



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Factores predictivos de respuesta patológica completa en cáncer de pulmón no microcítico temprano con terapia neoadyuvante en Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2024

Predictive factors for complete pathological response in early non-small cell lung cancer with neoadjuvant therapy at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital 2019-2024

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

AUTOR

KAREN LIZBET FARFAN GONZALES

ASESOR

LUIS ALBERTO VERA VALDIVIA

LIMA – PERÚ

2025



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

La egresada:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	FARFAN GONZALES KAREN LIZBET

Pertenece al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA ONCOLOGICA**, autor del proyecto de investigación titulado: **Factores predictivos de respuesta patológica completa en cáncer de pulmón no microcítico temprano con terapia neoadyuvante en Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2024**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA ONCOLOGICA** bajo la modalidad de **Proyecto de investigación**.


En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	VERA VALDIVIA LUIS ALBERTO	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **25%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3340583641**; fecha de entrega: **15/09/2025**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 23 de Setiembre del 2025**


Firma del asesor: **Luis Alberto Vera Valdivia**

N° DNI: 25811843

ORCID: 0000-0001-9284-9551

2. RESUMEN

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es una de las principales causas de mortalidad por neoplasias en el mundo. La terapia neoadyuvante con inmunoterapia y/o quimioterapia ha mostrado incrementar la tasa de respuesta patológica completa (RPC), especialmente en estadios tempranos. Sin embargo, los factores que predicen una mejor respuesta no están claramente establecidos en nuestro medio. El presente estudio de diseño observacional, analítico, retrospectivo y descriptivo–correlacional, tiene como objetivo identificar los factores clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y terapéuticos asociados a la RPC en pacientes con CPNM estadio I-IIIa tratados con neoadyuvancia y cirugía en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante 2019–2024. La información será obtenida de historias clínicas, informes anatomopatológicos y protocolos quirúrgicos. El análisis se realizará con SPSS v28 mediante estadística descriptiva e inferencial, aplicando regresión logística multivariada para determinar predictores significativos. Los resultados permitirán optimizar la selección de pacientes candidatos a esta estrategia terapéutica y contribuirán al conocimiento nacional en el manejo del CPNM.

Palabras clave: cáncer de pulmón no microcítico, terapia neoadyuvante, respuesta patológica completa

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, ubicándose entre las principales causas de mortalidad por neoplasia. En 2020, se estimaron más de 2 millones de casos nuevos y alrededor de 1,8 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad, lo que equivale aproximadamente al 18% de todas las muertes por cáncer (1). Dentro de sus variantes histológicas, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) constituye el 85% de los casos y abarca subtipos como el adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes (1,2).

En las etapas tempranas del CPNM, el tratamiento quirúrgico es considerado el estándar terapéutico, aunque la tasa de recurrencia continúa siendo elevada, especialmente en pacientes con estadios II y IIIA. Por ello, en los últimos años se ha intensificado la búsqueda de estrategias terapéuticas complementarias, entre ellas la terapia neoadyuvante, con el objetivo de reducir el volumen tumoral, erradicar micrometástasis, mejorar la reseabilidad y aumentar las probabilidades de curación (3,4).

La respuesta patológica completa (RPC), entendida como la ausencia de células tumorales viables en la pieza quirúrgica tras la administración de tratamiento neoadyuvante, ha adquirido creciente importancia como marcador pronóstico y como criterio de eficacia en diversos ensayos clínicos. El estudio CheckMate 816 demostró que la combinación de quimioterapia más inmunoterapia (nivolumab) como tratamiento neoadyuvante en CPNM reseable logró un incremento significativo en las tasas de RPC (24% frente a 2.2% con solo quimioterapia), así como una mejora en la supervivencia libre de enfermedad (5,6).

Sin embargo, no todos los pacientes alcanzan RPC, lo cual ha llevado a múltiples investigaciones para identificar factores predictivos que permitan seleccionar adecuadamente a los candidatos que más probablemente se beneficiarán de estas estrategias. Entre los factores más estudiados se encuentran: características clínicas (edad, sexo, tabaquismo, estado funcional), características tumorales (tipo histológico, estadio clínico, diferenciación), biomarcadores moleculares (PD-L1, carga mutacional tumoral), y respuesta radiológica previa a la cirugía (7,8).

Estudios como el de Jiménez (9) y el de Budau (6) en España han evidenciado que una alta expresión de PD-L1 y un perfil inmunogénico favorable se asocian a una mayor tasa de RPC. De igual manera, tesis desarrolladas en la Universidad Autónoma de Barcelona y la Universidad de Navarra han profundizado en la influencia del microambiente tumoral y la inmunogenicidad en la eficacia del tratamiento neoadyuvante (10,11). A nivel latinoamericano, investigaciones en la Universidad Nacional del Nordeste en Argentina (2021) han explorado el impacto de los esquemas terapéuticos y las características clínicas sobre la respuesta tumoral, subrayando la necesidad de contar con datos poblacionales específicos.

En el contexto nacional, aún son limitados los estudios que abordan de manera sistemática este tema. Investigaciones como las de Suárez (12), en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, evaluaron la efectividad de la inmunoterapia en cáncer de pulmón avanzado, mientras que Delgado (13) y Aguilar (14) aportaron evidencia sobre la frecuencia de mutaciones y la respuesta a terapias dirigidas en pacientes peruanos. Sin embargo, no se han identificado estudios enfocados específicamente en pacientes con CPNM temprano tratados con terapia neoadyuvante y su relación

con la RPC en instituciones peruanas de alta complejidad como el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

La creciente implementación de la inmunoterapia y las terapias dirigidas como parte de los protocolos neoadyuvantes en el HNERM, especialmente en pacientes seleccionados con CPNM temprano, genera la necesidad de conocer la respuesta obtenida a nivel patológico, así como de identificar los factores clínicos, histopatológicos y terapéuticos que podrían actuar como predictores de dicha respuesta. Esta información permitiría una mejor estratificación de riesgo, facilitar la toma de decisiones clínicas personalizadas, optimizaría el uso de recursos y mejoraría el pronóstico oncológico. La literatura respalda la utilidad clínica de la RPC como marcador pronóstico temprano, pero también pone de manifiesto la heterogeneidad de los resultados y la falta de modelos predictivos validados en diferentes contextos geográficos y demográficos (PMCID: PMC9472066; SEOM, 2023; NCCN, 2024). La necesidad de generar evidencia local con datos propios se vuelve imperiosa para sustentar futuras recomendaciones clínicas y adaptar las guías internacionales a la realidad nacional. En este sentido, la presente investigación tiene como propósito llenar este vacío de conocimiento y aportar información científica basada en la experiencia clínica del HNERM. La identificación de factores asociados a la RPC permitirá implementar estrategias terapéuticas más efectivas, reducir intervenciones innecesarias y contribuir al fortalecimiento de la oncología torácica en el Perú. Por tanto, la pregunta que guía esta investigación es: ¿Cuáles son los factores clínicos, histopatológicos y terapéuticos predictivos de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer

de pulmón no microcítico temprano que recibieron terapia neoadyuvante en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2019 y 2024?

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Establecer los factores predictivos asociados a la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico temprano que recibieron terapia neoadyuvante en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2019–2024.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas, demográficas y tumorales de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico temprano tratados con terapia neoadyuvante.
- Determinar la respuesta patológica completa, asociación entre variables clínicas (edad, sexo, comorbilidades, estadio clínico) en pacientes que recibieron terapia neoadyuvante.
- Analizar la relación entre las características histopatológicas (tipo histológico, grado tumoral, expresión de biomarcadores) y la respuesta patológica completa.
- Establecer la influencia del tipo de esquema de terapia neoadyuvante en la probabilidad de alcanzar una respuesta patológica completa.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Se realizara un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva.

b) Población:

Población de Estudio: La población estará conformada por pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadios I a IIIA, que hayan recibido terapia neoadyuvante y cirugía en el Servicio de Neumología y/o Cirugía de Tórax del HNERM durante el período comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2024.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años.
- Diagnóstico histológico confirmado de cáncer de pulmón no microcítico (adenocarcinoma, carcinoma escamoso u otros subtipos no microcíticos).
- Estadio clínico I, II o IIIA antes del inicio del tratamiento.
- Haber recibido terapia neoadyuvante seguida de cirugía.
- Contar con informe anatomopatológico postquirúrgico completo.
- Historia clínica y registros médicos disponibles y completos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón microcítico u otro tipo histológico diferente al CPNM.
- Pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.
- Pacientes que no completaron la terapia neoadyuvante, que no fueron intervenidos quirúrgicamente o datos incompletos.

c) Muestra:

Se trabajará con la totalidad de pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión (muestreo censal). Sin embargo, se estimó un tamaño muestral mínimo

necesario para asegurar validez estadística. El tamaño muestral fue calculado para estimar una proporción con nivel de confianza del 95% y margen de error $\pm 5\%$ mediante la fórmula: $n_0 = (Z^2 * p(1-p)) / E^2$, con $Z=1.96$, $p=0.5$ (valor conservador) y $E=0.05$. Se aplicó la corrección por población finita dado que la población disponible que cumple criterios de inclusión/exclusión es $N=250$: $n = n_0 / [1 + (n_0 - 1)/N]$. Sustituyendo los valores se obtuvo $n \approx 151.7$, por lo que se seleccionarán 152 casos. **(Anexo 3)**

Tipo de muestreo: Censal, con respaldo de cálculo muestral.

Unidad de análisis: Pacientes diagnosticados con CPNM temprano tratados con terapia neoadyuvante y posterior cirugía en el Servicio de Neumología y/o Cirugía de Tórax del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) entre enero de 2019 a diciembre de 2024.

Unidad de muestreo: Corresponde a la unidad de análisis.

d) Definición operacional de variables: (Anexo 1).

Definición de Términos

Factores clínico–patológicos y terapéuticos: Variables relacionadas con las características del paciente, del tumor y del tratamiento recibido, que pueden influir en la evolución clínica y en la respuesta a las terapias (16).

Factores clínico–patológicos: Incluyen la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, histología tumoral, estadio clínico, compromiso ganglionar, expresión de biomarcadores, entre otros (16).

Factores terapéuticos: Hacen referencia a las características de la estrategia de tratamiento empleada, como el tipo de terapia neoadyuvante, número de ciclos

administrados, intervalo entre neoadyuvancia y cirugía, y la respuesta terapéutica alcanzada (radiológica o patológica) (16).

Respuesta patológica completa (RPC): Es la ausencia de tumor viable residual en la pieza quirúrgica, tanto en el sitio del tumor primario como en los ganglios linfáticos regionales, tras la administración de tratamiento neoadyuvante (quimioterapia, inmunoterapia o terapia combinada). (17).

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta un momento específico, medido generalmente en años cumplidos (18).

Sexo: Características biológicas y fisiológicas que diferencian a los seres humanos como masculino o femenino, incluyendo cromosomas, hormonas y órganos reproductivos (19).

Histología tumoral: Es el estudio microscópico de la arquitectura, tipo celular y características morfológicas de un tumor, lo cual permite clasificarlo en subtipos y orientar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento (20).

Estadio clínico: Clasificación del cáncer basada en la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, considerando tamaño tumoral, afectación ganglionar y presencia de metástasis, generalmente según el sistema TNM (21).

Compromiso ganglionar: Se refiere a la presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos regionales, lo que indica diseminación linfática y constituye un factor pronóstico importante en la progresión del cáncer (22).

Expresión de PD-L1: Es la detección de la proteína programmed death-ligand 1 (PD-L1) en células tumorales o inmunes, evaluada mediante inmunohistoquímica, utilizada como biomarcador para predecir respuesta a terapias inmunológicas (inhibidores de PD-1/PD-L1) (23).

Presencia de mutaciones: Es la identificación de alteraciones genéticas en oncogenes o genes supresores tumorales (p. ej., EGFR, KRAS, BRCA1/2), que pueden guiar el uso de terapias dirigidas y personalizar el tratamiento (24).

Tipo de terapia neoadyuvante: Modalidad de tratamiento (quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida o combinaciones) administrada antes de la cirugía con el objetivo de reducir el tamaño tumoral, mejorar la resecabilidad y tratar micrometástasis tempranas (25).

Número de ciclos administrados: Corresponde a la cantidad de esquemas completos de tratamiento (por ejemplo, quimioterapia cada 21 días) recibidos por el paciente en la fase neoadyuvante, lo cual impacta en la eficacia terapéutica (26).

Intervalo neoadyuvancia–cirugía: Tiempo transcurrido entre la finalización de la terapia neoadyuvante y la realización de la cirugía, considerado relevante porque intervalos demasiado largos o cortos influyen en los resultados oncológicos (27).

Regresión tumoral radiológica: Reducción del tamaño o extensión del tumor evaluada mediante estudios de imagen (TC, RMN, PET-CT), habitualmente siguiendo criterios estandarizados como RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (28).

e) Procedimientos:

Para obtener la información, se accederá solicitando a la oficina de estadística e informática la relación de todos los pacientes con diagnóstico CIE-10 C34x atendidos en el Servicio de Neumología y/o Cirugía de Tórax del HNERM tratados con terapia neoadyuvante seguida de cirugía, durante el periodo comprendido entre enero de 2019 a diciembre de 2024. La búsqueda de los datos de la muestra

seleccionada se realizará utilizando un código que garantice su anonimato del paciente en las diferentes fuentes como historias clínicas electrónicas y otros.

Las actividades de recolección de datos será realizado por la investigadora con el apoyo de personal de campo capacitado para la tarea. La recolección de información se efectuará mediante análisis documental, utilizando fichas de recolección de datos estructuradas y validadas por juicio de expertos (Anexo 1).

Estas fichas contendrán las variables clínicas, patológicas y terapéuticas relevantes para el estudio. La visualización de imágenes tomográficas se realizará utilizando el software RadiAnt DICOM Viewer versión 2022.1.

Asimismo, se utilizará la plataforma SAP® versión clínica del HNERM para el acceso integral a los antecedentes médicos, resultados de laboratorio y evolución clínica de los pacientes de la muestra.

Los equipos y dispositivos empleados para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes incluyen el tomógrafo multicorte GE Optima™ CT660 para la evaluación imagenológica del estadio clínico, la plataforma de inmunohistoquímica Dako Omnis™ para la detección de biomarcadores como PD-L1, y el secuenciador de ADN Ion Torrent™ S5 System de ThermoFisher para la identificación de mutaciones en genes como EGFR, ALK y ROS1. Las intervenciones quirúrgicas consideradas en el estudio son principalmente las lobectomías pulmonares con linfadenectomía sistemática mediastinal, realizadas mediante cirugía toracoscópica videoasistida (VATS) o cirugía abierta convencional, de acuerdo con el criterio clínico del equipo tratante. Los esquemas terapéuticos aplicados en la neoadyuvancia, corresponden a tres regímenes principales: El primero es la quimioterapia estándar, basada en cisplatino (75

mg/m², IV, día 1) y pemetrexed (500 mg/m², IV, día 1), cada 21 días durante 3 o 4 ciclos. En pacientes con histología escamosa se empleó paclitaxel como agente alternativo. El segundo esquema fue la inmunoterapia en monoterapia con nivolumab (360 mg, IV cada 3 semanas), indicada en pacientes con expresión de PD-L1 igual o superior al 1%. El tercer grupo recibió quimioinmunoterapia combinada, que incluyó nivolumab más quimioterapia con cisplatino y pemetrexed o paclitaxel.

Se excluyeron de este estudio los pacientes que recibieron terapias dirigidas neoadyuvantes por mutaciones sensibles, dado que no alcanzan tasas relevantes de respuesta patológica completa bajo dichos esquemas.

Para la evaluación de la respuesta patológica completa (RPC), se revisaron los informes de anatomía patológica de las piezas quirúrgicas postneoadyuvancia. La RPC fue definida como la ausencia de células tumorales viables tanto en el tumor primario como en los ganglios linfáticos regionales resecados, es decir, ypT0N0. En los casos en que se encontraba reportada, se utilizó la clasificación de regresión tumoral de la IASLC (2020) o la de Junker para establecer el grado de necrosis tumoral y fibrosis como indicador indirecto de respuesta terapéutica. Todos los análisis anatomopatológicos fueron realizados por patólogos torácicos certificados. En casos de discordancia o ambigüedad diagnóstica, se descartara de la muestra de estudio.

f) Aspectos éticos del estudio:

Este proyecto de investigación será sometido para su evaluación y aprobación previa al Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). La información recopilada será tratada con

estricta confidencialidad, respetando los principios de la Declaración de Helsinki. No se utilizará ningún dato identificatorio de las pacientes. Los datos recolectados de los participantes serán asignados a un código numérico que garantice el anonimato, y el acceso a la base de datos estará protegido mediante un sistema de usuario y contraseña, que solo podrá usar el investigador principal. Se asegurará que la información se utilice exclusivamente con fines académicos y científicos. El respeto a la dignidad y privacidad de los sujetos es una prioridad, así como el cumplimiento de los estándares éticos institucionales y legales.

g) Plan de análisis:

Los datos recolectados serán organizados, sistematizados y codificados en una base de datos MS Excel, la cual será posteriormente exportada al software IBM SPSS Statistics versión 28 para su análisis estadístico.

Se realizará un análisis descriptivo univariado para caracterizar a la población de estudio. Las variables numéricas serán analizadas mediante medidas de tendencia central y de dispersión dependiendo de la distribución de los datos determinada por la prueba de normalidad de Kolmogorov–Smirnov o Shapiro–Wilk, según corresponda.

Las variables categóricas serán descritas mediante frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis bivariado, se buscarán asociaciones entre los factores clínico–patológicos y terapéuticos y la respuesta patológica completa.

En el caso de las variables categóricas, se utilizará la prueba de Chi–cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según la distribución esperada de las frecuencias. Para variables cuantitativas con distribución normal se aplicará la prueba t de Student

para muestras independientes, y en caso de distribución no normal, se empleará la prueba no paramétrica de U de Mann–Whitney.

Se desarrollará un modelo de regresión logística binaria para determinar los factores predictivos de respuesta patológica completa. En este modelo se incluirán las variables que hayan mostrado asociación estadísticamente significativa (valor de $p < 0.05$) o relevancia clínica en el análisis bivariado. Los resultados se expresarán en términos de odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se evaluará la bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer–Lemeshow, y la capacidad predictiva se medirá con el área bajo la curva ROC (AUC).

Se realizará un análisis de sensibilidad y especificidad de los factores identificados, en caso se identifiquen puntos de corte clínicos relevantes.

Los datos del estudio serán analizados con un intervalo de confianza al 95% y con un valor estándar significativo como $p (< 0.05)$.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. American Cancer Society. 2024 [citado 17 de junio de 2025]. Etapas del cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas-no-microcitico.html>
2. Keith RL. Manual MSD versión para profesionales. 2024 [citado 17 de junio de 2025]. Carcinoma pulmonar - Trastornos pulmonares. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-pulmonares/tumores-de-los-pulmones/carcinoma-pulmonar>
3. Afriyie D. Effective communication between nurses and patients: an evolutionary concept analysis. *Br J Community Nurs.* septiembre de 2020;25(9):438-45.
4. Peng Y, Li Z, Fu Y, Pan Y, Zeng Y, Liu J, et al. Avances y perspectivas de la inmunoterapia perioperatoria en el cáncer de pulmón no-microcítico. *Kompass Neumol.* 11 de abril de 2023;5(2):47-58.
5. Rosner S, Liu C, Forde PM, Hu C. Association of Pathologic Complete Response and Long-Term Survival Outcomes Among Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for NSCLC: A Meta-Analysis. *JTO Clin Res Rep.* 1 de septiembre de 2022;3(9):100384.

6. Budau D. Beneficio del tratamiento y factores predictivos de respuesta a inmunoterapia en cáncer de pulmón no célula pequeña metastásico sin alteración molecular tratable [Tesis de Grado]. [Baliarica]: Universitat de les Illes Balears; 2023.
7. Ma S, Wang L. Prognostic factors and predictive model construction in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Front Oncol.* 24 de mayo de 2024;14:1-16.
8. María de los Milagros S. Diferenciación del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un hospital público de referencia del noreste argentino durante el periodo 2018 – 2020 [Tesis Doctoral]. [Correintes, Argentina]: Universidad Nacional de Nordeste; 2022.
9. Jimenez Serrano E. Inteligencia artificial, técnicas de simulación, y su futuro en la ingeniería industrial. *EPISTEMUS.* 2020;14(29):62-9.
10. García Reina S. Factores predictivos de afectación adenopática hiliar en el carcinoma broncogénico no microcítico [Internet] [Ph.D. Thesis]. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). [Barcelona]: Universitat Autònoma de Barcelona; 2024 [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/692023>
11. Tollar C. IT. Educación sanitaria para pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con inmunoterapia [Trabajo fin de grado]. [Navarra]: Universidad Pública de Navarra; 2020.
12. Suarez de Armero CJ. Inmunoterapia en el manejo del cáncer de pulmón no microcítico [Tesis Posgrado]. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2024.
13. Delgado Cordova F. Frecuencia de mutaciones diana y pdl-1 en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico en un hospital general de Lima-Perú durante el año 2021-2022 [Tesis de Grado]. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2023.
14. Aguilar C. A. Impacto de las terapias dirigidas en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado oncosalud 2008 – 2013 [Internet] [Tesis Posgrado]. [Lima]: Universidad San Martín de Porras; 2022. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
15. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1991.
16. Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 17(6), 1471-1474.
17. Hellmann, M. D., Chaft, J. E., & William, W. N. (2020). Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *The Lancet Oncology*, 21(1), e42-e54.
18. Organización Mundial de la Salud (2020) World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. World Health Organization.
19. Organización Mundial de la Salud (2022) Gender and Health World Health Organization. <https://www.who.int/health-topics/gender>
20. Rosai, J. (2011). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elsevier.
21. Amin, M. B., et al. (2017). AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.). Springer.

22. Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 60(5), 277–290.
23. Reck, M., et al. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 375(19), 1823–1833.
24. Vogelstein, B., et al. (2013). Cancer genome landscapes. Science, 339(6127), 1546–1558.
25. Cortazar, P., et al. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet, 384(9938), 164–172.
26. National Cancer Institute (NCI). (2023). Chemotherapy and You. NIH Publication.
27. Spring, L. M., et al. (2020). Timing of surgery following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Research and Treatment, 181, 17–27.
28. Eisenhauer, E. A., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer, 45(2), 228–247.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Concepto	Detalle	Precio Total
Capacitación y entrenamiento	Talleres de recolección de datos, bioética y registros clínicos	S/. 200
Formatos de recolección de datos y registros clínicos	Impresión y copias	S/. 50
Licencia de software estadístico Stata	Licencia temporal de uso	S/. 300
Material de útiles de escritorio	Papel bond A4, lapiceros, folder manila, sobres, etc.	S/. 150
Gastos de movilidad y alimentación	Visitas institucionales y reuniones	S/. 450
Impresión y encuadernación final de Proyecto	3 copias y presentación	S/. 150
TOTAL		S/. 1300

El presupuesto será autofinanciado

Cronograma:

Actividad	Jun	Jul	Ago	Set	Oct
Revisión bibliográfica	==				
Elaboración de proyecto de investigación	==				

Aprobación por Comité de investigación UPCH	==				
Recolección de datos		==			
Análisis estadístico			==		
Redacción de resultados y discusión				==	
Envío a publicación					==

8. ANEXOS

ANEXO N° 1: TABLA OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición Operacional	Categoría	Tipo	Valor
Edad	Edad cronológica de la paciente al momento del diagnóstico, registrada en años completos.	Sociodemográfica	Cuantitativa continua	Número de años cumplidos
Sexo	Condición biológica determinada por los órganos sexuales y la función reproductora con implicancia en el desarrollo físico, hormonal y metabólico.	Sociodemográfica	Cualitativa nominal dicotómica	0: Masculino 1: Femenino
Histología tumoral	TNM prequirúrgico registrado en la historia clínica	Clínica/patológica	Cualitativa Nominal	0: Adenocarcinoma 1: Escamoso 2: Otros
Estadio clínico	Definido por TNM prequirúrgico registrado en la historia clínica	Clínica/pronóstica	Cualitativa Ordinal	0: I 1: II 2: III 3:IV
Compromiso ganglionar	Afectación de los ganglios linfáticos por células tumorales, considerado un criterio clave en la estadificación y el pronóstico oncológico.	Clínica/pronóstica	Cualitativa Ordinal	0: N0 1: N1 2: N2 3: N3
Expresión de PD-L1	Es la manifestación de esta proteína en células tumorales o inmunes, clave en la evasión inmune del cáncer y utilizada como marcador para orientar la inmunoterapia.	Biomarcador /Clínica	Cualitativa Ordinal	Porcentaje de células tumorales positivas: ≤1% 1-49% ≥50%
Presencia de mutaciones	Implica cambios genéticos en las células, cuya detección es fundamental para el diagnóstico molecular, la estratificación pronóstica y la	Biomarcador /Clínica	Cualitativa Nominal dicotómica	0: EGFR 1: ALK 2: ROS1

	elección de tratamientos en diversas enfermedades, especialmente en el cáncer.			3: KRAS 4:Otros
Tipo de terapia neoadyuvante	Estrategia farmacológica empleada previo a la cirugía, elegida según el perfil del cáncer y destinada a mejorar la respuesta y el pronóstico del paciente.	Terapéutica	Cualitativa Nominal	0: QT 1: IO 2: QT + IO
Número de ciclos administrados	Cantidad de veces que un paciente recibe un esquema completo de tratamiento oncológico según el plan establecido.	Terapéutica	Cuantitativa discreta	Numero de ciclos recibidos
Intervalo neoadyuvancia-cirugía	Tiempo transcurrido en semanas o días, entre la finalización del tratamiento neoadyuvante (quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida y radioterapia antes de la cirugía) y la realización de la cirugía definitiva.	Terapéutica	Cuantitativa continua	En número de días
Regresión tumoral radiológica	Respuesta objetiva del tumor al tratamiento, documentada por métodos de imagen y constituye un parámetro fundamental para evaluar la eficacia terapéutica y planificar la conducta clínica.	Clínica / Evaluación de respuesta	Cualitativa Ordinal	Según RECIST:RC, RP,EE y PD
Respuesta Patológica Completa (RPC)	Ausencia total de células tumorales viables tanto en el tumor primario (ypT0) como en los ganglios linfáticos regionales (ypN0) tras tratamiento neoadyuvante, evaluada mediante análisis histopatológico postquirúrgico registrado en la historia clínica.	Clínica/pronóstica	Cualitativa Nominal dicotómica	0: Si 1: No

ANEXO N° 02: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título de estudio: Factores predictivos de respuesta patológica completa en cáncer de pulmón no microcítico temprano con terapia neoadyuvante en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019–2024

I. DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Variable	Registro	Observaciones
Código del paciente	[]	Asignado para anonimato
Edad (al diagnóstico)	[]	Años
Sexo	[]	M / F
Fecha de diagnóstico	[]	dd/mm/aaaa
Comorbilidades	[]	Diabetes, HTA, EPOC, etc.
Tabaquismo	[]	Sí / No – Paquetes/año: _____

II. DATOS CLÍNICOS DEL CÁNCER

Variable	Registro	Observaciones
Tipo histológico	[]	Adenocarcinoma, escamoso, etc.
Subtipo molecular	[]	EGFR, ALK, KRAS, PD–L1, otros
Estadificación clínica inicial	[]	TNM (AJCC 8va edición)
Localización del tumor	[]	Lóbulo superior, inferior, etc.
Tamaño tumoral (cm)	[]	Según imagen inicial

III. TERAPIA NEOADYUVANTE

Variable	Registro	Observaciones
Esquema de tratamiento	[]	Tipo de quimio/inmunoterapia
N° de ciclos aplicados	[]	
Toxicidad grado ≥ 3	[]	Sí / No – Tipo: _____
Intervalo entre última dosis y cirugía	[]	Días
Respuesta radiológica (prequirúrgica)	[]	RECIST 1.1: CR, PR, SD, PD

IV. CIRUGÍA Y RESPUESTA PATOLÓGICA

Variable	Registro	Observaciones
Tipo de cirugía	[]	Lobectomía, segmentectomía, etc.
Resección completa (R0)	[]	Sí / No
Respuesta patológica completa (pCR)	[]	Sí / No – 0% células viables
Grado de regresión tumoral	[]	% de necrosis tumoral
Ganglios linfáticos positivos	[]	Número/Total evaluados

V. SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN (opcional)

Variable	Registro	Observaciones
Recurrencia documentada	[]	Sí/ No – Fecha: ____
Sitio de recurrencia	[]	Pulmón contralateral, SNC, etc.
Estado actual del paciente	[]	Vivo sin enfermedad / con enfermedad / fallecido
Supervivencia libre de progresión (meses)	[]	Desde cirugía
Supervivencia global (meses)	[]	Desde diagnóstico

VI. ANOTACIONES ADICIONALES

Observaciones

ANEXO N° 03: CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Fórmula (15):

Fórmula sin corrección:

$$n_0 = (Z^2 * p(1-p)) / E^2$$

Donde:

n= Tamaño muestral

Z = 1.96 (para 95% de confianza)

p = 0.5 (valor conservador cuando se desconoce la proporción)

E = 0.05 (margen de error del 5%)

$$\text{Cálculo: } n_0 = (1.96^2 * 0.25) / 0.0025 = 384.16$$

Aplicando corrección por población finita (N = 250):

$$n = n_0 / [1 + (n_0 - 1)/N]$$

$$n = 384.16 / [1 + 383.16/250] = 151.7$$

Redondeo práctico: n = 152 casos.