



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

CYFRA-21 COMO PREDICTOR DEL PERFIL DE  
MUTACIÓN DEL EGFR EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO EN  
UN HOSPITAL DEL SEGURO SOCIAL DE LIMA - PERÚ

CYFRA-21 AS A PREDICTOR OF THE EGFR MUTATION  
PROFILE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL  
CELL LUNG CANCER IN A SOCIAL SECURITY HOSPITAL  
IN LIMA - PERU

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN  
NEUMOLOGÍA

AUTOR

MAYRA AURELIA VALDERRAMA SALDAÑA

ASESOR

MARIA DEL ROSARIO JAUREGUI FIGUEROA

LIMA – PERÚ

2023

## CYFRA-21 COMO PREDICTOR DEL PERFIL DE MUTACIÓN DEL EGFR EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO EN UN HOSPITAL DEL SEGURO SOCIAL DE LIMA - PERÚ

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia</b> Trabajo del estudiante	<b>4%</b>
<b>2</b>	<b>www.investigacion.biblioteca.uvigo.es</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>3</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>Feliciano Barrón-Barrón, Enrique Guzmán-De Alba, Jorge Alatorre-Alexander, Fernando Aldaco-Sarvide et al. "Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos", Salud Pública de México, 2019</b> Publicación	<b>1%</b>

18	Raul Embun, Iñigo Royo-Crespo, José Luis Recuero Díaz, Sergio Bolufer et al. "Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Group: Method, Auditing, and Initial Results From a National Prospective Cohort of Patients Receiving Anatomical Lung Resections", <i>Archivos de Bronconeumología</i> , 2020 Publicación	<1 %
19	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
20	lpi.oregonstate.edu Fuente de Internet	<1 %
21	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
22	sdi.bcn.cl Fuente de Internet	<1 %
23	www.enfokedirecto.com Fuente de Internet	<1 %
24	www.oalib.com Fuente de Internet	<1 %
25	www.vademecum.es Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

18	Raul Embun, Iñigo Royo-Crespo, José Luis Recuero Díaz, Sergio Bolufer et al. "Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Group: Method, Auditing, and Initial Results From a National Prospective Cohort of Patients Receiving Anatomical Lung Resections", Archivos de Bronconeumología, 2020 Publicación	<1 %
19	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
20	lpi.oregonstate.edu Fuente de Internet	<1 %
21	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
22	sdi.bcn.cl Fuente de Internet	<1 %
23	www.enfokedirecto.com Fuente de Internet	<1 %
24	www.oalib.com Fuente de Internet	<1 %
25	www.vademecum.es Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias Apagado

## **2. RESUMEN**

El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte relacionada a cáncer en ambos sexos. Pese a ello, no existe un método de cribado óptimo y aproximadamente el 50 % de los pacientes son diagnosticados en estadio avanzado (EC III/IV). Afortunadamente, el tratamiento revolucionó gracias a la implementación de terapia molecular dirigida a las vías de señalización intracelulares que, en células tumorales carentes de control adecuado, conducen a la alteración de procesos celulares como la proliferación y diferenciación celular, angiogénesis, producción de metástasis, así como el bloqueo de la apoptosis. La implementación de estas terapias, especialmente los inhibidores de tirosina quinasa (TKI), fármacos dirigidos contra la mutación del EGFR mejora el pronóstico en cáncer de pulmón, especialmente en estadios clínicos avanzados en comparación con la quimioterapia. El presente estudio pretende determinar la relación entre los valores del Antígeno del fragmento de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1) sérica y la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, diagnosticados durante enero a diciembre de 2022 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, que incluirá a todos los pacientes diagnosticados con CPCNP avanzado atendidos en el HNERM durante enero a diciembre 2022 que cumplan los criterios de inclusión. Los datos serán recolectados en una ficha a partir de las historias clínicas y analizados mediante el programa SPSS 25, dando respuesta a los objetivos planteados.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), antígeno del fragmento de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

### 3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón se divide clásicamente en dos tipos histológicos principales, el de células pequeñas (CPCP) y el de células no pequeñas (CPCNP), que comprenden el 25 % y 85 % respectivamente (1). Éste último, se subdivide a su vez en adenocarcinoma, representando el 40 % de los casos, los carcinomas de células escamosas entre el 25% a 30% y el carcinoma de células grandes que representa el 15 % de todos los cánceres de pulmón. (2), con una incidencia máxima entre la sexta y octava década de vida (3).

La sintomatología principal es la tos, la cual puede estar presente hasta en el 75 % de los pacientes, seguido por hemoptisis, dolor de tórax o disnea (2) y, en casos de CPCNP con factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mutado, puede presentarse compromiso pleural, óseo y cerebral, asociándose este último con hasta el 55.7% de los tumores metastásicos cerebrales (4). Sin embargo, el cuadro clínico suele ser silente, lo cual implica un diagnóstico tardío (3).

La etiopatogenia del cáncer de pulmón es multifactorial, habiéndose relacionado factores genéticos, condiciones como la enfermedad pulmonar intersticial difusa, algunas infecciones como la del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), contaminantes ambientales, alcoholismo, exposición a diversos agentes nocivos, destacando la exposición al humo de tabaco (3), la cual se relaciona con el 95 % de todos los casos. (3, 5). y con hasta el 82.1 % de los CPCNP (5), predominando en hombres. En nuestro país, la asociación con el tabaquismo se reporta hasta en el

42% de los casos (5). A pesar de la relación demostrada existente entre el tabaquismo con el cáncer de pulmón, se estima que aproximadamente el 19 % y 9 % en mujeres y hombres respectivamente de todos los casos diagnosticados en Estados Unidos se dan en no fumadores (2).

Mientras el tabaquismo se asocia con una alta carga de mutaciones producidas por los carcinógenos del tabaco, los no fumadores suelen presentar mutaciones más bajas relacionadas con exposiciones ambientales y predisposición genética, con mayor prevalencia de mutaciones a nivel de EGFR y de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), así como de otras (6).

En nuestro país otro aspecto importante es la contaminación ambiental, ya que Perú, según datos reportados por Gonzales et al (8), fue ubicado durante el periodo 2005-2011 entre las peores calidades de aire de América Latina, con una medición en Lima de 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  PM<sub>2.5</sub>, superando las recomendaciones de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (7). Otro factor identificado es la exposición a biomasa, pues para el 2017 se calculó que, el 21.3% de familias peruanas cocinan quemando biomasa, siendo los principales los residuos de cultivos (1,4%), estiércol (1,8%) y, en particular, madera (17,3%), los cuales aumentan el riesgo de cáncer de pulmón, especialmente en el sexo femenino, dándose esta exposición principalmente en zonas rurales (7).

Según Ruiz et al, la mortalidad por tabaquismo fue mayor en el Callao, seguido de Arequipa, siendo que los mayores de 60 años presentaban una mortalidad de 75 % frente al 4.3% en los menores de 40 años, asimismo se viene reportando en las últimas décadas un incremento de los casos en las mujeres con relación a los hombres (7).

Para el año 2020, según datos de Globocan (9) en Perú se estimaron 2888 casos, lo cual le confirió el séptimo puesto en frecuencia, y el segundo en mortalidad por cáncer. Para el año 2022, después de la Pandemia por COVID-19, el Seguro Social de Salud (EsSalud), reportó 804 casos (10).

El diagnóstico del cáncer de pulmón hoy en día se complementa con la determinación del perfil de mutación, dentro de los cuales se encuentra la mutación del gen del receptor del EGF, ubicado en el brazo corto del cromosoma 7 (7q22) y que codifica un receptor tirosina quinasa, el ErbB1/HER1. Se estima que cada célula sana, incluso las epiteliales pulmonares suele expresar entre 40 a 100 mil receptores de EGFR, un receptor de tirosina quinasa, localizado en la membrana celular y que regula el crecimiento, proliferación y supervivencia celular, sin embargo, una sola célula cancerosa alcanza la cifra de 10 000 000, lo cual conduce al descontrol del crecimiento, diferenciación, migración celular y muerte programada, ocasionando una proliferación celular que escapa a los mecanismos de control. (6), Ésta es la mutación más identificable en pacientes con cáncer de pulmón, alcanzando hasta el 60% de los casos en Perú según Arrieta et al. 2011 (5), lo cual concuerda con reportes recientes del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) que exponen datos de hasta un 67 %, siendo que el 40 % se corresponderían con adenocarcinoma, el 42% en mujeres y el 51% en no fumadores. Éste porcentaje reportado sería la tasa más alta en Latinoamérica (7), que podría tener base, para algunos investigadores en la carga genética transmitida de los ascendentes asiáticos, región en la cual la prevalencia de esta mutación alcanza cifras iguales (6) (11). Asimismo, se estima que entre el 10 a 15% de los casos de CPCNP se asocian a esta mutación en Europa, entre un 7 a 8 % de los casos en Estados Unidos y a nivel de Latinoamérica, Argentina reporta un 19 % (6),



(11). La mayor parte de las mutaciones del EGFR se dan entre axones del 18 al 21, identificándose estas mutaciones entre el 85 al 90 % de todas las mutaciones, siendo que en Perú se detectan en el 18% y 81% respectivamente de todas las mutaciones EGFR según Arrieta et al (5). Asimismo, la detección de alteraciones a nivel de ALK suelen reportarse en el 10 % de los casos. (6)

La identificación de estas mutaciones a nivel molecular ha significado un hito en el tratamiento del cáncer de pulmón, especialmente el CPCNP en estadio avanzado, ya que el uso de los ITK de primera y segunda generación en primera línea de tratamiento en casos con EGFR mutado ha mostrado ser superior a la quimioterapia convencional. (11)

El diagnóstico, suele hacerse en estadios avanzados, debido en gran parte a que aún no se ha validado un método de tamizaje (2). Sin embargo, en algunos países, como Estados Unidos, se ha usado la tomografía de baja dosis en aquellos pacientes con riesgo alto (rango de edad entre 55 y 80 años y un índice paquete año (IPA) igual o mayor a 30). Ensayos como NELSON que evaluó a un total de 15 822 personas a intervalos de 1;2 y 5 años mostró que con esta intervención se podría reducir la mortalidad en casi el 26%. Cifras similares a las reportadas por el National Lung Screening Trial del 20%. (2). En nuestro país, no existe sin embargo una prueba de tamizaje, lo que ocasiona una detección en estadios avanzados, como lo reportó el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), ya que entre el 2010 y 2014, se diagnosticaron el 9.2% en estadios III y hasta el 85.5% en estadio IV, contrastando con cifras reportadas en instituciones privadas, que reportaron un 20 y 64 % respectivamente (2).

Otra dificultad en cuanto al manejo del cáncer de pulmón en nuestro medio, especialmente en el sector público, es que las pruebas para detección de mutaciones de EGFR, por reacción en cadena de polimerasa (PCR), reordenamientos ALK por fluorescencia in situ hibridación, y la evaluación de programas muerte-ligando 1 (PDL1) por inmunohistoquímica pese a estar cubiertos, están disponibles sólo en el INEN y en los dos hospitales de alta complejidad de EsSalud, siendo el número de estas evaluaciones, insuficiente (7). Asimismo, a pesar de la disponibilidad de dichas pruebas en el ámbito privado, su costo continúa siendo elevado.

El estudio molecular suele realizarse a partir de tejidos obtenidos mediante biopsia, sin embargo, actualmente se encuentra disponible la biopsia líquida, en la cual se realiza la genotipificación del ADN libre en plasma, lo cual permite además evaluar la respuesta terapéutica y evolución de la enfermedad.

Asimismo, existen hoy en día marcadores diagnósticos y de seguimiento como el CYFRA 21-1, el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno de cáncer 125 (CA125) entre los más usados (12), que alcanzan una sensibilidad y especificidad de aproximadamente 57% y 93% respectivamente, siendo mayor la primera en estadios III/IV, según lo demostró Más et al tras evaluar 250 pacientes (12). De éstos, el CYFRA 21-1, una proteína ubicada a nivel del citoesqueleto del epitelio bronquial puede elevarse en diferentes patologías pulmonares tanto benignas como en el cáncer de pulmón por lo cual, se ha constituido en el biomarcador más sensible para CPCNP (13) tanto diagnóstico como predictor pronóstico, permitiendo valorar la remisión y respuesta de la enfermedad, alcanzando por sí solo una sensibilidad y especificidad del 79.1% y 60.6% respectivamente, con un rol importante en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de TKI, por su papel pronóstico.(1). Por su parte

García et al en un metanálisis que incluyó pacientes con CPCNP bajo quimioterapia convencional (docetaxel y pemetrexed) y en monoterapia con S-1, mostraron que valores más altos de CYFRA 21-1 pueden predecir menor efectividad a la monoterapia con S-1 (14). Asimismo, Yao et al concluyeron que este marcador puede utilizarse en cáncer de pulmón para predecir el estado de mutación del EGFR, lo cual resulta de suma utilidad, dada la limitación para el acceso al estudio molecular, especialmente del EGFR (15). La terapia enfocada en biomarcadores, especialmente en casos avanzados, ha condicionado mayor sobrevida en comparación con el tratamiento quimioterápico tradicional, lo cual a su vez depende del estado de las mutaciones conductoras oncogénicas, expresión de PDL -1 y el tipo histológico (15). Esta terapia ha permitido duplicar el periodo libre de progresión y la supervivencia en comparación con aquellos pacientes tratados con regímenes tradicionales basados en platino, asimismo ha logrado una reducción del riesgo de recurrencia y mortalidad en casi la mitad (11). Es así que se plantea el uso de inhibidores de la tirosina kinasa en pacientes con mutaciones en EGFR, ALK, ROS1 (2), el uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) en primera línea como el pembrolizumab o etezolizumab (5), en casos de expresión de PDL-1 tanto en monoterapia como asociado a quimioterapia. (2)

A pesar de ser aún poco accesible, la terapia dirigida con TKI de EGFR tiene cerca de 3 décadas, es así que se dispone de fármacos de primera generación, como el erlotinib y gefinitib, los cuales actúan mediante la unión irreversible al sitio de unión del adenosin trifosfato (ATP) en EGFR, mientras que los de segunda generación como el afatinib y dacomitinib, se dirigen además a HER2 y HER4 (6), siendo este empleado como segunda línea, especialmente cuando fracasan o recaen

con los de primera, y los de tercera generación como el osimertinib, que inhiben la población T790M de tipo salvaje, así como la mutada. (16)

En nuestro medio el fármaco aprobado para el tratamiento de cáncer de pulmón según normativa, es el erlotinib, por lo cual es prioritario determinar el perfil mutacional del EGFR, especialmente en mujer no fumadora (3). El uso de este fármaco de primera línea, en lugar de la quimioterapia tradicional, especialmente en el CPCNP, se basa en estudios fase III como OPTIMAL y EURTAC, en poblaciones asiáticas y europeas respectivamente, así como en la alta prevalencia de la mutación de EGFR reportada en nuestro país, como lo demostrado por Arrieta et al en el 2015, tras analizar 1150 biopsias. (17) Asimismo Mas et al, tras estudiar 133 muestras de adenocarcinoma pulmonar en pacientes peruanos, determinaron que las mutaciones en al menos uno de los exones alcanzaban el 39.3%, el 32 % en el exón 19, el 8.7% en el exón 21 y en ambos tan solo el 1.9%. (18)

Lamentablemente, a pesar de la respuesta inicial favorable en la mayoría de los casos tras el uso de ITK, la progresión suele ocurrir en torno a los 9 a 13 meses, debido una resistencia adquirida, secundaria al desarrollo de una mutación secundaria en el exón 20 (T790M), que condiciona la sustitución de metionina por treonina en la posición 790 (T790M) en el dominio de la quinasa, la cual ocurren en aproximadamente el 60 % de los casos. (6)

Afortunadamente el uso de Osimertinib se ha considerado en primera línea para aquellos pacientes con CPCNP en estadio avanzado, y como tratamiento de elección en casos de mutaciones de T790M, así como en casos de recaída. (20) Cardona et al estudiaron a 94 pacientes hispanos tratados en primera línea con osimertinib, determinando una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP)

de 14,4 meses, con mayor afectación de pulmón, pleura y ganglios linfáticos en casos de progresión. (21)

En Perú, el osimertinib se encuentra contemplado como una opción terapéutica superior a la quimioterapia convencional en segunda línea para casos de CPCNP con mutación identificada de EGFR-T790M. El estudio de mutaciones adicionales en casos de resistencia secundaria, implica muchas veces la repetición de la biopsia para el estudio de estas mutaciones, así como la transformación a un cáncer de células pequeñas que suele suceder en aproximadamente el 5 a 10 %, lo cual debe ser valorado en cada caso. (20)

Es preciso resaltar que la resistencia secundaria a la terapia dirigida, suele corresponderse con alteraciones genómicas múltiples concurrentes y no es el resultado de una mutación única. Asimismo, las mutaciones KRAS suelen asociarse a casos de resistencia primaria (22). Al mismo tiempo es importante recordar que el cáncer de pulmón es únicamente tratable con intención curativa en estadios iniciales, habiéndose optimizado los resultados mediante la implementación de la cirugía toracoscópica asistida por video (VATS), la cual conlleva una morbilidad menor con óptimos resultados y que para aquellos pacientes no tributarios de cirugía, el tratamiento con ITK es una opción, siendo necesario para ello realizar estudios moleculares, como las mutaciones de EGFR mismo que lamentablemente aún no se encuentra ampliamente distribuido en nuestro país, por lo cual se plantea la necesidad de determinar otras formas de predecir el estado de mutación.

#### **4. OBJETIVOS**

## **Objetivo general**

- Identificar la relación entre los valores de CYFRA 21-1 y el estado de mutación de EGFR en pacientes con CPCNP en el HNERM, durante el periodo enero a diciembre de 2022.

## **Objetivos específicos**

- Describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de CPCNP en el HNERM durante el periodo de estudio.
- Detectar la frecuencia de mutación de EGFR en pacientes CPCNP en estadio avanzado en el HNERM durante el periodo de estudio
- Determinar la frecuencia de resultados de CYFRA21-1 superiores al límite de la normalidad establecido en el laboratorio del HNERM durante el periodo de estudio en pacientes con CPCNP en estadio avanzado durante el periodo de estudio

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

- a) **Diseño del estudio:** Se realizará un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal
- b) **Población:** Totalidad de pacientes diagnosticados con CPCNP avanzado durante enero a diciembre 2022 en el HNERM, seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión: Diagnóstico reciente definitivo de CPCNP (Estudio histológico y de inmunohistoquímica (IHQ) compatible con CPCNP), estudios de extensión compatible con EC III/IV, resultado positivo para mutación sensibilizante del EGFR en tejido y resultado de CYFRA 21-1 sérico

Criterios de exclusión: Pacientes sin estudio de mutación EGFR, CYFRA 21-1, aquellos con detección de mutación EGFR mediante identificación sérica de ADN circulante, y pacientes previamente tratados.

c) **Muestra:** Por la naturaleza del estudio, el cálculo de muestra no se considerada necesario.

d) **Definición operacional de variables:** Las variables que se utilizarán serán recolectadas en una tabla diseñada para la recogida de datos (Anexo 1).

e) **Procedimientos y técnicas:**

**Recolección de datos:** Se revisarán las historias clínicas de aquellos pacientes con CPCNP de reciente diagnóstico mediante muestra de tejido, atendidos en el HNERM durante el periodo de estudio, utilizando una ficha de recolección de datos (Anexo 2). Dicha información será ingresada al programa Microsoft Excel 2013 para la generación de una base de datos.

**Instrumentos:** La ficha de recolección (Anexo 2) de datos incluirá la edad, sexo, exposición a humo de cigarro, estadio clínico, valor de CYFRA 21-1, resultado de mutación EGFR,

**Métodos para el análisis de la calidad de datos:** La información recabada en las fichas de recolección de datos se ingresará a un formato digital para generar automáticamente la base datos mediante el programa Microsoft Excel.

f) **Aspectos éticos del estudio.**

El Comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), evaluará el presente proyecto, una vez aprobado, se remitirá al Comité de Ética del HNERM-EsSalud, solicitando autorización para la ejecución del mismo. La confidencialidad

de los datos se mantendrá mediante la codificación de las historias clínicas, no requiriéndose la firma de consentimiento informado. Asimismo, el investigador declara no tener conflicto de intereses con el presente estudio.

**g) Plan de análisis.**

Se realizará un análisis descriptivo de las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio. Se utilizará el programa SPSS 25 para calcular las medidas de tendencia central y medidas de dispersión en el caso de variables numéricas; frecuencias absolutas y relativas, así como porcentajes para las variables categóricas

**6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

7. Duffy MJ, O’Byrne K. Tissue and blood biomarkers in lung cancer: A review. Makowski GS, editor. *Adv Clin Chem* [Internet]. 2018;86:1–21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242318300301>
8. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(8):1623–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>
9. Wang S, Ma P, Ma G, Lv Z, Wu F, Guo M, et al. Value of serum tumor markers for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in 1089 Chinese non-small-cell lung cancer patients: A retrospective analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;124:1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.005>
10. Exebio Jara JJ, Cabrera Sandoval RN, Amaro Palomino JK, Revilla López JC. Adenocarcinoma pulmonar metastásico con evolución favorable al tratamiento con ITK-EGFR en un paciente fumador. *An Fac Med (Lima Peru : 1990)* [Internet]. 2015 [citado el 13 de julio de 2023];76(2):199. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832015000300014](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000300014)



11. Arrieta O, Ramírez-Tirado L-A, Báez-Saldaña R, Peña-Curiel O, Soca-Chafre G, Macedo-Perez E-O. Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the “Hispanic paradox”. *Lung Cancer* [Internet]. 2015;90(2):161–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.08.010>
12. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2020 [citado el 13 de julio de 2023];13(1):17–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005431/>
13. Ruiz R, Galvez-Nino M, Poquioma E, Limache-García A, Amarin E, Olivera M, et al. Lung cancer in Peru. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020 [citado el 13 de julio de 2023];15(6):891–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32471564/>
14. Gonzales GF, Zevallos A, Gonzales-Castañeda C, Nuñez D, Gastañaga C, Cabezas C, et al. Contaminación ambiental, variabilidad climática y cambio climático: una revisión del impacto en la salud de la población peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2014 [citado el 13 de julio de 2023];31(3):547–56. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342014000300021](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000300021)
15. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. *Iarc.fr*. [citado el 13 de julio de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
16. CDC -Perú LRT. SITUACION DEL CÁNCER EN EL PERÚ, 2021 [Internet]. *Gob.pe*. [citado el 13 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE252021/03.pdf>
17. Failoc-Rojas VE. Detección de mutaciones del gen EGFR en ADN circulante por medio de biopsia líquida en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas: Revisión rápida. *Acta médica peru* [Internet]. 2021 [citado el 13 de julio de 2023];38(2):145–50. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172021000200145](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172021000200145)
18. Aguilar A, Mas L, Enríquez D, Vallejos C, Gutarra R, Flores CJ. Impact of targeted therapy on the survival of patients with advanced-stage non-small cell lung cancer in Oncosalud - AUNA. *Cancer Control* [Internet]. 2022 [citado el 13 de julio de 2023];29:10732748211068636. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35030060/>
19. Li T, Xie Q, Fang Y-Y, Sun Y, Wang XM, Luo Z, et al. Prognostic value of CYFRA 21 - 1 and Ki67 in advanced NSCLC patients with wild-type EGFR. *BMC Cancer* [Internet]. 2023;23(1):295. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-023-10767-9>

20. Garcia-Valdecasas Gayo S, Ruiz-Alvarez MJ, Gonzalez-Gay D, Ramos-Corral R, Marquez-Lietor E, Del Amo N, et al. El CYFRA 21-1 en pacientes con sospecha de cáncer: evaluación de un punto de corte óptimo para evaluar la eficacia diagnóstica y el valor pronóstico. *Adv Lab Med* [Internet]. 2020 [citado el 13 de julio de 2023];1(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/almed-2020-0092>.
21. Saw SPL, Ong B-H, Chua KLM, Takano A, Tan DSW. Revisiting neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 [citado el 13 de julio de 2023];22(11):e501–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34735819/>.
22. Runciman Gozzer T, Carracedo Gonzáles C. Resistencia adquirida a inhibidores de tirosina kinasa de tercera generación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. *An Fac Med (Lima Peru : 1990)* [Internet]. 2018 [citado el 13 de julio de 2023];79(4):327. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832018000400010](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832018000400010).
23. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, 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). *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015 [citado el 13 de julio de 2023];10(5):838–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634006/>
24. Mas Lopez LA, Gómez de la Torre Pretell JC, Barletta Carrillo CF. 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* [Internet]. 2011 [citado el 13 de julio de 2023];52–61. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1107168>
25. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* [Internet]. 2005 [citado el 13 de julio de 2023];2(3):e73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15737014>
26. Cardona AF, Ruiz-Patiño A, Recondo G, Martín C, Ruez L, Samtani S, et al. Mechanisms of resistance to first-line osimertinib in Hispanic patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer (FRESTON-CLICaP). *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2022 [citado el 13 de julio de 2023];23(6):522–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35798634/>
27. Cardona AF, on behalf of CLICaP, Arrieta O, Zapata MI, Rojas L, Wills B, et al. Acquired resistance to erlotinib in EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma among Hispanics (CLICaP). *Target Oncol* [Internet]. 2017 [citado el 13 de julio de 2023];12(4):513–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620690>

## 7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

**Tabla N°1: Presupuesto:**

RESUMEN DE PRESUPUESTO							
RECURSOS HUMANOS S/. 500				SERVICIOS S/. 250			
Servicio		Costo S/.		Servicio		Costo S/.	
Digitador		200		Internet		150	
Estadístico		300		Impresiones		100	
MATERIALES							
Material	Prec. Unit	Cant.	Costo S/.	Material	Prec. Unit	Cant.	Costo S/.
Lapiceros	5	2	10	Papel bond 75 g	38	1 millar	38
Archivador	12	2	24				
Perforador	18	1	18	Folder A4	7	3	21
<b>TOTAL (RECURSOS HUMANOS, SERVICIOS, MATERIALES) S/. 861</b>							

**Tabla N° 2: Cronograma de actividades**

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES									
N°	ACTIVIDAD	PERIODO MARZO 2023 - OCTUBRE 2023							
		MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
1	Revisión de bibliografía	X	X	X					
2	Elaboración de proyecto			X					
3	Revisión de proyecto por asesor				X	X			
4	Presentación a la UPCH						X		
5	Presentación a HNERM						X		
6	Adquisición de materiales				X				
7	Selección de muestra				X				
8	Recolección de datos				X	X			
9	Revisión de base de datos						X		
10	Análisis estadístico						X		
11	Revisión de resultados						X		
12	Elaboración del informe final							X	
13	Revisión final por asesor							X	
14	Levantamiento de observaciones								X
15	Impresión de proyecto								X
16	Presentación del informe final								X

## 8.- ANEXOS

### Anexo 1: Operacionalización de variables

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES						
Variable	Definición operacional	Indicador	Categoría	Criterios de medición	Tipos	Escala de medición
<b>Edad</b>	Cantidad de años vividos a partir de los 18 años	Edad en años	18 a 90	Registro en HC	Numérica	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Sexo biológico características biológicas que definen en hombre y mujer	Sexo del paciente	0= Femenino / 1= Masculino	Registro en HC	Categórica	Nominal
<b>Tabaquismo</b>	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo adictivo de tabaco.	Índice paquetes año (IPA)	Leve= < 5/Moderado= 5-15/Grave= 16-25/Muy grave= > 25	Registro en HC	Numérica	Cuantitativa continua
<b>Tipo histológico</b>	Clasificación del tumor de acuerdo con el origen histológico reportado	Variable histológica del CPCNP (2015 OMS)	0=Adenocarcinoma, 1=carcinoma de células 2=escamosas y de células grandes	Informe de anatomía patológica	Categórica	Nominal

**Anexo 1: Operacionalización de variables (continuación)**

<b>TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES</b>						
<b>CPCNP avanzado</b>	Cáncer que no puede ser extirpado completamente o que presenta compromiso a distancia	Estadio clínico (TNM 8va clasificación)	III=0 / IV=1	Registro en HC	Numérica	Cuantitativa Continua
<b>CYFRA 21-Ene</b>	Biomarcador cuantificado en los informes de laboratorio	Valor de CYFRA 21-1 sérico	M: 0.1-3.3 /F: 0.1-3.3	U/dl	Numérica	Cuantitativa Continua
<b>EGFR</b>	Análisis molecular que se identifica según el reporte de anatomía patológica	Presencia de mutación del EGFR	Si/No	Registro en	Categórica	Nominal

**Anexo 2: Ficha de recolección de datos**

<b>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>				
Código de caso				
Sexo	Femenino	Masculino		
Edad (años)				
Tabaquismo	Si	no		
IPA (Valor absoluto)				
Estadio Clínico TNM (8va Edición)	IIB	IIC	IVA	IVB
CYFRA 21-1				
mEGFR	SI	NO		