



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**DETECCIÓN DE MUTACIONES ONCOGÉNICAS EN EL
GEN EGFR MEDIANTE BIOPSIA LÍQUIDA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS**

**DETECTION OF ONCOGENIC MUTATIONS IN THE
EGFR GENE THROUGH LIQUID BIOPSY OF LUNG
CANCER PATIENTS AT THE INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

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

AUTOR

MARIA CRISTINA LASO SALAZAR

ASESOR

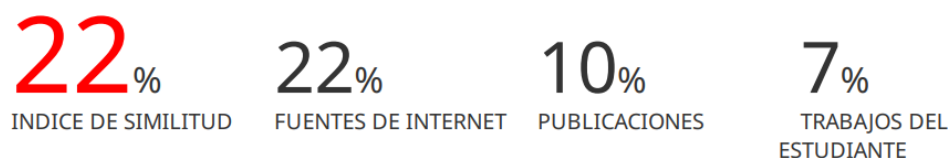
YASSER CIRO SULLCAHUAMAN ALLENDE

LIMA – PERÚ

2024

DETECCIÓN DE MUTACIONES ONCOGÉNICAS EN EL GEN EGFR MEDIANTE BIOPSIA LÍQUIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Staffordshire University Trabajo del estudiante	4%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
3	patents.google.com Fuente de Internet	2%
4	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
5	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
6	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	produccioncientifica.ugr.es Fuente de Internet	1%
8	Submitted to cinvestav Trabajo del estudiante	1%

9	www.jove.com Fuente de Internet	1 %
10	upc.aws.openrepository.com Fuente de Internet	1 %
11	vinv.ucr.ac.cr Fuente de Internet	1 %
12	www.forwoman.org Fuente de Internet	1 %
13	Submitted to 11364 Trabajo del estudiante	1 %
14	www.termpaperwarehouse.com Fuente de Internet	1 %
15	1library.net Fuente de Internet	<1 %
16	catalogo.ucatolica.edu.co Fuente de Internet	<1 %
17	www.losandes.com.ar Fuente de Internet	<1 %
18	archbronconeumol.org Fuente de Internet	<1 %
19	covidclinic.org Fuente de Internet	<1 %
20	doaj.org Fuente de Internet	<1 %

21	umnoticias.com.mx Fuente de Internet	<1 %
22	www.revistamedica.org Fuente de Internet	<1 %
23	idoc.pub Fuente de Internet	<1 %
24	www.cancer.net Fuente de Internet	<1 %
25	Félix Urbaneja Arrúe, Juan José Aurrekoetxea Agirre, Victor Echenagusía Capelastegui. "Mortalidad en trabajadores de la siderurgia del país vasco*", Gaceta Sanitaria, 1995 Publicación	<1 %
26	biotech-spain.com Fuente de Internet	<1 %
27	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
28	plenilunia.com Fuente de Internet	<1 %
29	slidehtml5.com Fuente de Internet	<1 %
30	www.drapart.org Fuente de Internet	<1 %
31	Filipa Aguiar, Gabriela Fernandes, Henrique Queiroga, José Carlos Machado et al. "Overall	<1 %

Survival Analysis and Characterization of an EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Population", Archivos de Bronconeumología, 2018

Publicación

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

2. RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, representando el 24% de muerte por cáncer en hombres y el 23% en mujeres. Este tipo de cáncer suele ser diagnosticado en etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que es uno de los cánceres con peor pronóstico. Estudios del ADN tumoral son cada vez más utilizados como parte de las pruebas diagnósticas del cáncer de pulmón, siendo el análisis de variantes en el gen *EGFR* el más utilizado, con el fin de evaluar la posibilidad del uso de terapias dirigidas a alteraciones genéticas específicas.

El objetivo del estudio es evaluar la frecuencia y los tipos de mutaciones en el gen *EGFR* detectados por biopsia líquida (BL) en pacientes con cáncer de pulmón en el INEN, Lima, Perú.

Este estudio es de tipo observacional transversal, cuya población del estudio son los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, atendidos en el INEN, Lima, Perú, en el año 2023, a quien se les haya solicitado el estudio de BL para detección de variantes oncogénicas en el gen *EGFR*.

El estudio de análisis de variantes oncogénicas en el gen *EGFR* se realizará mediante el cobas® *EGFR* Mutation Test v2 de Roche®.

Los datos obtenidos serán almacenados en una hoja de cálculo de Excel. Se realizarán tablas de frecuencia, así como la distribución por edades y el estadio clínico al diagnóstico.

Palabras clave: medicina de precisión, biopsia líquida, cáncer de pulmón, *EGFR*.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna que ocasiona mayor cantidad de muertes en el mundo, representando el 24% de las muertes causadas por cáncer en hombres y el 23% en mujeres, es decir, aproximadamente un cuarto de las causas de muerte por cáncer son por cáncer de pulmón (1). En Perú, el cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte por cáncer, y la séptima en mortalidad (2). Este tipo de cáncer suele ser diagnosticado en etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que la sobrevida relativa aproximada a los 5 años es del 19%, siendo uno de los cánceres con peor pronóstico (1).

El *gold standard* para el diagnóstico del cáncer de pulmón es el estudio histopatológico del tejido. La biopsia, dependiendo de la ubicación del tumor, puede obtenerse mediante fibrobroncoscopía óptica, aspiración con aguja transtorácica, análisis de líquido pleural, toracoscopia, cirugía, entre otros. Estos métodos tienen altas tasas de morbilidad, son costosos y existe la posibilidad de requerir una nueva muestra (3).

Estudios del ADN tumoral son cada vez más utilizados como parte de las pruebas diagnósticas del cáncer de pulmón, siendo el análisis de variantes en el gen *EGFR* el más utilizado desde el 2011 (3), ya que es uno de los genes con mayores tasas de variación oncogénica en el cáncer de pulmón, especialmente aplicado para el manejo de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadios avanzados (4). En Perú, se ha reportado una incidencia de mutaciones en el gen *EGFR* en CPCNP en un 40% (3). A diferencia de otras poblaciones en el mundo,

quienes presentan tasas de variación oncogénica en el gen *EGFR* en cáncer de pulmón entre 10-20% en europeos y norteamericanos, y 50% en asiáticos (4).

El gen *EGFR* codifica para una glicoproteína transmembrana, el Receptor del factor de crecimiento epidérmico (MIM# 131550), el cual forma parte de una cascada de señalización que involucra diversas funciones, entre las cuales se encuentra la proliferación celular, diferenciación, motilidad y supervivencia. Este gen se considera uno de los oncogenes primarios en el desarrollo del CPCNP.

Es básico identificar los biomarcadores en vías de señalización molecular que dirigen la generación de las células malignas en pacientes con CPCNP, debido a que existen terapias dirigidas a alteraciones genéticas específicas. En el caso del gen *EGFR*, algunas de las terapias dirigidas disponibles en el mundo, aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration de los Estados Unidos) son las de primera generación (Erlotinib, Gefitinib, Icotinib), segunda generación (Neratinib, Afatinib, Dacomitinib) y de tercera generación (Rociletinib, AZD9291, HM61713, EGF816 y ASP8273) (5).

El protocolo de tratamiento en Perú para el CPCNP con *EGFR* mutado tiene como primera línea el uso de Inhibidores de la tirosina kinasa (TKI) -anti EGFR. La combinación de quimioterapia con Gefitinib, o Erlotinib con antiangiogénico como primera línea de tratamiento son opciones de manejo, según indica el documento técnico Tratamiento Oncológico Médico del CPCNP (DT.DNCC.INEN005) (6).

Por la necesidad de métodos menos invasivos y más precisos, las pruebas diagnósticas de más fácil acceso son cada vez más utilizadas, como es el caso de la biopsia líquida (BL). Esta permite detectar, analizar y monitorizar el cáncer en

líquidos corporales (en este caso, sangre periférica) en vez de una biopsia de tejido tumoral (7). Este tipo de estudio se basa en la presencia de ácidos nucleicos tumorales circulantes en la sangre, los cuales se han desprendido del tumor primario o lesión metastásica a la sangre, debido a necrosis, apoptosis y secreción a través de vesículas (7,8). Las fracciones de ADN libre celular (cfDNA) suelen medir 166 pb. En pacientes oncológicos la fracción de cfDNA es aproximadamente 0.01-5% en la circulación sanguínea, por lo que se necesitan técnicas ultrasensibles para la detección de los mismos, como la Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) (8).

La Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite copiar o amplificar una secuencia de ADN o ADN complementario (cDNA) en millones de copias. Esta técnica utiliza oligonucleótidos, una ADN polimerasa estable en altas temperaturas y un termociclador. En la PCR convencional, la secuencia amplificada es analizada a través de un gel de electroforesis. En la qPCR el producto de la PCR se va midiendo en cada uno de los ciclos de amplificación. En el caso de la qPCR utilizada para detección de una secuencia o mutación determinada en el ADN utiliza primers complementarios y sondas de oligonucleótidos con tintes fluorescentes específicos para cada una de las 42 mutaciones que identifica este test. Actualmente, en algunos países, ya se recomienda la BL como parte del estudio molecular del CPCNP. Ya esta prueba ha sido aprobada por la FDA de los Estados Unidos a través de la metodología de PCR y NGS (10), sin embargo, NCCN indica que no sustituye el diagnóstico histológico, así como también menciona que no se indica de rutina en casos que no sean enfermedad avanzada o metastásica (11).

Tanto la BL como la de tejido son complementarias y altamente concordantes, sin embargo, Raez et al. estudió la diferencia entre los estudios de BL inicialmente y luego de tejido tumoral y viceversa, encontrando un mayor porcentaje de alteraciones genéticas accionables cuando se realiza de BL a tejido tumoral. En su estudio la BL encontró alteraciones genéticas accionables en un 76.5% de los pacientes, y con el estudio del tejido tumoral se identificaron 23.5% de alteraciones adicionales; mientras que cuando se empezó por tejido tumoral se identificaron 54.9% de alteraciones, y al realizar la BL se identificaron 45.1% de mutaciones adicionales (13). Es decir, que al utilizar ambos estudios se logra alcanzar un perfil molecular más completo del tumor, favoreciendo un tratamiento personalizado.

Las mutaciones más frecuentemente descritas en el CPCNP se asocian con el grado de respuesta al tratamiento oral con inhibidores de la tirosina kinasa EGFR (TKI). Entre las más frecuentes se encuentran la delección del exón 9 y p.L858R en el exón 21, asociadas a mayor sensibilidad a los TKI (11). Otras mutaciones menos frecuentes, pero también asociadas a la respuesta a los TKI, representando aproximadamente el 10% de las mutaciones detectadas, son p.L861Q en el exón 21; p.G719X en el exón 18 y p.S768I en el exón 20 (11). Por otro lado, la mutación T790M en el exón 20 del gen *EGFR* se asocia a resistencia al tratamiento con TKI, siendo el mecanismo de resistencia más frecuentemente identificado (12). Estas mutaciones suelen presentarse de forma independiente en el tumor, sin embargo, en un 1-3% de los casos puede haber alteraciones concurrentes (11).

Este proyecto analiza las mutaciones oncogénicas en el gen *EGFR* mediante BL en la población con CPCNP del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en Lima, Perú. Realizar este estudio aportará información valiosa sobre las

características genéticas de los tumores de cáncer pulmonar, para posteriormente optimizar y personalizar el tratamiento de los pacientes y responde a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia y distribución de los diferentes tipos de mutaciones en el gen *EGFR* en la población con diagnóstico de CPCNP que accedieron al estudio de BL durante el año 2023 en el INEN?.

4. OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la frecuencia y los tipos de mutaciones en el gen *EGFR* detectados por BL en pacientes con cáncer de pulmón en el INEN durante el año 2023, Lima, Perú.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la frecuencia y el tipo de variantes oncogénicas en el gen *EGFR* mediante BL.
2. Determinar la correlación de las variantes oncogénicas detectadas en el gen *EGFR* mediante BL con las características histológicas del tumor.
3. Analizar la correlación de las variantes oncogénicas detectadas en el gen *EGFR* y el estadio clínico del paciente.
4. Evaluar la relación de los datos epidemiológicos (edad de diagnóstico y sexo) y factores de riesgo (consumo de cigarrillos, exposición a otros químicos cancerígenos, cocina a leña, entre otros) de los pacientes con la presencia de mutaciones oncogénicas en el gen *EGFR*.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio:

Este estudio es de tipo descriptivo observacional transversal.

b) Población:

La población del estudio son los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, atendidos en el INEN, Lima, Perú, en el año 2023, a quien se le haya solicitado el estudio de BL para detección de variantes oncogénicas en el gen *EGFR*.

i) Criterios de inclusión:

- 1) Todos los pacientes diagnosticados con CPCNP en el INEN, Lima, Perú, en el año 2023 con estudio de BL.

ii) Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes que no tengan historia clínica completa en el INEN.

c) Muestra:

La muestra consiste en todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón que hayan sido atendidos en el INEN en el año 2023 a los que se les haya solicitado el estudio de BL. Por lo que este caso no amerita la realización de un cálculo muestral. La selección de la muestra se centra en los datos disponibles de todos los pacientes con dicho diagnóstico, atendidos durante el año 2023 a los que se les realizó el estudio de detección de mutaciones en el gen *EGFR* mediante BL. Por lo tanto, en este caso, el muestreo es de tipo no probabilístico por conveniencia.

d) Definición operacional de las variables:

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Forma de registro
Variantes oncogénicas en el gen <i>EGFR</i> identificadas mediante BL.	Cualitativa	Discreta	Variantes oncogénicas específicas en el gen <i>EGFR</i> * identificadas mediante el cobas® <i>EGFR</i> Mutation Test v2 de Roche®.	Presencia o ausencia de cualquiera de las 42 mutaciones específicas detectadas.
Estadio clínico del cáncer.	Cualitativa	Discreta	Se basa en la evaluación del examen físico, biopsia, estudios de imagen, TNM y resultado patológico de la cirugía en caso haya sido realizada. Es determinado por el médico tratante	IA1 ; IA2 ; IA3 ; IB ; IIA ; IIB ; IIIA ; IIIB ; IIIC ; IVA y IVB

			(Departamentos de medicina oncológica y Cirugía de tórax)	
Diagnóstico histopatológico	Cualitativa	Discreta	Clasificación del tipo histológico de cáncer de pulmón realizado por el médico patólogo mediante la revisión por microscopio óptico de tejido tumoral.	Adenocarcinoma; carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, otros.
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	Edad del paciente al momento del diagnóstico de CPCNP	Edad en años completos
Sexo	Cualitativa	Dicotómica	Género del paciente	Masculino, femenino
Factores de riesgo	Cualitativa	Dicotómica	Antecedente de exposición a	Si, no

			humo de leña, consumo de cigarrillos, productos químicos con potencial carcinogénico.	
--	--	--	---	--

*Ver variantes oncogénicas específicas en sección de procedimientos y técnicas.

e) Procedimientos y técnicas:

El estudio de análisis de variantes oncogénicas en el gen *EGFR* se realizó mediante el cobas® EGFR Mutation Test v2 de Roche®. Este examen utiliza la tecnología RT-PCR para detectar 42 variantes oncogénicas en los exones 18, 19, 20 y 21 del gen *EGFR* en muestras de plasma obtenidas de sangre periférica en tubos con EDTA de pacientes al momento del diagnóstico, previo al inicio del tratamiento.

El EGFR Mutation Test v2 identifica las siguientes alteraciones genéticas en sangre periférica:

Exón 18:	G719X	2156G>C 2155G>A 2155G>T
Exón 19:	Ex19Del	2240_2251del12 2239_2247del9 2238_2255del18 2235_2249del15 2236_2250del15 2239_2253del15 2239_2256del18

		2237_2254del18 2240_2254del15 2240_2257del18 2239_2248TTAAGAGAAG>C 2239_2251>C 2237_2255>T 2235_2255>AAT 2237_2252>T 2239_2258>CA 2239_2256>CAA 2237_2253>TTGCT 2238_2252>GCA 2238_2248>GC 2237_2251del15 2236_2253del18 2235_2248>AATTC 2235_2252>AAT 2235_2251>AATTC 2253_2276del24 2237_2257>TCT 2238_2252del15 2233_2247del15
Exón20:	S768I	2303G>T
	T790M	2369C>T
	Ex20Ins	2307_2308ins9GCCAGCGTG 2319_2320insCAC 2310_2311insGGT 2311_2312ins9GCGTGGACA 2309_2310AC>CCAGCGTGGAT
Exón21:	L858R	2573T>G 2573_2574TG>GT
	L861Q	2582T>A

Posterior a la obtención de los datos genéticos de las muestras tumorales de los pacientes, se procederá a la obtención de datos de los pacientes mediante la revisión de la historia clínica. Los datos que se recolectarán son el estadio clínico, la edad al diagnóstico, consumo de cigarrillos u otros factores de riesgo por exposición (químicos industriales, cocina a leña, humo de segunda mano, asbesto, entre otros) y tipo histológico.

f) Aspectos éticos:

Se asegurará de mantener la información obtenida de las historias clínicas de forma confidencial. Se mantendrá la base de datos de forma anonimizada.

Los datos que serán utilizados son datos secundarios, es decir, que ya han sido recabados previamente para el manejo y tratamiento del paciente y se encuentran plasmados en la historia clínica del paciente. Por este motivo, no hay interacción directa con el paciente o con la muestra de tejido del paciente.

Finalmente, se solicitará la evaluación por el comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

g) Plan de análisis:

Una vez obtenidos los resultados del análisis genético, los datos serán almacenados en una hoja de cálculo de Excel. Se realizarán tablas de frecuencia para mencionar el número y tipo de variantes oncogénicas encontradas y el porcentaje de las mismas, así como la distribución por edades y el estadio clínico al diagnóstico.

Toda la información estadística obtenida será ordenada en tablas y en gráficos de barras, para una visualización más cómoda y un mejor análisis.

Los datos serán analizados mediante la descripción y el análisis de las frecuencias. Las frecuencias serán presentadas en tablas y gráficos para visualizar la distribución de las variables en la población en estudio. De esta forma se tendrá una primera visión general de los datos y se podrá identificar si existe algún patrón o tendencia. En el caso de esta investigación descriptiva, el análisis de las frecuencias es suficiente para alcanzar los objetivos de este proyecto.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *Ca* [Internet]. 2019 Jan 1;69(1):7–34. Disponible en:<https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. INEN: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2023/03/Analisis-de-impacto-Presupuestario-01-2023.pdf>
3. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 12;22(16):8661. doi: 10.3390/ijms22168661. PMID: 34445366; PMCID: PMC8395394.
4. Grosse, A., Grosse, C., Rechsteiner, M. et al. Analysis of the frequency of oncogenic driver mutations and correlation with clinicopathological characteristics in patients with lung adenocarcinoma from Northeastern Switzerland. *DiagnPathol* 14, 18 (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0789-1>
5. Riely GJ, Yu HA. EGFR: the paradigm of an Oncogene-Driven lung Cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2015 May 14;21(10):2221–6. Disponible en:<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-3154>.
6. Departamento de Oncología Médica INEN. Documento Técnico: Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células

- no pequeñas. 2019. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/09/RJ-341-2019.pdf>
7. Poulet G, Massias J, Taly V. Liquid Biopsy: General Concepts. *Acta Cytologica* [Internet]. 2019 Jan 1;63(6):449–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000499337>
 8. Heidrich I, Ačkar L, Mohammadi PM, Pantel K. Liquid biopsies: Potential and challenges. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2020 Aug10;148(3):528–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>
 9. Thermo Fisher Scientific. Real-Time PCR Handbook. [Internet]. Disponible en: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4467696>.
 10. Fujii H, Nagakura H, Kobayashi N, Kubo S, Tanaka K, Watanabe K, Horita N, Hara Y, Nishikawa M, Miura K, Koizumi H, Ito Y, Tsubakihara M, Miyazawa N, Kudo M, Shinkai M, Kaneko T. Liquid biopsy for detecting epidermal growth factor receptor mutation among patients with non-small cell lung cancer treated with afatinib: a multicenter prospective study. *BMC Cancer*. 2022 Oct4;22(1):1035. doi: 10.1186/s12885-022-10135-z. PMID: 36192767; PMCID: PMC9531433.
 11. NCCN Guidelines Version 5.2024. Non-Small Cell Lung Cancer.
 12. Fu, K., Xie, F., Wang, F. et al. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with Osimertinib resistance. *J HematolOncol* 15, 173 (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01391-4>
 13. Raez LE, Brice K, Dumais K, Lopez-Cohen A, Wietecha D, Izquierdo PA, et al. Liquid biopsy versus tissue biopsy to determine front line therapy in

metastatic Non-Small cell lung cancer (NSCLC). Clinical Lung Cancer [Internet]. 2023 Mar 1;24(2):120–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clc.2022.11.007>

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

1. Presupuesto :

Categoría	Ítem	Descripción	Costo estimado S/.
Útiles de escritorio	Papel bond A4	2 paquetes	30
	Tinta de impresión	2 cartuchos tinta negra	120
		2 cartuchos tinta de colores	120
	Lapiceros	2 paquetes	20
Servicios	Internet	Costo mensual estimado: 80 soles	960
	Telefonía	Costo mensual estimado: 40 soles	480
Software	Licencias/programas	-	2000
Publicación	Revista científica	-	3000
TOTAL	-	-	6730

En total, hay cuatro investigadores, los cuales se encargarán de la recolección de los datos mediante la revisión de las historias clínicas, la elaboración de tablas de frecuencias, el análisis de los resultados y finalmente la discusión y redacción del documento para su posterior publicación en una revista científica. Los gastos serán cubiertos por los investigadores, es decir, será un proyecto autofinanciado.

2. Cronograma:

Mes	Actividades
Agosto 2024	Envío de proyecto a comité de ética y aprobación
	Selección del equipo de investigación
	Compra de insumos
Septiembre a noviembre 2024	Recolección de datos de pacientes a ser incluidos en estudio
	Recolección de información clínica/resultados de las historias clínicas
Diciembre 2024 a febrero 2025	Análisis de datos e interpretación de resultados
	Análisis estadístico
Marzo 2025	Redacción de discusión y resultados
Abril 2025	Publicación de resultados en comité revisor UPCH
Mayo a julio 2025	Publicación de artículo en revista científica

8. ANEXOS

Ficha de recolección de datos :

- a) Número de caso
- b) Historia clínica
- c) Diagnóstico histopatológico
- d) Estadío clínico del paciente
- e) Datos epidemiológicos: edad, sexo.
- f) Factores de riesgo (consumo de cigarrillos, exposición a otros químicos cancerígenos, cocina a leña, entre otros)
- g) Resultado EGFR en tejido
- h) Resultado EGFR en biopsia líquida