



Artículo original

Perfil epidemiológico y molecular de pacientes con cáncer de pulmón en un centro oncológico referencial de Lima, Perú

Epidemiological and molecular profile of lung cancer patients in a referral cancer center in Lima, Peru

Rodrigo Motta Guerrero^{1,2,a}, Yesenia Huerta-Collado^{1,3,a}, Virgilio E Failoc-Rojas^{1,4,b}, Diego C Cabezas Orellana^{1,5,a}, Alejandro Leon^{1,a}, Ana Calle-Villavicencio^{1,a}, Alicia Torres-Mera^{6,7,c}, Mario J Valladares-Garrido^{8,b}, Carlos Aliaga Macha^{1,9,a}, Carlos Carracedo^{1,a}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1805>

RESUMEN

Introducción: Según estimaciones del GLOBOCAN, en 2020, el cáncer de pulmón fue el segundo más frecuente y se necesita información epidemiológica en países latinoamericanos. El objetivo fue describir las características epidemiológicas y moleculares de pacientes con cáncer de pulmón de una clínica referencial de Lima, Perú. **Material y métodos:** Se realizó un estudio cohorte retrospectiva para caracterizar el perfil epidemiológico y molecular de los pacientes con cáncer pulmón atendidos en un centro oncológico referencial del Perú durante 2018 al 2021. Se reportaron variables como edad, sexo, histología, estadiaje y mutación. En el análisis descriptivo, se mostraron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. En el caso de las variables numéricas, se reportó la mejor medida de tendencia central y de dispersión. **Resultados:** Se observó un total de 225 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. La mutación del gen EGFR fue la más frecuentemente detectada (45.3%); y dentro de ellas la delección del exón 19 (55.7%). El tipo histológico más frecuente fue de Adenocarcinoma con 180 pacientes (85.7%). Del total de paciente con mutación en el EGFR, el 77.8% recibió tratamiento con algún inhibidor de tirosin quinasa (osimertinib, erlotinib, afatinib) y un 15.9% recibieron inmunoterapia (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab). **Conclusiones:** La mutación predominante fue el EGFR, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma y la mayoría de pacientes recibió tratamiento con un inhibidor de tirosin quinasa.

Palabras clave: mutación; epidemiología; neoplasia pulmón; Perú (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Background: According to GLOBOCAN estimates, in 2020, lung cancer was the second most frequent cancer and epidemiological information is needed in Latin American countries. The objective was to describe the epidemiological and molecular characteristics of lung cancer patients from a referral clinic in Lima, Peru. **Material and methods:** A retrospective cohort study was conducted to characterize the epidemiological and molecular profile of lung cancer patients attended at a referral cancer center in Peru during 2018 to 2021. Variables such as age, sex, histology, staging and mutation were reported. In the descriptive analysis, frequencies and percentages were shown for categorical variables. For numerical variables, the best measure of central tendency and dispersion was reported. **Results:** A total of 225 patients with a diagnosis of lung cancer were observed. EGFR gene mutation was the most frequently detected (45.3%); and within them exon 19 deletion (55.7%). The most frequent histological type was adenocarcinoma with 180 patients (85.7%). Of the total number of patients with EGFR mutation, 77.8% received treatment with a tyrosine kinase inhibitor (osimertinib, erlotinib, afatinib) and 15.9% received immunotherapy (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab). **Conclusions:** The predominant mutation was EGFR, the most frequent histologic type was adenocarcinoma and most patients received treatment with a tyrosine kinase inhibitor.

Keywords: Mutation; epidemiology; lung neoplasia; Peru (Source: MeSH NLM).

FILIACIÓN

1. Unidad de Cáncer Torácico, Centro Oncológico ALIADA. Lima 15073, Peru.
 2. Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria (UFETS). Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima 15036, Peru.
 3. Departamento de Oncología Clínica. Hospital Hipólito Unanue. Lima 15007, Peru.
 4. Universidad San Ignacio de Loyola. Lima 15072, Peru.
 5. Departamento de Oncología Clínica. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima 150101, Peru.
 6. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Peru.
 7. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Peru.
 8. Vicerrectorado de Investigación, Universidad Norbert Wiener. Lima 15071, Peru.
 9. Departamento de Oncología Clínica. Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima 15072, Peru.
- a. Médico oncólogo.
b. Médico con maestría en epidemiología.
c. Estudiante de Medicina Humana.

ORCID

1. Rodrigo Motta Guerrero / [0000-0002-8086-3513](https://orcid.org/0000-0002-8086-3513)
2. Yesenia Huerta-Collado / [0000-0001-9176-4214](https://orcid.org/0000-0001-9176-4214)
3. Virgilio E Failoc-Rojas / [0000-0003-2992-9342](https://orcid.org/0000-0003-2992-9342)
4. Diego C Cabezas Orellana / [0000-0001-7606-2484](https://orcid.org/0000-0001-7606-2484)
5. Alejandro Leon
6. Ana Calle-Villavicencio
7. Alicia Torres-Mera / [0000-0002-6729-9372](https://orcid.org/0000-0002-6729-9372)
8. Mario J Valladares-Garrido / [0000-0003-0839-2419](https://orcid.org/0000-0003-0839-2419)
9. Carlos Aliaga Macha / [0000-0003-0237-7058](https://orcid.org/0000-0003-0237-7058)
10. Carlos Carracedo / [0000-0002-5514-1690](https://orcid.org/0000-0002-5514-1690)

CORRESPONDENCIA

Virgilio Failoc Rojas, MD.
Av. La Fontana 505, La Molina, Lima, Perú.
Email: virgiliofr@gmail.com

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

CONFLICTO DE INTERÉSES

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 14/12/2022
Aceptado: 16/04/2023
Publicado: 30/09/2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. Versión Impresa: ISSN: 2225-5109 Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731 Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

RMG (conceptualización, investigación, metodología, curación y validación de los datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). YHC (investigación, Software, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). VFR (investigación, Software, análisis formal, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). DCCO (investigación, Software, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). AL (conceptualización, investigación, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). ACV (investigación, metodología, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). ATM (investigación, metodología, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). MVG (investigación, metodología, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). CAM (investigación, metodología, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final). CC (conceptualización, investigación, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final).

CÓMO CITAR

Motta Guerrero R, Huerta-Collado Y, Failoc-Rojas VE, Cabezas Orellana DC, Leon Garrido-Lecca A, Calle-Villavicencio A, Torres-Mera A, Valladares-Garrido MJ, Aliaga Macha C, Carracedo C. Perfil epidemiológico y molecular de pacientes con cáncer de pulmón en un centro oncológico referencial de Lima, Perú. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 30 de septiembre de 2023 [citado 30 de septiembre de 2023];16(3). doi: 10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1805

INTRODUCCIÓN

Según estimaciones de GLOBOCAN el cáncer de pulmón notificado fue el segundo tumor más diagnosticado en ambos sexos en 2020, con aproximadamente 2 millones de nuevos casos notificados, equivalente a una incidencia de 22,4 x 100.000 personas ⁽¹⁾. El cáncer de pulmón tiene la tasa de mortalidad más alta con un estimado de 1 796 144 muertes en 2020 ⁽¹⁾. El cáncer de pulmón es también la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en Europa, con aproximadamente 388 000 muertes en 2018, lo que representa aproximadamente una quinta parte de las muertes directas por cáncer ^(1,2).

Según el último reporte de Lima Metropolitana, reportado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el cáncer de pulmón tuvo una incidencia de 11.3 x 100,000 personas entre 2013-2015, siendo el noveno tumor más diagnosticado y la segunda causa de muerte por cáncer en Perú ⁽³⁾. El aumento del tabaquismo, la mayor longevidad alcanzada por la población en general, la susceptibilidad genética, los factores inmunológicos y la contaminación del aire son los principales contribuyentes a la mortalidad del cáncer de pulmón ⁽⁴⁾.

Durante la última década se han desarrollado múltiples fármacos con el objetivo de mejorar la supervivencia global del paciente con cáncer de pulmón avanzado. El descubrimiento de la expresión de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) en células T efectoras y de su ligando (PD-L1) en células malignas y la subsecuente evasión del sistema inmune por parte de las células tumorales permitió el desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer. Los anticuerpos monoclonales humanizados anti-PD1, bloquean la unión del PD-1 con su ligando, alcanzando una mejora de la supervivencia en cáncer de pulmón

de células no pequeñas (CPCNP) avanzado^(5,6). Las terapias dirigidas a oncogenes como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la kinasa de linfoma anaplásico (ALK) han llevado el tratamiento del CPCNP avanzado a la era de la terapia de precisión. Diferentes generaciones de inhibidores de tirosin kinasa (ITKs) han sido usados durante la última década en pacientes con CPCNP con mutaciones específicas. De esta forma, agentes como osimertinib, afatinib y erlotinib son la medicación de elección en pacientes con CPCNP avanzado con mutación sensibilizante del EGFR^(7,8).

Debido a los nuevos tratamientos oncológicos en Perú con impacto en la sobrevivencia de los pacientes de cáncer de pulmón y no contar con estadísticas nacionales actuales, se realizó el presente estudio que tiene como objetivo general describir las características epidemiológicas y el perfil molecular a los dos años en este grupo de pacientes, de una clínica referencial de Lima, Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal para caracterizar el perfil epidemiológico y molecular de pacientes con diagnóstico debut de cáncer de pulmón, de la clínica Aliada atendidos durante el año 2018 al 2021, en Lima, Perú. La clínica Aliada es un centro oncológico particular referencial del Perú, ubicado en Lima, Perú.

Población y muestra

La población estuvo constituida por pacientes mayores de 18 años con diagnóstico reciente de cáncer de pulmón, atendidos en consulta externa y evaluados por médicos oncólogos de la clínica durante el periodo de 01 de enero del 2018 hasta diciembre del 2021. El diagnóstico de cáncer

de pulmón se corroboró mediante una biopsia pulmonar evaluada por un médico patólogo. Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años. Se excluyeron a pacientes que no tenían datos completos en las variables de interés del estudio.

Procedimientos

Se realizó la búsqueda de los expedientes históricos de los pacientes con la clave CIE-10 del C34.0 al C34.9, realizando el registro solo de aquellos pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Instrumento y variables

Se creó una ficha de recolección de datos considerando variables epidemiológicas (edad, sexo, antecedentes de cáncer familiares, antecedente de tabaquismo por más de un año (Si/No)), diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus 2, antecedente de enfermedad pulmonar (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica-EPOC-, tuberculosis), variables clínicas oncológicas (tipo histológico del cáncer (adenocarcinoma, epidermoide, otras), estadio clínico al momento del diagnóstico (I al IV), perfil molecular (EGFR, ALK, ROS, otras mutaciones y no mutado) que fue evaluado al momento del diagnóstico o durante el periodo de tratamiento, ya sea por método de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real o mediante Next-Generation Sequencing (NGS), escala de estado funcional con Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, por sus siglas en inglés) al ingreso (0-4) y variables de terapia usadas como primera línea o líneas subsecuentes (recibir Inhibidores de la Tirocin Quinasa (ITK), recibir inmunoterapia o quimioterapia)

Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel ® y se analizaron en el paquete estadístico STATA vs 16.0 ® (Texas, USA).

En el análisis descriptivo, se mostraron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. En el caso de las variables numéricas, se reportó la mejor medida de tendencia central y de dispersión. Se hizo un análisis de tendencias temporales de acuerdo con la fecha de diagnóstico de cáncer de pulmón.

En el análisis bivariado, para evaluar la asociación entre perfil molecular y las otras variables independientes descritas anteriormente; se calculó el número de valores esperados, se presentó

en tablas de contingencia con sus respectivos porcentajes. Para la variable numérica edad se presentó como media y desviación estándar por cada mutación descrita.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Aliada, Perú (#CIE012-2021). Se han utilizado códigos anonimizados para preservar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes seleccionados para la presente investigación. Se respetaron los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 225 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. La edad media de los pacientes fue 65.2 años y fue ligeramente más reportado en el sexo femenino (56.4%). El 13.8% (31) tenía antecedentes familiares de cáncer, el 43.9% (98) tenía antecedente de algún grado de tabaquismo y el 69.3% fue diagnosticado con estadio clínico IV al debut de la enfermedad. Un total de 5 pacientes (2.2%) tenían antecedentes de algún tipo de enfermedad pulmonar no oncológica (3: tuberculosis y 2: EPOC). La prevalencia de diabetes mellitus fue del 7.1% y la hipertensión arterial representó el 11.1%. El tipo histológico más frecuente reportado fue adenocarcinoma (85.7%) seguido del epidermoide (7.6%). El 61.3% de los pacientes tuvieron ECOG 0-1 mientras que el 28.4% tenía ECOG 2 (Tabla 1).

Tabla 1. Características epidemiológicas de la población con cáncer de pulmón atendido en una clínica de Lima, Perú. 2018-2021

Características	N	%
Edad*	64.7	12.3
Sexo		
Masculino	98	43.6
Femenino	127	56.4
Tipo histológico (n=210)		
Adenocarcinoma	180	85.7
Epidermoide	16	7.6
Otras histologías	14	6.7
Estadía al debut		
I	18	8.0
II	10	4.4
III	29	13.0

IV	156	69.3
NR	12	5.3
Antecedentes cáncer familiar (Si)	31	13.8
Fumador (Si; n=98)	43	43.9
Recibió ITK (Si)	59	26.2
Recibió inmunoterapia (Si)	55	24.4
ECOG al ingreso		
0	12	5.3
1	126	56.0
2	64	28.4
3	14	6.2
4	9	4.0
Diabetes mellitus 2		
Si	16	7.1
No	209	92.9
Hipertensión arterial		
Sí	22	11.1
No	200	88.9

* Se usa media y desviación estándar.

ITK: Inhibidores de la tirosina quinasa. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. NR: No registró.

La mutación del gen EGFR fue la más frecuentemente detectada (45.3%); y dentro de ellas la delección del exón 19 (55.7%) fue la más reportada, seguida del exón 20 (33.3%), exón 21 (6.94%), exón 14 (2.78%) y exón 18 (1.39%). El rearrreglo del ALK representó el 3.6% del total de mutaciones y la segunda en frecuencia. Otras mutaciones reportadas fueron: KRAS (3 pacientes), ROS1 (2 pacientes), STK11 (2 pacientes), BRAF V600E (1), BRCA2 (1), ARIDA1A (1), TSC1 (1) (Figura 1).

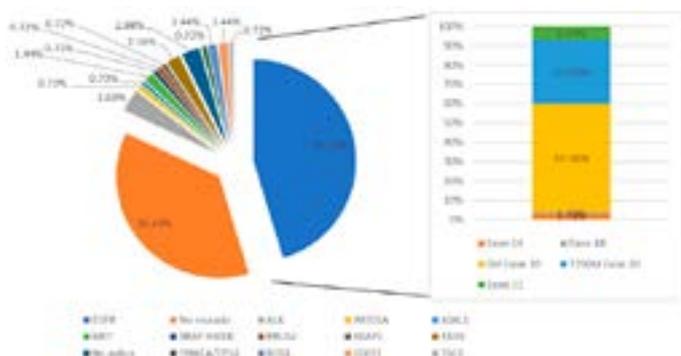


Figura 1. Distribución de perfil molecular en pacientes con cáncer de pulmón en una clínica de Lima, Perú. 2018-2022

Con respecto a los pacientes con EGFR mutado, el 77.8% (49 pacientes) recibió un ITK en primera línea. El 51% de pacientes recibió osimertinib, el 29.7% recibió erlotinib y el 29.7% recibió afatinib. Se detectaron seis pacientes con cáncer de pulmón

y rearrreglo del ALK. El 80% de los pacientes recibieron ITKs (crizotinib, alectinib, ceritinib). Los 2 pacientes (2/2) que presentaron mutación ROS1 recibieron ITK de primera línea. La supervivencia de esta subpoblación al año y a los dos años de seguimiento fue del 100% (Tabla 2). El 24.4% (34) de pacientes sin mutación driver (EGFR, ALK, ROS) al debut de enfermedad recibió inmunoterapia (pembrolizumab o atezolizumab) combinado o no con quimioterapia, según su nivel de expresión de PD-L1.

Tabla 2: Caracterización del perfil mutacional en pacientes con cáncer de pulmón en una clínica de Lima, Perú. 2018-2021

	EGF (n=63; 28.0%)	ALK (n= 5; 2.2%)	ROS1 (n=2; 0.9%)	Otros (n=19; 8.4%)	No mutado (n=136; 60.4%)
Edad*	59.4±11.4	55.1±11.8	45.1±3.5	64.7±9.8	67.8±12.1
Sexo					
Masculino	29 (46.0%)	3 (60.0%)	0 (0%)	7 (36.8%)	59 (43.4%)
Femenino	34 (54.0%)	2 (40.0%)	2 (100.0%)	12 (63.2%)	77 (56.6%)
Tipo histológico					
Adenocarcinoma	61 (96.8%)	5 (100%)	2 (100%)	17 (89.4%)	95 (78.5%)
Epidermoide	2 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	11 (9.1%)
Otras histologías	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	15 (12.4%)
Estadaje al debut					
I - II	5 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (38.9%)	16 (12.5%)
III	6 (10%)	1 (20%)	0 (0%)	3 (16.7%)	19 (14.8%)
IV	49 (81.7%)	4 (80%)	2 (100%)	8 (44.4%)	93 (72.7%)
Antecedentes cáncer familiar					
Si	8 (12.7%)	0 (0%)	1 (50%)	5 (26.3%)	17 (12.5%)
No	55 (87.3%)	5 (100%)	1 (50%)	14 (73.7%)	119 (87.5%)
Fumador					
Si	12 (44.4%)	1 (33.3%)	1 (100%)	1 (10%)	28 (49.1%)
No	15 (55.6%)	2 (66.7%)	0 (0%)	9 (90%)	29 (58.9%)
Recibir TKI					
Si	49 (77.8%)	4 (80.0%)	2 (100.0%)	3 (15.8%)	1 (0.7%)
No	14 (22.2%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	16 (84.2%)	135 (99.3%)
Recibir Inmunoterapia					
Si	10 (15.9%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)	9 (47.4%)	34 (25.0%)
No	53 (84.1%)	4 (80.0%)	1 (50.0%)	10 (52.6%)	102 (75.0%)
Diabetes mellitus 2					
Si	3 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	12 (8.8%)
No	60 (95.2%)	5 (100%)	2 (100%)	18 (94.7%)	124 (91.2%)
Hipertensión arterial					
Sí	6 (9.5%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (21.1%)	15 (11.0%)
No	57 (90.5%)	5 (100%)	2 (100%)	15 (78.9%)	121 (89.0%)

*Se presentan medias y desviación estándar.

Se observó un incremento del número de casos de nuevos diagnósticos durante el segundo trimestre del 2018 hasta finales del 2019, al inicio de la pandemia por COVID-19 (primer trimestre del 2020) los diagnósticos al debut disminuyeron, pero esto fue incrementando en el transcurso del tiempo (Figura 2).

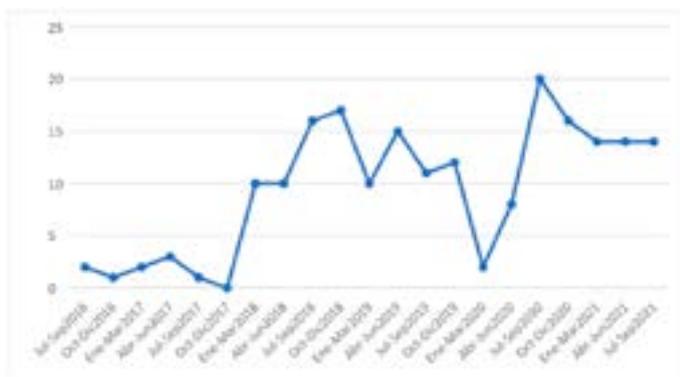


Figura 2: Tendencia del diagnóstico al debut de cáncer de pulmón según trimestre.

RESULTADOS

Resultados principales

En el presente estudio de un total de 225 pacientes con cáncer de pulmón al debut, la mutación EGFR fue la más frecuente (45.3%). Los pacientes con mutación deleción 19-EGFR tuvieron una mayor supervivencia respecto a las otras mutaciones. Además, se identificó que al momento del diagnóstico, la estirpe más frecuente fue el cáncer de pulmón de células no pequeñas de subtipo histológico adenocarcinoma. La etapa clínica más frecuente como el resto de la literatura mundial, es el estadio clínico IV, y a diferencia de la mayoría de estudio epidemiológicos de cáncer pulmonar, el estado funcional era adecuado (ECOG 0-1).

Características epidemiológicas y perfil molecular

En nuestra cohorte hay una ligera predominancia de cáncer de pulmón en mujeres, esto estaría de acuerdo al registro de cáncer de Lima-Metropolitana (Perú) entre 1968 al 2015, donde la tendencia de incidencia de cáncer de pulmón en varones disminuyó y en mujeres aumentó ⁽⁹⁾.

Uno de los resultados más importantes fue que el estadio clínico predominante fue la etapa avanzada, debido probablemente a que en la actualidad no hay un programa público o privado para tamizaje del

cáncer de pulmón en Perú ni una cultura que busque prevención del cáncer de pulmón en la población en general.

En nuestro estudio encontramos que el adenocarcinoma (85,7%) es la estirpe más frecuente del cáncer de pulmón de células no pequeñas en nuestra población. El 75% de adenocarcinoma de pulmón tienen alteraciones genéticas que son potencialmente tratables ⁽¹²⁾; a diferencia del carcinoma de pulmón de células pequeñas, la cual es muy letal y su tratamiento molecular no es muy clara ⁽¹³⁾. Las alteraciones a nivel molecular en cáncer de pulmón son muy utilizadas en la práctica clínica y sirven como herramientas potenciales en el tratamiento.

La prevalencia del EGFR a nivel mundial es variable. Asia es el continente con la prevalencia más alta, alcanzando el 38.4% (36.5-40.3%); y países como China (38.4%) y Japón (36.6%) tienen algunas de las prevalencias más altas del mundo. Europa tiene una frecuencia baja de EGFR mutado (14.1%) mientras que en América (Sur y Norte) se eleva hasta el 24.4% (22.1-26.8%) ⁽¹⁴⁾. En nuestro reporte, obtuvimos una alta frecuencia de EGFR (45.3%), cifra similar a la registrada por otras publicaciones; Arrieta et al reportaron que la prevalencia de EGFR mutado alcanzó el 33.2% (30.5-35.9%) en Latinoamérica y que Perú fue el país que alcanzó la prevalencia más alta (51.1%), seguida de México (34.3%) ⁽¹⁵⁾. Por otro lado, sólo el 3.6% de nuestra cohorte presentó re-arreglo ALK; cifra menor a la registrada en otros países latinoamericanos (6.9%) ⁽¹⁶⁾, probablemente debido al menor tiempo de seguimiento de nuestra población de estudio.

Las mutaciones EGFR y el re-arreglo del ALK son mecanismos que permiten el desarrollo y extensión del cáncer de pulmón. La identificación de los oncogenes como EGFR y ALK ha permitido tener efectivos tratamientos para el cáncer de pulmón, mejorando la supervivencia en estos pacientes ^(13,14,17). Erlotinib fue el primer agente aprobado por la FDA (noviembre, 2004), como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón con deleción del exón 19 y sustitución L858R del exón 21 del EGFR ⁽⁶⁾.

En nuestro estudio se reportó que más del 40% eran fumadores y que esta frecuencia presentó una tendencia a ser aun mayor en el subgrupo de pacientes sin alteraciones genéticas. La epidemia

del tabaquismo continúa siendo la principal causante del cáncer de pulmón, a pesar de las medidas de prevención que existen, con más del 80% en las poblaciones occidentales. El tabaquismo se asocia fuertemente con el desarrollo del cáncer de pulmón e impacta negativamente en su sobrevida ^(18, 19).

Implicancias en la salud pública

En el manejo de cáncer, el concepto medicina personalizada cobra relevancia, es así que las guías internacionales como National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y European Society for Medical Oncology (ESMO), para pacientes con cáncer de pulmón avanzado se recomienda la evaluación molecular y para el tratamiento se incluye inmunoterapia e ITK ⁽¹⁷⁾. Tener acceso a pruebas moleculares para su diagnóstico y posterior tratamiento tiene impacto en la sobrevida de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado. En el Perú, mediante un reporte sobre cáncer de pulmón, se pone en evidencia que el acceso pruebas moleculares y medicamentos de alto costo, llámese estos TKI, inmunoterapia entre otros, tienen grandes retos. La aprobación en una institución pública, no solo debe de tener su aprobación por el ente regulador de medicamentos en el Perú, sino además debe de tener la evaluación por comités institucionales, para su uso en los pacientes del sector público ⁽²⁰⁾.

En su contraparte, dichas barreras no son observadas en instituciones privadas como en el presente estudio, lo cual favorece el acceso a una mayor cantidad de medicamentos contra el cáncer. Además, alrededor del 50% de los pacientes recibió en algún momento tratamiento con algún ITK o con inmunoterapia.

Limitaciones

El presente trabajo tiene algunas limitaciones. Primero, al ser un estudio unicéntrico la cantidad pequeña de pacientes afecta la posibilidad de extrapolar resultados. Segundo, para la construcción de nuestra base de datos se utilizó las historias clínicas de los pacientes, esto puede haber tenido algunos sesgos de información y datos no registrados; sin embargo, se realizó una exhaustiva evaluación de calidad de los datos para reducir la posibilidad de sesgo de información.

Asimismo, nuestro estudio tiene algunas fortalezas, como evaluar el perfil molecular, evaluación exhaustiva y uso de medicamentos de alto costo en pacientes con cáncer de pulmón. Existe la

necesidad de identificar las barreras para abordar los determinantes ambientales y el acceso a pruebas moleculares y medicamentos de alto costo, mediante la prevención en los centros de atención primaria, con fines de eliminar o minimizar los riesgos ⁽¹⁸⁾.

El perfil epidemiológico y molecular de nuestro estudio revela que la presentación de cáncer de pulmón al diagnóstico más frecuente es el subtipo adenocarcinoma, en etapa avanzada, estadio funcional por ECOG en 0-1 y con alteración molecular EGFR en su mayoría. El diagnóstico oportuno y posterior tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado cobra relevancia al escaso acceso a las pruebas moleculares y altos costos de los medicamentos como los TKI, ya que el acceso adecuado y oportuno tiene impacto en la sobrevida de los pacientes, pero este resulta limitado en las instituciones públicas, a diferencia en las instituciones privadas donde se favorece el acceso a una mayor cantidad de medicamentos contra el cáncer, pudiendo acceder más del 50% de los pacientes al medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Ramos W, La Cruz-Vargas D, Jhony A. Presentación del documento técnico "Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018". *Revista de la Facultad de Medicina Humana.* 2020;20(1):10-1. doi: 10.25176/rfmh.v20i1.2704
4. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016;48(3):889-902. doi: 10.1183/13993003.00359-2016
5. McDermott J, Jimeno A. Pembrolizumab: PD-1 inhibition as a therapeutic strategy in cancer. *Drugs Today (Barc).* 2015;51(1):7-20. doi: 10.1358/dot.2015.51.1.2250387
6. Castellanos EH, Horn L. Immunotherapy in Lung Cancer. *Cancer Treat Res.* 2016;170:203-23. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2_10
7. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations.

- J UOEH. 2019;41(2):153-163. doi: 10.7888/juoeh.41.153
8. Ly AC, Olin JL, Smith MB. Alectinib for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(8):515-522. doi: 10.2146/ajhp170266
 9. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de cáncer de lima metropolitana. incidencia y mortalidad 2010-2012. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2016. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf
 10. Koning HJ, Van Der Aalst CM, Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793
 11. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;10:100179. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100179
 12. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature.* 2014;511(7511):543-50. doi: 10.1038/nature13385
 13. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature.* 2015;524(7563):47-53. doi: 10.1038/nature14664
 14. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol.* 2017;7:193. doi: 10.3389/fonc.2017.00193
 15. 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;10(5):838-843. doi: 10.1097/JTO.0000000000000481
 16. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia G, Cruz-Rico G, Corrales L, Martín C, et al. Molecular Epidemiology of ALK Rearrangements in Advanced Lung Adenocarcinoma in Latin America. *Oncology.* 2019;96(4):207-16. doi: 10.1159/000493733
 17. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222
 18. Costa SNL, Fernandes FCGM, Santos CAD, Souza DLB, Barbosa IR. Gender and Regional Differences in Lung Cancer Mortality in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(4):919-926. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.4.919
 19. Tamási L, Horváth K, Kiss Z, Bogos K, Ostoros G, Müller V, et al. Age and Gender Specific Lung Cancer Incidence and Mortality in Hungary: Trends from 2011 Through 2016. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:598862. doi: 10.3389/pore.2021.598862
 20. Ruiz R, Galvez-Nino M, Poquioma E, Limache-García A, Amorin E, Olivera M, et al. Lung Cancer in Peru. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2020;15(6):891-8. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.018