



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA

Supervivencia y factores asociados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutación del gen EGFR tratados con inhibidores de tirosin kinasa en el Hospital de la Policía Nacional del Perú durante el periodo 2009-2015.

TESIS

Para optar el título profesional de: Médico Cirujano

AUTOR

Gómez Morales, Ximena Elizabeth (0000-0002-4627-2744)

ASESOR DE TESIS

Soto Tarazona, Alonso (0000-0001-8648-8032)

Lima, 31 de octubre de 2018

Agradecimientos

Los autores quisieran agradecer a todo el personal del registro de historias clínicas del Hospital de la Policía Nacional del Perú (HPNP) por su apoyo durante toda la recolección de datos, especialmente al doctor Marco Antonio Gómez, jefe del área de Oncología; también al señor Wilmer Candela, trabajador del departamento de administración y estadística, por su apoyo; al señor Alfredo Gómez y al doctor Gómez de La Torre por la información y base de datos proporcionada, ayuda y sugerencias.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar supervivencia y factores asociados en pacientes con CPCNP con la mutación del gen EGFR tratados con ITK en un Hospital de referencia peruano. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectivo durante 2009-2015. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Se presentó la curva de Kaplan-Meier. Para el análisis bivariado, se analizó la asociación entre variables independientes y sobrevida utilizando el log Rank Test. Para el análisis multivariado se utilizó el método de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes, seguidos durante un total de 1144 meses. Predominó género femenino (61.11%), pacientes no fumadores (62.50%), subtipo histológico adenocarcinoma (76.38%). El tipo de mutación del gen EGFR más frecuente fue la delección del exón 19 (65.27%). La historia de tabaquismo fue del 37.5%. La mayoría de los pacientes se presentaron con comorbilidades (77.78%) siendo hipertensión arterial la más frecuente. Casi la totalidad de los pacientes se encontró en estadio IV. Fallecieron 65 (90.28%) casos. Se estimó que la mediana de sobrevida fue de 9.3 meses IC=95%(7.01-16.93). Al comparar las curvas de sobrevida (Long Rank test) se encontró que tipo histológico ($p=0.01$), lugar de mutación ($p=0.06$), hemoglobina ($p=0.01$) y edad ($p=0.01$) de los pacientes fueron significativas para la supervivencia global. En el análisis multivariado las variables asociadas significativamente fueron edad (HR=1.02, IC=1-1.04, $p=0.009$) y hemoglobina (HR=0.70, IC=0.55-0.89, $p=0.003$).

Conclusión: La mediana de sobrevida global de los pacientes con mutación del gen EGFR con CPCNP tratados con ITK fue de 9,3 meses. Se encontró que una menor edad y una mayor cifra de hemoglobina fueron los factores asociados a una mayor sobrevida.

Palabras clave: EGFR, Inhibidores de tirosin kinasa, cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Survival and prognostic factors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutation gene treated with tyrosine kinase inhibitors in the National Police Hospital of Peru during the period 2009-2015.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the survival and prognostic factors in EGFR mutation non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with tyrosine inhibitors (TKI) in a Peruvian reference hospital.

Methods: Retrospective cohort analytical observational study was conducted in NSCLC patients from 2009-2015. Kaplan-Meier curve was presented. For the bivariate analysis, the association between independent variables and survival is analyzed using the Long-Rank test. For the multivariate analysis, the Cox proportional hazards method is used to calculate hazard ratios (HRs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs) using time-to-event outcomes.

Results: Were included 72 patients, following for a total of 1144 months. Predominantly female gender (61.11%), never smoked patients (62.50%), histological adenocarcinoma subtype (76.38%). The most frequent EGFR mutation was the deletion of exon 19 (65.27%). The history of smoking was 37.5%. The majority of patients present with comorbidities (77.78%), hypertension being the most frequent. Almost all patients were found in stage IV. 65 (90.28%) cases died. It was estimated that the median survival was

9.3 months CI = 95% (7.01-16.93). When comparing the survival curves using Long Range Test, it was found that histological type ($p = 0.01$), place of mutation ($p = 0.06$), hemoglobin ($p = 0.01$) and age ($p = 0.01$) were significant for overall survival. In the multivariate analysis significant characteristics were age (HR = 1.02, CI = 1-1.04, $p = 0.009$) and hemoglobin (HR = 0.70, CI = 0.55-0.89, $p = 0.003$).

Conclusion: The median overall survival of positive EGFR mutation NSCLC patients treated with TKI was 9.3 months. An association was found between a younger age and an a higher hemoglobin level with a longer survival.

Key words: Epidermal growth factor receptor mutation; Non-small cell lung cancer; tyrosine kinase inhibitors.

Tabla de Contenido

RESUMEN:	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
ABSTRACT:	4
INTRODUCCIÓN	6
POBLACIÓN Y MUESTRA	8
TAMAÑO MUESTRAL	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	9
VARIABLES	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
ASPECTOS ÉTICOS	11
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	12

Índice de tablas

TABLA 1	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 2	20

Índice de Figuras

FIGURA 1	21
FIGURA 2	21

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la enfermedad neoplásica mas mortal en Latinoamérica¹. Cada año 60 mil muertes se reportan en países de América Latina, incluido el Perú, por lo que hoy es la enfermedad neoplásica mas mortal del continente¹. Trece casos de cáncer de pulmón en hombres y nueve en mujeres por cada 100 mil habitantes se registran en el Perú, según cifras del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)¹. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa el 85% a 90% de todos los cánceres del pulmón². Algunos de estos pacientes pueden presentar mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La identificación de esta mutación es importante porque su presencia es un factor pronóstico positivo para la supervivencia y para la respuesta terapéutica frente al uso de inhibidores de tirosin kinasa (ITK)³⁻⁵. En pacientes en estadios avanzados IIIB y IV, se ha demostrado eficacia del al tratamiento con ITK, por ello estos fármacos son considerados como terapia de primera línea en su tratamiento⁶⁻⁸. Entre los inhibidores de tirosin kinasa con evidencia de efectividad en pacientes con CPCNP y mutación del gen EGFR se encuentran el erlotinib, gefitinib, y afatinib.

Diversos estudios han encontrado la extensión del promedio de la sobrevida en pacientes con CPCNP con mutación del gen EGFR positiva tratados con inhibidores de tirosin kinasa^{7,9,10}. Sin embargo, existe variabilidad en la respuesta de acuerdo al tipo de población estudiada. En Perú la respuesta clínica a este tratamiento no ha sido evaluada,

por lo que es importante realizar estudios que evalúen la respuesta a ITK en población peruana. Además de evaluar la supervivencia de pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa, también es importante identificar los factores asociados a la respuesta a este tratamiento en nuestro medio. Esta información se debe considerar al momento de elaborar guías de prácticas clínicas nacionales para el tratamiento de CPCNP. Ello es especialmente relevante considerando que no hemos encontrado estudios en nuestro país relacionados al tema y que estos fármacos aún no están considerados dentro del petitorio nacional¹¹.

El objetivo del presente estudio fue determinar la supervivencia global y factores asociados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadios avanzados con mutación del gen EGFR tratados con inhibidores de tirosin kinasa en el Hospital de la Policía Nacional del Perú durante el periodo 2009-2015. Los objetivos secundarios fueron evaluar los factores asociados a la respuesta clínica al tratamiento y calcular la tasa de mortalidad anual presentada durante el tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectivo de pacientes con CPCNP en estadios avanzados (III y IV) con mutación del gen EGFR atendidos en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz PNP durante el periodo 2009-2015. La información clínica de cada paciente se obtuvo a partir de los datos registrados en las historias clínicas.

Población y muestra

Los pacientes elegibles fueron aquellos con diagnóstico histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadios avanzados IIB y IV con mutación del EGFR

tratados con inhibidores de tirosin kinasa. La identificación de mutaciones como delección del exón 19, mutación puntual del codón 858, inserción del exón 20 y mutación del exón 21 del gen EGFR se realizó mediante secuenciación cíclica fluorescente bidireccional del producto amplificado por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real con el COBAS s 201 de Roche en los laboratios clínicos Roe.

Tamaño muestral

Se realizó una evaluación censal incluyendo a la totalidad de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se obtuvieron 72 historias. Con ello, y en base a un nivel de significancia del 95% se calculó una potencia de 83% para detectar un Hazard Ratio de 2,1¹². Para el calculo de la potencia presentada se utilizo el STATA versión 13.0.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a todos los pacientes con CPCNP en estadios IIIB o IV tratados con inhibidores de tirosin kinasa que presentaran mutación del gen EGFR diagnosticados entre enero del 2009 y diciembre del 2015 y que tuvieran al menos un control médico luego del inicio del inhibidor de tirosin kinasa.

Se excluyeron a los pacientes con historias clínicas no encontradas, con cáncer de pulmón de células pequeñas, pacientes que hayan tenido la mutación para el gen de EGFR negativa y aquellas sin datos de supervivencia o que no estuvieron registrados los datos del último control del paciente.

Con todos esos criterios, finalmente, se obtuvo una muestra de 72 pacientes como se observa en la figura 3.

Variables

La variable dependiente fue el tiempo de supervivencia global en meses tomando como fecha de ingreso la fecha de diagnóstico de mutación del gen EGFR. La fecha de muerte se obtuvo a partir de la revisión de historias clínicas y la consulta con los registros de RENIEC obtenidos por el servicio de Oncología del Hospital. Los pacientes fueron seguidos como máximo hasta el 31 de Diciembre del 2016, luego de lo cual se censuraron los datos. Se incluyeron como variables independientes los siguientes datos obtenidos a partir de la revisión de las historias clínicas: fecha de diagnóstico de mutación del gen EGFR, sexo, edad (en años) en el momento del diagnóstico de mutación del gen EGFR, subtipo histológico (adenocarcinoma, células escamosas, células gigantes y anaplásico), estadificación clínica en el diagnóstico inicial, compromiso unilateral o bilateral pulmonar, historial de tabaquismo, tratamiento previo con quimioterapéuticos, recuento leucocitario, hemoglobina, albúmina y respuesta al tratamiento (estable, respuesta parcial, respuesta completa, sin respuesta). El tipo de mutación del EGFR se midió a través del examen de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (cuantitativamente). Se evaluaron la delección del exón 19, la mutación puntal del codón 858, la mutación del exón 21 e inserción del exón 20.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas como media y desviación estándar para el caso de variables de distribución normal. En caso de variables numéricas con distribuciones distintas a la normalidad se empleó la mediana y rango intercuartil. En este componente, también se presentó la curva de Kaplan Meier para la supervivencia global. Además, se calculó la mortalidad anual de los pacientes. Para el análisis bivariado, se analizó la asociación entre variables

independientes y sobrevida utilizando el log Rank Test. Para el análisis multivariado se utilizó el método de riesgos proporcionales de Cox. Se elaboró un modelo multivariado inicial, en el que se incluyó a todas aquellas variables con un valor de $p < 0.15$ en el análisis bivariado. Posteriormente, se eliminaron aquellas variables con mayores valores de p (Backward elimination), hasta que se obtuvo un modelo final en el que todas las variables presenten un valor de $p < 0.05$. Esta metodología ha sido empleada en estudios previos para la identificación de modelos de predicción clínica a partir de un conjunto de variables candidatas^{13,14}. Se utilizó el paquete estadístico stata V13.0 y se consideró como significativo un valor de p menor a 0.05.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas y del Hospital de la Policía Nacional del Perú. El estudio no involucró intervenciones directas con seres humanos, dado que fue basado en la revisión retrospectiva de historias clínicas.

RESULTADOS

Se incluyeron 72 pacientes, seguidos durante un total de 1144 meses. Del total de pacientes el género femenino (61.11%), se presentó de manera predominante. La media de edad al inicio del seguimiento fue de 58,83 años (SD:18.66). La historia de tabaquismo fue del 25.01%. La mayoría de los pacientes se presentaron con comorbilidades (77.78%) siendo hipertensión arterial la más frecuente. En cuanto al estadio clínico del diagnóstico casi la totalidad de los pacientes se encontró en estadio IV avanzado de cáncer de pulmón

de células no pequeñas y el mayor porcentaje presentaron como tipo histológico el adenocarcinoma (76.38%). Se encontró que la mutación más frecuente del gen EGFR en los pacientes fue la delección de exón 19 (65.27%). Por último, se puede observar que la mayoría de los pacientes no presentó una respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa. El resto de variables descriptivas se encuentran en la Tabla 1.

De los 72 casos, 65 (90.28%) fallecieron y la tasa de mortalidad anual fue de 41(56.94%) pacientes. Se estimó que la mediana de sobrevida fue de 9.3 meses IC=95%(7-16.93). La sobrevida global de la cohorte se muestra en la figura 1.

Al comparar las curvas de sobrevida al usar el Long Rank test se encontró que el tipo histológico ($p=0.02$), el lugar de mutación ($p=0.06$), la hemoglobina ($p=0.01$) y la edad ($p=0.01$) de los pacientes se asociaron significativamente a la supervivencia. Como expresan las graficas de la figura 2; pacientes con histología de cáncer de células escamosas, células gigantes o anaplásicos tuvieron mayor sobrevida en comparación con los adenocarcinomas. Asimismo, nos muestran que pacientes con hemoglobina mayor a 12g/dl y con edades menores de 65 años tuvieron asociación con una mayor sobrevida. Finalmente, el nivel al que se daba la mutación del gen EGFR, también fue un factor determinante para la supervivencia. Se observa que portadores de la mutación puntual del codón 858 tuvieron mayor sobrevida en comparación con los portadores de la delección del exón 19 , mutación del exón 21 o inserción del exón 20.

En el análisis multivariado utilizando la regresión de Cox mostro que solamente la edad y la hemoglobina permanecieron como variables significativas (Tabla 2) con un Hazard Ratio de 1.02(IC:1.01-1.04) y 0.70(IC:0.55-0.89) respectivamente.

DISCUSIÓN

Este estudio realizado en 72 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que presentan mutación del gen EGFR tratados con inhibidores de tirosin kinasa mostró que la mortalidad anual fue de 56.94% en Perú, comparado con otro país de America Latina como Colombia que tiene una mortalidad al año de 38%¹⁵. Podemos evidenciar que en la población peruana hay una mayor tasa de mortalidad anual en dichas condiciones. La mediana de sobrevida fue de 9,3 meses, más de lo esperado que con tratamiento convencional según la literatura previa. Además, se encuentra discreta diferencia en la mediana de sobrevida comparada con otros países como E.E.U.U es de 10.4 meses¹⁶, en Portugal de 12 meses¹⁷ y en Colombia de 9.8 meses¹⁵. Diversos estudios presentan que el pronóstico de los pacientes con CPCNP es malo con tratamiento convencional reportando una mediana de supervivencia global de 6 meses¹⁶. Sin embargo, se observó que en los pacientes tratados con los inhibidores de tirosin quinasa (erlotinib) la sobrevida global crecía a 10,4 meses¹⁸. Del mismo modo dichos estudios presentaron una mediana de la supervivencia libre de progresión de enfermedad de 4,8 meses en el grupo que utilizó los ITK como tratamiento de primera línea¹⁸. Mientras que en los pacientes tratados con quimioterapéuticos la mediana de sobrevida libre de enfermedad es de 2,9 meses¹⁸. Además, se vio que el deterioro de calidad de vida en los pacientes que utilizaban erlotinib era progresivo de 11.4 meses, mientras que en los que se utilizó quimioterapéuticos fue de 2,8 meses²⁰. Así mismo, presenta pocos efectos colaterales en comparación con quimioterapeuticos.^{16,21,22}.

Pudimos observar que la edad de los pacientes (<65 años), la hemoglobina (>12g/dl), el tipo histológico (no adenocarcinoma) y el tipo de mutación (mutación del codón 858) presentan asociación significativa con la sobrevida. Otros factores que influyen, de acuerdo a la literatura revisada, en la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa incluyen a el género, el estadio clínico, el estado funcional, historia de tabaquismo

o el tratamiento de segunda línea con quimioterapéutico²³. Por otro lado, a partir de lo obtenido en nuestros resultados concordamos con diferentes estudios en que las mutaciones del gen EGFR fueron más frecuentes en las mujeres, en pacientes que nunca habían fumado, en aquellos con subtipo histológico adenocarcinoma y el tipo de mutación del gen EGFR más frecuente encontrado fue la delección del exón 19²⁴⁻²⁶.

Otro hallazgo, adicional, al realizar la selección de la muestra fue encontrar que del total de pacientes con CPCNP un 29.58% eran portadores de la mutación del gen EGFR. Mientras que en países desarrollados como E.E.U.U. los pacientes con mutación positiva solamente llegan al 18.5%²⁷. Lo cual muestra que pacientes latinos peruanos tienden a un mayor porcentaje de positividad frente a esta mutación.

La importancia del presente estudio, residió en evaluar los factores asociados a la supervivencia global durante el tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa en pacientes peruanos con CPCNP en estadios avanzados IIIB y IV tratados en condiciones clínicas habituales lo cual permitió valorar el impacto real del tratamiento.

Entre las limitaciones de nuestro estudio estuvieron las de la naturaleza retrospectiva del estudio, las posibles limitaciones en recolección de datos por historias clínicas incompletas o la posibilidad de algún sesgo de selección por falta de disponibilidad de datos. Además, el estudio se limitó a un establecimiento de salud lo cual limitó la generalización de sus hallazgos.

Sin embargo, nuestro estudio es la primera serie peruana que evalúa inhibidores de tirosin kinasa en el Perú. Esto nos ha permitido valorar el uso de los ITK en el CPCNP en una población peruana. Nuestros resultados brindan evidencia nacional de la de los factores que se asocian a una mayor o menor supervivencia en pacientes durante el tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa como fármacos de primera línea para pacientes con

CPCNP con mutación positiva del gen EGFR.

CONCLUSIÓN

En conclusión, este estudio proporcionó evidencia sobre la supervivencia global y los factores que se asocian a la misma durante el tratamiento con ITKs de pacientes con CPCNP y mutación positiva del gen EGFR del Perú. Nuestros datos sugieren que el tratamiento con ITK podría ser una estrategia efectiva para la población peruana con CPCNP, considerando la sobrevida de 9,3 meses evidenciada en nuestro estudio. Una menor edad y una mayor cifra de hemoglobina fueron los factores asociados a una mayor sobrevida. Recomendamos estudios a mayor escala para identificar aquellas subpoblaciones que se puedan beneficiar en mayor medidas de esta terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EIU Roche Lung cancer in Latin America: Time to stop looking away Español.pdf [Internet]. [cited 2019 Jan 6]. Available from: http://www.vi-da.cl/wp-content/uploads/2018/09/EIU_Roche-Lung-cancer-in-Latin-America_Time-to-stop-looking-away_Espa%C3%B1ol.pdf
2. D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(suppl 5):v116–9.
3. Jorge SEDC, Kobayashi SS, Costa DB. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in lung cancer: preclinical and clinical data. *Braz J Med Biol Res*. 2014; 47(11):929–39.
4. Romero-Ventosa EY, Mucientes-Molina A, Pedrido-Reino E, Lago-Rivero N, Constenla-Caramés L, Arias-Santos I. Efectividad y toxicidad de erlotinib en la farmacoterapia del cáncer de pulmón no microcítico. *Farmacia Hospitalaria*. 2012; 36(2): 68–76.

5. Monteiro R, Antunes A, Gonçalves I, Lima C, Barroso A, Neves S, et al. Smoking habits and erlotinib response in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treatment. *European Respiratory Journal*. 2011; 38(Suppl 55):p2817.
6. Leon LF, Golsorkhi A, Liu S, Drozdowskyj A, Rosell R. Survival Analyses of First-Line Erlotinib Versus Chemotherapy in the Eurtac Study Population Controlling for the Use of Post-Study Therapy. *Ann Oncol*. 2014; 25(suppl 4):iv447-iv448.
7. Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, et al. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46(5):462–7.
8. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (5): CD010383.
9. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin– paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24:54–9.
10. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis*. 2010; 2(1):48–51.
11. Gómez X, Valdez N, Paredes R. Inhibidores de tirosin quinasa para el tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas: una necesidad desatendida. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):349-50.
12. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia GF, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011; 6(11): 1955-9.
13. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 5900-9.

14. Marin-Marín D, Soto A. Comparación de sistemas de puntaje pronóstico en la predicción de mortalidad y complicaciones en sepsis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2016; 33(1):51-7.
15. Otero Jorge Miguel, Cardona Andrés Felipe, Revéiz Ludovic, Campo Felipe, Carranza Hernán, Vargas Carlos Alberto et al . Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico y registro de las primeras mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico documentado en Colombia Estudio del ONCOLGroup. *Acta Med Colomb [Internet]*. 2009 June [cited 2019 Jan 09] ; 34(2): 55-65.
16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92–8.
17. Aguiar F, Fernandes G, Queiroga H, Machado JC, Cirnes L, Souto Moura C, et al. Overall Survival Analysis and Characterization of an EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Population. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2018 Jan 1;54(1):10–7.
18. Lee SM, Khan I, Upadhyay S, Lewanski C, Falk S, Skailes G, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1161–70.
19. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2012 Mar 1;13(3):239–46.
20. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Jain P, Green JA. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD010383. DOI: 10.1002/14651858.CD010383.pub2
21. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C-M, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(9): 595-605.

22. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauskas R, Manikhas GM, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(31): 4113-20.
23. Landi L, Cappuzzo F. Experience with erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis [Internet].* 2015 Aug 1 [cited 2016 Aug 25]; 9(4): 146–63.
24. Basiri R, Hossein Jafarian A, Karimi M, Mohammadzadeh Lari S, Mortaza Haghgoo S. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor and the association with Demographic and Prognostic Factors in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Cardio-Thoracic Medicine.* 2015; 3(2):297–302.
25. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2009; 361(10): 958-67.
26. Soto A, Solari L, Agapito J, Acuna-Villaorduna C, Lambert M-L, Gotuzzo E, et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2008; 12(2):128-32.
27. Aguilar KM, Winfree KB, Muehlenbein CE, Zhu YE, Wilson T, Wetmore S, et al. Treatment Patterns by EGFR Mutation Status in Non-Small Cell Lung Cancer Patients in the USA: A Retrospective Database Analysis. *Adv Ther.* 2018 Nov;35(11):1905–19.

TABLE 1. Análisis descriptivo y bivariado de los factores asociados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutación del gen EGFR tratados con inhibidores de tirosin kinasa en el Hospital de la Policía Nacional del Perú durante el periodo 2009-2016.

CHARACTERISTICS	TOTAL (n=72)	ALIVE (n=7)	FALLECIDOS (n=65)	VALOR DE p
GÉNERO				0.855
<i>Género femenino</i>	44(61.11%)	4(57.14%)	40(61.54%)	
<i>Género masculino</i>	28(38.89%)	3(42.86%)	25(38.46%)	
TABAQUISMO				0.245

<i>No fumador</i>	45(62.50%)	4(57.14%)	41(63.08%)	
<i>Fumador</i>	18(25.01%)	2(28.57%)	16(24.62%)	
<i>Ex fumador</i>	9(12.50%)	1(14.29%)	8(12.31%)	
TRATAMIENTO PREVIO CON QUIMIOTERAPIA	13(18.06%)	2(28.57%)	11(16.92%)	0.475
COMORBILIDADES	56(77.78%)	6(85.71%)	50 (76.92%)	0.543
ESTADIO CLINICO				0.468
<i>Estadio IIIB</i>	16(22.22%)	1(14.29%)	15(23.08%)	
<i>Estadio IV</i>	56(77.78%)	6(85.71%)	50(76.92%)	
TIPO HISTOLÓGICO				0.016
<i>Adenocarcinoma</i>	55 (76.38%)	5(71.43%)	50(76.92%)	
<i>Células Escamosas</i>	9(12.50%)	1(14.29%)	8(12.31%)	
<i>Células Gigantes</i>	7(9.72%)	1(14.29%)	6(9.23%)	
<i>Anaplásico</i>	1(1.39%)	0	1(1.54%)	
MUTACIONES DEL GEN EGFR				0.064
<i>Delección de exón 19</i>	47(65.27%)	6(85.71%)	41(63.08%)	
<i>Mutación puntual del codón 858</i>	20(27.78%)	1(14.29%)	19(29.23%)	
<i>Mutación del Exón 21</i>	4(5.56%)	0	4(6.15%)	
<i>Inserción del Exón 20</i>	1(1.39%)	0	1(1.54%)	
COMPROMISO PULMONAR				0.823
<i>Compromiso pulmonar unilateral</i>	46(63.89%)	3(42.86%)	43(66.15%)	
<i>Compromiso pulmonar bilateral</i>	26(36.11%)	4(57.14%)	22(33.85%)	
RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO				
<i>No respuesta</i>	28(38.89%)	1(14.29%)	27(41.54%)	
<i>Enfermedad estable</i>	24(33.33%)	0	24(36.92)	
<i>Respuesta parcial</i>	16(22.22%)	4(57.14%)	12(18.46%)	

<i>Respuesta total</i>	4(5.56%)	2(28.57%)	2(3.08%)	
Edad en años	65.52 (41.63 – 75.05)	45.08(34.84 – 71.84)	65.62(42.91 – 75.06)	0.012
Peso en Kg (RIC)	68 (59 – 74.5)	73(58 – 80)	66(59 – 73)	
Talla en metros	1.62 (1.58 – 1.7)	1.7(1.57 – 1.73)	1.62(1.58 – 1.7)	
IMC	24.9 (23.48 – 27.25)	26.08(22.74 – 27.68)	24.8(23.52 – 26.71)	0.881
Albúmina en g/dl	3 (2.4 – 3.45)	3.1(2.3 – 3.7)	3(2.4 – 3.4)	0.502
Linfocitos en cells/uL	3219.5 (2120 – 4675)	4650(2600 – 7038)	3160(2110 – 4560)	0.466
Hemoglobina en g/dl	12 (11.05 – 13.1)	13.6(9.59 – 14)	12(11.1 – 13)	0.001

*Las variables numéricas se presentan como mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresen como medias y porcentajes. IMC: Índice de masa corporal.

Tabla 1

TABLA 2. Análisis multivariado de los factores asociados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutación del gen EGFR tratados con inhibidores de tirosin kinasa en el Hospital de la Policía Nacional del Perú durante el periodo 2009-2015.

VARIABLE	Modelo Inicial		Modelo Final	
	HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p

TIPO HISTOLÓGICO (no adenocarcinoma)	0.94 (0.42-2.10)	0.882		
MUTACIONES DEL GEN EGFR (en comparacion con delecion del exon 19)				
<i>Mutación puntual del codón 858</i>	0.90 (0.51-1.59)	0.712		
Otros tipos de mutaciones	1.73 (0.64-4.64)	0.277		
Edad en años	1.02 (1.00-1.04)	0.048	1.02 (1.01-1.04)	0.009
Hemoglobina en g/dl	0.72 (0.56-0.92)	0.008	0.70 (0.55-0.89)	0.003

FIGURAS

Figura 1

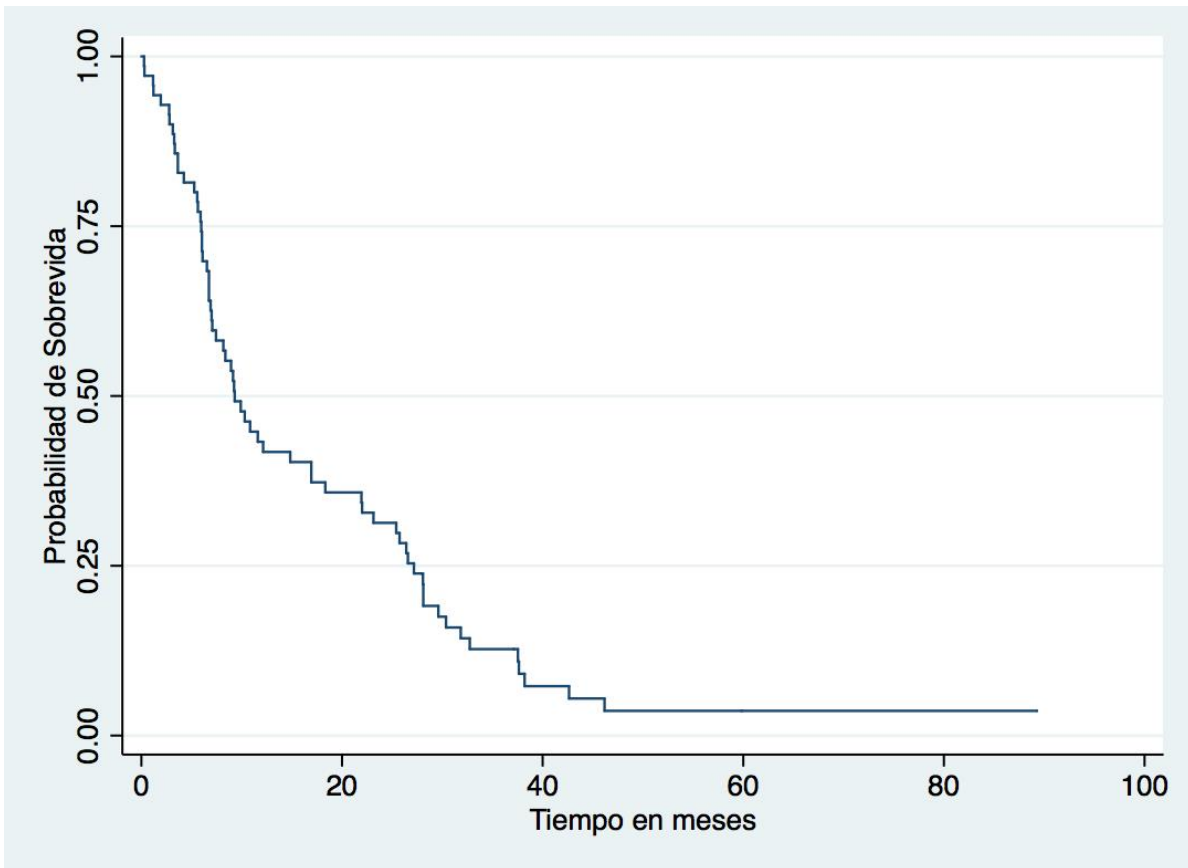


Figura 1: Curva de Kaplan Meier mostrando la función de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón con mutación del gen EGFR.

Figura 2

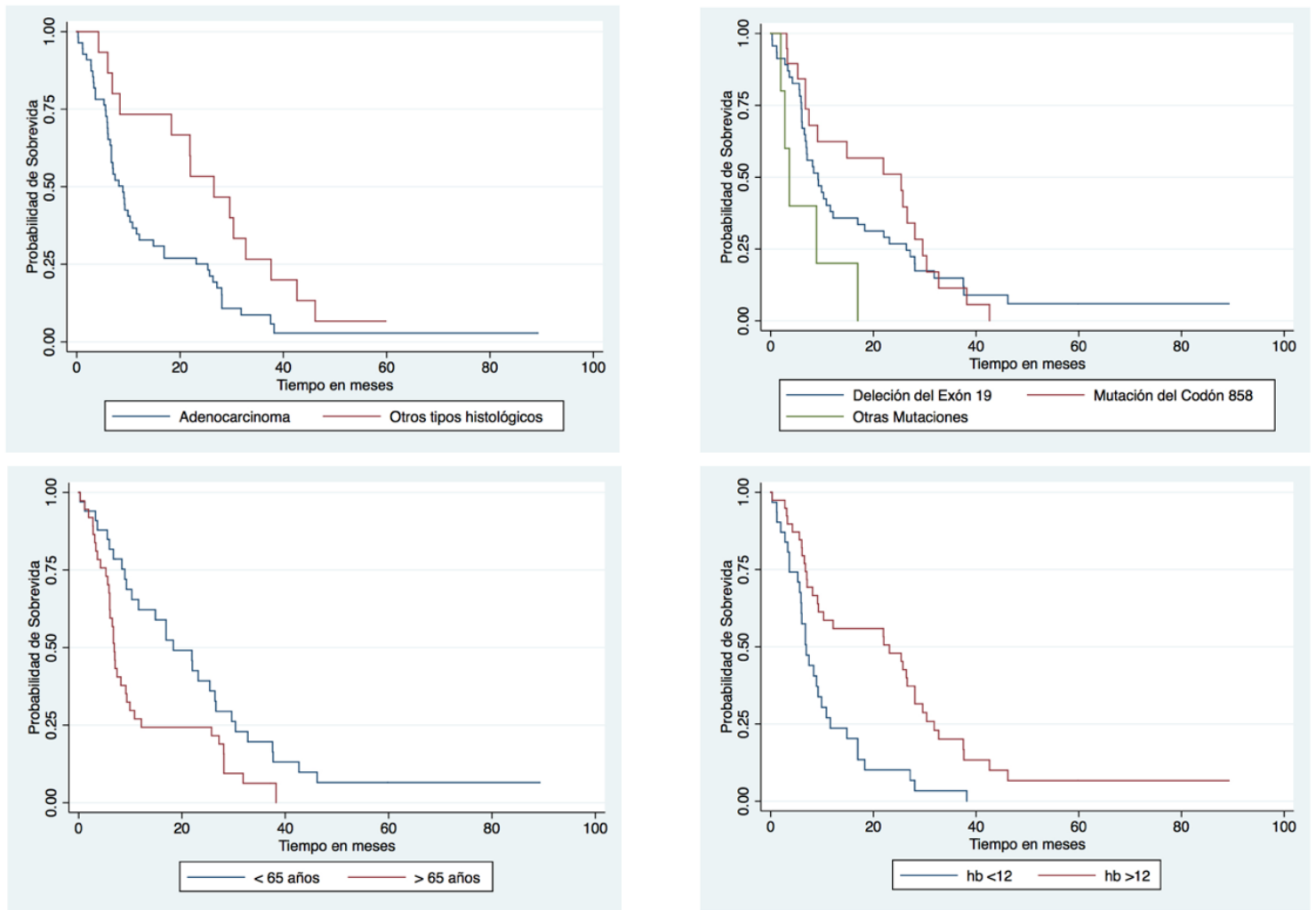


Figura 2: Curvas de Kaplan Meier mostrando la supervivencia de las variables significativas en los pacientes con cáncer de pulmón con mutación del gen EGFR.

Figura 3: Flujograma de selección de cohorte de población

