y SLP. Por otro

lado, el estudio ofrecerá información acerca del mejor tratamiento para CPCNP avanzado según sus características clínicas, patológicas y moleculares; esta información permitirá establecer mejoras en el manejo de los pacientes con cáncer de pulmón. De otro lado, los resultados serán usados para proponer estrategias de mejora y cobertura en nuestra institución, además, permitirá sentar bases para posteriores estudios de costo-beneficio de terapia dirigida en nuestra población. Se publicará los resultados en una revista indexada de acceso libre que garantice su disseminación.

Para realizarse el estudio, el proyecto contó con la aprobación de la Dirección Científica y Académica de Oncosalud – AUNA y comité de ética institucional. Los pacientes atendidos en Oncosalud - AUNA, cerca del 95% ellos son afiliados a Oncosalud bajo la modalidad prepago, de manera que todos los pacientes tuvieron manejo dentro de la cobertura de aseguramiento Oncosalud - AUNA. Existe una gran motivación de contribuir al conocimiento de los efectos de las terapias dirigidas en una población más amplia y dentro de la práctica clínica diaria. El estudio se realizará retrospectivamente mediante revisión de historias clínicas electrónicas, con el financiamiento de la corporación Oncosalud – AUNA.

El estudio se realizó en pacientes que han sido diagnosticados y tratados en Oncosalud - AUNA entre el periodo 2008 y 2013; por lo que algunas limitaciones podrían estar relacionados a la recopilación retrospectiva de los datos de pacientes que pudieron haber recibido diferentes tratamientos previos a la terapia dirigida, así como según el tipo de coberturas oncológica específica.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

El CPCNP representa la variedad histológica más frecuente, de las cuales más de dos terceras parte debutan con enfermedad avanzada <sup>(8)</sup>. El uso de quimioterapia a base de sales de platino ha sido tema de investigación y controversia durante décadas, y se ha alcanzado una modesta supervivencia <sup>(9)</sup>. Sin embargo, con la incorporación de antiangiogénicos y los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), se ha podido mejorar relativamente la supervivencia de los pacientes; aunque existen controversia entre los hallazgos reportados por los ensayos clínicos controlados y los resultados de la práctica clínica <sup>(10)</sup>.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa mediante la unión y neutralización del VEGF, cuya eficacia y seguridad ha sido evaluadas en tres trabajos de fase III <sup>(11)</sup>; fue aprobado para el tratamiento de CPCNP avanzado, basado en el estudio ECOG 4599 <sup>(12)</sup>, en 2009; en este estudio, quimioterapia (paclitaxel-carboplatino) más bevacizumab versus quimioterapia sola, la mediana de SLP fue de 6.2 versus 4.5 meses, y la SG fue ligeramente mayor que ofrece un beneficio modesto de dos meses comparado a quimioterapia sola <sup>(13)</sup>. En el estudio AVAIL <sup>(14), (15)</sup>, en 2009, bevacizumab más CG (cisplatino más gemcitabina) versus CG más placebo, la mediana de SLP fue de 6.5 versus 6.1 meses.

En un estudio retrospectivo de pacientes con CPCNP avanzado, en las que se compara la supervivencia de la combinación de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel con/sin adición de Bevacizumab, a diferencia de los hallazgos previos del ensayo ECOG, este análisis observacional de una cohorte de pacientes ancianos reporta que no hubo beneficio significativo en la SG <sup>(16)</sup>.

De las alteraciones genéticas, el gen ampliamente estudiado es EGFR, que tiene una alta prevalencia de mutaciones (15-25%) en pacientes con CPCNP <sup>(17)</sup>. Los tumores que presentan mutaciones de EGFR son sensibles a los inhibidores tirosin-quinasa (TKI) por vía oral (gefitinib, erlotinib, afatinib). En pacientes seleccionados con enfermedad avanzada y EGFR mutados, los ensayos clínicos aleatorizados

han demostrado tasas de respuesta (56 versus 83%) y SLP (9 versus 14 meses) mayores con inhibidores tirosin-kinasa comparado a quimioterapia estándar <sup>(18)</sup>.

Los resultados de los estudios de fase III en pacientes con CPCNP con EGFR mutados que recibieron tratamiento de primera línea han mostrado superioridad de los TKI (gefitinif, erlotinib, afatinib) sobre la quimioterapia convencional en términos de SLP, sin embargo, los pacientes tratados con TKI presentaron progresión de enfermedad <sup>(19)</sup>.

El impacto de los TKI a largo plazo ha sido menos consistente; aunque varios ensayos han mostrado una SG prolongada en EGFR mutado tratado con TKI, comparado a quimioterapia sola, la falta de ventaja en la SG se ha atribuido al diseño cruzado de los ensayos clínicos, lo que indicaría que estos fármacos pueden ser activos independientemente de la línea de tratamiento <sup>(20)</sup>. Por otro lado, debido a que la mayoría de los estudios clínicos han tenido un seguimiento limitado, que no han permitido informar sobre la supervivencia a largo plazo, no ha sido posible determinar la verdadera efectividad de estos tratamientos, particularmente fuera del entorno de los ensayos clínicos <sup>(21)</sup>.

En el Estudio IPASS <sup>(22)</sup>, en 2009, en pacientes con adenocarcinoma avanzado, gefitinib versus carboplatino más taxol, la mediana de SLP fue de 9.8 versus 6.4 meses, respectivamente, con un HR de 0.48; similarmente en el estudio WJTOG <sup>(23)</sup>, 2010, en pacientes con CPCNP avanzado, gefitinib versus cisplatino más docetaxel, la mediana de SLP fue 9.2 versus 6.8 meses, respectivamente, con un HR de 0.49 <sup>(24)</sup>. En el estudio OPTIMAL <sup>(25)</sup>, en 2011, en pacientes con CPCNP avanzado, erlotinib versus platino más gemcitabina, la mediana de SLP fue de 13.7 versus 4.6 meses, respectivamente, con una HR de 0.16; similarmente en el estudio EURTAC <sup>(26),(27)</sup>, en 2012, en pacientes con CPCNP avanzado, erlotinib versus cisplatino (o carboplatino) más docetaxel (o gemcitabina), la mediana de SLP fue de 9.7 versus 5.2 meses, respectivamente, con un HR de 0.37. En el estudio LUX-Lung <sup>(28),(29)</sup>, en 2013, en pacientes con adenocarcinoma avanzado, afatinib versus cisplatino más pemetrexed, la mediana de SLP fue de 11.1 versus 6.9 meses, respectivamente, con una HR de 0.58.

En un estudio retrospectivo multicéntrico, se sugiere el beneficio de TKI de primera línea en pacientes con CPCNP avanzado EGFR mutado; de los 123 pacientes incluidos, la mediana de SLP fue de 10.5 meses y SG 33 meses <sup>(30)</sup>. En otro estudio retrospectivo con 137 pacientes con adenocarcinoma metastásico con EGFR mutado y tratados con EGFR TKI (erlotinib o gefitinib), la mediana de SG fue de 30.9 meses con una tasa a 5 años de 14% <sup>(31)</sup>. El cual fue concordante con un estudio Japonés<sup>(32)</sup> de 1660 pacientes con CPCNP EGFR mutado, alcanzó una mediana SG de 30.8 meses y una tasa a 5 años de 20%.

Crizotinib es otro fármaco para CPCNP avanzado que inhibe EML4-ALK, cuya eficacia fue demostrada en dos estudios multicéntricos; de los 255 pacientes con oncogén EML4-ALK y 95% de ellos con enfermedad metastásica que recibieron tratamiento con crizotinib la respuesta objetiva fue de 55% y la mediana de duración de la respuesta fue de 42 a 48 semanas <sup>(33)</sup>. El tratamiento fue bien tolerado, aunque los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones visuales, molestias gastrointestinales y alteraciones en el perfil hepático.

En el estudio PROFILE 1007, en 2017, en pacientes con CPCNP avanzado que recibieron crizotinib versus pemetrexed (o docetaxel), la mediana de SLP fue de 13.6 versus 7.0 meses, respectivamente, con una HR de 0.44. En el estudio ASCEND-5, en 2017, en pacientes con CPCNP avanzado, crizotinib versus pemetrexed (o docetaxel), la mediana de SLP fue de 5.4 versus 1.6 meses, con una HR de 0.49. En otro estudio J-ALEX, en 2017, en pacientes con CPCNP avanzado, alectinib versus crizotinib, la mediana de SLP no fue alcanzado versus 10.2 meses, con una HR de 0.34 <sup>(33)</sup>.

Por otro lado, en los últimos años la inmunoterapia ha logrado posicionarse en el tratamiento de primera línea en el CPCNP. En este escenario, nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 contra PD-1, aprobado por la FDA en el tratamiento de cáncer de pulmón. Inicialmente, en el estudio fase III, CheckMate 057, se evaluaron en 582 pacientes con CPCNP avanzado en segunda línea de tratamiento y fueron asignados a recibir nivolumab versus docetaxel. La SG fue mayor en el grupo que recibió nivolumab (mediana SG 12.2 versus 9.4 meses, SG a dos años 29 versus 16% en el grupo con docetaxel) <sup>(34)</sup>.



En otro estudio de fase III, CheckMate 026, que incluyó 541 pacientes con CPCNP avanzado PD-L1 positivo (Al menos 1% de células con PD-L1 expresado) y sin terapia previa, el tratamiento nivolumab versus una dupleta basada en cisplatino, entre los resultados la SLP y SG no presentaron diferencias significativas <sup>(35)</sup>.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 contra PD-1 que se encuentra aprobado para CPCNP que expresa al menos 1% de positividad al PD-L1. El estudio KEYNOTE-001, que incluyó 495 pacientes con CPCNP, con 80% previamente tratados, se alcanzó una tasa de respuesta objetiva de 19.4% y una mediana de SG de 12 meses <sup>(36)</sup>. Subsecuentemente, el estudio fase II/III KEYNOTE-010, que incluyó 1000 pacientes con CPCNP previamente tratados, docetaxel versus pembrolizumab, la mediana de SG fue de 12.7 meses en el grupo que recibió pembrolizumab versus 8.5 meses en el grupo que recibió docetaxel, con beneficio superior, si la expresión de PD-L1 es mayor al 50% <sup>(37)</sup>.

En el escenario de primera línea, pembrolizumab comparado con dupletas de platino, demostró prolongar la SLP (Mediana SLP: 10.3 versus 6 meses) y la SG (HR: 0.6, IC95% 0.4-0.89,  $p < 0.05$ ) <sup>(38)</sup>. En otro estudio, que comparó la combinación de pembrolizumab, carboplatino y pemetrexed versus quimioterapia sola, encontró un aumento de la SLP con la adición de pembrolizumab (mediana SLP: 13 versus 6 meses, HR: 0.53, IC95% 0.3-0.91,  $p < 0.05$ ) <sup>(39)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Cáncer de pulmón de células no pequeñas**

En el cáncer de pulmón, representa una de las neoplasias más frecuentes y es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con tasas de mortalidad mayores al cáncer de mama, colon y próstata. La mayoría de los casos corresponden a CPCNP y más de 60% de los casos se diagnostican en estadios avanzados con pobre pronóstico.

En pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento estándar es aun la combinación de dos agentes citotóxicos; se alcanzó una máxima tasa de respuesta

de 25 - 35%, tiempo de progresión de 4 - 6 meses, una mediana de supervivencia de 8 - 10 meses y tasa de supervivencia a 2 años entre 10 - 15%. Sin embargo, los avances en la biología molecular del cáncer de pulmón han permitido identificar múltiples oncogenes, tales como el EGFR, ALK, KRAS, ROS1, entre otros de buen pronóstico, de manera que las alteraciones en estos genes han definido tipos especiales de CPCNP susceptibles a nuevas drogas dirigidas. Actualmente, existen varias moléculas dirigidas para cada uno de los oncogenes y forman parte del tratamiento contra el CPCNP; sin embargo, su aplicación dentro de la práctica clínica como tratamiento estándar es aún limitado, debido a su alto costo.

### **Epidemiología del cáncer de pulmón**

A nivel mundial, el cáncer de pulmón representa aproximadamente el 13% de todas las neoplasias malignas. Del año 2008 a 2012, la tasa de incidencia se ha incrementó ligeramente (22.9 a 23.1 por 100 mil personas, respectivamente); así mismo, la tasa de mortalidad ha pasado de 19.3, en 2008, a 19.7, en 2012, por 100 mil personas <sup>(40)</sup>.

En Sudamérica, el cáncer de pulmón representa aproximadamente el 7.9% de todas las neoplasias malignas. La tasa de incidencia ha incrementado de 13.8 en 2008 a 15.2 en 2012 por 100 mil personas por año, respectivamente; así mismo, la tasa de mortalidad ha pasado de 12.6, en 2008, a 13.1, en 2012, por 100 mil personas por año <sup>(41)</sup>.

En nuestro país, el cáncer de pulmón representa aproximadamente el 6.5% de todas las neoplasias malignas y la tercera causa de muerte. La tasa de incidencia incrementó de 6.5 (en el año 2008) a 10.1 (en el año 2012) por 100 mil personas año, respectivamente; así mismo, la tasa de mortalidad ha pasado de 6.3 (en el año 2008) a 8.9 (en el año 2012) por 100 mil personas año <sup>(42)</sup>.

En Lima Metropolitana, según el registro cáncer de Lima Metropolitana para el periodo 2010 y 2012, se registraron 1040 nuevos casos y 864 muertes por año durante el periodo, que alcanza una tasa de incidencia y mortalidad de 11.2 y 9.2 por 100 000 personas año, respectivamente <sup>(43)</sup>.

En la población de afiliados a Oncosalud – Auna, según el reporte interno de la Incidencia de Cáncer en la Población de Afiliados: Periodo 2008-y 2013, se registraron 394 nuevos casos, que alcanza una tasa de incidencia de 7.9 por 100 000 personas año <sup>(44)</sup>.

### **Clasificación histológica**

La OMS establece cuatro categorías principales: carcinoma de células pequeñas (CCP) que representa entre 20-25%, carcinoma epidermoide 25-40%, adenocarcinomas 25-40%, carcinoma de células grandes 10-15%; las tres últimas representan aproximadamente el 80% de los casos y son denominados como CPCNP <sup>(45)</sup>. Pueden existir mezclas de patrones histológicos; hasta 10% de los casos presentan combinaciones entre adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, o incluso carcinoma de células pequeñas y carcinoma epidermoide.

Carcinoma epidermoide (o escamoso): Se origina en el epitelio bronquial y está muy relacionado con el tabaco (>75% en fumadores); son de crecimiento lento, de latencia de 3 a 4 años y presenta una localización preferentemente central. Puede alcanzar un tamaño relativamente grande y tiene una agresividad menor que el adenocarcinoma. La tasa de supervivencia a los 5 años en estadios tempranos alcanza 60% <sup>(46)</sup>.

Adenocarcinoma: Es el subtipo menos relacionado con el tabaco y es más común en mujeres no fumadoras, con tendencia al aumento en su incidencia. Presenta una localización generalmente periférica, son de crecimiento y diseminación hemática rápida. En estadios tempranos, la tasa de supervivencia a cinco años es menor de 60%, y en estadios avanzados, menor de 30%. El carcinoma broncoalveolar es un subtipo menos frecuente relacionado con mutaciones activadoras del factor de crecimiento epidérmico, se origina en la zona periférica, región terminal broncoalveolar; la característica es su crecimiento sobre estructuras preexistentes, sin destrucción alveolar <sup>(47)</sup>.

Carcinoma de células grandes (o carcinoma anaplásico): Es el subtipo menos frecuente del cáncer de pulmón. Presenta una alta proliferación y pérdida de morfología; la mayoría de ellos corresponden a adenocarcinomas pobremente

diferenciados. Desde el punto de vista clínico, comparten el mismo manejo y pronóstico que todos los CPCNP.

### **Extensión de la enfermedad y estadiaje**

El sistema de estadiaje de la extensión de la enfermedad, es una forma de cuantificar la extensión del tumor maligno en el cuerpo. La extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico se realiza mediante el Sistema Internacional de Estadificación (International Staging System, ISS) adoptado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) en 1997.

El sistema de estadificación se basa en la clasificación TNM, el cual se estableció en el año 1966, y última actualización en el año 2017. La clasificación TNM es un sistema de clasificación de la extensión de la enfermedad que permite identificar grupos de pacientes, seleccionar los regímenes de tratamiento, predecir la supervivencia y pronóstico de los pacientes.

La clasificación TNM se basa en los parámetros ligados al tamaño del tumor (T), al número y distribución de adenopatías regionales (N) y las metástasis (M), con la cual se obtiene el estadio clínico o estadio patológico <sup>(48)</sup>. En general, el estadio clínico o estadio patológico en cualquier tumor maligno tiene una clara implicancia pronóstica; los pacientes con estadio temprano tienen una mejor supervivencia que los casos en estadio avanzado.

En 2382 pacientes con CPCNP y TNM posoperatorio (pTNM), la supervivencia a 5 fue de 68.5% en EC I, 46.9% EC II, 26.1% EC III-A, 11.2% EC III-B y 9% en estadio IV. Sin embargo, el sistema TNM también puede ser aplicado y tener significación pronóstica según la clasificación de Mountaun, en este caso la enfermedad limitada incluye entre estadios I y IIIA y la enfermedad extendida o avanzada IIIB y IV. Por otro lado, la octava edición del sistema TNM para pulmón incluye nuevos límites para caracterizar el tumor primario de acuerdo a su tamaño, permite delimitar la enfermedad nodal temprana y diferencia las metástasis a distancia única o múltiple (M1b versus M1c), que genera el concepto de enfermedad oligometastásica <sup>(49)</sup>.

## **Bases moleculares del cáncer de pulmón**

La activación del oncogén (por amplificación génica, mutación puntual o reordenamiento del ADN) o pérdida de la función del gen supresor tumoral (por pérdida de heterocigosidad, inactivación de un alelo, y mutación puntual, silenciamiento de la transcripción que inactiva el segundo alelo) ocurre probablemente en todo cáncer de pulmón <sup>(50)</sup>. Esto puede resultar en una desregulación de las vías de señalización, que lleva a la célula a exhibir los hallmarks of cancer (que incluye autosuficiencia de señales de crecimiento, insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento, evasión de la muerte celular programada, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, invasión y metástasis de tejidos) <sup>(51)</sup>.

En el cáncer de pulmón, los oncogenes comúnmente activados incluyen la fusión de los genes EGFR/HER1/ERB1, HER2/ERBB2, MYC, KRAS, MET, CCND1, CDK4, EML4-ALK y BCL2. En su mayor parte, estas implican la activación de un receptor tirosina quinasa (TK) en la superficie celular por unión a ligando y homodimerización o heterodimerización del receptor que conduce a autofosforilación de la tirosina intracelular, que a su vez desencadena múltiples cascadas de transducción de señales, que incluye al RAS/RAF/MEK, PI3K/AKT/mTOR, and STAT pathways <sup>(52)</sup>.

La heterogeneidad y la complejidad del cáncer de pulmón indican que no existe un solo gen en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. Por el contrario, se ha demostrado que viene definido por numerosos polimorfismos y si varios de ellos coinciden en un individuo, define un riesgo cuantitativo; aunque no se conoce los agrupamientos genéticos que pueden definir el riesgo de cada tipo de cáncer de pulmón <sup>(53)</sup>.

Se ha determinado que el cáncer de pulmón es producto de la acumulación de múltiples alteraciones moleculares que afectan a secuencias génicas que codifican proteínas relacionadas con el crecimiento, diferenciación y la muerte celular programada. Entre estas secuencias se incluye, fundamentalmente, proto-oncogenes (reguladores positivos del crecimiento), genes supresores de tumor

(reguladores negativos del crecimiento) y genes relacionados con el control de los mecanismos de muerte celular programada <sup>(54)</sup>.

Los proto-oncogenes son genes normales, cuyos resultados promueven el crecimiento y la división celular; sin embargo, las alteraciones de estos genes los transforman en oncogenes <sup>(55)</sup>. Los genes ERBB-1 y ERBB-2, quizá sean los más estudiados en cáncer de pulmón. Cuando estos genes resultan activados, codifican proteínas llamadas factores de crecimiento celular, de manera que la unión de un factor con su receptor genera focos muy activos de crecimiento tumoral. El ERBB-1 se conoce como factor de crecimiento epidérmico (EGFR), debido a que codifica proteína receptora del factor de crecimiento epidérmico; frecuentemente sobreexpresado en los procesos tumorales <sup>(56)</sup>.

Otros proto-oncogenes relacionados con el cáncer de pulmón son los del grupo RAS, cuyo miembro más conocido es K-RAS que está presente en el 15-30% de los adenocarcinomas y confiere mal pronóstico; el EGFR y K-RAS son excluyentes. Del grupo MYC, el miembro más conocido es C-MYC que puede expresarse en cualquier subtipo de cáncer de pulmón, sobre todo en CPCP <sup>(57)</sup>.

### **Tratamiento de cáncer de pulmón avanzado**

El tratamiento del cáncer de pulmón depende del tipo histológico (CPCP o CPCNP), extensión de la enfermedad (estadio clínico), así también de otros factores como el estado funcional del paciente y la función pulmonar. Las opciones terapéuticas incluyen principalmente la cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia blanco e inmunoterapia; aunque a menudo se combinan las modalidades para optimizar los resultados.

Históricamente, las dupletas de quimioterapia basadas en sales de platino es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad metastásica. Un metaanálisis de 16 ensayos aleatorizados con 2714 pacientes demostró un beneficio en la supervivencia global (SG) con una tasa de 9% a los 12 meses en comparación con tratamiento de soporte <sup>(58)</sup>. Las dupletas en combinación con sales de platino representan la mejor opción (cisplatino o carboplatino más paclitaxel, gemcitabina, docetaxel, vinorelbina, irinotecan, o pemetrexed).

Posteriormente, las combinaciones de tres fármacos no ofrecieron ningún beneficio en comparación a las dupletas. Por otro lado, los regímenes sin platino representan una alternativa en pacientes que no toleran tratamiento intenso. Las comparaciones entre dupletas no han logrado demostrar superioridad de alguna combinación en especial. En un ensayo clínico de fase III de no inferioridad, con 1725 pacientes con CPCNP en estadio IIIB-IV sin quimioterapia previa aleatorizado a cisplatino/gemcitabina o cisplatino/pemetrexed, la SG con cisplatino/pemetrexed fue no inferior a cisplatino/gemcitabina; sin embargo, fue superior con cisplatino/pemetrexed en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grande, y en pacientes con células escamosas la supervivencia fue mayor con cisplatino/gemcitabina <sup>(59)</sup>.

### **Terapias dirigidas en CPCNP**

Las alteraciones genéticas están presentes en todos los subtipos de CPCNP. Las mutaciones más relevantes en adenocarcinoma son EGFR (10-35%), KRAS (10-25%), ALK-ML4 (83-7%), HER-2 (2-4%) y ROS1 (1%); las cuales son mutuamente excluyentes en el 97% de los casos. Las mutaciones de EGFR fueron las primeras en ser descritas; en Asia están presentes en 45-50% de los adenocarcinomas, 7% de los carcinomas de células grandes y 5% de los epidermoides. En población caucásica se presenta en 24%, en afroamericanos 20%, en hispanos 17%, y en Latinoamérica 33% de los casos con variaciones que van desde 19% en Argentina a 67% en el Perú <sup>(60)</sup>.

Clínicamente se ha demostrado que estas alteraciones genéticas son sensibles a tratamientos dirigidos. Específicamente en el gen EGFR, la delección del exón 19 y la mutación L858R del exón 21, son sensibles al tratamiento con los TKI (erlotinib y gefitinib). Por el contrario, la mutación del exón T790M presenta resistencia al tratamiento con estas drogas. La fusión de los genes ALK-ML4 y las alteraciones genéticas de ROS1 han demostrado ser sensibles a crizotinib <sup>(61)</sup>.

La angiogénesis es un proceso mediante el cual los vasos crecen y se perfeccionan. Este proceso está controlado por moléculas pro-angiogénicas y moléculas inhibitoras. El factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) es la principal

molécula pro-angiogénica. Los tumores sólidos producen VEGF al precisar de vascularización propia para crecer y diseminarse.

El VEGF es una proteína que estimula el incremento de nuevos vasos sanguíneos después de una lesión o el daño y el incremento del músculo después de que se haya realizado algún ejercicio. En caso de que se obstruyan los vasos sanguíneos, VEGF estimula la creación de nuevos vasos sanguíneos para desviar los vasos cegados <sup>(62)</sup>.

La expresión excesiva de VEGF es un factor que contribuye al revelado de la enfermedad. Por ejemplo, los tumores sólidos requieren una fuente de sangre creciente si continúan en crecimiento más allá de lo previsto y los tumores que expresan VEGF continúan desarrollando fuente de sangre (proceso llamado angiogénesis). Los cánceres que expresan VEGF pueden crecer y extenderse a otros órganos y regiones del cuerpo (llamado metástasis).

El VEGF es un gen que está localizado en el cromosoma 6p21.3 y es un mediador en la angiogénesis. Una expresión elevada de VEGF en el tumor o en el suero se ha asociado con tumor avanzado, y su expresión es más alta en el adenocarcinoma que en el carcinoma epidermoide. La familia VEGF está formada distintas proteínas, llamadas VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PIGF (placental growth factor) <sup>(63)</sup>.

Entre los efectos del VEGF, se incluye el aumento de la mitosis de las células endoteliales, control de la permeabilidad vascular y aumento de la supervivencia del endotelio vascular. A la fecha se conoce 3 tipos de receptores: VEGF-1, VEGF-2 y VEGF-3, todos ellos con actividad TK. Los pacientes con moderada a alta expresión de VEGF-C, VEGF-1 y VEGF-2 tienen peor pronóstico, que aquellos con moderada a alta expresión de VEGF-D y VEGF-3 <sup>(64)</sup>.

En análisis multivariado, el estadio y la expresión VEGF-D y VEGF-1 fueron factores pronósticos independientes <sup>(64)</sup>. Un metanálisis de 20 estudios, muestra que la expresión VEGF-A es un factor desfavorable en pacientes con CPCNP <sup>(65)</sup>. Los resultados obtenidos en estos estudios sugieren que los perfiles de expresión



de VEGF y de VEGFR pueden tener valor pronóstico en CPCNP y pueden ayudar a identificar pacientes respondedores a las terapias antiangiogénicas.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, denominado Her1/ ErbB1) tiene un dominio de unión al ligando extracelular, una región de anclaje transmembrana y una tirosina quinasa intracelular. Las subunidades receptoras forman homodímeros y heterodímeros para unirse a diferentes ligandos, que da lugar a la autofosforilación de los residuos de tirosina en el dominio de la tirosina quinasa intracelular. Esta acción crea sitios de acoplamiento para numerosas proteínas efectoras intracelulares que activan múltiples cascadas de transducción de señales que incluye las vías RAS /RAF / MEK, PI3K / AKT/ mTOR y STAF. Estas señales moleculares finalmente resultan en proliferación celular, resistencia a la apoptosis, invasión metástasis y angiogénesis.

Independientemente de las vías de transducción de señales de la cinasa, el complejo EGFR también puede internalizarse y trasladarse al núcleo, donde modifica la transcripción de genes y contribuye a los mecanismos de reparación del ADN. La expresión de la proteína receptora del factor de crecimiento epidérmico se ha asociado a un fenotipo más agresivo y de peor pronóstico en CPCNP, vejiga, mama, cabeza y cuello. El receptor de factor de crecimiento epidérmico también se expresa en células epiteliales normales, como la piel y la mucosa gastrointestinal, una distribución que subyace a las toxicidades comunes de los inhibidores de EGFR <sup>(66)</sup>.

El EGFR es una glucoproteína transmembrana con actividad tirosina quinasa (TK), codificada por un gen localizado en el cromosoma 7p12, es uno de los 4 miembros de la familia de los receptores TK HER (human epidermal receptor); tiene un papel muy importante en la carcinogénesis y su sobreexpresión está asociado con enfermedad avanzada y peor pronóstico. Las mutaciones que afectan al dominio TK solo se han reportado en CPCNP y las más frecuentes se encuentran en el exón 19 y exón 21. Estas mutaciones están asociadas con el adenocarcinoma, sobre todo los bronquioloalveolares, mujeres de ascendencia oriental y no fumadora. Los pacientes que presentan mutaciones en los genes codificantes son sensibles a las terapias anti-EGFR. Las terapias dirigidas disponibles para este grupo de pacientes

son erlotinib y gefitinib; ambos inhiben la actividad catalítica del receptor, interrumpen la transducción de la señal de crecimiento y producen un efecto antitumoral, asociándose a una mayor respuesta o mejora clínica en pacientes con mutaciones en el EGFR <sup>(67)</sup>.

En 2004, se hizo un avance significativo en el tratamiento del CPCNP después de la observación de que las mutaciones somáticas en el dominio del EGFR se correlacionaban con la sensibilidad a los TKI del EGFR. Desde entonces se ha demostrado una marcada respuesta tumoral con los TKI EGFR, un ejemplo de adicción al oncogén en el cáncer de pulmón donde los tumores iniciados por la activación de la mutación EGFR de la señalización del EGF dependen del factor de crecimiento epidérmico por delección del exón 19 o mutación del exón 21 L858R que representa aproximadamente el 45% de las mutaciones del EGFR y muestra una mayor cantidad y duración de la activación del EGFR en comparación con los receptores wild-type y tiene la activación preferencial de las vías PI3K/AKT/mTOR y STAT3/STAT5 en lugar de las vías RAS/RAF/MEK <sup>(68)</sup>.

ALK (anaplastic lymphoma kinasa) es una proteína con función quinasa que se descubrió en linfoma anaplásico; el gen que controla la síntesis de esta proteína se localiza en el cromosoma 2. La proteína ALK que codifica este gen funciona como receptor de tirosina quinasa, perteneciente a la superfamilia de receptores de insulina. El gen ALK se encuentra reagrupado, mutado y amplificado en algunos tumores como en el CPCNP. Los reordenamientos del gen crean genes de fusión que están involucrados en la génesis del cáncer <sup>(69)</sup>.

Se conocen diferentes rearrreglos del gen ALK con otro gen dentro del mismo cromosoma, ALK/EML4, ALK/RANBP2, ALK/ATIC. Otros reordenamientos se producen con material genético de otro cromosoma diferente del cromosoma 2, por ejemplo, reordenamiento con el cromosoma 3, como el ALK/TFG, así como reordenamiento con material de cromosoma 5, 10, 17, 19, e incluso con el cromosoma X <sup>(70)</sup>.

Los rearrreglos del gen ALK se detectan en 3 a 7% de los pacientes con CPCNP en estadio IIIB-IV, depende de la serie y probablemente también de acuerdo con la

selección de los pacientes para las pruebas moleculares; que en la mayoría de los casos se trata de adenocarcinoma. La frecuencia de esta alteración es alta si solamente se considera en pacientes no fumadores. La recaída o la progresión tumoral se observa a un plazo más o menos corto, lo que puede conducir a un cambio en la terapia dirigida. La principal causa de este cambio es la aparición de mutaciones en el gen ALK, aunque otros mecanismos son posibles.

El reordenamiento de ALK conduce a la expresión constitutiva de una proteína de fusión oncogénica. A nivel celular, ALK regula las vías de señalización canónicas que comparten con otros receptores de tirosinas quinasas, que incluye la proteína quinasa RAS-mitogen-activated, phosphoinositide 3-quinasa-AKT y las vías JAC-STAT. Cuando hay algunos reordenamientos de ALK, 5' y socios finales como EML4 y NPM se fusionan al dominio de tirosina quinasa intracelular de ALK; que genera como consecuencia la expresión aberrante de la proteína de fusión ALK en el citoplasma. Los diferentes dominios en las proteínas asociadas promueven la dimerización y la oligomerización de las proteínas de fusión, que induce la activación constitutiva de ALK quinasa y sus vías de señalización. La consecuencia es la proliferación celular descontrolada y la supervivencia. Las alteraciones genéticas en el gen ALK se presentan en 3-7% de los casos con CPCNP. Los tumores que presentan mutaciones de ALK son sensibles a terapia dirigidas (crizotinib, ceritinib y alectinib) <sup>(71)</sup>.

En un subgrupo de los pacientes con CPCNP, se presenta una mutación génica que consiste en la ruptura de los genes EML4 (echinoderm microtubule-associated proteine-like4) y ALK, que posteriormente se fusiona en dirección opuesta que resulta en el oncogén EML4-ALK; el cual inhibe la apoptosis celular y favorece la proliferación tumoral. Este oncogén está presente en un porcentaje bajo (alrededor del 5%) de los pacientes con CPCNP. Se ha comprobado que es más frecuente en pacientes jóvenes no fumadores o fumadores con un consumo acumulado bajo de tabaco y en aquellos con adenocarcinoma; hasta en 13% de esta población.

Las mutaciones oncogénicas más comúnmente detectadas en pacientes con CPCNP es KRAS, que se presentan entre 15 a 25% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y están asociados con el consumo de tabaco. Los

pacientes de este subgrupo aún no tienen una terapia dirigida disponible. Un ensayo de fase II en esta población (87 pacientes) que compara docetaxel sola o con selumetinib, un potencial inhibidor de las proteínas MEK 1 y MEK2, reporta un resultado prometedor; la mediana de SLP fue 5.3 versus 2.1 meses, con una HR de 0.58, aunque con mayores eventos adversos <sup>(72)</sup>.

El descubrimiento del antígeno 4 de linfocitos T citotóxico (CTLA-4) y la muerte programada 1 (PD-1) como potenciales objetivos ha abierto la puerta a terapias inmuno-oncológicas para el tratamiento del cáncer. La señalización de CTLA-4 sirve para limitar el inicio de la respuesta T en los ganglios linfáticos y la expresión de PD-1 está asociada con la limitación de la actividad de las células T en el microambiente tumoral. PD-1 interactúa con los ligandos PD-L1 y PD-L2 que se expresa en células tumorales, responsables de la evasión al sistema inmune <sup>(73)</sup>.

### **2.3 Definición de términos básicos**

**CPCNP avanzado:** Según la clasificación de Mountaun and Dresler, los pacientes con CPCNP avanzado incluye a los pacientes con estadio clínico IIIB y IV según la clasificación TNM. Incluye a los pacientes en las cuales la enfermedad no es resecable o presenta extensión de enfermedad a otros órganos (enfermedad metastásica <sup>(45)</sup>).

**Terapia dirigida:** Tratamiento farmacológico diseñado para atacar células cancerígenas con un método más específico que reduce el daño a las células normales. Terapia anti-VEGF, EGFR, ALK.

**Terapia convencional:** Tratamiento basado en dupletas de quimioterapia que incluyen una sal de platino (carboplatino o cisplatino).

**Supervivencia global:** Es el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad o del inicio del tratamiento mientras el paciente se encuentra con vida, es muy usado en ensayos clínicos para evaluar los tratamientos. En este trabajo, así como en los antecedentes, el tiempo de supervivencia es el parámetro más importante para determinar el tratamiento más eficiente en el control del cáncer de

pulmón. Es un valor expresable numéricamente en años o meses, que depende del caso.

**Supervivencia libre de progresión:** Es el tiempo que transcurre desde la respuesta al primer tratamiento hasta fecha en que se documenta la recurrencia o progresión de la enfermedad por criterios de RECIST, muerte o fecha de último control. Por lo general, se calcula en años o meses.

## **2.4 Hipótesis del estudio**

La terapia dirigida tiene mayor impacto en la supervivencia de los pacientes con CPCNP avanzado con respecto al tratamiento convencional.

## **2.5 Variables del estudio**

La variable de estudio es el impacto de la terapia dirigida, la cual se evaluará en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG); para los cuales se recopilará los siguientes datos:

El tiempo libre de progresión desde la fecha de respuesta (RC y RP) al tratamiento hasta la fecha de recurrencia, fecha de fallecimiento o fecha de último control y el indicador de censura (recurrencia, progresión, muerte o vivo). El tiempo de supervivencia desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento del paciente o fecha de último control, así como el status del paciente llamado indicador de censura (muerto o vivo a la fecha de corte del estudio).

Adicional a las variables de estudio se incluirá algunas covariables para caracterizar la población de estudio y evaluar la comparabilidad de los grupos, así como para evaluar el efecto de la terapia dirigida ajustada por alguna de las covariables.

Las covariables que se incluyeron en la evaluación fueron: La edad ( $\leq 60$  versus  $>60$ ), sexo (femenino versus masculino), escala ECOG (0-1 versus 2-4), estadio clínico (EC III versus EC IV), modalidad de tratamiento (esquemas de quimioterapia), respuesta al tratamiento (RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: estabilización de la enfermedad, PE: progresión de la enfermedad),

recurrencia/progresión (sí versus no), localización de recurrencia (sitio de recurrencia) y estatus actual de seguimiento de los pacientes (vivo o fallecido).

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Diseño metodológico**

Se ha desarrollado un estudio cuantitativo, observacional, comparativo, retrospectivo de tipo longitudinal. Según la intervención del investigador, es de tipo observacional; según el nivel de estudio, es analítico comparativo; según el número de mediciones de las variables, es longitudinal y según el momento de la recolección de datos, es un estudio retrospectivo.

Se realizó un estudio retrospectivo para determinar el efecto del tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida en pacientes con CPCNP en estadio avanzado que recibieron esquemas de quimioterapia basada en sales de platino (cisplatino o carboplatino), en Oncosalud - AUNA entre el periodo 2008 y 2013.

Para evaluar el impacto de la terapia dirigida en la supervivencia global se consideraron dos grupos de pacientes: Grupo de estudio y Grupo de referencia. Grupo de referencia (grupo 1): pacientes con CPCNP avanzado que alcanzaron alguna respuesta al tratamiento con quimioterapia y que recibieron tratamiento de mantenimiento convencional (QTm: otro esquema de quimioterapia) en Oncosalud – AUNA durante el periodo de estudio.

Grupo de estudio (grupo 2): pacientes con CPCNP avanzado que alcanzaron alguna respuesta al tratamiento con quimioterapia y que recibieron tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD: bevacizumab, crizotinib, erlotinib, afatinib, cetuximab o gefitinib) en Oncosalud – AUNA durante el periodo de estudio.

#### **3.2 Diseño muestral**

##### **Población universo**

Pacientes con cáncer de pulmón en estadio avanzado (estadio clínico III o IV) en tratamiento con esquemas de quimioterapia a base de sales de platino y que requieran tratamiento de mantenimiento.

### **Población de estudio**

Pacientes con CPCNP en estadio avanzado que han recibido tratamiento de mantenimiento en Oncosalud - AUNA entre 2008 y 2013 y que cumplieran con los siguientes criterios de la selección.

### **Criterios de selección**

#### **De inclusión**

Se incluirán en el estudio pacientes mayores de 18 años de edad con CPCNP en estadio avanzado (EC III-IV) según la clasificación TNM 1997, que hayan recibido tratamiento de primera línea a base de sales de platino y tratamiento de mantenimiento con:

Grupo de referencia (grupo 1): Pacientes que habían recibido tratamiento de mantenimiento con quimioterapia convencional (QTm).

Grupo de estudio (grupo 2): Pacientes que hayan recibido tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD).

#### **De exclusión**

Pacientes con diagnóstico de CPCNP sin informe del estudio patológico.

Los que habían recibido tratamiento en otra institución.

#### **Tamaño de muestra**

Para determinar el impacto de la terapia dirigida como tratamiento de mantenimiento (en comparación al tratamiento de mantenimiento estándar) en pacientes con CPCNP avanzado se incluyó en el estudio 30 pacientes que habían recibido tratamiento mantenimiento estándar (quimioterapia) y 28 pacientes con terapia dirigida.

El tamaño de la muestra fue calculado para una reducción en la razón de riesgo (hazard ratio) en más del 50%, una mediana de supervivencia de un año en aquellos con tratamiento estándar, un periodo de inclusión de 5 años y a un periodo de seguimiento de cinco años, para rechazar la hipótesis nula con una potencia de 80%, a un nivel de significancia de 5%, mediante el programa PS (Power and Sample Size Program) versión 3.0.4.3.

La selección de la muestra fue no probabilística, debido a que se realizó un estudio retrospectivo. Los pacientes con CPCNP en estadio avanzado que alcanzaron alguna respuesta y que recibieron tratamiento de mantenimiento fueron clasificados en dos grupos: pacientes que habían recibido esquemas de quimioterapia como tratamiento de mantenimiento (grupo 1: n=30) y aquellos que había recibido tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (grupo 2: n=28).

### **3.3 Procedimientos de recolección de datos**

Los datos clínicos, tratamiento y seguimiento de los pacientes fueron recopilados de la Historia Clínica Digital (HCD) en una base de datos elaborado en Excel. Los datos recopilados fueron la edad, sexo, estado de performance (escala ECOG), estadio clínico, tipo histológico, tratamiento, respuesta (RC, RP, NR), recurrencia y estado actual del paciente (vivo o fallecido). Así mismo, se recopilaron la fecha de diagnóstico, recurrencia, progresión, fallecimiento o fecha de último control para calcular el tiempo de supervivencia. Los Pacientes perdidos fueron actualizados mediante la base de datos de RENIEC.

Con las fechas recopiladas, se calcularon el tiempo libre de progresión y el tiempo de supervivencia para evaluar la correspondiente supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

El tiempo libre de progresión fue determinado en pacientes con respuesta completa o respuesta parcial, como el tiempo entre la fecha de respuesta al tratamiento y la fecha de recurrencia, progresión, fallecimiento o fecha del último control de los pacientes vivos o perdidos de vista.

El tiempo de supervivencia fue determinado en todos los pacientes del estudio, como el tiempo entre la fecha de diagnóstico o inicio de tratamiento y la fecha de fallecimiento o fecha de último control de los pacientes vivos o perdidos de vista.



### **3.4 Procesamiento y análisis de datos**

La información recopilada en la base de datos creada en la hoja del programa Excel fue revisada por el investigador y verificada por un colaborador externo (coinvestigador); las discordancias fueron resueltas por ambos investigadores. Las evaluaciones estadísticas incluyen tabulaciones descriptivas de las características clínicas de los pacientes, modalidad de tratamiento y comparaciones entre ambos grupos mediante estadísticas de prueba.

Las características clínicas, patológicas y de tratamiento fueron descritas mediante estadísticas de resumen para datos cuantitativos y datos categóricos. Las comparaciones de las características clínicas, patológicas y de tratamiento entre ambos grupos fueron realizadas mediante la estadística de prueba Chi-cuadrado o exacta de Fisher.

La supervivencia (SLP y la SG) fueron estimadas a través del método de Kaplan - Meier y son descritas mediante las curvas de supervivencia y tasas de supervivencia a 2 y 5 años. Las comparaciones entre las curvas de supervivencia según las características clínicas y la modalidad de tratamiento (quimioterapia versus quimioterapia + terapia blanco dirigida) fueron realizadas mediante el test de Log-rank o Breslow.

Por otro lado, se estimó la tasa de riesgo de muerte (Hazard ratio) mediante el modelo de regresión de Cox para evaluar el efecto de la terapia dirigida, ajustado por las otras variables. Todas las evaluaciones fueron realizadas a un nivel de confianza de 95% o nivel de significancia de 5%. Los datos recopilados fueron procesados mediante el programa SPSS versión 24.0.

### **3.5 Aspectos éticos**

Este estudio fue aprobado por la Dirección Científica y Académica de Oncosalud - AUNA. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se requirió el

consentimiento informado. Así mismo, el presente estudio en su versión de proyecto de investigación fue aprobada la una Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres.

El trabajo no requirió del consentimiento informado, ya que se trata de un estudio retrospectivo, en el que se recurrió a las historias clínicas de los pacientes para la recopilación de la información.

#### **IV. RESULTADOS**

Un total de 58 pacientes con CPCNP en estadio avanzado (EC III-IV) fueron incluidos en el estudio, de los cuales 30 habían recibido dupletas a base de platino más un régimen de mantenimiento (grupo 1) y los 28 restantes recibieron dupletas a base de platino más bevacizumab o erlotinib (grupo 2). En los apartados siguientes describimos las características clínicas de los pacientes, del tratamiento y las tasas de supervivencia de ambos grupos.

##### **Características clínicas**

En la tabla 1, se muestra las características clínicas de los pacientes. La edad de los pacientes varía de 35 a 85 años de edad, que alcanza una mediana de 65 años de edad en ambos grupos de tratamiento. El 76.7% y 78.6% de los pacientes fueron mayores de 60 años de edad. El 53.3% y 39.3% de los pacientes fueron de sexo femenino. El 16.7% y 14.3% tenían escala ECOG entre 2 a 4, respectivamente. El 63.3% y 71.4% se diagnosticaron en estadio IV. La distribución de los pacientes por grupos de edad, sexo, escala ECOG y estadio clínico no presentan diferencia significativa ( $p > 0.05$ ).

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado que fueron tratados en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013

	Grupo 1		Grupo 2		p
	n	%	n	%	
Pacientes	30		28		
<b>Edad</b>					
Mediana (rango)	65 (44, 77)		65 (35, 85)		0.950 <sup>a</sup>
>60	7	23.3	6	21.4	
<60	23	76.7	22	78.6	0.862 <sup>b</sup>
<b>Sexo</b>					
Femenino	14	46.7	17	60.7	
Masculino	16	53.3	11	39.3	0.284 <sup>b</sup>
<b>Escala ECOG</b>					
0-1	25	83.3	24	85.7	
2-4	5	16.7	4	14.3	0.802 <sup>c</sup>
<b>Estadio clínico</b>					
III	11	36.7	8	28.6	
IV	19	63.3	20	71.4	0.583 <sup>b</sup>

Grupo 1: tratamiento de mantenimiento con quimioterapia (QTm).

Grupo 2: tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD).

p: valor p correspondiente a la prueba U de Mann Whitney (a), Chi-cuadrado (b) o exacta de Fisher(c).

### Características patológicas

En la tabla 2, se muestra las características histológicas del cáncer de pulmón. El tipo histológico fue generalmente adenocarcinoma en 86.7% y 92.9% de los pacientes, respectivamente; los cuales no difieren significativamente ( $p = 0.439$ ). El grado histológico no fue determinado en la mayoría de los casos, así mismo, el status mutacional de EGFR no fue determinado en la mayoría de los casos.

**Tabla 2.** Características patológicas de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado que fueron tratados en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013

	Grupo 1		Grupo 2		p
	n	%	n	%	
Pacientes	30		28		

Tipo histológico					
Adenocarcinoma	26	86.7	26	92.9	0.439 <sup>c</sup>
Carcinoma epidermoide	4	13.3	2	7.1	
Grado histológico					
Bien diferenciado	0	-	2	-	NE
Modernamente diferenciado	2	-	4	-	
Pobremente diferenciado	4	-	6	-	
Desconocido	24	-	16	-	
Status EGFR					
No mutado	5	-	6	-	NE
Mutado	4	-	5	-	
Desconocido	21	-	17	-	

---

Grupo 1: tratamiento de mantenimiento con quimioterapia (QTm).

Grupo 2: tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD).

p: valor p correspondiente a la prueba U de Mann Whitney (a), Chi-cuadrado (b) o exacta de Fisher(c).

### Modalidad de tratamiento

En la tabla 3, se muestra la modalidad de tratamiento que recibieron los pacientes. Los esquemas de tratamiento que recibieron fueron a base de carboplatino (CBP) más gemcitabina (GEM), paclitaxel (PACL) o pemetrexed (PEM), y otros recibieron cisplatino (CDDP) más otros regímenes. El esquema de quimioterapia neoadyuvante fue a base de carboplatino (CBP) en la mayoría de los pacientes (90% y 82.1% de los pacientes, respectivamente); los cuales no difieren significativamente entre ambos grupos ( $p = 0.464$ ). El 53.3% de los pacientes del grupo 1 recibieron CBP + pemetrexed (PEM) y los 39.3% de los pacientes del grupo 2 recibieron CBP + paclitaxel (PACL); los pacientes restantes recibieron otros esquemas a base de platino (CDDP).

El 33.3% y 21.4% de los pacientes recibieron 4 a 5 ciclos, y los 66.7% y 78.6% de los restantes recibieron de 6 a más ciclos de quimioterapia, respectivamente; los cuales no difieren significativamente entre ambos grupos ( $p = 0.311$ ). El 50% y 60.7% de los pacientes del grupo de tratamiento alcanzaron alguna respuesta al tratamiento (solo 3 y 2 pacientes, respectivamente, tuvieron respuesta completa), y

los restantes tuvieron enfermedad estable; los cuales no difieren significativamente entre ambos grupos ( $p = 0.412$ ).

**Tabla 3.** Modalidad de tratamiento que recibieron los pacientes con CPCNP en estadio avanzado que fueron tratados en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013

	Grupo 1		Grupo 2		p
	N	%	n	%	
Pacientes	30		28		
<b>Esquema de Qt</b>					NA
CBP+GEM	6	20.0	7	25.0	
CBP+PACL	5	16.7	11	39.3	
CBP+PEM	16	53.3	5	17.9	
CDDP + otros	3	10.0	5	17.9	
<b>Cursos de Qt</b>					
4-5	10	33.3	6	21.4	
6+	20	66.7	22	78.6	0.311 <sup>b</sup>
<b>Respuesta</b>					
RC	3	10.0	2	7.1	NA
RP	12	40.0	15	53.6	
EE	15	50.0	11	39.3	

Grupo 1: tratamiento de mantenimiento con quimioterapia (QTm).

Grupo 2: tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD).

p: valor p correspondiente a la prueba U de Mann Whitney (a), Chi-cuadrado (b) o exacta de Fisher(c).

### Tratamiento de mantenimiento

En la tabla 4, se muestra los datos en relación al tratamiento de mantenimiento o postterapia dirigida. El 70% de los pacientes del grupo 1 recibieron tratamiento de mantenimiento con PEM y los restantes otros regímenes. El 53.6% de los pacientes del grupo 2 recibieron bevacizumab (BEV) concomitante a las dupletas a base de platino, y el 46.4% recibieron erlotinib después de alguna respuesta (RC, RP o EE) al tratamiento con dupletas a base de platino. Ningún paciente del grupo 1 recibió tratamiento posterior al tratamiento estándar (QT + mQT) o previo a la recurrencia o progresión de la enfermedad; mientras el 60.7% de los pacientes del grupo 2 recibieron algún tratamiento postterapia dirigida o previo a la recurrencia o progresión de la enfermedad.

**Tabla 4.** Tratamiento de mantenimiento o TD en pacientes con CPCNP en estadio avanzado que fueron tratados en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013

	Grupo 1		Grupo 2		p
	n	%	n	%	
Pacientes	30		28		
<b>Esquema de mantenimiento</b>					NA
PEM	21	70.0	-		
Otros	9	30.0	3	10.7	
No	-		25	89.3	
<b>Terapia dirigida (TD)</b>					NA
Bevacizumab	-		15	53.6	
Erlotinib	-		13	46.4	
<b>Tratamiento post TD</b>					NA
No	-		11	39.3	
Sí	-		17	60.7	
<b>Esquemas post TD</b>					
PEM	-		3		
PEM+BEV	-		3		
BEV	-		3		
Erlotinib	-		2		

Grupo 1: tratamiento de mantenimiento con quimioterapia (QTm).

Grupo 2: tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD).

p: valor p correspondiente a la prueba U de Mann Whitney (a), Chi-cuadrado (b) o exacta de Fisher(c).

## Progresión y seguimientos

### Progresión de enfermedad

En la tabla 5, se muestra la información en relación a la progresión de enfermedad y tratamiento. El 86.7% de los pacientes del grupo 1 y el 85.7% de los pacientes del grupo 2 presentaron progresión de enfermedad; los cuales no difieren significativamente entre ambos grupos ( $p = 0.499$ ). El 80.8% y el 87.5% de los pacientes con progresión de la enfermedad recibieron tratamiento con diferentes esquemas de quimioterapia (81% y 71.4%) y un grupo relativamente importante (14.3% y 19.0%) recibieron erlotinib.

## Status de seguimiento

Al periodo de evaluación (31-12-2015), solo 26.7% y 46.4% de los pacientes estaban vivos, por otro lado, el 73.3% y 53.6% de los pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad. La mediana de seguimiento de los pacientes del grupo 1 fue de 3.6 (IC95%: 3.3-4.0) años y en el grupo 2 fue de 4.1 (IC95%: 3.6-4.5) años.

**Tabla 5.** Progresión y tratamiento en pacientes con CPCNP en estadio avanzado que fueron tratados en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013

	Grupo 1		Grupo 2		p
	n	%	n	%	
Pacientes	30		28		
<b>Progresión post TD</b>					
No	4	13.3	4	14.3	1.000 <sup>c</sup>
Sí	26	86.7	24	85.7	
<b>Tratamiento</b>					
No	5	19.2	3	12.5	NA
Sí	21	80.8	21	87.5	
QT	17	81.0	15	71.4	
RT	1	4.8	2	9.5	
Erlotinib	3	14.3	4	19.0	

Grupo 1: tratamiento de mantenimiento con quimioterapia (QTm).

Grupo 2: tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD).

p: valor p correspondiente a la prueba U de Mann Whitney (a), Chi-cuadrado (b) o exacta de Fisher(c).

## Supervivencia libre de progresión según los grupos de tratamiento

### Tiempo hasta la progresión (TTP)

En la tabla 6, se muestra la información en relación al TTP. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 10.0 (IC95%: 8.6-11.3) meses en el grupo 1, y en grupo 2 fue de 17.3 (IC95%: 9.1-25.4) meses, que alcanza una tasa de TTP a 1 y 2 años de 34.8% y 17.4% en el grupo 1, y en el grupo dos de 65.8% y 38.7%. El TTP es relativamente mejor en aquellos que recibieron terapia dirigida (grupo 2) y pobre en aquellos que recibieron tratamiento estándar (grupo 1); los cuales presentan diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0.004$ ). (Figura 1).

**Tabla 6.** SLP y SG de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado que fueron tratados en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013

	Grupo 1		Grupo 2		p
	N	%	n	%	
Pacientes	30		28		
Condición de seguimiento					
Vivo	8	26.7	13	46.4	
Muerto	22	73.3	15	53.6	0.118 <sup>b</sup>
Seguimiento					
Mediana (IC95%)*	3.6 (3.3, 4.0)		4.1 (3.6, 4.5)		
Tiempo hasta la progresión					0.004 <sup>e</sup>
Mediana (IC95%)**	10.0 (8.6, 11.3)		17.3 (9.1, 25.4)		
Tasa a 1 año	34.8		65.8		
Tasa a 2 años	17.4		38.7		
Supervivencia libre de progresión					0.008 <sup>e</sup>
Mediana (IC95%)**	7.2 (5.8, 8.5)		13.1 (8.1, 18.0)		
Tasa a 1 año	24.3		55.9		
Tasa a 2 años	17.4		29.8		
Supervivencia global					0.014 <sup>d</sup>
Mediana (IC95%)*	1.4 (1.1, 1.7)		3.7 (1.9, 5.5)		
Tasa a 1 año	75.4		85.7		
Tasa a 2 años	39.2		67.9		

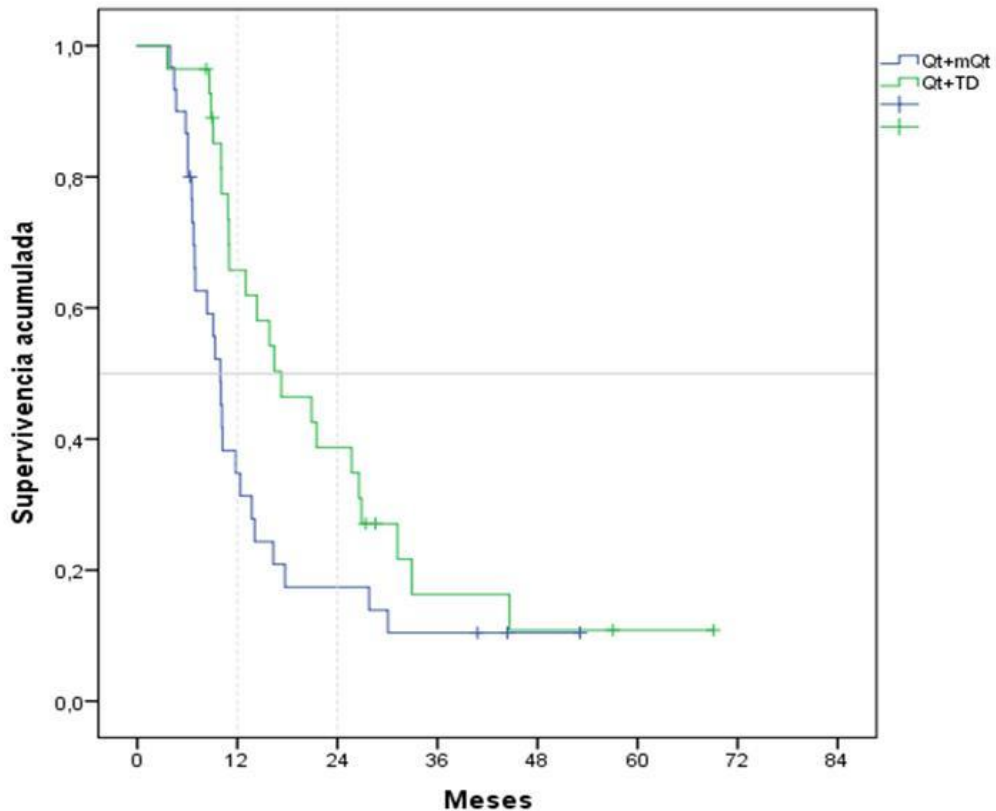
Grupo 1: tratamiento de mantenimiento con quimioterapia (QTm).

Grupo 2: tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD).

\*: Años y \*\*: meses.

p: valor p correspondiente a la prueba Chi-cuadrado (b), logrank (e) o Breslow (d).

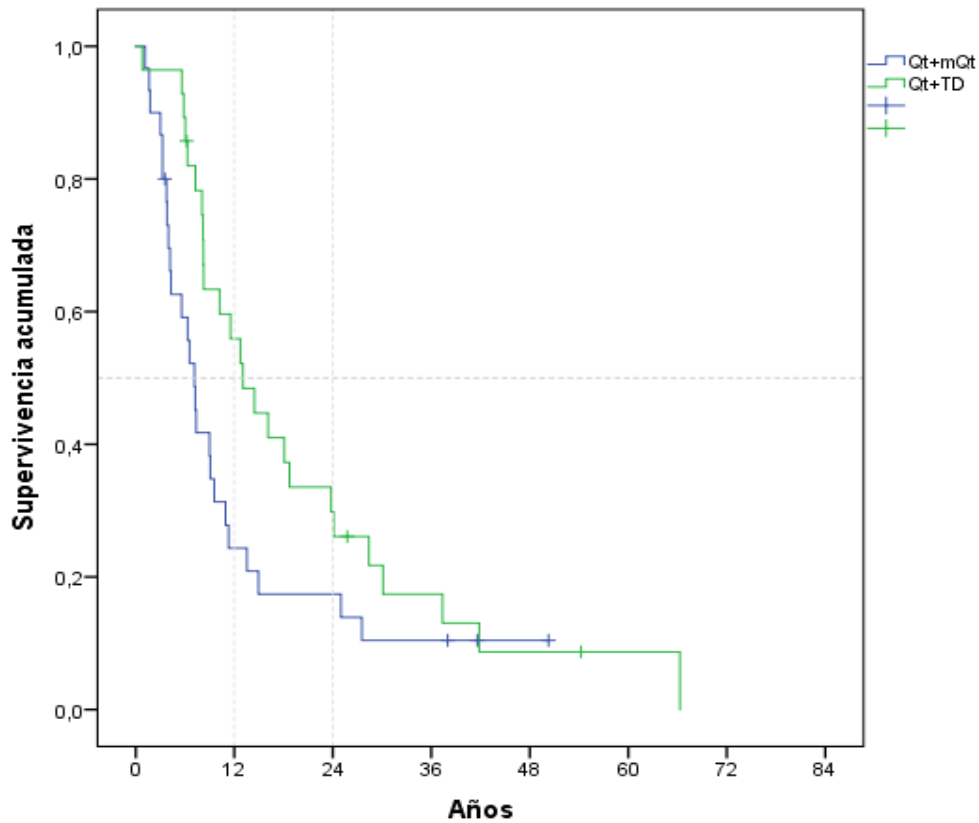




**Figura 1.** Tiempo hasta la progresión de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado según la modalidad de tratamiento (test de Breslow:  $p = 0.004$ ).

### Supervivencia libre de progresión (SLP)

En la tabla 6, se muestra información en relación a la SLP de los pacientes. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 7.2 (IC95%: 5.8, 8.5) meses en el grupo 1, y en grupo 2 fue de 13.1 (IC95%: 8.1-18.0) meses, que alcanza una tasa de SLP a 1 y 2 años de 24.3% y 17.4% en el grupo 1, y en el grupo dos de 55.9% y 29.8%. La SLP es relativamente mejor en aquellos que recibieron terapia dirigida (grupo 2) y pobre en aquellos que recibieron tratamiento estándar (grupo 1), los cuales, presentan diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0.008$ ). (figura 2).



**Figura 2.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado según la modalidad de tratamiento (test de Breslow:  $p = 0.008$ ).

En la tabla 7, se muestra el efecto de la TD en la SLP, ajustado por las características clínicas de los pacientes. Los resultados indican que el tratamiento con TD podría reducir el riesgo de progresión de la enfermedad en más 50% (**HR: 0.47**; IC95%: 0.3-0.8) de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado. Por otro lado, el estadio metastásico es un factor importante en este grupo de pacientes (**HR: 2.1**; IC95%: 1.1-4.2) para la SLP.

**Tabla 7.** Efecto ajustado de la TD en la SLP y SG de pacientes con CPCNP en estadio avanzado que fueron tratados en Oncosalud – AUNA entre 2008 y 2013

	SLP		SG	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
<b>Terapia dirigida</b>				
No *	referencia		-	
Si **	0.47 (0.26, 0.85)	<b>0.013</b>	0.36 (0.18, 0.74)	<b>0.005</b>
<b>Edad</b>				
<60	referencia		-	
>60	0.41 (0.19, 0.90)	0.027	0.30 (0.12, 0.73)	<b>0.008</b>
<b>Sexo</b>				
Femenino	referencia		-	
Masculino	0.59 (0.31, 1.10)	0.096	0.68 (0.34, 1.38)	0.290
<b>Escala ECOG</b>				
0-1	referencia		-	
2+	0.55 (0.23, 1.32)	0.179	0.65 (0.22, 1.89)	0.430
<b>Estadio clínico</b>				
III	referencia		-	
IV	2.12 (1.1, 4.25)	<b>0.034</b>	1.48 (0.66, 3.35)	0.341

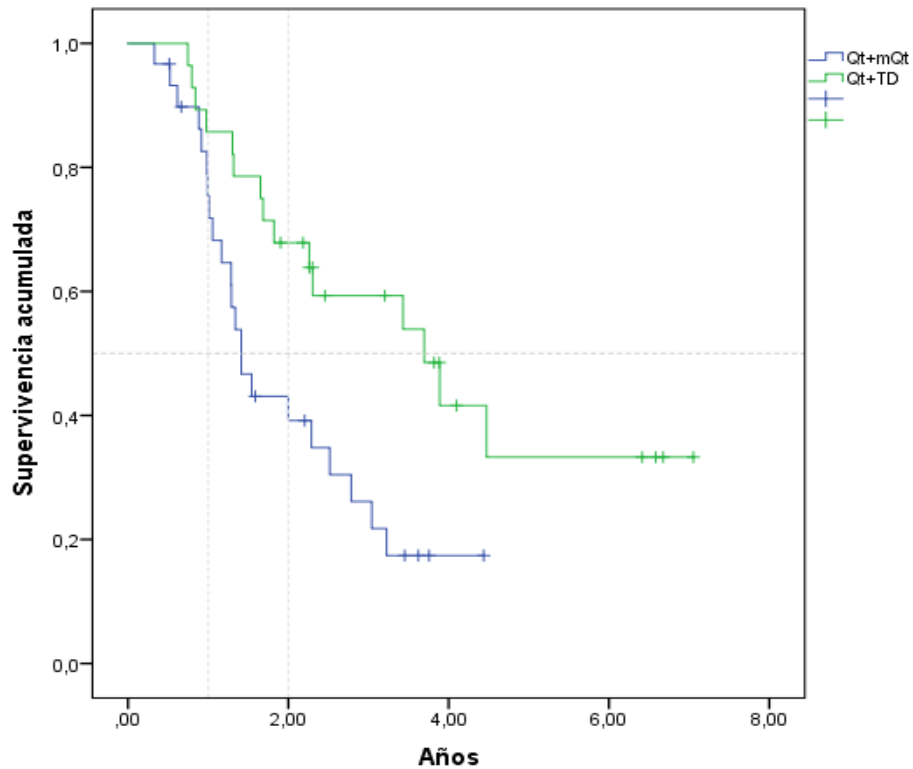
\*: Grupo 1 - tratamiento de mantenimiento con quimioterapia (QTm).

\*\* : Grupo 2 - tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida (TD).

p: valor p de la prueba de Wald correspondiente al modelo de regresión de Cox.

### Supervivencia global según los grupos de tratamiento

En la tabla 6, se muestra información en relación a la SG de los pacientes. La mediana de supervivencia global fue de 1.4 (IC95%: 1.1-1.7) años en el grupo 1, y en grupo 2 fue de 3.7 (IC95%: 1.9-5.5) años; que alcanza una tasa de SG a 1 y 2 años de 75.4% y 39.2% en el grupo 1 y en el grupo 2, de 85.7% y 67.9%. La SG es relativamente mejor en aquellos que recibieron terapia dirigida (grupo 2) y pobre en aquellos que recibieron tratamiento estándar (grupo 1), los cuales, presentan diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0.014$ ) (figura 3).



**Figura 3.** Supervivencia global de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado según la modalidad de tratamiento (test de logrank:  $p = 0.004$ ).

En la tabla 7, se muestra el efecto de la TD en la SG, ajustado por las características clínicas de los pacientes. Los resultados indican que el tratamiento con TD podría reducir el riesgo de muerte por la enfermedad en más de 60% (**HR: 0.36**; IC95%: 0.2-0.7) de los pacientes con CPCNP en estadio avanzado.

## V. DISCUSIÓN

El descubrimiento de una gran cantidad de datos genómicos, mutacionales, de expresión y proteómicos, ocurrido ya hace más de una década, ha permitido identificar y clasificar al cáncer de pulmón no células pequeñas en subgrupos molecularmente distintos y diseñar estrategias de tratamiento promisorias en base a la identificación de mutaciones drivers específicas tales como EGFR, KRAS, HER2, BRAF, ALK y PIK3CA <sup>(74)</sup>.

En nuestro estudio, el 86.7% de los pacientes fueron adenocarcinomas y, en la mayoría de ellos, no se determinó el *status* mutacional EGFR. En la literatura, encontramos el estudio de Yihua Sun et al. <sup>(75)</sup>, en el que el hallazgo más importante fue que la mayoría de los adenocarcinomas de pulmón en no fumadores del este asiático pueden ser molecularmente definidos según mutaciones oncogénicas de kinasa. 88% de las 52 muestras examinadas tenían mutaciones oncogénicas bien caracterizadas como EGFR, HER2, o ALK y apenas un 10% no tuvieron mutaciones identificables que incluye BRAF, HRAS, o NRAS. Es este trabajo, el primer análisis integral de estas mutaciones drivers recurrentes en una gran cohorte de adenocarcinomas de pulmón en no fumadores. Hasta aquel entonces muchos estudios habían examinado adenocarcinomas de pulmón en fumadores y en no fumadores, pero este se focalizó solamente en pacientes con cáncer de pulmón que nunca habían fumado.

Por otro lado, erlotinib y gefitinib son drogas disponibles como terapias dirigidas para las mutaciones EGFR; un estudio demostró que el BIBW2992- inhibidor EGFR/HER2 – indujo respuestas parciales en 3/3 pacientes con cáncer de pulmón y mutaciones HER2 y el crizotinib (PF-02341066) que es un inhibidor ALK ha demostrado eficacia importante en cáncer de pulmón positivos a la fusión ALK. Todo ello indica que la determinación del genotipo para estas alteraciones en pacientes no fumadores con adenocarcinoma de pulmón es la estrategia para elegir la mejor terapia para estos casos.

Actualmente, en nuestra práctica clínica habitual se están solicitando el estudio de las mutaciones driver de todos los tumores pulmonares para detectar estas alteraciones genéticas. Un total de 58 pacientes con CPCNP en estadio avanzado (EC III-IV) fueron incluidos en el estudio, de los cuales 30 habían recibido dupletas a base de platino más un régimen de mantenimiento (grupo 1) y los 28 restantes recibieron dupletas a base de platino más bevacizumab o erlotinib (grupo 2). En relación a las características clínicas para ambos grupos no se evidenció diferencias significativas en relación a grupos de edad, sexo, escala ECOG y estadio clínico.

Se determinó el impacto del tratamiento tradicional con el tratamiento dirigido a través del tiempo hasta la progresión, evidenciándose una diferencia significativa entre los dos grupos (grupo 1 versus grupo2;  $p=0.004$ ). Nuestro estudio mostró que los que recibieron QT-TD sobrevivieron más tiempo, esto mostró un efecto positivo en los medicamentos (bevacizumab o erlotinib). Estos resultados fueron comparables con la información presentada por Bruce E. Johnson et al.<sup>(76)</sup>, en su estudio, el cual evidenció que la QT- bevacizumab más erlotinib mejoró significativamente la sobrevida de los pacientes. Así mismo, en la investigación de Martin Reck et al.<sup>(77)</sup>, se vio que la adición del bevacizumab a la QT logró una prolongación significativa en la sobrevida.

Por otra parte, la favorable supervivencia global en nuestro estudio para el grupo 2 se puede relacionar a la TD, debido a que estudios como el de Yusuke Takagi et al.<sup>(78)</sup> reportaron que, el bevacizumab representa un factor importante en el pronóstico de los pacientes con CPCNP. Además, Kazuhisa Nakasama et al.<sup>(79)</sup>, demostraron que la quimioterapia de combinación con cisplatino y pemetrexed una supervivencia global favorables en pacientes que eran elegibles para bevacizumab y terapia de mantenimiento. Estas investigaciones respaldan el concepto de que la elegibilidad de bevacizumab representa un factor pronóstico favorable, de acuerdo con los hallazgos de nuestro estudio.

En nuestro caso, se ha evidenciado que el manejo del CPCNP en pacientes con TD ha sido mejor. Esta premisa es sustentada con el estudio de Ryan Gatzler et al.<sup>(80)</sup> donde mostraron que para pacientes aptos con CPCNP tratados con

carboplatino y paclitaxel, debe agregarse bevacizumab, y el mantenimiento de bevacizumab es la opción lógica. Si bien los regímenes de mantenimiento de demostraron ser mejores, el régimen de bevacizumab es denominado como el más costoso, según el estudio de Gayarthri Kumar et al. Esto nos da pie a que si bien el precio es alto, los resultados son los mejores para el paciente.

Un trabajo realizado por el Lung Cancer Mutation Consortium<sup>(32)</sup> reportó los resultados de pruebas moleculares hechas en 1007 pacientes con adenocarcinoma de pulmón provenientes de 14 centros entre 2009 y 2012, que encuentra una mejoría significativa en la supervivencia media de los pacientes que recibieron terapia dirigida comparados a aquéllos que no recibieron. Una gran diferencia con el trabajo de este grupo es que ellos adoptaron diferentes pruebas que incluye espectrometría de masa, secuenciación tipo Sanger y paneles multiplex hotspot, que se focaliza, además, en un panel de 10 drivers entre ellos mutación EGFR, KRAS, rearrreglos ALK y otras alteraciones.

Otras investigaciones que tomamos como referentes son los del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ECOG 4599 and AVAIL<sup>(81)</sup>, en los cuales la adición del antiangiogénico bevacizumab a la quimioterapia estándar de primera línea carboplatino y paclitaxel resultó en una significativa progresión de la supervivencia y fue continuado en aquéllos pacientes que respondieron a 4 o 6 ciclos de la precitada combinación.

En el ECOG 4599, la adición de bevacizumab (15 mg/kg) a carboplatino paclitaxel produjo una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia global, que fue el objetivo primario del estudio (12.3 meses versus 10.3 meses, HR 0.79; p=0.003). Más aun, aquellos pacientes que recibieron bevacizumab mostraron una mejoría significativa en los índices de supervivencia libre de progresión y respuesta objetiva. También, se notó que el tratamiento con bevacizumab fue bien tolerado por los pacientes pero estuvo asociado con un significativo incremento del riesgo de sangrado (4.4% versus 0.7%, p < 0.001).

Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios fase II/III <sup>(82)</sup> concluyeron que la adición de bevacizumab a la quimioterapia en base a platino como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNCP avanzado prolongó significativamente la sobrevida total y la sobrevida libre de progresión. Además, evidenciaron que la acción del bevacizumab en la sobrevida total fue significativamente mayor en pacientes con adenocarcinoma a diferencia de las demás histologías. No se observó toxicidades inesperadas.

En el estudio AVAiL la adición de bevacizumab (a la dosis de 7.5 y 15 mg/kg) a cisplatino gemcitabina produjo pequeñas mejorías en sobrevida libre de progresión pero ninguna diferencia en cuanto a sobrevida global. Otros dos grandes estudios observacionales, SAIL y ARIES<sup>(83)</sup>, fueron analizados retrospectivamente y se confirmó el perfil de seguridad del uso de bevacizumab en primera línea asociado a una gran variedad de regímenes de quimioterapia, pero en cuanto a que si su eficacia es comparable cuando se combinó con regímenes diferentes es aún desconocido.

En nuestro estudio, por ejemplo, la mediana de supervivencia global fue de 1.4 (IC95%: 1.1-1.7) años en el grupo 1 y en el grupo 2 3.7 (IC95%: 1.9-5.5) años; que alcanza una tasa de SG a 1 y 2 años de 75.4% y 39.2% en el grupo 1, y en el grupo 2 de 85.7% y 67.9%. En tanto que el TTP es relativamente mejor en aquellos que recibieron terapia dirigida (grupo 2) y pobre en aquellos que recibieron tratamiento estándar (grupo 1); los cuales, presentan diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0.004$ ) (figura 1). Una interrogante muy importante en el tratamiento surge al término de la quimioterapia estándar, si es que se debe o no continuar mantenimiento con bevacizumab.

En ese sentido, nuestro estudio ha observado casos que recibieron las diferentes formas de intentar prolongar la sobrevida libre de enfermedad así tuvimos terapia de mantenimiento con pemetrexed solo en el 70% de los pacientes en el grupo 1; terapia dirigida (TD) recibieron bevacizumab 53.6% y erlotinib 46.4% y todos ellos pertenecían específicamente al grupo 2: Por otro lado, el 60.7% de nuestros pacientes recibieron tratamiento post terapia dirigida, como pemetrexate solo (3



pacientes), pemetrexate –bevacizumab (3 pacientes), bevacizumab solo (3 pacientes ) y erlotinib (2 pacientes) y todos ellos también en el grupo 2.

El AvaALL (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01351415)<sup>(84)</sup> fue el primer estudio fase III que evaluó bevacizumab en múltiples líneas de tratamiento más allá de la progresión de enfermedad. Los investigadores asignaron rambdomizadamente 485 pacientes con CPNCP no escamoso para recibir bevacizumab mas quimioterapia estandar o quimioterapia estándar sola. Los pacientes inicialmente fueron tratados con dupletas quimioterapia en base platino y por lo menos dos ciclos de bevacizumab.

Los resultados mostraron que, aunque la sobrevida global fue más larga en los pacientes que recibieron bevacizumab, más quimioterapia estándar, esta no fue significativamente más larga comparada a la de aquellos pacientes del brazo de quimioterapia estándar sola (11.9 versus 10.2 meses; hazard ratio [HR], 0.84; 90% CI, 0.71-1.00; P = .104). Los resultados secundarios tales como, sobrevida libre de progresión (PFS) desde la rambdomización en la primera progresión a la segunda progresión (PFS2) y a la tercera progresión (PFS3); y el tiempo a la progresión (TTP) desde la rambdomización en la primera progresión a la segunda progresión (TTP2) y tercera progresión (TTP3); fueron numéricamente prolongadas entre los pacientes tratados con bevacizumab, pero solo significativamente mejor para PFS3, TTP2 y TTP3.

Los eventos adversos (AEs) grado 3 a 4 en nuestro estudio casi no difieren de los hallados en la literatura. En el estudio AvaALL, los reportados más frecuentemente en el brazo de bevacizumab más quimioterapia estándar comparado al brazo de quimioterapia estándar sola (76.5% versus 60.3%) principalmente son: fatiga, astenia, diarrea, nausea, anemia y disnea. Aes más catastróficos como tromboembolismo, hipertensión y proteinuria también fueron más frecuentes entre los que recibieron bevacizumab y quimioterapia estandar (48.6% versus 27.2%).

Por lo tanto, nuestro estudio es solamente una prueba del concepto de que los individuos que reciben tratamiento de acuerdo a las mutaciones drivers halladas, así como con medicamentos biológicos anti-angiogénicos, viven más que aquéllos

que no, hallazgo que ha sido más recientemente confirmado por otros estudios randomizados para determinar si la terapia dirigida basada en pruebas moleculares extiende la supervivencia. Pienso que el diseño de este estudio no es apropiado para sacar conclusiones definitivas acerca de si son atribuibles a la determinación y uso de los drivers oncogénicos las diferencias de supervivencia y que hacen falta estudios circunscritos a poblaciones más definidas.

Aunque el objetivo de nuestro estudio longitudinal no fue evaluar directamente la brecha existente entre la nueva tendencia de la utilización y gastos en los tratamientos de cáncer en Oncosalud, podemos colateralmente mencionar que el cáncer de pulmón no células pequeñas avanzado está asociado con una pobre supervivencia y costos incrementados dados principalmente por largas hospitalizaciones y recurrentes visitas a los centros oncológicos. La mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados en estadios III o IV. La introducción de la terapia dirigida con moléculas como erlotinib y bevacizumab pueden haber impactado los costos de nuestro sistema, con hospitalizaciones más costosas pero compensándolos con una mejor supervivencia, mejor calidad de vida y fidelización de nuestros usuarios (85, 86).

Otro problema importante por superar es el de la falta de adherencia a la quimioterapia citotóxica que como sabemos es un problema de impacto mayor a nivel global; con la terapia dirigida se puede disminuir las tasas de hospitalización, los costos sanitarios y los fracasos terapéuticos. (85, 87)

Asimismo es necesario destacar que el uso de la terapia dirigida (anticuerpos monoclonales y/o inhibidores de la tirosina kinasa) en cáncer está impactando positivamente en los indicadores de salud pública porque entre otras cosas ha acelerado el acceso a otros tratamientos innovadores, ayuda a bajar la mortalidad, optimiza el gasto, contribuye al sostenimiento de los sistemas de salud y permite liberar recursos para ser utilizados en otros fines (86, 87).

Actualmente se tiene otras opciones como la inmunoterapia para el tratamiento del CPNCP avanzado. Terapia dirigidas con anticuerpos anti VEGFR (aflibercept, ramucirumab) e inhibidores de tirosin kinasa con selectividad anti VEGFR

(sorafenib, sunitinib, nintedanib, cediranib, motesanib, pazopanib, axitinib, vandetanib) han demostrado respuesta y mejoraron la supervivencia libre de progresión pero no ventajas en la supervivencia global de los pacientes con CPNCP avanzado. Por lo tanto el estándar establecido de bevacizumab en combinación con carboplatino-paclitaxel en primera línea, y ramucirumab en combinación con docetaxel en la segunda línea son recomendados en las guías recientes.

Además, un progreso sustancial ha resultado de la inmunoterapia dirigida ya sea con el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) o muerte programada (PD-1) en pacientes con CPNCP. Es así que en base a nuevos datos de ensayos clínicos, los inmunoterápicos conforman un nuevo estándar en la segunda línea de tratamiento (nivolumab, pembrolizumab), o tratamiento de primera línea (pembrolizumab) de pacientes que expresan PD-L1 y hasta para aquellos pacientes que no lo expresan.

Finalmente, la combinación de los inmunoterápicos, que incluye bevacizumab, puede potenciar la capacidad del sistema inmune para eliminar el cáncer. El rol actual y futuro de la terapia biológica en la terapia en primera línea del CPNCP incluye la combinación con erlotinib y bevacizumab en poblaciones con mutaciones EGFR como también la terapia combinada con atezolizumab y bevacizumab.

## **VI. CONCLUSIONES**

En nuestra población de pacientes con CPNCP en estadio avanzado (estadio clínico III y IV) con alguna respuesta (respuesta completa o parcial) al tratamiento de primera línea con dupletas de quimioterapia a base de sales de platino, el tratamiento de mantenimiento con terapia dirigida mejora relativamente la supervivencia de aquellos en comparación a aquellos que recibieron cursos adicionales u otros esquemas de quimioterapia de mantenimiento.

La mediana de supervivencia libre de progresión de los pacientes que recibieron terapia dirigida fue cerca del doble a lo obtenido en los que recibieron esquemas

de quimioterapia; así mismo, la mediana de supervivencia global fue mayor del doble a lo obtenido con esquema de quimioterapia.

La SLP y la SG fueron mejores en pacientes que recibieron terapia dirigida que en aquellos que recibieron quimioterapia, que alcanza una diferencia significativa, respectivamente. La tasa de SLP a dos años en pacientes que recibieron terapia dirigida fue mayor del doble que en aquellos que recibieron quimioterapia; así mismo, la tasa de SG a dos años fue cerca del doble que aquellos que recibieron esquemas adicionales u otros esquemas de quimioterapia

La terapia dirigida reduce el riesgo de recurrencia o progresión, así como el riesgo de mortalidad en más de 50% de los pacientes que en aquellos que recibieron esquemas de quimioterapia como tratamiento de mantenimiento.

El advenimiento de esta modalidad terapéutica plantea nuevos retos que tanto la sanidad pública como la privada deben enfrentar, uno de ellos es el de lograr el acceso para los pacientes portadores de mutaciones drivers disminuyendo en lo razonablemente posible el costo de producción y distribución de tales medicamentos y por lo tanto hacerlos reembolsables.

El uso de la terapia dirigida (anticuerpos monoclonales y/o inhibidores de la tirosina kinasa) en cáncer está impactando positivamente en los indicadores de salud pública porque entre otras cosas ha acelerado el acceso a otros tratamientos innovadores, ayuda a bajar la mortalidad, optimiza el gasto, contribuye al sostenimiento de los sistemas de salud y permite liberar recursos para ser utilizados en otros fines.

## VII. RECOMENDACIONES

Ampliar el estudio a otros periodos a fin de incluir más casos y seleccionar grupos más homogéneos en cuanto a tratamiento de primera línea y tratamiento de mantenimiento a fin de evaluar el impacto de las terapias dirigidas (erlotinib o gefitinib) en pacientes con CPCNP en estadio avanzado.

Emprender desde el inicio del diagnóstico el estudio de genotipificación en los pacientes con CPNCP, pues consideramos fundamental para el tratamiento, dado que permite identificar mutaciones activadas para el uso de inhibidores de TK como delección del exón 19 y mutaciones del exón 21; translocación del gen ALK, mutaciones KRAS y BRAF.

Dado que los agentes inhibidores de TK tienen un perfil de toxicidad mucho más leve que la quimioterapia, y son capaces de dar respuestas prolongadas, por lo que recomendamos priorizar su utilización siempre que sea posible retardar el uso de la quimioterapia convencional.

Emprender otros tipos de estudios que pueden ser desarrollados a partir de pacientes con CPNCP que reciben TK de primera o subsiguientes generaciones, como los RWD (Real-World Evidence), sobre todo en aquellos pacientes que presentan mutaciones poco comunes y que son de pronóstico más ominoso con respecto a aquéllos que tienen las mutaciones más comunes.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
2. Yang P. Epidemiology of Lung Cancer Prognosis: Quantity and Quality of Life. In: Verma M, editor. *Cancer Epidemiology* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2009 [cited 2019 Dec 2]. p. 469–86. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-416-2\\_24](http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-416-2_24)
3. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. SEER. [cited 2019 Dec 2]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html)
4. Johnson BE, Kris MG, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, et al. A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol*. 2013 May 20;31(15\_suppl):8019–8019.
5. Gouvintas C, De Mello RA, Oliveira D, Castro-Lopes JM, Castelo-Branco P, dos Santos RS, et al. Lung cancer: a brief review of epidemiology and screening. *Future Oncol*. 2018 Mar;14(6):567–75.
6. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):463–73.
7. Zhu N, Dong C, Weng S, Yuan Y, Yuan Y. A Patient of Advanced NSCLC with a New EGFR Exon 19 Insertion Mutation and its Response to EGFR-TKIs. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019 Dec 1;S126–8.
8. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. 2009;19.
9. Baxevanos P, Mountzios G. Novel chemotherapy regimens for advanced lung cancer: have we reached a plateau? *Ann Transl Med*. 2018 Apr;6(8):139–139.

10. Yi M, Jiao D, Qin S, Chu Q, Wu K, Li A. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment. *Mol Cancer*. 2019 Dec;18(1):60.
11. Stewart M. Extended Duration Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition in the Eye: Failures, Successes, and Future Possibilities. *Pharmaceutics*. 2018 Jan 27;10(1):21.
12. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, Syrigos K, Vladimirov V, Zereu M, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin®), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs*. 2019 Oct;33(5):555–70.
13. Hu B, Zhou X, Liu Y, Li Q, Xiang M, Zou B, et al. Comparison of chemotherapy plus bevacizumab versus chemotherapy alone as third-line treatment or beyond for advanced non-small cell lung cancer: A propensity score-matched analysis. *Oncol Lett [Internet]*. 2018 Feb 15 [cited 2019 Dec 2]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8064>
14. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227–34.
15. Schettino C, Bareschino MA, Rossi A, Maione P, Castaldo V, Mazzeo N, et al. Review: The potential role of bevacizumab in early stages and locally advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2009 Jul;1(1):5–13.
16. Ritzwoller DP, Carroll NM, Delate T, Hornbrook MC, Kushi L, Bowles EJA, et al. Comparative Effectiveness of Adjunctive Bevacizumab for Advanced Lung Cancer: The Cancer Research Network Experience. *J Thorac Oncol*. 2014 May;9(5):692–701.
17. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Hong Kong*. :25.

18. Lavacchi D, Mazzone F, Giaccone G. Clinical evaluation of dacomitinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): current perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Sep;Volume 13:3187–98.
19. Chantharasamee J, Pongvarin N, Danchaiwijitr P, Techawatanawanna S. Clinical outcome of treatment of metastatic non-small cell lung cancer in patients harboring uncommon EGFR mutation. *BMC Cancer.* 2019 Dec;19(1):701.
20. Ricciuti B, Baglivo S, De Giglio A, Chiari R. Afatinib in the first-line treatment of patients with non-small cell lung cancer: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan;12:175346661880865.
21. Heneghan C, Goldacre B, Mahtani KR. Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials.* 2017 Dec;18(1):122.
22. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2866–74.
23. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):121–8.
24. Wu Y-L, Xu C-R, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus gemcitabine/cisplatin for first-line treatment of Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: subgroup analysis of the LUX-Lung 6 trial. *OncoTargets Ther.* 2018 Nov;Volume 11:8575–87.
25. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735–42.



26. Chen G, Feng J, Zhou C, Wu Y-L, Liu X-Q, Wang C, et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1615–22.
27. Liao B-C, Yang JC-H. Front-line erlotinib in unselected patient with advanced NSCLC followed by standard chemotherapy with gemcitabine and cisplatin - TORCH study. :3.
28. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3335–41.
29. Kato T, Yoshioka H, Okamoto I, Yokoyama A, Hida T, Seto T, et al. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating *EGFR* mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. *Cancer Sci*. 2015 Sep;106(9):1202–11.
30. Lin Y-T, Liu Y-N, Shih J-Y. The Impact of Clinical Factors, ALK Fusion Variants, and BIM Polymorphism on Crizotinib-Treated Advanced EML4–ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2019 Sep 23;9:880.
31. Stanic K, Zwitter M, Turnsek Hitij N, Kern I, Sadikov A, Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol*. 2014 Jun 1;48(2):173–83.
32. Del Rivero J, Enewold L, Thomas A. Metastatic lung cancer in the age of targeted therapy: improving long-term survival. *Transl Lung Cancer Res*. 2016 Dec;5(6):727–30.
33. Pirker R, Filipits M. From crizotinib to lorlatinib: continuous improvement in precision treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. *ESMO Open*. 2019 Sep;4(5):e000548.

34. Raju S, Joseph R, Sehgal S. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. *ImmunoTargets Ther.* 2018 Jul;Volume 7:63–75.
35. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2415–26.
36. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn M-J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med.* 2019 Apr;7(4):347–57.
37. Mathew M, Safyan RA, Shu CA. PD-L1 as a biomarker in NSCLC: challenges and future directions. *Ann Transl Med.* 2017 Sep;5(18):375–375.
38. Macedo-Pérez EO, Morales-Oyarvide V, Mendoza-García VO, Dorantes-Gallareta Y, Flores-Estrada D, Arrieta O. Long progression-free survival with first-line paclitaxel plus platinum is associated with improved response and progression-free survival with second-line docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Oct;74(4):681–90.
39. Morgensztern D. KEYNOTE-042 and the role for single agent pembrolizumab in patients with PD-L1 tumor proportion score 1–49%. *J Thorac Dis.* 2019 Sep;11(S15):S1963–5.
40. Benard VB, Thomas CC, King J, Massetti GM, Doria-Rose VP, Saraiya M. Vital Signs: Cervical Cancer Incidence, Mortality, and Screening — United States, 2007–2012. *MMWR.* 2014;63(44):6.
41. Cheng T-YD, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J Thorac Oncol.* 2016 Oct;11(10):1653–71.
42. International Agency for Research on Cancer. Peru Globocan 2018 [Internet]. Peru: World Health Organization; 2019 May p. 2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

43. Ministerio de Salud. Consolidado de Evaluación Anual Plan Operativo 2010 [Internet]. Lima - Perú: Ministerio de Salud; 2011 Agosto p. 234. Report No.: PLIEGO 011. Available from: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/transparencia/09Operativo/poa/2010/EvaluacionPOA2010IISem-Pliego011.pdf>
44. Juana Salinas EC, Hayde Falcon. Incidencias y características de las caídas en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas. *Carcinos*. 2018 Jul;8(1):3–9.
45. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605–44.
46. O’Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, Dannenberg AJ, Hong WK, Fabian CJ, et al. Treatment and Prevention of Intraepithelial Neoplasia: An Important Target for Accelerated New Agent Development. :34.
47. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang Y-W, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2015 Dec;1856(2):189–210.
48. Mountain CF. The New International Staging System for Lung Cancer. *Surg Clin North Am*. 1987 Oct;67(5):925–35.
49. Raz DJ, Zell JA, Ou S-HI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural History of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2007 Jul;132(1):193–9.
50. Inoue K, Fry EA. Haploinsufficient tumor suppressor genes. 2017;30.
51. Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. :21.
52. Larsen JE, Cascone T, Gerber DE, Heymach JV, Minna JD. Targeted Therapies for Lung Cancer: Clinical Experience and Novel Agents. *Cancer J*. 2011;17(6):512–27.
53. Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic Basis for Susceptibility to Lung Cancer. In: *Advances in Cancer Research* [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2019 Dec 2].

- p. 51–72. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123808905000028>
54. Zakiryanova GK, Wheeler S, Shurin MR. Oncogenes in immune cells as potential therapeutic targets. *ImmunoTargets Ther.* 2018 Apr;Volume 7:21–8.
  55. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Proto-Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes. *Mol Cell Biol* 4th Ed [Internet]. 2000 [cited 2019 Dec 2]; Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21662/>
  56. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. In: Wang Z, editor. *ErbB Receptor Signaling* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [cited 2019 Dec 2]. p. 3–35. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7219-7\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7219-7_1)
  57. Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer.* 2018 Dec;17(1):33.
  58. Khan K, Hanna GG, Campbell L, Scullin P, Hussain A, Eakin RL, et al. Re-challenge chemotherapy with gemcitabine plus carboplatin in patients with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer.* 2013 Oct 5;32(10):539–45.
  59. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, 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 Jul 20;26(21):3543–51.
  60. Lopez-Chavez A, Thomas A, Evbuomwan MO, Xi L, Chun G, Vidaurre T, et al. EGFR Mutations in Latinos From the United States and Latin America. *J Glob Oncol.* :9.
  61. Jiang H, Zhu M, Li Y, Li Q. Association between EGFR exon 19 or exon 21 mutations and survival rates after first-line EGFR-TKI treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2019

Dec 2]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2019.1881>

62. Niu G, Chen X. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-Angiogenic Target for Cancer Therapy. *Curr Drug Targets*. 2010 Aug 1;11(8):1000–17.
63. Hu Y-Y, Du X-Y, Zhan A-L, Zhou L, Jiang Q, Niu Y-M, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms are associated with osteosarcoma susceptibility. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Jul 26 [cited 2019 Dec 2];7(30). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/10278>
64. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*. 2011 Dec 1;2(12):1097–105.
65. Sopo M, Anttila M, Hämäläinen K, Kivelä A, Ylä-Herttua S, Kosma V-M, et al. Expression profiles of VEGF-A, VEGF-D and VEGFR1 are higher in distant metastases than in matched primary high grade epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2019 Dec;19(1):584.
66. Lindsey S, Langhans SA. Epidermal Growth Factor Signaling in Transformed Cells. In: *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2019 Dec 2]. p. 1–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1937644814000045>
67. Gerber DE. EGFR inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Drug Dev Res*. 2008 Sep;69(6):359–72.
68. Kamel-Reid S, Chong G, Ionescu DN, Magliocco AM, Spatz A, Tsao M, et al. EGFR tyrosine kinase mutation testing in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2012 Apr 5;19(2):e67-74.
69. Holla VR, Elamin YY, Bailey AM, Johnson AM, Litzemberger BC, Khotskaya YB, et al. ALK: a tyrosine kinase target for cancer therapy. *Mol Case Stud*. 2017 Jan;3(1):a001115.

70. Reference GH. ALK gene [Internet]. Genetics Home Reference. [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ALK>
71. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in *ALK* -Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189–97.
72. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer*. 2018 Oct;124:53–64.
73. Tucci M, Passarelli A, Mannavola F, Felici C, Stucci LS, Cives M, et al. Immune System Evasion as Hallmark of Melanoma Progression: The Role of Dendritic Cells. *Front Oncol*. 2019 Nov 5;9:1148.
74. Giudice G, Petsalaki E. Proteomics and phosphoproteomics in precision medicine: applications and challenges. *Brief Bioinform*. 2019 May 21;20(3):767–77.
75. Sun Y, Ren Y, Fang Z, Li C, Fang R, Gao B, et al. Lung Adenocarcinoma From East Asian Never-Smokers Is a Disease Largely Defined by Targetable Oncogenic Mutant Kinases. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4616–20.
76. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIB Trial Comparing Bevacizumab Therapy With or Without Erlotinib, After Completion of Chemotherapy, With Bevacizumab for First-Line Treatment of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3926–34.
77. Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD. Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. El-Deiry WS, editor. *PLoS ONE*. 2011 Aug 2;6(8):e22681.
78. Takagi Y, Toriihara A, Nakahara Y, Yomota M, Okuma Y, Hosomi Y, et al. Eligibility for Bevacizumab as an Independent Prognostic Factor for Patients with

Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Cohort Study. de Mello RA, editor. PLoS ONE. 2013 Mar 26;8(3):e59700.

79. Nakashima K, Murakami H, Omori S, Wakuda K, Ono A, Kenmotsu H, et al. Doublet chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is associated with a favorable outcome in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer who are eligible for bevacizumab and maintenance therapy. *Mol Clin Oncol*. 2016 Nov;5(5):575–8.
80. Gentzler RD, Patel JD. Maintenance treatment after induction therapy in non-small cell lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Jan;6(1):4–15.
81. Russo AE, Priolo D, Antonelli G, Libra M, Mccubrey JA, Ferrà F. Bevacizumab in the treatment of NSCLC: patient selection and perspectives. *Lung Cancer Targets Ther*. 2017 Dec;Volume 8:259–69.
82. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013 Jan 1;24(1):20–30.
83. Sandomenico C, Costanzo R, Carillio G, C. Piccirillo M, Montanino A, Di Maio M, et al. Bevacizumab in Non Small Cell Lung Cancer: Development, Current Status and Issues. *Curr Med Chem*. 2012 Mar 1;19(7):961–71.
84. A Study of Bevacizumab in Combination With Standard of Care Treatment in Participants With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01351415>
85. José Juan Ortega Cerda, Diana Sánchez Herrera, Óscar Adrián Rodríguez Miranda, Juan Manuel Ortega Legaspi.  
Adherencia terapéutica: un problema de atención médica.  
*Acta Médica Grupo Ángeles*. Volumen 16, No. 3, julio-septiembre 2018

86. Monica B. Aranda y Karina B. Sabalette

Terapias Biológicas del Cáncer: un enfoque a favor de la accesibilidad

Rev. Salud Pública. 21(4): 1-7, 2019

87. Fiestas Saldarriaga, Fabian, Peralta Aguilar, Verónica y colaboradores: Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 055- SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Eficacia y seguridad de afatinib como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cancer de pulmón de células no pequeñas avanzado /estadiuos IIIB/IV), con mutaciones activadoras del gen del receptor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad.

Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmaceuticos y otras Tecnologías Sanitarias –SDEPFYOTS. Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – DETS: Instiuto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI Seguro Social de Salud-ESSALUD. Diciembre 2019

## ANEXO

### FICHA DE DATOS

FICHA DE DATOS			
(Marcar o describir las respuestas)			
<b>0 DATOS DE REFERENCIA</b>			
Historia clínica: _____ DNI: _____ Teléfono: _____			
<b>1 DATOS DEMOGRÁFICOS</b>			
Fecha de ingreso: _____	Pacientes	Nuevo:	En tratamiento:
Fecha de nacimiento: _____	Sexo: _____	Escala ECOG: _____	En recaída / metástasis:



4 **DIAGNÓSTICO** (Patológico / estadiaje)

Localización: _____					
Tamaño del tumor: _____					
Estadio TNM	T:	N:	M:	Lugar:	
Estadio clínico	I	II	III	IV	
Fecha de diagnóstico:	Método:		Histología:	Citología:	Otros:
Formas de biopsia (Bp)	Broncoscopía	Biopsia dirigida TC	Mediastinoscopia	Biopsia abierta	Biopsia pleural
Diagnóstico (especificar) _____					
Tipo histológico	CCP	Carcinoma escamoso	Adenocarcinoma	CCNP	ND
Grado histológico	BD:	MD:	PD:	Indiferenciado	ND:
Marcadores:	EGFR	ALK	K-RAS	ROS 1	Otros:
Mutado					
No mutado					

ND: no determinado

5 **TRATAMIENTO PREVIO**

	Esquema (especificar)	Fecha de inicio	Fecha fin	Ciclos o dosis	Respuesta clínica
Cirugía (especificar): _____					
Quimioterapia					
Radioterapia					

## 6 MODALIDAD DE TRATAMIENTO

PROCEDIMIENTO DE CIRUGÍA				
Fecha de cirugía:	Localización: _____			
Tipo de cirugía:	Neumonec- tomía	Lobectomía	Segmentectomía o resección cuña	Resección en manguito
Bordes:	Comprometido : _____		Libres: _____	
Estadio patológico:	I	II	III	IV

### TRATAMIENTO (neoadyuvante o adyuvante)

	Esquema (especificar)	Fecha de inicio	Fecha fin	Frecuencia	Respuesta clínica
<b>Quimioterapia</b>				Ciclos o cursos	
Primera línea					
Segunda línea					
<b>Radioterapia</b>				Dosis total	

### TERAPIA BIOLÓGICA

	Esquema (Especificar)	Fecha de inicio	Fecha fin	Respuesta	Observaciones

## 7 RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

	Respuesta clínica	Fecha de respuesta	Observaciones	Respuesta patológica	Fecha de respuesta
RC					
RP					

EE					
NR					

**8 RECURRENCIA / PROGRESIÓN**

	Lugar de recurrencia	Fecha de recurrencia		Lugar de progresión	Fecha de progresión
Local					
Regional					
A Distancia					

**9 TRATAMIENTO POR RECURRENCIA/PROGRESIÓN**

	(Especificar)	Fecha de inicio	Fecha de fin	Ciclos o dosis	Respuesta
Quimioterapia:				Ciclos	
Radioterapia:				Dosis total	
Cirugía:					
Terapia biológica:					

**9 ESTADO DE SEGUIMIENTO**

Fecha de último control	_____	Fecha de muerte	_____
VSE	_____	PVSE	_____
VCE	_____	PVCE	_____
		MSE	_____
		MCE	_____
Causa de muerte: _____			