



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES EN CANCER DE PULMON DE
CELULAS NO MICROCITICO AVANZADO EGFR POSITIVO CON
INHIBIDORES TIROSIN KINASA EN UN HOSPITAL

SURVIVAL OF PATIENTS WITH EGFR POSITIVE ADVANCED
NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH TYROSINE KINASE
INHIBITORS IN A HOSPITAL

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLOGICA

AUTOR

MIMSY ANGIE QUIÑONES TAFUR

ASESOR

LUIS ALBERTO VERA VALDIVIA

LIMA – PERÚ

2022

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES EN CANCER DE PULMON DE CELULAS NO MICROCITICO AVANZADO EGR POSITIVO CON INHIBIDORES TIROSIN KINASA EN UN HOSPITAL

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

8%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia	4%
	Trabajo del estudiante	
2	patents.google.com	2%
	Fuente de Internet	
3	Submitted to Universidad de San Martín de Porres	1%
	Trabajo del estudiante	
4	www.smeo.org.mx	1%
	Fuente de Internet	
5	WWW.coursehero.com	1%
	Fuente de Internet	
6	Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS	1%
	Trabajo del estudiante	
7	www.vademecum.es	1%
	Fuente de Internet	
8	Repositorio.usmp.edu.pe	

Fuente de Internet

<1 %

9

andrewjamesnaturopath.com

Fuente de Internet

<1 %

10

issuu.com

Fuente de Internet

<1 %

11

www.biocom.com.ar

Fuente de Internet

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

RESUMEN

Teniendo en cuenta que el cáncer de pulmón sigue siendo la causa principal de muerte en el mundo, mucho más con los estadios clínicos avanzados. Incluyendo los pacientes con cáncer de pulmón de células no microcítico tienen varias mutaciones que cambian el pronóstico de la enfermedad aumentando la sobrevida y disminuyendo la mortalidad. La mutación más común encontrada es EGFR cuyas deleciones más comunes están en el exón 19 y exón 21 y ALK. Las mutaciones están más relacionadas en pacientes que no fuman. Actualmente existen tratamiento con terapia dirigida como inhibidores de tirosin quinasa cuyos estudios realizados en diferentes fases ha demostrado que aumentan la sobrevida en los pacientes con dichas mutaciones incrementando la calidad de vida en comparación a diferencia de la quimioterapia en quienes expresan mutaciones EGFR. El presente estudio descriptivo. donde se buscó historias clínicas de pacientes con la mencionada enfermedad desde 2016 al 2019 ya que no se cuenta con datos sobre el aumento de supervivencia en nuestra institución. Después se procederá el análisis de las variables en el programa spss concluyendo en la existencia de asociación estadística con los resultados.

Palabras claves: egfr, inhibidores de tirosin quinasa (tki), sobrevida, cáncer, pulmón , avanzado

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un pilar de los problemas en salud pública donde relativamente va en aumento en el mundo y en Norteamérica, así como en Perú, ya sea con la elevada tasa de mortalidad y discapacidad. El cáncer en todo el mundo es la segunda causa en mortalidad, y es responsable en un estimado con 9.6 millones de muertes en el año 2018, con 1.8 millones de casos nuevos, se dice que aproximadamente 1 de cada 6 muertes por cáncer se debe al cáncer, generando tensión física y emocional y económica debido a que gran número de pacientes no tiene acceso al sistema de salud. (1) Teniendo en cuenta que el número total a nivel mundial de personas que viven con cáncer son 43.8 millones con una prevalencia a 5 años.

En Asia la mayoría de los fallecimientos por esta entidad en todo el mundo en el 2018 se dieron, y en Europa se dio 23,4%. (2)

La causa principal de muerte por neoplasia del pulmón se da en Estados Unidos. (3) Durante el 2019, el estimado fue de 228,150 nuevos casos con el cáncer de pulmón, y se estimaron 142,670 muertes. (4) Sólo el 18% permanece vivo con cáncer de pulmón a los 5 años después del diagnóstico inicial. (5)

Durante 2030 se intuye que habrá 541.000 casos nuevos y 445.000 muertes en América. En Latinoamérica, se duplicarán dentro de 20 años. Teniendo en cuenta que en ambos sexos aumentaron en un 50%. (6)

Teniendo en cuenta que durante 2004 y 2005 se consignaron 1,695 casos nuevos de cáncer al pulmón en Lima, quien obtuvo el cuarto puesto en incidencia, con ello una tasa de mortalidad de 8.2 %. (7) . Durante 2006-2011 tuvo el 6to puesto de prevalencia con 841 casos en lima con 4.1% casos registrados y 10.6% de tasa de mortalidad. (8) durante 2010-2012 tuvo 3.121 nuevos casos, teniendo una tasa de incidencia con 11,2100.000 casos ,ocupando el segundo lugar (9) en Trujillo tuvo el quinto lugar durante 2003-2010. En los adultos mayores se dio el 68% de muertes. (10)

El paciente con neoplasia al pulmón tiene varios biomarcadores en la tipología no células pequeñas durante estos últimos tiempos que han surgido como marcadores predictivos y de pronósticos. Para esto es indicativo la eficacia terapéutica, la mutación más común encontrada es EGFR y las deleciones más frecuentes como exón 19 y exón 21 con un un 45% y 40% respectivamente , dichas mutaciones resultan en la activación del dominio de tirosina y son sensibles a dichos inhibidores de tirosin-kinasa como erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, y dacomitinib , los cuales tienen significativamente una mejor respuesta estas mutaciones sensibilizantes a EGFR se encuentran en aproximadamente el 10% de los pacientes caucásicos y hasta el 50% de los pacientes asiáticos. dichas mutaciones se dan en

pacientes no fumadores o exfumadores con histología de adenocarcinoma con mejor respuesta con el uso de inhibidores de tirosina kinasa. (11)

En el 2005, el erlotinib (inhibidores de tirosin-kinasa) fue aprobado por la EMEA (agencia europea de medicamentos) para pacientes que expresan la expresión EGFR para tratamiento en estadio avanzado del cáncer ya mencionado anteriormente. (12) FDA aprobó la utilización de erlotinib para tratamiento de primera línea en aquellos que tienen la sensibilización con mutaciones EGFR. (13)

En el 2012 en el estudio EURTAC de Rossel et al col, estudio fase 3 aleatorizado donde pacientes con mutación EGFR (delección en exón 19 y exón 21) sin antecedentes de quimioterapia. Dicho estudio tuvo dos brazos, recibieron erlotinib (inhibidores de tirosin-kinasa) 150 mg vs quimioterapia, los pacientes erlotinib tuvo una mejor sobrevida con 9.7 meses que con 5.2 meses respectivamente. (14)

El gefitinif (inhibidores de tirosin-kinasa) fue aprobado gracias al estudio IRESSA Pan-Asia de Tony S. et fase III con unos 1217 enfermos con adenocarcinoma pulmonar, el cual se dividió en dos brazos, gefitinib 250 mg por día vs carboplatino-paclitaxel con AUC de 5, con una tasa de supervivencia libre al año fue de 24.9% con gefitinib y de 6.7% con carboplatino. Con ello una mediana de supervivencia de 18,6 y 17,3 meses entre los que recibieron gefitinib y carboplatino-paclitaxel. el cual concluye que el gefitinib por sí solo es superior en dicha población prolongando la supervivencia y mejorando calidad de vida. Lo cual conlleva que el gefitinib beneficia como terapia de primera línea. (15)

En el artículo de Yun fan et al. pacientes con cáncer de pulmón y metástasis cerebral el estudio evaluó el uso TKI (inhibidores de tirosin quinasa) y quimioterapia realizado en 2013, siendo un estudio retrospectivo, el tiempo de supervivencia fue significativamente mayor para los inhibidores de tirosina quinasa con mutaciones EGFR que para otros tipos de quimioterapia (12 versus 9 meses). Por lo que se concluye que los pacientes con NSCLC con metástasis cerebral se beneficiaron de inhibidores de la tirosina quinasa. (16)

En el estudio TORCH en 2011, con 900 pacientes en el que se demostró que en primera línea el uso de erlotinib como primera línea seguido de quimioterapia en comparación con quimioterapia seguida de erlotinib estándar (inhibidores de tirosin-kinasa) , concluyó en el estudio que el tratamiento es erlotinib para una sobrevida global y no debería usarse erlotinib en pacientes que no expresen mutación EGFR. (17)

El estudio descriptivo observacional con 296 pacientes con cáncer de pulmón. Teniendo la mutación el más común en el exón 21, luego exón 19. El presente estudio tiene dos brazos de estudio uno quimioterapia y con inhibidor de tirosina quinasa. Se obtuvo una supervivencia global no significativa, mientras que la medida fue de 10 meses por el contrario con la quimioterapia con 6 meses. Teniendo en cuenta que la terapia con inhibidores de tirosina tienen en tratamiento de primer línea con mutación EGFR (18) La mayoría de los pacientes con la sensibilización

EGFR mutaciones se vuelven resistentes a erlotinib, gefitinib, o afatinib; está libre de progresión 13 meses como máximo. (19)

En el estudio CALGB comparó Erlotinib vs erlotinib (inhibidores de tirosin-kinasa) con quimioterapia cuya eficacia fue similar en ambas poblaciones con mutaciones. con erlotinib la tasa de respuesta, la sobrevida libre y supervivencia general fue 70%, 14,1 y 31,3 frente vs 9% , 2,6 meses , 18,1 meses . favorecieron a los pacientes con mutación de EGFR. (20)

Estudio fase 3 , con 419 participantes con mutación T790M positivo, con progresión a la primera línea con EGFR-TKI, osimertinib vs o pemetrexed/quimioterapia, teniendo la supervivencia más prolongada con EGFR-TKI con 10,1 meses, que con la terapia con platino más pemetrexed con 4,4 (21)

Estudio fase 3 OPTIMAL, CTONG-0802 aleatorizado. Cuenta con participantes en fase IIIB o IV quienes recibieron erlotinib oral (inhibidores de tirosin-kinasa) vs gemcitabina más carboplatino. se asignaron no aleatoriamente (1: 1). Con una supervivencia libre de progresión que se evidencio significativa en los pacientes tratados con erlotinib vs quimioterapia. Por lo que se sugiere erlotinib como primera línea en estadio clínico IV de cáncer de pulmón con mutación EGFR. (22)

El estudio LUX-Lung fase 3 investigó la eficacia de la quimioterapia en comparación con afatinib (inhibidores de tirosin-kinasa), estudio de fase III, con un total de 1.269 pacientes. Tuvo una sobrevida libre de progresión comparada con quimioterapia de 11,1 meses vs 6,9 . Los pros favorecieron al afatinib, con un mejor control de la tos, la disnea y el dolor. (23)

El estudio WJOG 5108L aleatorizado de fase III. Con 570 pacientes previamente tratados con adenocarcinoma de pulmón se asignaron gefitinib o erlotinib(inhibidores de tirosin-kinasa). El objetivo fue investigar la no inferioridad de gefitinib en comparación con erlotinib se verificó con la mediana de SLP y los tiempos de supervivencia global para gefitinib y erlotinib fueron 6,5 y 7,5 meses. Quien no fue inferior. (24)

AURA2 estudio fase 2, abierto 2014, de un solo brazo, CPCNP localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB / IV). Con una mediana de 13 meses de enfermedad. Osimertinib mostró actividad clínica con efectos secundarios controlables en pacientes con CPCNP positivo para EGFR Thr790Met. Por lo tanto, osimertinib podría ser un tratamiento adecuado para pacientes con enfermedad EGFR Thr790Met positiva que hayan progresado con un inhibidor de tirosina quinasa EGFR. (25)

El estudio FLAURA fue un estudio multicéntrico, doble ciego, de fase 3 En Japón, 120 pacientes japoneses elegibles aleatorizados 1: 1 a osimertinib oral o genitinib o erlotinib(inhibidores de tirosin-kinasa) comparando la seguridad y la eficacia. No se alcanzando la mediana de supervivencia general en ninguno de los brazos. la

mediana con osimertinib de respuesta 18,4 meses, fue significativamente mejorada frente a gefitinib en la población japonesa del estudio FLAURA. (26)

El cáncer de pulmón no solamente ocupa una mayor tasa de mortalidad en el mundo sino también en nuestro país. Debido a que la mayoría de los pacientes cursan con estadios avanzados de cáncer de pulmón no microcítico. Actualmente en este estadio, se indica el hallazgo de mutaciones, teniendo como la más frecuente la mutación EGFR y ALK con mejor respuesta en supervivencia a tratamiento terapia dirigida con los inhibidores de tirosin-kinasa. Tenemos que tener en cuenta que actualmente estos tienen un alto precio como tratamiento dirigido. Por lo que este proyecto de investigación se plantea el estudio para obtener datos de cuanta es la supervivencia en los pacientes con cáncer del pulmón de células no microcíticas avanzado, con mutación EGFR Y ALK positiva con tratamiento con terapia dirigida TKI comparado con los que no cuentan con mutación y recibieron quimioterapia de primera línea atendidos en el Hospital Eduardo Rebagliati Martins entre los periodos de 2016-19 ya que nunca se ha realizado dicho estudio antes en nuestra institución siendo un hospital referencial con mayor atención de pacientes oncológicos y no se cuenta con dicha data para compararla con estudios extranjeros.

OBJETIVOS

Objetivo general

Saber el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células no microcítico avanzado EGFR Y ALK positivo tratados con inhibidores de tirosin Kinasa en comparación con la mutación negativa a EGFR Y ALK tratados con quimioterapia

Objetivos específicos

- Precisar la variación mutacional más común en pacientes con cáncer de pulmón de células no microcítico avanzado.
- Valorar el tiempo de progresión libre de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón con variación en EGFR Y ALK positivo con inhibidores tirosin kinasa

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio analítico observacional, tipo cohorte retrospectivo.

Población

Teniendo en cuenta el conjunto de historias clínicas con diagnóstico anatomopatológico de pacientes con cáncer de pulmón de células no microcítico avanzado en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el lapso de 2016 al 2019.

Muestra

Se realizó tamaño censal que incluye a la totalidad de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y de exclusión. Se obtuvo una totalidad de 400 pacientes

250 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico negativo a mutaciones EGFR Y ALK Y 150 pacientes con mutaciones EGFR Y ALK positivo, con un nivel de significancia de 95% con margen de error de 5 % la muestra sería 153 pacientes con EGFR Y ALK negativo y 109 pacientes con EGFR Y ALK positivo. con un muestreo aleatorio simple.

Criterios de inclusión:

- pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de pulmón tipo no microcítico con mutaciones EGFR Y ALK y no mutaciones
- solo se tomarán las historias clínicas con estadio de cáncer avanzado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con padrón incompleto en las historias clínicas.
- Pacientes con más de un tipo de cáncer.

Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	forma de registro	tipo de variable	Escala de medición
Edad	Cantidad de años vividos a partir de los 18 años de vida	En años	Cuantitativa	De razón
Tipo Histológico	Clasificación del tumor de acuerdo con su origen histológico de acuerdo al reporte de anatomía patológica registrado en la historia clínica	0 = Adenocarcinoma 1 = epidermoide 2 = neuroendocrino	Cualitativa	Nominal
Sexo	Sexo biológico características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	0 = Masculino 1 = Femenino	Cualitativa	nominal
Análisis molecular	Variación molecular que se halla en la patología de acuerdo al reporte de inmunohistoquímica registrado en historia clínica	0 = no mutaciones 1 = EGFR 2 = ALK 3 = RET	Cualitativa	Nominal
Tratamiento	Es el conjunto de medios (farmacológicos) cuya finalidad es la curación (sanar) o el alivio (paliación) de la enfermedad.	0= inhibidores de tirosin quinasa 1=quimioterapia	Cualitativa	Nominal
Mortalidad	Cantidad de personas fallecidas durante el periodo de estudio.	0 = Vivo 1 = Fallecido	Cualitativa	Nominal

Metástasis	Extensión de la enfermedad a otras partes del cuerpo que no sean el pulmón	0 = Cerebral 1 = Óseo 2 = Hepático 3 = Ganglionar 4 = otros	Cualitativa	Nominal
Tiempo libre de enfermedad	Tiempo medido en meses de enfermedad sin enfermedad	En meses	Cuantitativa	De razón
Supervivencia	Tiempo medido de meses desde el diagnóstico hasta el fallecimiento en meses	En meses	Cuantitativa	De razón

Procedimientos y técnicas

Se realizará mediante el adecuado llenado de la ficha de recolección de datos en la que se encontrará el nombre del paciente, edad, sexo, número de historia clínica de los pacientes con diagnóstico cáncer de pulmón de células no microcíticas por DNI en el periodo 2016-2019. Se realizará el seguimiento de los participantes revisando la historia clínica durante este periodo, y se identificará de esta manera el tiempo libre de enfermedad y el desenlace hasta el fallecimiento.

Plan de análisis

Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes teniendo en cuenta que las variables numéricas se presentaron como media y desviación estándar. Se utilizó el paquete estadístico STATA Versión 13.0 y se consideró como significativo un valor de p menor a 0.05, donde cada variable según su tipo será tabulada y luego se verán las características. La supervivencia libre de enfermedad se determinará según el método de Kaplan-Meier, la comparación de las curvas de supervivencia será realizada mediante el test de Log Rank o modelo Cox.

Ética

El proyecto de investigación se expondrá al Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y al Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagiati Martins para su debida aprobación antes de la ejecución del mismo

Las historias clínicas serán revisadas sin consentimiento informado.

A cada historia clínica se le codificara con un código para poder asegurar la confidencialidad de los datos.

Los investigadores tendrán acceso a la información codificada.

Se manifiesta que el investigador principal no tiene conflicto de intereses con el desarrollo de este estudio del proyecto presentado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization. Cancer . World Health Organization. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. La incidencia del cáncer continúa en ascenso. Noticias ONU. 2018. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2018/09/1441382>
3. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Estadísticas de cáncer de pulmón. *Adv Exp Med Biol* . 2016; 893:1–19.
4. Cancer statistics review, 1975-2015 - previous version - SEER cancer statistics review . SEER. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2019: Estadísticas de cáncer, 2019. *CA Cancer J Clin* . 2019 ;69(1):7–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/>
6. Mortalidad I. Proporción de nuevos casos y muertes por cáncer de pulmón en las Américas, 2012. OPS.org.. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/OPS-Nota-Informativa-Epi-Cancer-Pulmon-2014.pdf>
7. Sld.pe. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/Febrero/13022014_Libro_RCLM_04_05.pdf
8. Albújar-Baca P. Mortalidad por cáncer en Trujillo: 2003-2010. *Acta médica Perú* . 2014 ;31(3):150. Disponible en:http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172014000300003Disponible
9. Gob.pe. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3774.pdf>
10. Gob.pe. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5158.pdf>
11. Tratamiento por tipo de cáncer . NCCN. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
12. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung. *N Engl J Med* . 2005 ;353(2):123–32.
13. Khozin S, Blumenthal GM, Jiang X, He K, Boyd K, Murgu A, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Erlotinib for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations. *Oncologist* . 2014 ;19(7):774–9.
14. Rosell R, Carcerand 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. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22285168.

15. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 ;361(10):947–57.
16. Fan Y, Huang Z, Fang L, Miu L, Lin N, Gong L, et al. Chemotherapy and EGFR tyrosine kinase inhibitors for treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: survival analysis in 210 patients. *Onco Targets Ther.* 2013;6:1789–803.
17. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012 ;30(24):3002–11.
18. Oblitas G, Bustamante J, Fuentes MB, García C. Tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón portadores de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Experiencia Venezuela. *Rev venez oncol.* 2015;27(4):197–206.
19. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013 ;19(8):2240–7.
20. Jänne PA, Wang X, Socinski MA, Crawford J, Stinchcombe TE, Gu L, et al. 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 ;30(17):2063–9.
21. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 ;376(7):629–40.
22. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735–42.
23. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 ;31(27):3327–34.
24. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with

previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. J Clin Oncol. 2016 34(27):3248–57.

25. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17(12):1643–52.

26. Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T, Kato T, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. Jpn J Clin Oncol. 2019 .49(1):29–36.

CRONOGRAMA

2023 ENERO	ELABORACION DE PROTOCOLO
2023 FEBRERO MARZO ABRIL MAYO	RECOLECCION DE MUESTRA
2023 JUNIO JULIO	ANALISIS DE DATOS

PRESUPUESTO

Investigador costo	S/.0
Laptop (1)	S/.3000
Papel (100)	S/ 30
Impresiones	S/. 20
Lapiceros (10)	S/. 10
Estudio estadístico	S/ 700
Financiamiento final:	S/ 3760

ANEXOS

Ficha de Recolección de Datos

Nombre del paciente:

Edad:

Sexo: dni :

N° de HCL:

Estadio del cáncer: _____

Histología del cáncer:

Adenocarcinoma _____ Epidermoide _____ Otros _____

Alteración molecular: EGFR _____ Exón 19: _____ Exón 21: _____

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 _____

Hepática _____ Suprarrenal _____ Otros _____

Cigarro: Si _____ No: _____

$$\text{TAMAÑO DE MUESTRA} = Z^2 * (P) * (1-P) / C^2$$

Donde:

Z = Nivel de confianza (95% o 99%)

p = .5

c = Margen de error (.04 = ±4)