



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Factores asociados a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con Atezolizumab.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Oncológica

AUTOR

Negron Rodriguez, Jose Gabriel

(ORCID: 0009-0005-7095-1682)

ASESOR

Rodriguez Pantigoso, Wuilbert Sabino

(ORCID: 0009-0000-3352-7894)

Lima, Perú

2024

Metadatos Complementarios

Datos de autor

Negron Rodriguez, Jose Gabriel

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 41964457

Datos de asesor

Rodriguez Pantigoso, Wuilbert Sabino

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 10002062

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Beltrán Garate, Brady Ernesto

DNI: 29585402

Orcid: 0000-0003-4469-3817

SECRETARIO: Pimentel Alvarez, Patricia Rosario

DNI: 07977607

Orcid: 0000-0003-3552-5846

VOCAL: Cavero Cosar, Milagros

DNI: 09879902

Orcid: 0000-0003-3924-5091

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.21

Código del Programa: 912629

ANEXO N°1

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Jose Gabriel Negron Rodriguez, con código de estudiante N° 201912908, con DNI N° 41964457, con domicilio en Calle José Carlos Mariátegui 174, distrito de San Borja, provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médico Cirujano de la Escuela de Residencia Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

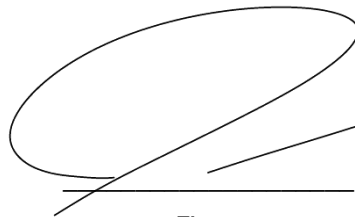
El presente Proyecto de Investigación titulado: "FACTORES ASOCIADOS A LA SOBREVIVENCIA GLOBAL Y SOBREVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO IRRESECABLE O METASTÁSICO TRATADOS CON ATEZOLIZUMAB" es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente Wuilbert Sabino Rodriguez Pantigoso, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 19% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 16 de Enero de 2024



Firma

JOSE GABRIEL NEGRON RODRIGUEZ

N° DNI: 41964457

Factores asociados a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con Atezolizuma

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	7%
2	docplayer.es Fuente de Internet	2%
3	api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe Fuente de Internet	2%
4	Submitted to Universidad Distrital FJDC Trabajo del estudiante	2%
5	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	2%
6	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
7	sites.bvsalud.org Fuente de Internet	1%

whiterabbitperuprueba.com

8	Fuente de Internet	1%
9	Submitted to unbosque Trabajo del estudiante	1%
10	doaj.org Fuente de Internet	1%

Excluir citas
 Apagado
 Excluir coincidencias < 20 words
 Excluir bibliografía
 Activo

Contenido

1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.1	Descripción de la realidad problemática.....	1
1.2	Formulación del problema.....	1
1.3	Objetivos: General y específicos.....	1
1.3.1	General.....	1
1.3.2	Específicos.....	2
1.4	Justificación del estudio.....	2
1.5	Delimitación.....	2
1.6	Viabilidad.....	3
2.	MARCO TEÓRICO.....	3
2.1	Antecedentes de investigación.....	3
2.2	Bases teóricas.....	5
2.3	Definiciones conceptuales.....	6
2.4	Hipótesis.....	6
3.	METODOLOGÍA.....	7
3.1	Tipo de estudio.....	7
3.2	Diseño de investigación.....	7
3.3	Población y muestra.....	7
3.3.1	Población.....	7
3.3.2	Tamaño de la muestra.....	8
3.3.3	Selección de la muestra.....	8
3.4	Operacionalización de variables.....	9
3.5	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	10
3.6	Procesamiento y plan de análisis de datos.....	11
3.7	Aspectos éticos.....	12
4.	RECURSOS Y CRONOGRAMA.....	12
4.1	Recursos.....	12
4.2	Cronograma.....	12
4.3	Presupuesto.....	13
5.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
6.	ANEXOS.....	17

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo así como en el Perú(1,2). Solamente en el año 2018 se llegaron a reportar 2.1 millones de casos nuevos que conllevó a una mortalidad aproximada de 1.8 millones, lo cual lo convierte en el cáncer con mayor mortalidad(1). Según nuestra estadística nacional, en el Perú ocupa el segundo en mortalidad solamente después del cáncer gástrico(2). El Instituto Peruano de Oncología y Radioterapia (IPOR) tiene una incidencia anual de 60 casos nuevos, la mayoría en estadio irresecable o metastásico(3) los cuales requerirán tratamiento de primera línea. IPOR dentro de sus protocolos realiza pruebas moleculares el perfilamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que iniciarán primera línea de tratamiento. El tratamiento de primera línea se decide de acuerdo a este perfil molecular según los estándares actuales de tratamiento internacional. En aquellos pacientes sin mutaciones driver, el uso de inmunoterapia es parte angular de este tratamiento. Con todo lo expuesto el objetivo de del presente estudio es evaluar el efecto de inmunoterapia en la sobrevida en pacientes con CPCNP localmente avanzado irresecable o metastásico en el IPOR entre los años 2019 y 2022.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores asociados a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con Atezolizumab como primera línea de tratamiento en el Instituto Peruano de Oncología y Radioterapia entre enero 2019 y diciembre 2022?

1.3 Objetivos: General y específicos

1.3.1 General

Evaluar los factores asociados a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con Atezolizumab como primera línea de tratamiento.

1.3.2 Específicos

- Describir las características de los pacientes respecto a edad, sexo, tiempo de uso de Atezolizumab, biomarcador de PDL-1 y TMB y frecuencia de fallecimientos.
- Evaluar el impacto del tratamiento con Atezolizumab según marcador PDL-1 y TMB en la sobrevida libre de progresión de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico.
- Evaluar el impacto del tratamiento con Atezolizumab según marcador PDL-1 y TMB en la sobrevida global de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico según marcador PDL-1 y TMB tratados con Atezolizumab en primera línea.

1.4 Justificación del estudio

Dentro de los protocolos del IPOR de pacientes con CPCNP localmente avanzado irresecable o metastásico, se ofrecen pruebas moleculares para definir tratamientos de primera línea, cuyos resultados tienen valor predictivo y pronóstico.

La sistematización de la información conllevará además a clasificar a aquellos pacientes según su expresión de PDL1 o TMB cuyo tratamiento con inmunoterapia tendrá un impacto significativo en la respuesta clínica.

Este trabajo es una prioridad nacional para determinar la sobrevida de pacientes con CPCNP que generalmente está asociado a un pronóstico reservado al carecer de un driver y una terapia dirigida al mismo.

No se cuenta con este estudio a nivel local de dicha magnitud con el cual se pueda explicar la respuesta positiva o negativa a tratamientos con inmunoterapia según el perfil molecular de los pacientes con CPCNP.

1.5 Delimitación

Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico, atendidos en el Instituto Peruano de

Oncología y Radioterapia, situado en la avenida Pablo Carriquiry 115, urbanización el Palomar, San Isidro, Lima, Perú entre enero 2019 y diciembre 2022.

1.6 Viabilidad

El estudio es viable, en el instituto se cuenta con los datos de interés para cumplir los objetivos trazados. Están a disposición historias clínicas de la institución para recolección de datos de acuerdo a la ficha (ANEXO 3) y evaluar sobrevida global (investigador cuenta con acceso a certificados de defunción), sobrevida libre de progresión, características generales, PDL1 y TMB.

Siendo un estudio observacional, no existe contacto actual con paciente o familiares y no se espera impacto en el resultado final del mismo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

El cáncer de pulmón continua siendo la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo así como en el Perú(1,2).

Dentro de su clasificación, más del 80% de los cánceres de pulmón son catalogados como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)(2,3). El entendimiento de la oncogénesis, así como de las alteraciones moleculares nos han llevado al advenimiento de la terapia dirigida en cáncer de pulmón. En el Perú se cuenta con una gran prevalencia de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) la cual bordea el 37% de los NSCLC y pueden llegar hasta el 67% en algunas series(4–6).

A pesar que, las terapias dirigidas han redefinido las opciones de tratamiento para los pacientes con NSCLC molecularmente definido (por ejemplo, NSCLC con mutación del EGFR, NSCLC con reordenamiento del linfoma anaplásico quinasa (ALK))(7–9), estas terapias son ineficaces en aquellos cuyos tumores carecen de tales alteraciones genéticas, que conforman la mayoría de los pacientes con NSCLC, así que, a pesar de tener una gran prevalencia de NSCLC con mutación del EGFR, es el otro 60% de la población con cáncer de pulmón que requiere un enfoque diferente en el manejo en enfermedad avanzada(10,11).

Los tratamientos para pacientes con NSCLC avanzado son paliativos, y por lo tanto están destinados a prolongar la supervivencia y preservar la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, al tiempo que se minimizan los efectos secundarios debido al tratamiento. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario que se dirigen a la proteína de muerte celular programada 1 o al ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) se han convertido en parte rutinaria del enfoque clínico para el manejo del NSCLC (12,13).

Dentro de otros marcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia contamos con el Tumor Mutational Burden (TMB), en el cual la presencia de un alto TMB, definido por la presencia de al menos 10 mutaciones por mega base (24), se asocia a mejor respuesta a inhibidores checkpoint, i.e. atezolizumab (24). Este tipo de marcador pudo ser validado como terapia tejido agnóstica gracias al estudio Keynote 158, en el cual fue aprobado el uso de inhibidor checkpoint pembrolizumab en pacientes con alto TMB (>10 mut/MB), cabe resaltar que esto se debió a las tasas de respuesta y no a beneficio clínico (25). Aun esta en investigación si el beneficio es para todos los pacientes con TMB alto o es necesario usar el corte de 10 mutaciones por megabase.

En ese contexto los factores que afectan la elección del tratamiento en el NSCLC que carece de una mutación conductor incluyen el nivel de expresión de PD-L1, la extensión de la enfermedad y la histología(14). En ese sentido podemos dividirlos en dos grandes grupos: a los pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ se les ofrece monoterapia con un inhibidor de punto de control o quimioterapia doble platino más un inhibidor de punto de control(15–17); y para los pacientes con una expresión de PD-L1 <50%, la combinación de quimioterapia doble platino y un inhibidor de punto de control es estándar(10,11,18–21). Así mismo, cabe resaltar además que la elección de la quimioterapia, para aquellos que vayan a recibirla, está influenciada por la histología final(22,23).

Diversos estudios de inmunoterapia y quimio inmunoterapia han probado efectividad en el manejo del paciente metastásico, en ese sentido se estudia el efecto de un anti-PD-1 (Atezolizumab) en sus múltiples protocolos. Atezolizumab es un anticuerpo anti-PD-L1 diseñado para evitar la citotoxicidad mediada por

células y dependiente de anticuerpos de las células T activadas que pueden expresar PD-L1(12).

2.2 Bases teóricas

En el escenario de expresión de PD-L1 <50% o enfermedad rápidamente progresiva, Atezolizumab, en combinación con carboplatino, Paclitaxel y Bevacizumab, o Atezolizumab con Carboplatino y Nabpaclitaxel, son alternativas de tratamiento en cáncer de pulmón no escamoso que carecen de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutación de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK)(17,22). El estudio IMPOWER 150 evaluó la combinación de Atezolizumab con quimioterapia y bevacizumab en pacientes con cáncer de pulmón avanzado. Los resultados mostraron que esta combinación, Atezolizumab con quimioterapia y bevacizumab, mejoró la supervivencia libre de progresión (8,3 frente a 6,8 meses; HR para progresión de la enfermedad o muerte 0,62, IC del 95 % 0,52-0,74) y la supervivencia global (19,2 frente a 14,7 meses; HR para muerte 0,78, IC del 95 %: 0,64-0,96) en comparación con la quimioterapia y bevacizumab solos. Como resultado, esta combinación se ha convertido en un estándar de tratamiento a nivel nacional e internacional (11).

El estudio IMPOWER 130 demostró que agregar Atezolizumab a carboplatino más Nabpaclitaxel en el tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón no escamoso avanzado mejoró tanto la supervivencia libre de progresión (7,0 frente a 5,5 meses; HR=0,64) como la supervivencia global (18,6 frente a 13,9 meses; HR=0,79). Estos resultados respaldan el uso de esta combinación como un régimen de tratamiento eficaz en este tipo de cáncer(22).

Así mismo, en otros estudios Atezolizumab ha sido aprobado como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado que presentan una alta expresión de PD-L1. En el estudio IMPOWER 110, se encontró que Atezolizumab proporcionó una mejora significativa en la supervivencia global en comparación con la quimioterapia en este subgrupo de pacientes. Además, se observaron beneficios en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva. Estos hallazgos respaldan el uso de Atezolizumab como una opción terapéutica eficaz para este tipo de cáncer de pulmón.(17).

2.3 Definiciones conceptuales

- Fallecimiento: Muerte de una persona
- Progresión de enfermedad: Aparición de nuevas lesiones y aumento de lesiones previas en un paciente con cáncer
- Tiempo libre de progresión: Tiempo en el cual, la enfermedad oncológica se mantiene en respuesta al tratamiento o estable
- Tiempo hasta el evento de muerte: Tiempo hasta el fallecimiento una persona
- Estadio del cáncer: Extensión del cáncer al diagnóstico y previo al tratamiento
- Marcador de PDL-1 ligando 1 de muerte celular programada (PDL1): es un marcador inmunohistoquímico dinámico usado en los estudios de inmunoterapia y relacionado a respuesta a tratamiento de acuerdo a su porcentaje de expresión
- Marcador TMB: Carga mutacional tumoral (TMB), es un marcador predictivo de respuesta inmunoterapia.

2.4 Hipótesis

El presente estudio dentro de su alcance analítico cuenta con las siguientes hipótesis:

- Los pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con atezolizumab con presencia de marcador PDL1 y/o TMB tienen mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global que aquellos pacientes que no lo tienen.
- Los pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con atezolizumab con mayor PDL1 y mayor TMB tienen mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global que aquellos pacientes que tienen menor expresión de dichos marcadores.

3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

Enfoque cuantitativo. Alcance: descriptivo y analítico de tipo retrospectivo. Según el número que se miden las variables es de tipo longitudinal, dado que se medirá la variable desenlace más de una vez en el tiempo de seguimiento. Según el control de las variables, es de tipo observacional. Según el tipo de estadística utilizada, se aplicará estadística descriptiva y estadística inferencial.

3.2 Diseño de investigación

Se realizará un estudio observacional tipo cohorte, de supervivencia. Se evaluarán cohortes retrospectivas poblacionales de pacientes que iniciaron tratamiento desde enero 2019 hasta diciembre 2022.

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población

El estudio será realizado en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico, cuya atención haya sido iniciado entre enero 2019 y diciembre 2022.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de nacionalidad peruana, mayores de edad.
- Pacientes con neoplasia localmente avanzado irresecable o metastásico confirmada y haya cumplido fechas de seguimiento.
- Pacientes con ECOG de 0 o 1.
- Pacientes con función orgánica adecuada evidenciada con los parámetros clínicos de laboratorio de hemoglobina mayor o igual a 9 mg/dl; ANC $\geq 10 \times 10^9$ /L; AST y ALT ≤ 2.5 veces el límite superior normal o ≤ 5 veces el límite superior para pacientes con metástasis hepático concurrente; bilirrubina ≤ 2.5 veces el límite superior normal o ≤ 5 veces el límite superior para pacientes con metástasis hepático concurrente; creatinina sérica ≤ 2 veces el límite superior normal o clereance de creatinina mayor de 45 mL/min.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin datos registrados de consumo de Atezolizumab y marcador de PDL-1 o TMB en sus registros clínicos.
- Paciente gestante o por lactancia
- Historia de otras neoplasias en los últimos 5 años
- Enfermedad cardiovascular significativa (mayor igual a Clase III de la escala de la asociación cardíaca de Nueva York)
- Pacientes inmunodeprimidos.

3.3.2 Tamaño de la muestra

No se aplicará muestreo, ingresaran al estudio todos los pacientes que cumplan criterios de selección durante el periodo de tiempo desde el enero 2019 e incluyendo hasta diciembre del 2022. Posteriormente, se medirá la potencia estadística en la muestra alcanzada, se corroborará una potencia mayor igual al 80% para sustentar la precisión de los hallazgos de Hazard ratio con los datos obtenidos. Para la estimación de la potencia obtenida se considerará un tamaño de efecto para un Hazard ratio de 0.7 (17), con una confianza al 95% y una razón entre tamaños muestrales de 1.

3.3.3 Selección de la muestra

Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con Atezolizumab como primera línea de tratamiento atendidos en el Instituto Peruano de Oncología y Radioterapia durante el 2020 y 2022; y que cumplan con los criterios de selección.

- Unidad de análisis: paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico.
- Unidad de muestreo: Historia clínica de paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico.
- Marco muestral: Todas las historias clínicas de paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico, atendidos desde enero del 2019 y hasta diciembre del 2022.

3.4 Operacionalización de variables

Característica	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo	Escala
Fallecimiento	Muerte de una persona	Muerte de una persona contando registrada en acta de defunción.	Cualitativo	nominal
Progresión de enfermedad	Aparición de nuevas lesiones y aumento de lesiones previos en un paciente con cáncer	Aparición de lesión nueva o aumento de lesión objetivo mayor al 20% según la definición por RECIST 1.1	Cualitativo	nominal
Tiempo libre de progresión	Tiempo en el cual, la enfermedad oncológica se mantiene en respuesta al tratamiento o estable	Tiempo medido en meses, obtenido desde la fecha de inicio de consumo de Atezolizumab y seguimiento hasta la fecha de progresión de enfermedad según la definición por RECIST 1.1	Cuantitativa	Razón
Tiempo hasta el evento de muerte	Tiempo hasta el fallecimiento una persona	Tiempo medido en meses, obtenido desde la fecha de inicio de consumo de Atezolizumab y seguimiento hasta la fecha de fallecimiento del paciente o cierre administrativo del estudio	Cuantitativa	Razón

Estadio del cáncer	Extensión del cáncer al diagnóstico y previo al tratamiento	Obtención del estadio para identificar paciente en estadio localmente avanzado irresecable o metastásico.	Cualitativo	Ordinal
Marcador de PDL-1	ligando 1 de muerte celular programada (PDL1) es un marcador inmunohistoquímico dinámico usado en los estudios de inmunoterapia y relacionado a respuesta a tratamiento de acuerdo a su porcentaje de expresión	Marcador que se expresa respuesta inmunitaria oncológica. Clasificado en: ≥50 % O <50%	Cualitativo	Ordinal
Marcador TMB	Carga mutacional tumoral (TMB), es un marcador predictivo de respuesta inmunoterapia	Marcador que expresa carga tumoral diferenciado según carga mayor o menor a 10	Cualitativo	nominal

3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

El protocolo será sometido a evaluación por el comité institucional de ética en investigación. Posterior a la aprobación del proyecto, se solicitará la autorización del Instituto Peruano de Oncología y Radioterapia para la ejecución.

Se realizará un entrenamiento a los investigadores que recogerán la información. El entrenamiento consistirá en la aplicación de criterios de selección de participantes. Así mismo, recibirán capacitación para recolección de información

específica. La capacitación para recoger información en la ficha de recolección de datos será realizada por un médico oncólogo.

La recolección de datos se desarrollará a partir del registro de historias clínicas. Para ello, se identificarán todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia de pulmón en registro electrónico de la institución. Luego se revisarán las historias clínicas respectivas y se aplicarán los criterios de elegibilidad. Posteriormente se identificarán los pacientes seleccionados y se recogerá la información a partir de la historia clínica. En cada ficha de recolección de datos se incluirá un identificador alfanumérico salvaguardando la identidad de los pacientes.

La protección de los datos será realizada mediante uso específico de los instrumentos y de tratamiento de datos para fines exclusivos del estudio. Se utilizará solo un equipo computacional con acceso restringido para el almacenamiento y procesamiento de los datos.

3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos

Se realizó la descripción de los datos mediante frecuencias absolutas y relativas de número de fallecimientos según tipo de marcador oncológico. Se utilizará la media, mediana y percentiles para describir el tiempo de consumo de Atezolizumab y el tiempo de seguimiento hasta el evento, según tipo de marcador oncológico. El análisis de supervivencia global hasta el evento del fallecimiento y el análisis de supervivencia libre de progresión se realizarán con el método no paramétrico de Kaplan-Meier, según tipo de marcador oncológico, y aplicando pruebas de comparaciones usando la prueba de LongRank. Se consideró un nivel de significancia del 0.05 y un intervalo de confianza al 95%. Para la estimación del tamaño del efecto se calculará el Hazard ratio crudo mediante regresión simple de Cox, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Mientras que, para estimar el tamaño de efecto ajustado por los marcadores PDL-1 y TMB se aplicará regresión múltiple de Cox, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. El procesamiento de los datos se realizó en el software Stata versión 16.

3.7 Aspectos éticos

Se solicitará evaluación y aprobación por el comité de ética institucional y el permiso del instituto Peruano de Oncología y Radioterapia. El estudio será realizado a partir de la información retrospectiva que se encuentra registrada en la historia clínica de las atenciones de pacientes realizadas entre enero 2019 a diciembre de 2022. El estudio solo se limitará a recoger información registrada en la historia clínica hasta diciembre del 2022, en ningún momento se tendrá contacto con algún paciente. En ese sentido, no se aplicará consentimiento informado al paciente dado que no se tendrá contacto con ninguno de ellos; por otro lado, es posible que los pacientes ya no se encuentren atendiendo en la institución en el momento que se recoja la información de años previos. Así mismo, en todo momento se respetará la confidencialidad de la información recogida de los pacientes. Para ello se utilizará código alfanumérico para salvaguardar la identidad de los participantes, la información solo estará disponible para los investigadores y solo será utilizada para fines del presente estudio.

4. RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

De acuerdo a lo planteado anteriormente en el protocolos, se utilizaran recursos propios y de IPOR.

4.2 Cronograma

ETAPAS	2023						2024	
	MES	MES	MES	MES	MES	MES	MES	
Elaboración del proyecto	JULIO							
Presentación del proyecto		AGOSTO						
Revisión bibliográfica			SETIEMBRE					
Trabajo de campo y captación de información				OCTUBRE				
Procesamiento de datos					NOVIEMBRE			
Análisis e interpretación de datos						DICIEMBRE		
Elaboración del informe							ENERO	
Presentación del informe							FEBRERO	

4.3 Presupuesto

DESCRIPCIÓN	UNIDAD	CANTIDAD	COSTO (S/)	
			UNITARIO	TOTAL
PERSONAL				
Asesor estadístico	Horas	40	s/. 40	s./1600
BIENES				
Papel bond A-4		40	s/. 30	s/. 30
Lapiceros		20	s/. 2	s/. 40
Perforador		2	s/. 4	s/. 8
Engrapador		1	s/. 5	s/. 5
Grapas	Caja	1	s/. 5	s/ 5
CD - USB	USB	1	S/.25	S/. 25
Espiralado		2	S/ 15	S/. 30
Internet	-	-	-	-
Fotocopias	2	2	S/15	S/.30
Movilidad	10	5	S/10	S/ 50
COSTO TOTAL				S/: 1823

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. Failoc-Rojas VE. Detección de mutaciones del gen EGFR en ADN circulante por medio de biopsia líquida en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas: Revisión rápida. *ACTA MEDICA Peru [Internet]*. 2021 Aug 23 [cited 2023 Apr 20];38(2). Available from: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/1978>
3. Galvez-Nino M, Ruiz R, Roque K, Coanqui O, Valdivieso N, Olivera M, et al. Real-world outcomes of ANTI-EGFR therapy in advanced non–small cell lung cancer EGFR mutated in Peru. *Thorac Cancer*. 2023 Jan;14(1):61–7.
4. Lopez-Chavez A, Thomas A, Evbuomwan MO, Xi L, Chun G, Vidaurre T, et al. *EGFR* Mutations in Latinos From the United States and Latin America. *J Glob Oncol*. 2016 Oct;2(5):259–67.
5. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2892–911.
6. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015 May;10(5):838–43.
7. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrance R, Paweletz CP, Cantarini M, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 1;34(28):3375–82.
8. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113–25.

9. Shaw AT, Bauer TM, De Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced *ALK* -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018–29.
10. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
11. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288–301.
12. Amarnath S, Mangus CW, Wang JCM, Wei F, He A, Kapoor V, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 2011 Nov 30;3(111):111ra120.
13. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 2009 Dec 21;206(13):3015–29.
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.
15. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2021 Feb 13;397(10274):592–604.
16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339–49.
17. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1328–39.
18. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung

- Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1213–27.
19. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2020–31.
 20. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198–211.
 21. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022 Nov;28(11):2374–80.
 22. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):924–37.
 23. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040–51.
 24. Goodman AM, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598.
 25. The Spectrum of Benefit from Checkpoint Blockade in Hypermutated Tumors. Rousseau B, et al. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1168.

6. ANEXOS

ANEXO 1: MATRIX DE CONSISTENCIA

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico	Población y muestra	Técnica e instrumentos	Plan de análisis de datos
¿Cuáles son los factores asociados a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irreseccable o metastásico tratados con Atezolizumab como primera línea de tratamiento en el Instituto Peruano de Oncología y Radioterapia entre enero 2019 y diciembre 2022?	Evaluar los factores asociados a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irreseccable o metastásico tratados con Atezolizumab como primera línea de tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irreseccable o metastásico tratados con atezolizumab con presencia de marcador PDL1 y/o TMB tienen mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global que aquellos pacientes que no lo tienen. 	<p>Fallecimiento</p> <p>Progresión de enfermedad</p> <p>Tiempo libre de progresión</p> <p>Tiempo hasta el evento de muerte</p> <p>Estadio del cáncer</p> <p>Marcador de PDL-1</p> <p>Marcador TMB</p>	Se realizará un estudio observacional tipo cohorte retrospectivo, de supervivencia. Se evaluarán cohortes retrospectivas poblacionales de pacientes que iniciaron tratamiento desde enero 2019 hasta diciembre 2022.	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irreseccable o metastásico tratados con Atezolizumab como primera línea de tratamiento atendidos en el Instituto Peruano de Oncología y Radioterapia durante el 2020 y 2022; y que cumplan con los criterios de selección.	Recolección de datos: registro de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de neoplasia de pulmón en registro electrónico de la institución. Revisión según criterios de elegibilidad. En cada ficha de recolección de datos se incluirá un identificador alfanumérico salvaguardando la identidad de los pacientes.	<p>Descripción de los datos mediante frecuencias absolutas y relativas de número de fallecimientos</p> <p>Media, mediana y percentiles para describir el tiempo de consumo de Atezolizumab y el tiempo de seguimiento hasta el evento.</p> <p>Análisis de supervivencia global hasta el evento del fallecimiento y el análisis de sobrevida libre de progresión se realizarán con el método no paramétrico de Kaplan-Meier, Efecto se calculará el Hazard ratio crudo mediante regresión simple de Cox, Tamaño de efecto ajustado por: PDL-1 y TMB se aplicará regresión múltiple de Cox. Procesamiento de los datos por Sata versión 16.</p>

ANEXO 2

Operacionalización de variables

Característica	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo	Escala
Fallecimiento	Muerte de una persona	Muerte de una persona contando registrada en acta de defunción.	Cualitativo	nominal
Progresión de enfermedad	Aparición de nuevas lesiones y aumento de lesiones previos en un paciente con cáncer	Aparición de lesión nueva o aumento de lesión objetivo mayor al 20% según la definición por RECIST 1.1	Cualitativo	nominal
Tiempo libre de progresión	Tiempo en el cual, la enfermedad oncológica se mantiene en respuesta al tratamiento o estable	Tiempo medido en meses, obtenido desde la fecha de inicio de consumo de Atezolizumab y seguimiento hasta la fecha de progresión de enfermedad según la definición por RECIST 1.1	Cuantitativa	Razón
Tiempo hasta el evento de muerte	Tiempo hasta el fallecimiento una persona	Tiempo medido en meses, obtenido desde la fecha de inicio de consumo de Atezolizumab y seguimiento hasta la fecha de fallecimiento del paciente o cierre administrativo del estudio	Cuantitativa	Razón
Estadio del cáncer	Extensión del cáncer al diagnóstico y previo al tratamiento	Obtención del estadio para identificar paciente en estadio localmente avanzado irresecable o metastásico.	Cualitativo	Ordinal
Marcador de PDL-1	ligando 1 de muerte celular programada (PDL1) es un marcador inmunohistoquímico dinámico usado en los estudios de inmunoterapia y relacionado a respuesta a tratamiento de acuerdo a su porcentaje de expresión	Marcador que se expresa respuesta inmunitaria oncológica. Clasificado en: ≥50 % O <50%	Cualitativo	Ordinal
Marcador TMB	Carga mutacional tumoral (TMB), es un marcador predictivo de respuesta inmunoterapia	Marcador que expresa carga tumoral diferenciado según carga mayor o menor a 10	Cualitativo	nominal

ANEXO 3: INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Efecto de Atezolizumab en la sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico

Ficha de Recolección

1. Código de paciente:
2. Fecha de nacimiento:
3. Sexo: Hombre () Mujer ()
4. Fecha de diagnóstico histológico:
5. Diagnóstico histológico:
6. Presencia de marcador ≥ 50 %: Si () No ()
7. Presencia de marcador TMB: Si () No ()
8. Estadio Clínico al iniciar tratamiento con Atezolizumab:
Estadio I () Estadio II () Estadio III () Estadio IV ()
9. Otras comorbilidades: Si () No ()
10. Especificar si presenta otras comorbilidades:
11. Fecha que inicia tratamiento con Atezolizumab:
12. Fecha de culminación de uso de Atezolizumab
13. Fallecimiento: Si () No ()
14. Si el paciente falleció, indicar fecha de fallecimiento:
15. Si el paciente no falleció, indicar fecha de último seguimiento:

ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO

No aplica.