



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE PULMÓN ESTADIO CLÍNICO  
IV EN PACIENTES EGFR Y ALK POSITIVO DESDE EL 2010-2014  
EN LA CLÍNICA ONCOSALUD**

**PRESENTADO POR  
JOSÉ MARÍA GUTIÉRREZ CASTAÑEDA**

**ASESOR  
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
ONCOLÓGICA**

**LIMA – PERÚ  
2018**



**Reconocimiento - No comercial**  
**CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCION DE POSGRADO**

**SUPERVIVENCIA EN CANCER DE PULMÓN ESTADIO CLÍNICO IV  
EN PACIENTES EGFR Y ALK POSITIVO DESDE EL 2010-2014 EN  
LA CLINICA ONCOSALUD**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR AL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR**

**JOSÉ MARÍA GUTIÉRREZ CASTAÑEDA**

**ASESOR**

**DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

**LIMA-PERÚ**

**2018**

## ÍNDICE

	Paginas
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	5
1.4.1. Importancia	5
1.4.2. Viabilidad	6
1.5 Limitaciones	6
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	14
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	15
3.2 Variables y su operacionalización	15
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Diseño metodológico	16
4.2 Diseño muestral	
4.3 Procedimientos de recolección de datos	
4.4 Procesamiento y análisis de datos	
4.5 Aspectos éticos	
<b>CRONOGRAMA</b>	
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

## **CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática.**

El cáncer de pulmón de acuerdo con el programa de vigilancia, epidemiología y resultados de tratamiento (SEER) de Estados Unidos, estima que en el 2018 se diagnosticarán 234030 casos nuevos, que representaría el 13.5% de todos los casos nuevos de cáncer, de estos morirán 154050 casos, representa el 25.3% de los fallecimientos por cáncer en el 2018. Estiman que la sobrevida a 5 años es 18.6%, lo cual nos muestra una neoplasia muy agresiva a pesar de los tratamientos novedosos de los últimos años.

El riesgo de la población norteamericana de ser diagnosticado de cáncer de pulmón en cualquier momento de la su vida es de 6.2%.

De los casos diagnosticados en Estados Unidos, el 16% son diagnósticos de enfermedad local, el 22% enfermedad localmente avanzada y 57% son diagnósticos de enfermedad metastásica, la sobrevida disminuye mientras mas avanzada se encuentre la enfermedad.

La sobrevida a 5 años de enfermedad local es de 56.3%, de enfermedad localmente avanzada es de 29.7% y de enfermedad metastásica es de 4.7%.

El cáncer de pulmón en Estados Unidos es la primera causa de mortalidad de origen oncológico. La edad media es de 70 años al diagnóstico. Es más común en hombres que en mujeres y particularmente en raza afroamericana.

En Europa en el 2014 murieron 272000 casos por cáncer de pulmón, representa el 20.1% de las muertes por cáncer. La proporción de muertes en relación al sexo, los hombres fueron el 7.5%, mientras que las mujeres fueron de 3.5%.

La tasa de mortalidad fue de 54.4 por 100000 habitantes en Europa. El análisis por genero y edad muestra: La tasa de mortalidad en hombres es de 85 por 100000 habitantes, 2.7 veces mas que la tasa en mujeres que fue de 31.3 por 100000 habitantes. La tasa de mortalidad de >65 años es de 198.2 por 100000 habitantes.

La sobrevida a 5 años de cáncer de pulmón en Europa fue de 12.3% en el 2014.

El cáncer de pulmón en Latinoamérica es responsable de 260200 muertes en el 2012, es la pincipal causa de mortalidad por cáncer, y se espera que en el 2030 aumente a 445600

muerdes. En el 2030 se espera que la incidencia de casos nuevos de cáncer de pulmón sea de 541000 en Latinoamérica.

La incidencia de cáncer de pulmón en Latinoamérica afecta a dos tercios de hombres. La incidencia en mujeres es 4 veces menor que en Estados Unidos. En Latinoamérica el 84% de cáncer de pulmón es atribuible al tabaco.

Es la quinta causa de cáncer en el Perú, y tiene la más alta tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad de cáncer de pulmón en Perú fue de 12.8 por 100000 habitantes en 2005 y de 13.4 por 100000 habitantes en 2014.

La tasa de incidencia en Lima metropolitana entre el 2010-2012 fue de 11.2 casos por 100000 habitantes. Ocupó el segundo lugar en mortalidad de origen oncológico en Lima metropolitana, con una tasa de mortalidad de 9.2 por 100000 habitantes según el registro de cáncer de Lima metropolitana 2010-2012.

Según los datos mostrados, la mortalidad del cáncer de pulmón es la mayor causa de muerte a nivel mundial.

El tratamiento en los estadios avanzados de cáncer de pulmón han sido tratados siempre con quimioterapia, debido a que el abordaje quirúrgico ya no es una opción. Desgraciadamente, la respuesta ha sido, clásicamente, insatisfactoria y por este motivo la alta mortalidad.

Con los avances en la biología molecular, se han identificado diversas mutaciones, expresión de receptores, la activación de vías de señalización que juntos generan el escape tumoral. Gracias a esto, se ha abierto la posibilidad de individualizar la terapia oncológica basándonos en las características biológicas y genéticas del tumor.

En el cáncer pulmonar se han identificado algunos marcadores que nos han permitido proponer nuevos esquemas de tratamiento, dirigido a la expresión de receptores y mutaciones genéticas encontradas. Estos nuevos tratamientos son de aparición relativamente reciente y han obtenido resultados muy prometedores.

En la clínica Oncosalud se realizan la identificación de estos marcadores por medio de next generation sequence y por FISH.

Sin embargo, debido a la relativa novedad de estos tratamientos, no contamos con estudios grandes y de largo tiempo, y por ello se plantea la necesidad de hacer un estudio de seguimiento de los pacientes que reciben las nuevas terapias, y comparar la sobrevida en el tiempo con aquellos que recibieron las terapias clásicas.

## **1.2 Formulación del Problema**

¿Cuál es la sobrevida en cáncer de pulmón estadio clínico IV en pacientes con ALK y EGFR positivos en la clínica Oncosalud desde el 2010-2014?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Conocer la sobrevida en cáncer de pulmón estadio clínico IV en pacientes ALK y EGFR positivos en la clínica Oncosalud.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Determinar la alteración mutacional más frecuente en cáncer de pulmón estadio clínico IV en la Oncosalud
- Determinar si la alteración mutacional en Oncosalud tiene relación con las alteraciones a nivel de Perú.
- Estimar el tiempo de progresión libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de pulmón estadio clínico IV EGFR y ALK positivos en la clínica Oncosalud.
- Estimar el tiempo de sobrevida de enfermedad al 1° en los pacientes con cáncer de pulmón estadio clínico IV EGFR y ALK positivos en la clínica Oncosalud.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

El cáncer de pulmón tiene la mayor tasa de mortalidad en el mundo y en el país. Ya que el diagnóstico es generalmente en estadios localmente avanzados y metastásicos.

En cáncer de pulmón estadio clínico IV, está indicado la búsqueda de mutaciones siendo las más frecuentes las alteraciones en ALK y EGFR, ya que se tiene terapia dirigida hacia este tipo de alteraciones con los inhibidores de tirosin-kinasa. Por lo relativamente nuevo de estos tratamientos no hay estudios que valoren el beneficio de la supervivencia ya que estos medicamentos tienen un alto costo.

#### **1.4.2 Viabilidad**

La realización del proyecto de investigación cuenta con el apoyo y aprobación de la institución para el uso de las historias clínicas. Se tiene el tiempo necesario para la recolección de datos y búsqueda de pacientes.

#### **1.5 Limitaciones**

Solo se utilizarán las historias clínicas desde el 2010 ya que antes de esta fecha no se realizaba la búsqueda de las alteraciones moleculares en cáncer de pulmón a todos los pacientes.

Se recolectará la información de todas las historias clínicas de pacientes con estadio clínico IV.

La utilización de los inhibidores de tirosin-kinasa es de alto costo por lo que su utilización siempre está vigilada por los auditores médicos.

## CAPITULO II. MARCO TEORICO

### 2.1 Antecedentes

En pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas la alteración más común encontrada es la del EGFR y de estas la delección del exón 19 en un 45% y la mutación del exón 21 (L858R) en un 40%, siendo sensibles al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa como erlotinib, afatinib y gefitinib. En cambio, los desarreglos del ALK se estima en 2-7% de personas con cáncer de pulmón no células pequeñas, siendo resistentes a los inhibidores de tirosina quinasa. Estas alteraciones se encuentran generalmente en personas con cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma, que no fumen o sean fumadores ligeros.<sup>1</sup>

El tratamiento en personas con cáncer de pulmón no células pequeñas que expresen mutación de EGFR está indicado el tratamiento con erlotinib desde el 2004 cuando obtuvo la aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA).

El otro medicamento que está aprobado para tratar este tipo de mutación es el gefitinib y fue gracias al estudio IPASS de Tony S. et al. y colaboradores usando un estudio fase 3 en el 2009 los cuales tuvieron 1217 pacientes con adenocarcinoma pulmonar, no fumadores o fumadores pasivos, los cuales se le dividió en 2 brazos, el primero con gefitinib 250mg por día y segundo brazo con carboplatino con un AUC de 5-6. Encontraron que el grupo con gefitinib tuvo mejor sobrevida libre de progresión en comparación con carboplatino. Concluyeron que gefitinib es superior a carboplatino como tratamiento inicial en adenocarcinoma pulmonar.<sup>2</sup>

El estudio EURTAC del año 2012, de Rosell R et al. multicéntrico, randomizado fase 3, realizado en 42 hospitales de España, Francia y Italia. Reunieron 174 pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas y mutación del EGFR, fueron divididos en 2 brazos, por un lado, recibieron erlotinib 150mg por día y por el otro lado quienes recibieron cisplatino + docetaxel o gemcitabina. Encontraron que la sobrevida libre de progresión fue mayor en los pacientes con erlotinib que los que recibieron quimioterapia.<sup>3</sup>

El estudio TORCH reunió 900 pacientes para demostrar la utilización de erlotinib en primera línea seguida de quimioterapia con cisplatino-gemcitabina a la progresión en comparación con el tratamiento estándar. En conclusión, erlotinib en primera línea fue

inferior en términos de sobrevida global. La conclusión fue que en pacientes que no expresen la mutación de EGFR no debería usarse erlotinib como primera línea.<sup>4</sup>

El estudio fase 3 OPTIMAL, comparo erlotinib vs carboplatino/gemcitabina en paciente con cáncer de pulmón no células pequeñas que expresen mutación de EGFR. La sobrevida libre de progresión de fue de 13.1 meses con erlotinib vs 4.6 meses con carboplatino/gemcitabina. La quimioterapia se asocio con reacciones adversas más severas.<sup>5</sup>

El Estudio CALGB 30406 comparo erlotinib vs erlotinib/carboplatino/paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas que expresen mutación EGFR, como primer tratamiento, los datos demostraron que el erlotinib se asoció con menos reacción adversas en comparación a erlotinib/quimioterapia.<sup>6</sup>

El estudio WJOG 5108L fase 3 que comparo Gefitinib vs Erlotinib en pacientes con cáncer de pulmón con estadios avanzados, que recibieron previamente quimioterapia, el 72% expresaban mutación EGFR. La sobrevida libre de progresión media fue de 8.3 meses para Gefitinib y 10 meses para erlotinib, en los pacientes que expresaban mutación del EGFR.<sup>7</sup>

El otro medicamento que está aprobado en tratamiento de cáncer de pulmón no células pequeñas con expresión de mutación en EGFR es el Afatinib. El estudio LUX lung 3, del 2013 de Lecia V. Sequist et al. Estudio fase 3, su objetivo principal fue comparar la sobrevida libre de progresión. Se reunieron 1269 pacientes con adenocarcinoma y mutación del EGFR, se formaron 2 brazos, el primero recibieron afatinib 40mg por día, en el otro brazo los pacientes iban a recibir quimioterapia con cisplatino-pemetrexed. Se encontró una mayor sobrevida libre de progresión. La conclusión fue que el afatinib está asociado a mayor sobrevida libre de progresión en comparación con el tratamiento con quimioterapia en base a doblete.<sup>8</sup>

Generalmente los pacientes con mutaciones del EGFR sensible y pacientes metastásicos progresan después de 8-16 meses de tratamiento con erlotinib, afatinib o gefitinib. Esto se debe a que hay una mutación la cual confiere resistencia al tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa (TKIs) que es la mutación EGFR T790M.<sup>1</sup>

Los estudios AURA/AURA2 reportan que osimertinib está asociado a un control de enfermedad en 91% y respuesta a tratamiento en 61% en pacientes con la mutación EGFR T790M que han progresado al tratamiento con Inhibidores de tirosin kinasa.<sup>9</sup>

El estudio FLAURA un estudio fase 3 comparo osimertinib vs erlotinib o afatinib en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzados, metastásicos que expresen EGFR mutado sin tomar en cuenta la mutación EGFR T790M, demostró que la sobrevida libre de enfermedad fue de 19.1 meses vs 10.9 meses a favor de osimertinib. La duración de respuesta fue mayor con osimertinib 17.2 meses vs 8.5 meses con afatinib o erlotinib.<sup>10,11</sup>

Actualmente se sabe que hay resistencia adquirida a la tercera generación de TKIs, esta es la mutación C797S, en ausencia de la mutación T790M causa esta resistencia, pero siendo sensible a afatinib y gefitinib.<sup>12, 13</sup>

En los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas que expresen con los rearrreglos a nivel ALK el tratamiento aprobado es el crizotinib, el estudio PROFILE 1005, estudio multicéntrico de un solo brazo, del 2012, de Dong-Wan Kim et al, se evaluó la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas avanzado con ALK positivo. Se encontró un 85% de tasa de respuesta y una sobrevida libre de progresión de 8.5 meses. Concluyeron que el crizotinib tenía evidencia muy fuerte como tratamiento estándar en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas avanzado con ALK positivo.<sup>14</sup>

Otro medicamento aprobado para el tratamiento de los rearrreglos ALK es el ceritinib, el estudio ASCENDAD 4 fase 3 comparo ceritinib vs quimioterapia con base en platino. La sobrevida libre de progresión de 16.6 meses para ceritinib y 8.1 meses para quimioterapia.<sup>15</sup>

Alectinib es otro medicamento aprobado para la expresión de los rearrreglos de ALK. El estudio fase 3 ALEX comparo el tratamiento con alectinib vs crizotinib en 303 pacientes con cáncer de pulmon no células pequeñas que expresen rearrreglos en el ALK. La sobrevida libre de progresión fue de 68.4% vs 48.7%, la tasa de respuesta con alectinib fue de 83% vs 75% con crizotinib.<sup>16</sup>

El estudio J-ALEX fase 3, comparo alectinib vs crizotinib en 207 pacientes japoneses, con cáncer de pulmon no células pequeñas que expresen rearrreglos de ALK. La sobrevida

libre de progresión aun no se ha alcanzado con alectinib, vs 10.2 meses con crizotinib. Menos reacciones adversas se presentaron con alectinib.<sup>17</sup>

El brigatinib es otro medicamento aprobado para los rearrreglos de ALK a la progresión de crizotinib. Esto se aprobó con el estudio ALTA fase 2, el cual comparo 2 dosis de brigatinib, un brazo con 90mg y el otro brazo con 180mg. La tasa de respuesta fue de 45% vs 54% respectivamente. La sobrevida libre de progresión fue de 9.2 meses vs 12.9 meses. Efectos adversos como hipertensión y neumonía se observaron.<sup>18</sup>

La resistencia a los rearrreglos de ALK, pueden ser mutaciones, amplificaciones, o sobrerregulacion esquivando las vías de señalización. La mutacion mas frecuente de resistencia a ALK entre los pacientes tratados con TKI de segunda generación es la G1202R, que da resistencia a todas los inhibidores de ALK con excepción el lorlatinib un inhibidor de ALK de tercera generación.<sup>19, 20</sup>

En Perú Luis Mas et al, en un estudio de 122 pacientes en Perú, encontró que la frecuencia de mutaciones del EGFR del exón 19 y 21 fue del 39.3%, en el exón 19 fue de 32% y del exón 21 fue de 8.7%; las cuales fueron similares a otras poblaciones latinoamericanas.<sup>21</sup>

Teniendo en cuenta la gran cantidad de información e importancia de la evaluación de las mutaciones EGFR y ALK, se realiza este estudio.

## **2.2 Bases teóricas**

El cáncer de pulmón tiene la mayor mortalidad de causa oncológica a nivel mundial con un estimado de 1.6 millones de fallecimientos por año. La correlación entre el cigarro y la mortalidad de cáncer de pulmón es aceptada, y esta disminuye al dejar de fumar.

Según el registro de Cáncer de Lima la tasa de incidencia estandarizada 11.2 casos por 100000 habitantes, en hombres ocupa el primer lugar en frecuencia a nivel de Lima, asimismo ocupa el sexto lugar en mujeres. A nivel de Lima ocupa el segundo lugar en mortalidad.<sup>22</sup>

Según el programa de resultados finales, epidemiología y supervivencia (SEER) del instituto nacional del cáncer de EE. UU. La incidencia de cáncer de pulmón es de 55.8 por cada 100000 habitantes, y la mortalidad de 44.7 por 100000 habitantes del 2010-2014; así mismo su sobrevida a 5 años es de 18.1%.<sup>23</sup>

El factor de riesgo más conocido es el cigarro, esto sumado a la susceptibilidad genética, produce daño en el tejido pulmonar, inicialmente a nivel genético, epigenético y cambios globales a nivel de inflamación y apoptosis. Estas alteraciones al continuar por un largo periodo producen alteración en las señales de función y activación celular, que originan lesiones premalignas incluyendo las displasias y los cambios clonales. Algunas de las alteraciones moleculares que ocurren en p53, KRAS, EGFR, ALK y HER-2.<sup>27</sup>

Otros factores de riesgo incluyen la exposición como fumador pasivo, inhalación de carcinógenos a través de la marihuana, exposición a radón, asbestos, diesel y radiación ionizante; también se ha visto relación con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La clasificación patológica del cáncer de pulmón se debe establecer en concordancia con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2015, ya que las opciones terapéuticas son determinadas por las características histológicas, posterior a esta clasificación podemos dividir el cáncer de pulmón.

En la década pasada se ha visto una mayor comprensión de la patogénesis y manejo, asimismo, lo podemos dividir en 2 grandes grupos: el primer grupo que es el de mayor frecuencia es el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el otro grupo es el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Dentro del grupo de Cáncer de pulmón de células no pequeñas se dividen en Adenocarcinoma (~50%) y carcinoma escamoso o epidermoide (~40%). Las mutaciones del EGFR y los rearrreglos del ALK se manifiestan en este grupo en especial en el adenocarcinoma.<sup>25</sup>

En América latina, la mutación del EGFR fue de aproximadamente 33.2%, la distribución fue similar en casi todos los países a diferencia de Perú donde se encontró que la frecuencia fue de 67%, esto fue reportado en la actualización del Consorcio Latinoamericano de la investigación del Cáncer de pulmón (CLICaP), pero un estudio de 122 paciente peruanos la incidencia que se encontró fue de aproximadamente 40%.<sup>26, 17</sup>

El EGFR también llamado como receptor del factor de crecimiento epidermal, es miembro de la familia de receptores de ERBB, los cuales se dividen en 4 receptores: el EGFR o HER-1, HER-2, HER-3 y HER-4. Todos menos el HER-3 tienen actividad de tirosina quinasa. La activación de EGFR con el factor de crecimiento epidermal o similares inducen la activación de múltiples vías de señalización que inducen al escape tumoral

como son, la proliferación celular, escape a la apoptosis, promoción de la angiogénesis y como conclusión las metástasis.<sup>28</sup>

El ALK o quinasa de linfoma anaplásico, es un oncogén, que resulta de la unión de ALK y EML4, al estar presente se ha observado la gran capacidad oncogénica, en especial el adenocarcinoma pulmonar, además estimula vías de señalización de proliferación celular y de supervivencia celular.<sup>29</sup>

Por tal motivo el estudio molecular de las alteraciones de ALK y EGFR es importante ya que actualmente hay tratamiento específico para estas alteraciones, las cuales no son curativas, pero aumentan la supervivencia libre de progresión hasta 10 meses aproximadamente.<sup>30</sup>

Las alteraciones moleculares de EGFR y ALK, generalmente están presentes en pacientes asiáticos, pacientes no fumadores, jóvenes.<sup>31</sup>

El estudio molecular de ALK y EGFR desde el 2013, no debería basarse en criterios clínicos, sino en todo paciente con adenocarcinoma o en donde no se descarta la no presencia de adenocarcinoma. Se puede estudiar las alteraciones moleculares en patologías que no sean adenocarcinoma cuando las características clínicas indican una alta probabilidad de un gen oncogénico presente. Se recomienda realizar el estudio molecular en pacientes con cáncer de pulmón en estadios metastásicos, avanzados o a la progresión.<sup>32</sup>

El estadiaje actualmente se basa en la octava edición de la AJCC, la cual enfatiza la correcta clasificación del tumor (t), nodo (n) y metástasis (m). Basados en este estadiaje se observan las grandes diferencias de sobrevida.

La tomografía espiral computarizada, se mantiene como herramienta útil para realizar un buen estadiaje. Si se compara con la resonancia magnética nuclear (RMN) y con la tomografía con emisión de positrones (PET-CT), hay mayor exactitud para el estadiaje basal correcto, pero estadísticamente son equivalentes. Aunque cada estudio de imágenes tiene ventajas sobre las otras, las cuales se deciden su uso dependiendo de los síntomas y signos de cada paciente y de las sospechas clínicas del oncólogo.

Se prefiere los exámenes no invasivos para el estadiaje, pero el estudio de tejido mediante estudios invasivos es crucial para el estadiaje. Esto se utiliza cuando hay gran

sospecha de compromiso ganglionar mediastinal, la broncoscopia endoscópica con aspiración con aguja fina está indicado.

El tratamiento o manejo para los estadios I y II, el tratamiento quirúrgico sigue siendo de elección, la radioterapia estereotáctica se presenta como opción de tratamiento en pacientes los cuales no se le puede realizar lobectomía, porque tienen algún tipo de comorbilidad pulmonar. Si se comparan los resultados de sobrevida son menores con radioterapia que con cirugía, esto puede comprenderse, porque los pacientes son más frágiles.

El tratamiento adyuvante con quimioterapia con base de platino tiene beneficio en los estadios II y III, mas no beneficio en el estadio I. Al comparar el tratamiento neoadyuvante o adyuvante de quimioterapia basado en platino, no se encontró diferencias. Por lo que el tratamiento adyuvante es el tratamiento estándar.

La radioterapia adyuvante con quimioterapia adyuvante solo se ha observado beneficio en los pacientes que tienen estadio III y N2, en sobrevida global y en sobrevida libre de recurrencia según un estudio epidemiológico retrospectivo del SEER.

El estadio III es un grupo heterogéneo en términos de tamaño tumoral y compromiso ganglionar mediastinal. El tratamiento de quimioterapia y radioterapia concurrente es la piedra fundamental de tratamiento. El rol de la cirugía en este estadio esta en debate hay 2 estudios fase 3 de Van Meerbeeck y colegas y el de Albin y colegas, los cuales no encontraron beneficio en sobrevida en ninguno de los 2 estudios.

Posterior a la quimioterapia y radioterapia concurrente, la adición de durvalumab por 1 años posterior al tratamiento mejora sobrevida global y sobrevida libre de progresión según el estudio Pacifico fase 3.

El tratamiento en pacientes con estadio IV, el tratamiento es dirigido a las alteraciones que presente el tumor, estos pueden ser mutaciones de EGFR o rearreglos de ALK, ROS1, BRAF, PDL1.

Actualmente hay otros tipos de tratamiento que también han sido estudiados y aprobados como son el uso de la inmunoterapia, con los inhibidores *checkpoint*, como son nivolumab y pembrolizumab, los cuales estimulan el sistema inmunológico, y es este quien ataca el tumor.<sup>33</sup>

### 2.3. Definición de términos básicos

Erlotinib: Es un fármaco inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidermal.

Afatinib: Es un fármaco inhibidor irreversible de los receptores de tirosina quinasa: receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB-1 o HER 1), erbB-2 (HER2) y ErbB-4.

Gefitinib: Es un fármaco inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Crizotinib: Es un inhibidor de ALK y ROS1

EGFR: También llamado como receptor del factor de crecimiento epidermal, miembro de una familia de receptores de ERBB, los cuales se dividen en 4 receptores: el EGFR o HER-1, HER-2, HER-3 y HER-4. Todos menos el HER-3 tienen actividad de tirosina quinasa.

ALK: Ó kinasa de linfoma anaplásico, es un oncogén, que resulta de la unión de ALK y EML4, al estar presente se ha observado la gran capacidad oncogénica

Estadio clínico IV: Se define cuando la enfermedad neoplásica se ha expandido hacia otros órganos que no sea el primario, por lo tanto, la enfermedad no es curable.

Tirosina quinasa: es una enzima que transfiere un grupo fosfato a un residuo de tirosina de una proteína. La fosforilación regula la actividad enzimática en la transducción de señales.

Exón: Región de un gen no separada en el proceso de corte y empalme del ADN, de tal manera, se mantiene en el ARN mensajero maduro. Los genes que codifican una proteína, los exones son los que contienen la información para formar la proteína codificada en el gen.

## CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

### 3.1. Formulación de la hipótesis

La sobrevida de los pacientes con alteraciones mutacionales de EGFR y ALK tienen mayor sobrevida que los pacientes que no tienen presencia de estas alteraciones en la clínica Oncosalud.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su Naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría	Valores de Categoría	Medio de Verificación
Edad	Cantidad de años vividos	Cuantitativa	Años	De razón		20-90	Historia clínica
Tipo Histológico	Clasificación del tumor de acuerdo con su origen histológico	Cualitativa	Clasificación patológica por características microscópicas	Ordinal	Adenocarcinoma Epidermoide Neuroendocrino		Historia clínica
Sexo	Sexo biológico	Cualitativa	Porcentaje	Nominal	Masculino Femenino		Historia clínica
EGFR	Alteración molecular que se estudia en la patología del paciente.	Cualitativa	Porcentaje	Nominal	Si No		Historia clínica
ALK	Alteración molecular que se estudia en la patología del paciente.	Cualitativa	Porcentaje	Nominal	Si No		Historia clínica
Mortalidad	Pacientes muertos durante un periodo de tiempo	Cualitativa	Porcentaje	Nominal	Vivo Fallecido		Historia clínica
Metástasis	Compromiso de otros órganos por la neoplasia que no sea pulmón.	Cualitativa	Porcentaje	Ordinal	Oseo Cerebral Ganglionar Hepatico suprarrenal		Historia clínica

## **CAPITULO IV. DISEÑO METODOLOGICO**

### **4.1 Diseño metodológico**

Este es un estudio de investigación con enfoque cuantitativo, de alcance descriptivo, de naturaleza observacional y de corte transversal, retrospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

Población: Las historias clínicas de todos los pacientes con cáncer de pulmón, desde el año 2010 hasta el año 2015, que sean estadio clínico IV o que tengan recurrencia de enfermedad. Mayores de 18 años.

Muestra: Se tomará toda la población para el análisis.

### **4.3 Procedimientos de recolección de datos.**

Se utilizará hoja de recolección de datos.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se realizara una base de datos y se utilizara probablemente el estimador de Kapla Meier, o el test de log-Rank, o análisis de regresión de Cox.

### **4.5 Aspectos Éticos.**

Ya que el trabajo será recolección de datos de las historias clínicas, y se mantendrá el anonimato de los pacientes que se incluyan, no hay ningún tipo de problema ético con la realización de este trabajo.

**CRONOGRAMA:**

La recolección de datos de historias clínicas llevara 6 meses.

El tratamiento estadístico de la información, llevara a cabo 1 mes.

El análisis de datos e interpretación de datos obtenidos llevara a cabo 1 mes.

Redacción preliminar del trabajo de investigación, llevara a cabo 1 mes.

Revisión crítica y presentación, llevara a cabo 2 meses.

## FUENTES DE INFORMACIÓN:

1. NCCN guidelines Version 4.2016 Non Small Cell Lung Cancer
2. Tony S. Mok at col, Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma, N Engl J Med 2009; 361:947-95, setiembre 3 del 2009.
3. Rosell R at col. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46.
4. Cesare Gridelli at col, First-Line Erlotinib Followed by Second-Line Cisplatin-Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial, JCO August 20, 2012 vol. 30no. 24 3002-3011
5. Prof Caicun Zhou, MD et col, 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. The Lancet Oncology Volume 12, No. 8, p735–742, August 2011
6. Jänne PA, Wang X, MD at col, Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2063-9.
7. Urata Y, MD at col, Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. J Clin Oncol. 2016 Sep 20;34(27):3248-57.
8. Lecia V. Sequist at col, Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations, JCO September 20, 2013 vol. 31 no. 27 3327-3334
9. Glenwood Goss, MD at col, Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours (AURA2) (aun abierto)
10. Soria JC, MD at col, Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125.
11. Ramaligam SS, MD at col, Osimertinib vs standard-of-care EGFR-TKI as first line of treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO Congress.

12. Thress, K. S. et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat. Med.* 21, 560–562 (2015).
13. Niederst, M. J. et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies. *Clin. Cancer Res.* 21, 3924–3933 (2015).
14. Dong-Wan Kim et al, Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer, *J Clin Oncol* 30, 2012
15. Soria JC, MD et al, First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):917-929.
16. Peters S, MD et al, Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):829-838.
17. Toyooki Hida, MD et al, Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* Volume 390, No. 10089, p29–39, 1 July 2017
18. D. Ross Camidge, MD et al, Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: Central Assessment and Updates from ALTA, a Pivotal Randomized Phase 2 Trial. *JTO* January 2017 Volume 12, Issue 1, Supplement, Pages S1167–S1169
19. Gainor, J. F. et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov.* 6, 1118–1133 (2016).
20. Shaw, A. T. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 18, 1590–1599 (2017).
21. Luis Mas, Juan Gómez de la Torre y Claudia Barletta, Estado mutacional de los exones 19 y 21 de EGFR en adenocarcinoma de pulmón: Estudio en 122 pacientes peruanos y revisión de la evidencia de eficacia del inhibidor tirosina kinasa erlotinib, *Carcinos.* 2011; 1 :52–61
22. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Eduardo Cáceres Graziani”, Registro de cáncer de Lima metropolitana 2010 – 2012, volumen 5, capítulo 7.5. 2016

23. National Cancer Institute, Surveillance, epidemiology and end results Program, Lung and bronchus cáncer, Cancer Stat Facts, disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
24. Edgar Amorín Kajatt, Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas, Rev. peru. med. exp. salud publica vol.30 no.1 Lima ene. 2013
25. Zhao Chen, Christine M. Fillmore, Peter S. Hammerman, Carla F. Kim, Kwok-Kin Wong, Non-small-cell lung cancers: a Heterogeneous set of diseases, Nature Reviews Clinical Oncology **14**, 75–76, 2017
26. Oscar Arrieta, MD, Andrés F. Cardona, MD, Claudio Martín, MD, Luis Más-López, MD, Luis Corrales-Rodríguez, MD, Guillermo Bramuglia, MD, Omar Castillo-Fernandez, MD et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP)
27. Roy S. Herbst, M.D., Ph.D., John V. Heymach, M.D., Ph.D. and Scott M. Lippman, M.D., Molecular Origins of Cancer: Lung Cancer, N Engl J Med 2008;359:1367-80.
28. Vince D. Cataldo, M.D., Don L. Gibbons, M.D., Ph.D., Román Pérez-Soler, M.D., and Alfonso Quintás-Cardama, M.D., Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer with Erlotinib or Gefitinib, N Engl J Med 2011;364:947-55.
29. Alice T Shaw, MD, PhD, Benjamin Solomon, MBBS, PhD, Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
30. David H. Johnson and Joan H. Schiller, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, Paul A. Bunn Jr, University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, Recent Clinical Advances in Lung Cancer Management, Journal of Clinical Oncology, Vol 32, No 10 (April 1), 2014: pp 973-982.
31. Martin Reck, David F Heigener, Tony Mok, Jean-Charles Soria, Klaus F Rabe, Management of non-small-cell lung cancer: recent developments, The lancet Volume 382, No.9893, p709-719, 24 August 2013
32. Neal I. Lindeman et al, Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors, Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology, J Thorac Oncol. 2013;8: 823-859.

33. Stephen V. Liu and Giuseppe Giaccone, First-line immunotherapy in lung cancer taking the first step, *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016;13, 595–596.

## ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la Investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumentos de recolección
Supervivencia en cáncer de pulmón estadio clínico IV en pacientes EGFR y ALK positivo desde el 2010-2014 en la clínica Oncosalud	¿Cuál es la sobrevida en cáncer de pulmón estadio clínico IV en pacientes con ALK y EGFR positivos en la clínica Oncosalud desde el 2010-2014?	Conocer la sobrevida en cáncer de pulmón estadio clínico IV en pacientes ALK y EGFR positivos en la clínica Oncosalud.	La sobrevida de los pacientes con alteraciones mutacionales de EGFR y ALK tienen mayor sobrevida que los pacientes que no tienen presencia de estas alteraciones en la clínica Oncosalud.	Estudio de investigación con enfoque cuantitativo, de alcance descriptivo, de naturaleza observacional y de corte transversal, retrospectivo.	Población: Las historias clínicas de todos los pacientes con cáncer de pulmón, desde el año 2010 hasta el año 2015, que sean estadio clínico IV o que tengan recurrencia de enfermedad. Mayores de 18 años.	Hoja de recolección de datos

## ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### Hoja de recolección de datos:

Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_ N° de historia clínica: \_\_\_\_\_

Edad del paciente: \_\_\_\_\_

Estadio del cáncer: \_\_\_\_\_

Histología del cáncer:

Adenocarcinoma \_\_\_\_\_ Epidermoide \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

Alteración molecular: EGFR \_\_\_\_\_ Exón 19: \_\_\_\_\_ Exón 21: \_\_\_\_\_

ALK \_\_\_\_\_

Fecha del diagnóstico: \_\_\_\_\_

Fecha de última consulta: \_\_\_\_\_

1° línea de tratamiento: Quimioterapia: \_\_\_\_\_ TKI's: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de 1° línea: \_\_\_\_\_

2° Línea de tratamiento: Quimioterapia: \_\_\_\_\_ TKI's: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de 2° línea: \_\_\_\_\_

Metástasis: Cerebro \_\_\_\_\_ Ósea \_\_\_\_\_ Ganglionar \_\_\_\_\_

Hepatica \_\_\_\_\_ Suprarrenal \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

Cigarro: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_