

Supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón estadio III y metastásico  
atendidos en el Instituto de Cancerología (IDC) Las Américas de Medellín,  
Colombia 2014 – 2018

Autores:

Diego Mauricio González Ramírez

Estudiante Cohorte 33

José Fidel Tatis Méndez

Doris Cardona Arango

Héctor Iván García García

Asesor:

Doris Cardona

Maestría en epidemiología

Facultad de Medicina

Universidad CES

Medellín

Noviembre de 2019

## CONTENIDO

|        |   | Pág. |
|--------|---|------|
|        | RESUMEN                                       | 4    |
| 1.     | FORMULACIÓN DEL PROBLEMA                      | 5    |
| 1.1.   | Planteamiento del problema                    | 5    |
| 1.2.   | Pregunta de investigación                     | 8    |
| 1.3.   | Justificación                                 | 8    |
| 2.     | MARCO TEÓRICO                                 | 9    |
| 2.1.   | REFERENTE CONCEPTUAL                          | 9    |
| 2.1.1  | Definición cáncer de pulmón                   | 9    |
| 2.1.2  | Definición supervivencia global (OS)          | 9    |
| 2.1.3  | Epidemiología                                 | 10   |
| 2.1.4  | Sexo  | 10   |
| 2.1.5  | Tabaquismo                                    | 11   |
| 2.1.6  | Características histológicas                  | 12   |
| 2.1.7  | Clasificación estadios de la enfermedad       | 13   |
| 2.2.   | ESTADO DEL ARTE                               | 14   |
| 2.2.1  | Presencia de mutaciones activantes            | 14   |
| 2.2.2  | Presencia de mutaciones activantes del EGFR   | 15   |
| 2.2.3  | Re-arreglos de ALK                            | 16   |
| 2.2.4  | Expresión de PD-L1                            | 17   |
| 2.2.5  | Inmunoterapia                                 | 17   |
| 2.2.6  | Impacto del aseguramiento en la supervivencia | 18   |
| 2.2.7  | Evaluación comorbilidad                       | 18   |
| 2.2.8  | Clasificación nutricional                     | 18   |
| 2.2.8  | Estudios nacionales y regionales              | 19   |
| 3.     | OBJETIVOS                                     | 20   |
| 3.1.   | Objetivo general                              | 20   |
| 3.2.   | Objetivos específicos                         | 20   |
| 4.     | METODOLOGÍA                                   | 21   |
| 4.1.   | Enfoque metodológico                          | 21   |
| 4.2.   | Tipo de estudio                               | 21   |
| 4.3.   | Población                                     | 21   |
| 4.4.   | Diseño muestral                               | 21   |
| 4.5.   | Descripción de las variables                  | 22   |
| 4.5.1. | Diagrama de variables                         | 22   |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 4.5.2. | Tabla de variables  | 23 |
| 4.6.   | Técnicas de recolección de Información                                | 28 |
| 4.6.1. | Fuente de Información   | 28 |
| 4.6.2  | Técnica de recolección  | 28 |
| 4.6.3. | Instrumento de recolección de Información                             | 28 |
| 4.6.4. | Proceso de obtención de la información                                | 29 |
| 4.7.   | Prueba piloto   | 29 |
| 4.8.   | Control de errores y sesgos   | 29 |
| 4.8.1  | Sesgos  | 29 |
| 4.8.2  | Errores   | 30 |
| 4.9.   | Procesamiento de la información                                       | 30 |
| 4.9.1. | Técnicas de procesamiento   | 30 |
| 4.9.2. | Análisis de los datos   | 31 |
| 4.10.  | Plan de divulgación de los resultados                                 | 35 |
| 5.     | CONSIDERACIONES ÉTICAS  | 37 |
| 6.     | RESULTADOS  | 39 |
| 6.1    | Análisis descriptivo  | 39 |
| 6.2    | Población EGFR mutados  | 42 |
| 6.3    | Población PD-L1 mayor 50% y ALK re arreglos                           | 44 |
| 6.4    | Análisis bivariado  | 46 |
| 6.4.1  | Identificación variables para análisis bivariado en población general | 46 |
| 6.4.2  | Resultado de la prueba de Log Rank                                    | 48 |
| 6.4.3  | Curvas de Kaplan Meier de variables estadísticamente significativas   | 49 |
| 6.5    | Construcción modelo teórico   | 50 |
| 6.6    | Regresiones de Cox simple   | 50 |
| 6.7    | Construcción y elección del mejor modelo múltiple                     | 51 |
| 6.7.1  | Primer modelo   | 51 |
| 6.7.2  | Segundo modelo  | 51 |
| 6.7.3  | Tercer modelo   | 52 |
| 6.7.4  | Cuarto modelo   | 52 |
| 6.7.5  | Quinto modelo   | 53 |
| 6.7.6  | Selección del modelo  | 54 |
| 6.8    | Valoración de supuesto de riesgos proporcionales                      | 54 |
| 6.8.1  | Gráficos Log-Log  | 54 |
| 6.8.2  | Corrección de residuales  | 55 |
| 7.     | DISCUSIÓN   | 57 |
| 8.     | CONCLUSIONES  | 61 |
| 9.     | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS  | 62 |
| 10.    | BIBLIOGRAFÍA  | 83 |

## RESUMEN

**Introducción:** se estima que en Colombia la incidencia anual estandarizada por edad del cáncer de pulmón es 12,9/100.000 personas año y la mortalidad 12,2/100.000 y fue la tercera causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres. El estadio metastásico es incurable con mal pronóstico a corto plazo, pero individualizar el tratamiento ha permitido mejorar el pronóstico en los países de altos ingresos. En Colombia se desconoce la supervivencia global (SG), la de subpoblaciones de pacientes y los factores que la afectan.

**Objetivo:** estimar la SG y los factores asociados de pacientes mayores de 18 años con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio III o metastásico sin tratamiento de quimiorradioterapia o cirugía.

**Métodos:** estudio de cohorte retrospectivo. Se identificaron factores sociodemográficos, clínicos, histopatológicos y del tratamiento. Las curvas de supervivencia se estimaron con Kaplan Meier (comparadas con log Rank test). La asociación entre factores y SG se estimó con el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox.

**Resultados:** se incluyeron 186 personas, edad promedio 64,5 años (de: 9,9), 75% residentes en el área metropolitana de Medellín, 70% eran o habían sido fumadores. El 70% tenían diagnóstico de Adenocarcinoma y 25% Carcinoma escamocelular. La positividad de mutación de EGFR (EGFR-mut) fue 11%, rearrreglos de ALK (ALK-rearr) fue 2,2% y PD-L1 >50% fue 6,5%. La mediana de SG fue 15,3 meses y en los subgrupos de tratamiento dirigido: EGFR-mut 36 meses, ALK-rearr 9,8 meses, PD-L1 >50%, 28,8 meses. Se encontró asociación con peor SG: ECOG 2-3 (HR 1,41, IC<sub>95%</sub>: 1,00-2,09), residir fuera área metropolitana (HR 1,56; IC<sub>95%</sub>:1,11-2,21), no tratamiento dirigido (HR 1,74; IC<sub>95%</sub>: 1,08-2,79), peso normal o bajo (HR 2,03; IC<sub>95%</sub>: 1,40-2,92).

**Conclusiones:** la SG encontrada fue similar a la de estudios recientemente publicados. Se logró mayor SG en pacientes que recibieron terapia dirigida como primera línea. La individualización del tratamiento mejora el pronóstico y ayuda a optimizar los escasos recursos del sistema de salud colombiano. Como hallazgo inesperado el sobrepeso u obesidad se asoció a mejor SG.

**Palabras clave:** neoplasia pulmonar, supervivencia, agentes antineoplásicos, cáncer pulmonar de células no pequeñas

**Términos MeSH:** Lung neoplasms, Antineoplastic Agents, Therapy, Therapeutics, Survival, Mortality, No-small cell lung cancer NSCLC

## 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes y una de las principales causas de muerte en el mundo. Ha incrementado de forma dramática pasando de 3 millones de personas diagnosticadas con la enfermedad en la década de los setenta a 15 millones de casos en el 2016(4). En el 2012 hubo 8,2 muertes relacionadas con esta enfermedad. Se prevé que en las próximas dos décadas los casos nuevos de cáncer aumentarán en 14 millones. El 57% de los casos nuevos y el 65% de las muertes por todos los tipos de cáncer se produjeron en las regiones menos desarrolladas como son África, Asia, Sudamérica y Centroamérica(5).

Específicamente en Colombia, el orden de frecuencia de los tumores malignos para ambos sexos es próstata, mama, estómago, colon y recto, y pulmón. En los hombres el cáncer de pulmón se encuentra en tercer lugar con una incidencia de 15.9/100000 y en las mujeres pasa al cuarto lugar con una incidencia de 7.1/100000(5)(1).

Según el último reporte actualizado de mortalidad por cáncer en Colombia periodo 2007-2013 hubo 234.763 muertes por cáncer. La tasa mortalidad ajustada por edad para cáncer en todas las localizaciones fue 78,3 por cien mil hombres y 78,8 por cien mil mujeres. En hombres las principales causas de muerte según localización fueron en orden: Cáncer gástrico, próstata, pulmón, colorectal y leucemias que corresponden al 59% de las causas de muerte. En mujeres fueron en orden: Cáncer de mama, cérvix, estómago, pulmón, colorectal que corresponden al 52% de las causas de muerte(6).

Se estima que el cáncer de pulmón en Colombia, tiene una incidencia anual de 12,9% por cada cien mil personas año estandarizada por edad y mortalidad de 12,2 por cada cien mil personas año estandarizada por edad (1). En el periodo 2007-2013, ocupó el segundo lugar en la mortalidad general representando el 11,8% de las muertes. Fue la tercera causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres. Preocupa el incremento de la mortalidad en mujeres durante el periodo 1994-2013(6), posiblemente por aumento del tabaquismo ya que se espera que para el 2025 se duplique su consumo en este grupo(7). En Medellín no existe datos claros sobre incidencia, prevalencia o mortalidad por cáncer de pulmón, el último reporte epidemiológico sólo incluye información de las neoplasias priorizadas en el plan decenal para el Control del Cáncer en Colombia, estas son mama (en mujeres), cuello uterino, próstata, colorectal, leucemia aguda pediátrica y estómago(8).

El humo de tabaco, incluyendo la exposición pasiva, es el factor de riesgo más común documentado en el 90% de los casos(9,10); posiblemente esta sea la explicación de una mayor mortalidad por esta causa en los departamentos con

mayor prevalencia en el consumo de tabaco: Risaralda, Caldas, Antioquia, Cundinamarca y Bogotá(11,12).

La exposición a carcinógenos ocupacionales como son el arsénico y radón(13) utilizados en minería de fundición de hierro y acero y producción de pinturas entre otros(14) y como dato relevante los departamentos con mayor producción minera son también los de mayor mortalidad por cáncer de pulmón: Antioquia, Risaralda, Caldas, Valle, Nariño, Santander, Choco y Tolima(6), probablemente sea otra causa que explique el alto número de casos en Antioquia ya que relación entre la actividad minera y la exposición a cancerígenos e impacto en la mortalidad ha sido descrita en otros lugares en Latinoamérica (15)(16).

Clásicamente el cáncer de pulmón se subdivide en carcinoma de células pequeñas (siglas en inglés: SCLC) y no pequeñas (Siglas en inglés: NSCLC), inicialmente fue suficiente ya el subtipo SCLC es extremadamente sensible a los citotóxicos convencionales y radioterapia(17). No obstante, existe amplia heterogeneidad entre estos grupos y el pronóstico se modifica según varios factores incluyendo las nuevas alternativas terapéuticas.

La caracterización molecular tiene gran importancia en los estadios avanzados de el NSCLC ya que tiene implicaciones terapéuticas (18). La recomendación de las distintas sociedades científicas en la búsqueda en la pieza tumoral de todos los pacientes con adenocarcinoma de mutaciones activantes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-mut por las siglas en inglés) por PCR, rearrreglos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK-rearr por las siglas en inglés) por inmunohistoquímica (IHQ) o inmunofluorescencia indirecta (FISH). La medición de expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica se recomienda en adenocarcinomas y carcinomas escamocelulares para definir tratamiento en primera línea(19)(18).

La presencia o ausencia de las alteraciones previamente descritas se relaciona de forma directa con la exposición al tabaco; en paciente exfumadores con exposición previa menor a 10 años o fumadores activos la posibilidad de documentar EGFR-mut y ALK-rearr es baja (EGFR-mut prevalencia 50% en nunca fumadores vs 10% en fumadores de 10 APC). Por el contrario en paciente fumadores pesados y activos es más probable la sobre-expresión de PD-L1 el cual se considera predictor de respuesta a la inmunoterapia. También existe amplia variación geográfica en la presencia de estas alteraciones, siendo mucho más frecuente la presencia de EGFR-mut en población asiática (prevalencia de 60% vs 15% en población occidental) aunque disminuye de forma si el paciente fuma(19).

El conocimiento de la biología tumoral ha permitido la individualización del tratamiento, por ejemplo en el caso del adenocarcinoma la identificación de EGFR-mut ha permitido utilizar terapias blancas llevando a medianas de supervivencia global (OS por siglas en inglés) que sobrepasan los 30 meses en escenario no operable y/o metastásico (20). En paciente sin presencia de EGFR-mut o ALK-rearr

y con positividad de PDL-1 mayor a 50% se ha documentado el beneficio OS (30 vs 14 meses) con inmunoterapia monoagente como tratamiento inicial monoagente retrasando además el inicio de quimioterapia citotóxica y tiene aprobación para su uso en Colombia(21). Aún más el uso de inmunoterapia combinado con quimioterapia en paciente sin EGFR-mut o ALK-rearr independiente de la expresión de PDL-1 también demostró mejoría en OS y también tiene aprobación para su uso en Colombia(22,23).

En Latinoamérica se han publicado estudio de supervivencia de cáncer de pulmón metastásico de acuerdo a alteraciones de EGFR-mut(24,25), ALK-rearr(26). En Perú se publica la intención de realizar un estudio de análisis de supervivencia de toda la población atendida con una institución de referencia de la Ciudad de Lima(1).

Aunque caracterización genética de las mutaciones que llevan al desarrollo tumoral ha permitido el desarrollo de terapias blanco y mejoría en OS; el carcinoma de pulmón se considera uno de los más agresivos con una supervivencia a los 5 años de sólo 10% a 15%(9) y para la Colombia la mortalidad supervivencia es posiblemente inferior, del 8,8% si se extrapola la información obtenida del registro mortalidad de cáncer de Cali(27). La alta mortalidad se atribuye primero al bajo impacto de programas de prevención, aunque cabe anotar que el tabaquismo descendió en Colombia en el periodo 2000-2010(13); en segundo lugar los métodos de cribado no están disponible y son difíciles de aplicar(28) y en tercer luego amplia variabilidad clínica con síntomas casi siempre en estado avanzado, entre otros factores.

Luego de una búsqueda en bases de datos nacionales e internacionales y consultar con expertos a la fecha se identificaron cuatro estudio estudios en Colombia: El primero caracterizó una población con cáncer de pulmón de 4 cuatro instituciones de salud en Bogotá durante el periodo 2000-2007 limitada para el momento actual ya que los grandes cambios en el tratamiento la enfermedad metastásica se dieron a partir de esta fecha(29), otro estudio fue realizado en Manizales es un estudio no publicado, presenta descripción de supervivencia de algunos estadios avanzados pero no involucra el análisis de la marcadores moleculares, la población evaluada sólo es hasta el 2007(30). El tercer estudio es de paciente con diagnóstico de adenocarcinoma avanzado con EGFR-mut y amplificación del gen EGFR(31). Existe otro estudio de población atendida en Manizales con una supervivencia a 5 años de 15,8% para toda la cohorte pero no discriminan este hallazgos en función del estadio de la enfermedad ni factores biológicos(32).

En síntesis, es una enfermedad frecuente en el medio con alta carga de morbi/mortalidad. Considerando la amplia variabilidad sociocultural y genética en Colombia es de especial relevancia el reporte de una muestra significativa de la población de Antioquia y el área de influencia(33) además se ha documentado en cáncer de mama discrepancias en OS de acuerdo al tipo de aseguramiento y sería importante reconocer el impacto en Cáncer de pulmón(32,34). Las grandes

variaciones en el tratamiento e impacto clínico en OS en la enfermedad avanzada en los últimos 10 años no han sido documentadas.

## 1.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico y estadio III sin tratamiento con quimiorradioterapia o cirugía **y su relación** con características sociodemográficas, clínica, histopatológicas y de tratamiento en una población atendida en el Instituto de Cancerología (IDC) Las Américas de Medellín entre los años 2014 y 2018?

## 1.3. JUSTIFICACIÓN

En Colombia, luego de realizar una búsqueda en LILCAS, ScienceDirect, Elsevier, Cocharne, Pubmed, Medline, página del ministerio de salud de Colombia y del instituto nacional de cancerología en la ciudad de Bogotá; se evidencia que la mayor parte de la información disponible de cáncer de pulmón son datos de incidencia y mortalidad(1,6). Se desconoce también si los factores a documentar tienen una frecuencia similar al resto de la población(33). Por todo lo anterior se concluye que existe un déficit en la caracterización sociodemográfica, clínica, histológica y de tratamiento de la población y el impacto en la supervivencia de estas variables como se describe a continuación (20,21).

Los estudios poblacionales más grandes en Colombia (29,30) sólo se tiene datos de OS hasta 2007, no describieron variables de tratamiento que pueden tener relevancia actual en el pronóstico y supervivencia del cáncer del pulmón no operable y/o metastásico como las EGFR-mut(18), ALK-rearr(35) y expresión de PD-L1(21,22). Estas pruebas predicen la respuesta a terapia ya que permiten discriminando la población lo que ha mejorado la OS de manera notable en los últimos diez años con medianas de OS que superan los 30 meses(20,22) comparado con medianas de supervivencia de 12 meses en el 2010(36).

Además de los posibles problemas de validez de externa dada la alta heterogeneidad sociocultural y genética, esto último explicado por la baja carga genética amerindia en la población antioqueña y del viejo Caldas (33). Esta diferencia es especialmente importante entre las regiones como la sabana cundiboyacence y Antioquia(37) lo que traería problemas de inferencia con el estudio comentado(29). Es importante contrastar la OS obtenida con una población más similar como es la Manizalita(30) aunque son momentos históricos distintos.

Aspectos claves para evaluar el sistema de aseguramiento son parcialmente desconocidos en el medio para el cáncer de pulmón(32). En cáncer de mama es un factor de influye de forma negativa en la supervivencia(34). La generación de conocimiento en este sentido podría orientar a estrategias costo-efectivas que permita brindar a los pacientes con carcinoma pulmonar la mejor atención posible.



Este proyecto es pertinente y singular ya que el vacío en el conocimiento está ampliamente sustentado y la gravedad del problema hace necesario la generación de conocimiento en este sentido.

La intención del presente estudio es contribuir a la generación de conocimiento que permita caracterizar la población con diagnóstico de cáncer de pulmón y el impacto de las posibles variables relacionados en la supervivencia en una población pacientes atendidos en una de las IPS de referencia en la ciudad de Medellín por medio de un estudio descriptivo con intención analítica, lo que lo hace viable.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 REFERENTE CONCEPTUAL

#### 2.1.1 DEFINICIÓN CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es una neoplasia maligna derivada del epitelio respiratorio primario; existen otros tipos de neoplasias maligna pulmonares, a saber: tumores carcinoides, sarcomas, blastomas pulmonares, sin embargo al hacer referencia al cáncer pulmonar se está hablando exclusivamente de las derivadas del epitelio respiratorio. A su vez, el cáncer de pulmón se divide clásicamente en cáncer de células pequeñas (CCP) y cáncer de células no pequeñas (CCNP), el cual posee una segunda clasificación según la histología (cuya importancia radica en la correlación con las mutaciones de cada una de dichas histologías): adenocarcinoma, carcinoma escamo-celular y células grandes (NOS: no especificado de otra forma, en la clasificación de 2015)(38).

#### 2.1.2 DEFINICIÓN SUPERVIVENCIA GLOBAL (OS)

OS se define como el tiempo desde inició de la observación, en el caso del presente estudio desde el inicio de tratamiento, hasta la muerte por cualquier causa. OS es el beneficio clínico de mayor magnitud; es un objetivo es un estimador potente de la eficacia, no es ambiguo y no se afecta fácilmente(39) .

#### 2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes y una de las principales causas de muerte en el mundo. Ha incrementado de forma dramática pasando de 3 millones de personas diagnosticadas con la enfermedad en la década de los setenta a 15 millones de casos en el 2016(4). En el 2012 hubo 8,2 muertes relacionadas con esta enfermedad. Se prevé que en las próximas dos décadas los casos nuevos de cáncer aumentarán en 14 millones. El 57% de los casos nuevos y el 65% de las muertes por todos los tipos de cáncer se produjeron en las regiones menos desarrolladas como son África, Asia, Sudamérica y Centroamérica(5).

La frecuencia de los tumores malignos para ambos sexos es próstata, mama, estómago, colon y recto, y pulmón. En los hombres el cáncer de pulmón se encuentra en tercer lugar con una incidencia de 15.9/100000 y en las mujeres pasa al quinto lugar con una incidencia de 7.1/100000(5)(1). Se estima que el cáncer pulmón en Colombia, tiene una incidencia anual de 12,9/ cien mil año y mortalidad de 12,2/ cien mil año(1).

Según el último reporte actualizado de mortalidad por cáncer en Colombia periodo 2007-2013 hubo 234.763 muertes por cáncer. La tasa mortalidad ajustada por edad para cáncer en todas las localizaciones fue 78,3 por cien mil hombres y 78,8 por cien mil mujeres. En hombres las principales causas de muerte según localización fueron en orden: Cáncer gástrico, próstata, pulmón, colorectal y leucemias que corresponden al 59% de las causas de muerte. En mujeres fueron en orden: Cáncer de mama, cérvix, estómago, pulmón, colorectal que corresponden al 52% de las causas de muerte(6).

En el periodo 2007-2013, ocupó el segundo lugar en la mortalidad general representando el 11,8% de las muertes. Fue la tercera causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres(6). En Medellín no existe datos claros sobre incidencia, prevalencia o mortalidad por cáncer de pulmón, el último reporte epidemiológico sólo incluye información de las neoplasias priorizadas en el plan decenal para el Control del Cáncer en Colombia, estas son mama (en mujeres), cuello uterino, próstata, colorectal; y leucemia aguda pediátrica), además estómago(8)

El promedio de edad al diagnóstico es 64 años, la mayoría son hombres (64%) y el 51% tienen un ECOG  $\leq 1$ ; así mismo el 90% presentan metástasis a distancia y tienen una sobrevivida a 5 años del 13% con una mediana de sobrevivida de 9.2 meses (11).

La mortalidad por esta causa es más alta en los departamentos con mayor prevalencia en el consumo de tabaco: Risaralda, Caldas, Antioquia, Cundinamarca y Bogotá (11,12).

Preocupa el incremento de la mortalidad en mujeres durante el periodo 1994-2013(6), posiblemente por aumento del tabaquismo ya que se espera que para el 2025 se duplique su consumo en este grupo(7).

#### 2.1.4 SEXO

Es un tópico de controversia ya que existe evidencia a favor y en contra de que las mujeres sean más susceptibles al daño patológico del cigarrillo. Un estudio reciente sugiere las mujeres fumadoras tienen mayor riesgo que los hombres fumadores en un modelo de riesgo gravativo. Por cada incremento de 10 años paquete acumulado en el consumo las mujeres tienen un HR 1.64 (95% CI: 1.57, 1.71) comparado con el de hombres que fue de 1.43 (95% CI: 1.39, 1.48)

#### 2.1.5 TABAQUISMO

El tabaquismo (incluido tabaquismo pasivo) confiere un aumento considerable en el riesgo de presentar la malignidad, así se estima que con un índice tabáquico 20

años paquete el riesgo aumenta hasta 20 veces, y aunque el cese del tabaquismo hace que el riesgo caiga nunca vuelve a ser igual al de la población que nunca ha fumado(40).

El consumo de tabaco se puede dividir en(41):

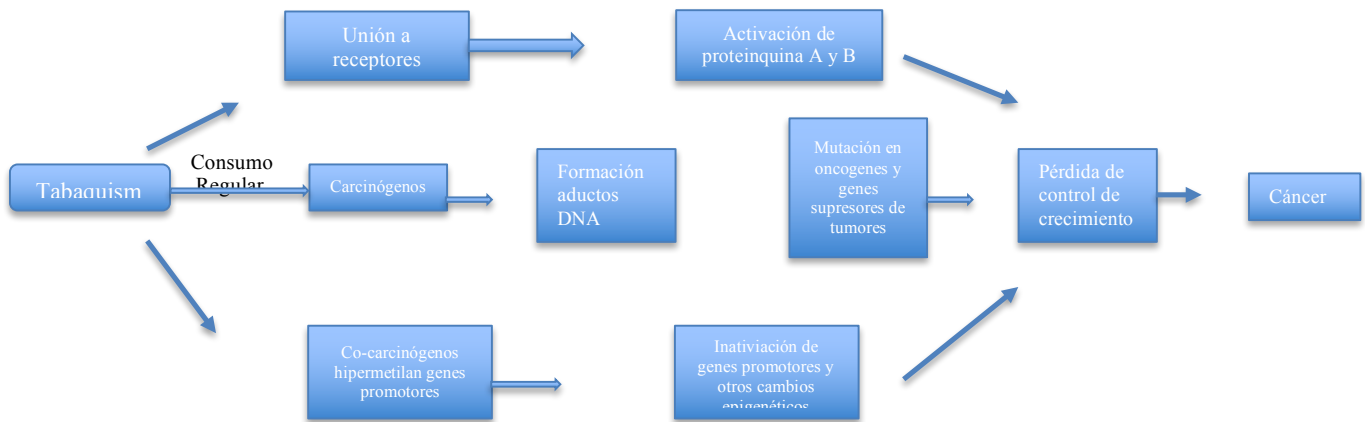
- Fumadores activos: Es el consumo de más de cien cigarrillos (incluido cigarros hechos a mano, pipas y tabaco) y que haya fumado en los últimos 28 días.
- Exfumador: Es el consumo de más de cien cigarrillos (incluido cigarros hechos a mano, pipas y tabaco) y que haya fumado en los últimos 28 días.
- Nunca fumador: Personas con consumo de menos de cien cigarrillos (incluidos cigarros hechos a mano y tabaco) en su vida.

Los fumadores pasivos, o expuestos al humo del cigarrillo de “segunda mano” también tienen riesgo aumentado de desarrollar cáncer de pulmón con un OR reportado de 1,31 (IC95% 1.17-1.45)(42).

Los fumadores de marihuana tienen cambios similares en el epitelio que los fumadores de productos de cigarrillo(43). Una asociación entre cáncer de pulmón y consumidores de marihuana y cocaína es difícil debido a sesgos de selección, tamaños pequeños de la muestra y dificultades en la delimitación del efecto (consumo asociado de tabaco); además el tiempo biológico para el desarrollo es corto en la mayoría de las cohortes evaluados(44).

La vía fisiopatológica del desarrollo del cáncer por tabaquismo se explica en la figura 1.

Figura 1. Carcinogénesis por tabaquismo



Tomado y editado hecht et al (45)

## 2.1.6 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

- El cáncer de pulmón que se origina en el epitelio respiratorio se divide clásicamente en carcinoma de células pequeñas (SCLC) y no pequeñas (NSCLC). A su vez este último es dividido por otras características fenotípicas y de inmunohistoquímica principalmente adenocarcinoma, carcinoma escamocelular.
- Adenocarcinoma: Es el subtipo más común; su origen es en la parte final de la vía aérea a nivel del alveolo. En la evaluación por inmunohistoquímica (IHQ) suelen ser positivos para TTF-1 y Napsina. Las alteraciones moleculares más frecuentes son: KRAS, EGFR, BRAF, HER2 y PIK3CA y las reordenaciones génicas en ALK, RET y ROS1(40); la gran mayoría de estas mutaciones son modulables a la fecha brindando alternativas terapéuticas que se discutirán más adelante.
- Carcinoma escamocelular: El segundo subtipo en prevalencia, su origen es la parte proximal del árbol respiratorio; está claramente relacionado con el tabaquismo. En IHQ, suelen ser positivos para p40 y p63. Las alteraciones moleculares más frecuentes son mutaciones en *p53*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *DDR2* y *RB1* y la amplificación de *FGFR*(40), ninguna de ellas con alternativas terapéuticas. El uso de inmunoterapia es importante actualmente este subtipo.

El SCLC es prácticamente exclusivo de fumadores, su histología es característica con alta tasa mitótica. A nivel molecular las mutaciones más comunes son las de P53 y la pérdida del gen supresor de tumores RB1 y amplificaciones y activación de vías de MYC, PI3K y NOTCH (46). Otros tumores con diferenciación neuroendocrina también son identificados: Carcinoide típico (<2 mitosis/2 mm<sup>2</sup> (10 HPFs) y ausencia de necrosis) Carcinoide atípico (2 a 10 mitosis/2 mm<sup>2</sup> (10 HPFs) o necrosis punteada) y carcinoma neuroendocrino de células grandes con hallazgos morfológicos sugestivos de NSCLC pero en la IHQ marcadores de diferenciación neuroendocrina (35). Las mutaciones identificadas en el SCLC al igual que en el carcinoma escamocelular no son modulables a la fecha(47).

### 2.1.7 CLASIFICACIÓN ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

El sistema TNM (T: tumor N: Ganglios Metástasis) es el sistema de clasificación mundialmente aceptado en cáncer de pulmón. Este sistema permite diferenciar grupos con distintas características clínicas y pronóstico, permitiendo al clínico seguir recomendaciones de tratamiento. Es de gran utilidad en subtipo NSCLC, en el caso de SCLC se simplifica la clasificación separando en dos estadios: enfermedad limitada y extensa.

La asociación internacional de estudio de cáncer de pulmón (International Association for the Study of Lung cancer IASLC) ha actualizado el sistema de clasificación de forma regular considerando las dificultades actuales en predecir supervivencia dado que con los medicamentos y tratamiento modernos tienen un

importante efecto de cohorte en pronóstico de cáncer de pulmón(35). A partir del Enero del 2018 entró en vigencia una nueva clasificación aceptada por AJCC (American Joint Committee on Cancer) edición octava que reemplazará a la edición séptima del 2007(48) considerando que gran parte de la población objeto de estudio fue clasificado con la edición 7 es importante conocer las diferencias entre ambas y poder clasificar de forma descriptiva los pacientes de acuerdo a 8 y 7 edición AJCC. A continuación se presentan las diferencias.

Tabla 1 Comparación entre descriptores de TNM entre 7 y 8 edición AJCC

| Descriptor séptima edición                           | Descriptor octava edición | Categoría N: Octava edición (séptima edición) |            |             |             |
|--|---------------------------|---|------------|-------------|-------------|
|  |                           | Estadio de la enfermedad                      |            |             |             |
|  |                           | N0  | N1         | N2          | N3          |
| T ≤1cms  | T1a                       | IA1 (IA)                                      | IIB (IIA)  | IIIA        | IIIB        |
| T>1 a 2cms   | T1b                       | IA2 (IA)                                      | IIB (IIA)  | IIIA        | IIIB        |
| T>2 a 3cms   | T1c                       | IA3 (IA)                                      | IIB (IIA)  | IIIA        | IIIB        |
| T>3 a 4cms   | T2a                       | IB  | IIB (IIA)  | IIIA        | IIIB        |
| T>4 a 5cms   | T2b                       | IIA (IB)                                      | IIB (IIA)  | IIIA        | IIIB        |
| T>5 a 7cms   | T3                        | IIA (IB)                                      | IIIA (IIB) | IIIB (IIIA) | IIIC (IIIB) |
| T3 estructuras                                       | T3                        | IIB   | IIIA       | IIIB (IIIA) | IIIC (IIIB) |
| T3 >7cms   | T4                        | IIIA (IIB)                                    | IIIA       | IIIB (IIA)  | IIIC (IIIB) |
| T3 diafragma   | T4                        | IIIA (IIB)                                    | IIIA       | IIIB (IIA)  | IIIC (IIIB) |
| T3 endobronquial: localización/atelectasia 3 a 4 cms | T2a                       | IB (IIB)                                      | IIB (IIIA) | IIIA        | IIIB        |
| T3 endobronquial: localización/atelectasia 4 a 5 cms | T2b                       | IIA (IIB)                                     | IIB (IIIA) | IIIA        | IIIB        |
| T4   | T4                        | IIIA  | IIIA       | IIIB        | IIIC (IIIB) |
| M1a  | M1a                       | IVA (IV)                                      | IVA (IV)   | IVA (IV)    | IVA (IV)    |
| M1b lesión única                                     | M1b                       | IVA (IV)                                      | IVA (IV)   | IVA (IV)    | IVA (IV)    |
| M1c múltiples lesiones                               | M1c                       | IVB (IV)                                      | IVB (IV)   | IVB (IV)    | IVB (IV)    |

En paréntesis la clasificación previa según AJCC edición séptima

## 2.2. ESTADO DEL ARTE

El tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico ha sido históricamente la quimioterapia tratamiento sistémicos citotóxicos. El conocimiento de las alteraciones moleculares ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas específicamente en el adenocarcinoma de pulmón(49). La posibilidad de tratamiento con inhibidores del EGFR en pacientes con mutaciones activantes, o el uso de inhibidores de quinasa en pacientes con rearrreglos de ALK y ROS-1 en una

realidad local y el impacto real en la población antioqueña que posiblemente corresponda a la realidad nacional es importante documentarla.

### 2.2.1 PRESENCIA DE MUTACIONES ACTIVANTES

La mayoría de los marcadores que predicen la eficacia de los tratamientos en el adenocarcinoma de pulmón son mutaciones somáticas conocidas como “mutaciones directoras”. Estas mutaciones se presentan en genes que codifican proteínas indispensables para el crecimiento y la supervivencia. Estas mutaciones no son germinales y son mutuamente excluyentes(50).

Estas mutaciones se caracterizan por ser transformadoras lo que significa que su presencia es capaz de convertir una célula normal en cancerosa; además es de “dependencia” ya que su presencia es necesaria para asegurar la supervivencia. Esta “dependencia” al oncogén tiende a hacer que la identificación de estas alteraciones sean biomarcadores para terapias dirigidas. El uso de estos fármacos dirigidos ha resultado en una eficacia terapéutica, sumado a disminución de la toxicidad; en Colombia se realiza de forma convencional búsqueda de mutaciones activantes de EGFR y ALK ya que se dispone de medicamentos eficaces autorizados en Colombia. La búsqueda de otras mutaciones potencialmente modulables como ROS-1, BRAF y HER-2 no se realiza por este motivo en nuestro medio no será motivo de análisis en el presente estudio(51).

Por lo tanto, la detección de mutaciones hace parte del tratamiento integral de los pacientes con diagnóstico de NSCLC, y la información resultante es útil para elegir en tratamiento a recibir(52). Por lo menos dos estudios de cohortes históricas, una francesa y otra Norteamérica, muestran el impacto real de la individualización del tratamiento por fuera de ensayo clínico casi duplicando la mediana de supervivencia comparando pacientes con alteraciones modulables que recibieron tratamiento vs pacientes a quienes también se les documentó alteraciones modulables pero que no recibieron tratamiento específico (3,5 vs 2 años)(53,54).

En algunos casos de paciente con diagnóstico de cáncer escamocelular también se considera su realización de estudios de EGFR-mut si el paciente es menor de 50 años, nunca ha fumado o exfumador mayor a 10 años ya que existe la posibilidad de que el tumor tenga componente de adenocarcinoma “tumores mixtos o adenoescamoso” que pueden beneficiarse de la terapia dirigida(19). Otras alteraciones moleculares como son rearrreglos de ROS por FISH y mutaciones de BRAF (V600-mut) son de importancia para la definición de terapia pero en Colombia no existe aprobación de terapias para estas alteraciones (55).

### 2.2.2 PRESENCIA DE MUTACIONES ACTIVANTE DE EGFR (EGFR-MUT)

El receptor de EGFR pertenece a un grupo de receptores conocidos como receptores tirosina-quinasa. Estos receptores están implicados en la comunicación entre células y el microambiente, través de la modulación de las señales intracelular de la vías de RTK/Ras/MAPK, PI3K-PKB(Akt) y JAK-STAT implicadas en supervivencia, apoptosis, proliferación y migración celular (56).

La presencia de mutaciones del EGFR (delección del EXON 19 y mutación L858R) sobre activa las vías intracelulares previamente descritas y el uso de inhibidores del receptor con estas alteraciones conocidos como inhibidores de tirosina quinasa (ITK) permite el control de la enfermedad. Los medicamentos son gefitinib (57), erlotinib(58) y afatinib(20) comparados con quimioterapia basado en dupletas de platino mejora la supervivencia libre de progresión (PFS). Sin embargo, estos medicamentos no han demostrado mejoría en supervivencia global (OS) probablemente debido al uso de estos agentes en segunda línea después de la progresión a quimioterapia. El impacto de los distintos estudios con estos medicamentos en pacientes con población con EGFR-mut fue evaluado a través de un metanálisis demostrando HR para PFS 0,43 (IC 95% 0.38 - 0.49; P < .001) y HR para OS HR 1.01 (IC 95% 0.87-1.18)(59).

Aunque los pacientes con cualquiera de las dos mutaciones activantes son tratados indistintamente con los medicamentos previamente relatados, es importante reconocer que tienen distintas respuesta a los inhibidores de ITK. Los ITK son más efectivos en presencia de delección del exón 19(20) y en este grupo si sea documenta mejoría en OS 33 vs 21 meses HR 0.54 (IC 95% 0.36-0.79) mientras que en pacientes con L858R OS 27 vs 40 meses HR 1.30 (IC 95% 0.80-2.11, p=0.29)(20). Las características clínica de estos pacientes no han sido claramente documentados(60) pudiendo ser un punto a explorar en el siguiente estudio.

La posibilidad de identificar mutaciones activantes del EGFR varía de forma importante dependiendo de la exposición al tabaco y el lugar de origen del paciente. Por ejemplo hasta 52% de los pacientes que nunca han fumado presentarán mutaciones actividades de EGFR, pero posibilidad de presentar ésta desciende hasta a 8% si el paciente tiene historia de tabaquismo de más de 25 años paquete acumulado(18). En población asiática y peruana la incidencia de estas mutaciones es alrededor de 60% (61,62), y del 10 a 15% en población USA, España y argentina(18,62). En Colombia, la posibilidad de documentar estas mutaciones es alrededor del 25%(62) y se realiza a través de técnicas de PCR en tejido tumoral o biopsia líquida. A pesar de la amplia variación se recomienda realizarla en todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón independiente de su hábito de consumo de tabaco, además en pacientes con diagnóstico de cáncer escamocelular con escaso consumo tabaco, exfumadores o nunca fumadores, jóvenes o con histología adenoescamocelular dado el impacto en la supervivencia de los pacientes. Se desconoce específicamente la frecuencia de estas mutaciones en Antioquia y el impacto de este tratamiento en la supervivencia de los pacientes en ámbito local que posiblemente sea un reflejo de lo que ocurre a nivel nacional.

Los pacientes tratados con inhibidores de esta vía activante (erlotinib, gefitinib y afatinib) desarrollan en 60% una mutación de resistencia conocida como T790M. Se presenta en el exón 20 y existe un fármaco desarrollado específicamente para el tratamiento en este escenario(63). La documentación de esta mutación se hace a través de re-biopsia de tejido en el momento de la progresión o búsqueda de ADN tumoral en sangre lo que se conoce actualmente como biopsia líquida con la ventaja de ser un método mínimamente invasivo(64). Tanto el medicamento como los métodos diagnósticos para la búsqueda de esta mutación de resistencia están disponibles en Colombia por lo cual es importante documentar su implementación y el posible impacto en supervivencia en la población evaluada.

En Latinoamérica es mucho más frecuente la presencia de EGFR-mut en Perú y México (prevalencia 67 y 31% respectivamente), en el primer caso explicado por la migración asiática a este país. Los indígenas también tienen una mayor prevalencia de estas mutaciones (mestizo/indígena 35.3% vs. blanco/caucásico, 13.7%) esta última influenciado por el bajo consumo de tabaco en esta población, pero existe otros factores que no están claramente documentado que podrían explicar esta variabilidad. En Colombia la prevalencia de EGFR-mut es del 25% un poco más alta que la referida en población occidental y argentina con alta población inmigrante de origen Europeo (Prevalencia 19% en este último país)(62).

### 2.2.3 REARREGLOS DE ALK (ALK-REAR)

Las translocaciones que involucran la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) están presente en el 4 al 5 % de los NSCLC en USA y Asia. La translocación más frecuente es la asociada al gen EML-4(49). La búsqueda de estas translocaciones puede hacer a través de varias técnicas FISH, secuenciación (NGS) e IHQ(19). Esta última es la utilizada en nuestro medio. Se realiza en secuencia luego de descartar mutación de EGFR la incidencia se incrementa hasta un 35%, se recomienda realizar a todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón. El prototipo tipo de paciente con esta alteración es: paciente joven (edad media de 54 años) mujer, nunca fumadores o menos de 10 años paquete acumulado, la lesión primaria casi siempre es central; la mayoría de las metástasis son a sistema nervioso central y hepática además de presentar derrame pericárdico y pleural(65).

Los pacientes con cáncer de pulmón con presencia de ALK-rearr son altamente sensibles a ITK específicos para esta quinasa y en Colombia en medicamento aprobado y utilizado es crizotinib. El uso de este medicamento tanto en primera línea como en segunda línea mejora la PFS comparado con quimioterapia. En primera línea, comparado contra dupleta de platino mejoró la PFS 11 vs 7 meses HR R 0.45 (IC 95% 0.35-0.60) aunque sin mejoría en OS supervivencia a 4 años 56% en el grupo que inicio crizotinib vs 49% en quimioterapia posiblemente por, uso



en segunda línea después de la progresión a quimioterapia(66). El uso en segunda línea también mejoró PFS 7,7 vs 3 meses comparado contra docetaxel HR 0.49, 95% CI 0.37-0.64 sin mejoría OS 23 versus 22.8 meses HR 1.02 explicado también por entrecruzamiento entre los dos grupos, el cual fue de 60% (uso de crizotinib en el brazo de quimioterapia luego de progresión(67).

La frecuencia de la mutación, el fenotipo de presentación, la búsqueda de esta y las implicaciones en supervivencia no han sido documentados en nuestro medio.

#### 2.2.4 EXPRESIÓN DE PDL-1

La IHQ para expresión de PDL-1 es recomendada antes de inicio de primera línea de tratamiento en todos los pacientes con NSCLC metastásico con resultados de EGFR-mut y ALK-rearr negativos (en otras poblaciones se recomienda búsqueda rearrreglos de ROS-1 y mutaciones activantes de BRAF como se mencionó previamente) ya que independiente de la expresión de PD-L1 este tratamiento es menos en la población con presencia de estas alteraciones. El PD-L1 es el ligando del receptor de PD-1 blanco terapéutico de la inmunoterapia disponible a la fecha en Colombia (Nivolumab y pembrolizumab) por lo cual se utiliza como un biomarcador. Aunque no es un marcador perfecto, es el mejor disponible a la fecha y se utiliza sobre todo en la selección de población susceptible de tratamiento con pembrolizumab, donde es más clara la diferenciación por subgrupos de expresión: PD-L1 menor a 1%, 1 a 49% y mayor a 50% con implicaciones de predictivas de respuesta en primera y segunda línea(68).

#### 2.2.5 INMUNOTERAPIA

La población sin presencia de EGFR-mut o ALK-rearr se beneficia del uso de inmunoterapia. Nivolumab y pembrolizumab son anticuerpos humanizados desarrollados por el tratamiento de varios tipos de cáncer incluyendo el cáncer de pulmón y son los tratamiento disponibles a la fecha en Colombia; el mecanismo de acción es a través de la unión a PD-1 impidiendo la interacción con su ligando PD-L1. En harás de identificar un marcador biológico que predijera la posibilidad de respuesta a estos tratamiento se desarrolló la inmunohistoquímica para PDL-1, la cual está disponible en nuestro medio y se describió previamente. La capacidad de predicción de la respuesta de esta prueba no es absoluta, identifica bien los pacientes que serán grandes respondedores (tiene un excelente valor predictivo positivo VPP) pero un pobre VPN(69). Esto es evidenciado en los ensayos clínicos: Los pacientes con PDL-1 mayor al 50% tanto carcinoma escamocelulares como adenocarcinomas tratados en monoterapia en primera línea con pembrolizumab tiene una gran mejoría en supervivencia 30 vs 14 meses comparado con quimioterapia convencional(21) pero pacientes con PDL-1 menor a 50% e inclusive negativo también se benefician de su uso en combinación con quimioterapia(22,23).

En Colombia y específicamente en Antioquia se desconoce la frecuencia de positividad de PDL-1 las posibles implicaciones terapéuticas y pronósticas.

#### 2.2.6 IMPACTO DEL ASEGURAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA

Aspectos claves para evaluar la calidad de la atención cómo el tiempo transcurrido entre los síntomas y el diagnóstico y desde el diagnóstico hasta tratamiento son desconocidos en el medio en cáncer de pulmón. En cáncer de mama es un factor de influye de forma negativa en la supervivencia(34). La generación de conocimiento en este sentido podría orientar a estrategias costo-efectivas que permita brindar a los pacientes con carcinoma pulmonar la mejor atención posible.

#### 2.2.7 EVALUACIÓN DE COMORBILIDAD

La evaluación de otros factores pronósticos distintos al cáncer es necesario en la práctica clínica habitual. Modelos de evaluación de esta comorbilidad como la escala de Charlson se ha utilizado en otras áreas del conocimiento(70), incluyendo pacientes oncológicos(71,72) y específicamente en cáncer de pulmón estadio III y IV, permitiendo definir paciente de alto riesgo de fallecer(73). Definir por lo tanto otros factores que compiten con el desenlace es vital importancia al momento de evaluar supervivencia.

#### 2.2.8 CLASIFICACIÓN NUTRICIONAL

El estado nutricional es un fuerte predictor de supervivencia en cáncer de pulmón como lo demuestra un estudio reciente en el que se evalúan varios factores en un análisis multivariado, en el cual tener un índice de masa corporal mayor 21 se asocia a mejoría en supervivencia HR: 0.64 (0.45-0.91)(74). Por lo tanto es importante evaluar la relación de esta variable con la supervivencia en la población a describir.

#### 2.2.9 ESTUDIOS NACIONALES Y REGIONALES

Luego de una búsqueda en bases de datos nacionales e internacionales y consultar con expertos a la fecha se identificaron cuatro estudio estudios en Colombia: El primero caracterizó una población con cáncer de pulmón de 4 cuatro instituciones de salud en Bogotá durante el periodo 2000-2007 y realiza un análisis de supervivencia de acuerdo a algunas variables de interés previamente expuestas, pero es importante considerar algunos aspectos del estudio que generan vacío en el conocimiento local: se excluyeron paciente con histologías distintas a adenocarcinoma, Los estudios EGFR-mut sólo se realizaron en el 7% de la población; para el momento de la publicación no se conocía la importancia de otros marcadores como son ALK-rearr y el PDL-1; además los grandes cambios en el tratamiento la enfermedad avanzada se dieron a partir de esta fecha(29), el otro estudio fue realizado en Manizales es un estudio no publicado, es una tesis de

maestría, tiene una descripción de supervivencia de estadios tempranos y avanzados pero no involucra el análisis de los marcadores moleculares, la población evaluada sólo es hasta el 2007(30). En el 2018 se publica un estudio de 72 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma todos con presencia de EGFR-mut diseñado para definir el impacto de amplificación del gen EGFR en presencia de la alteración previamente descrita, encontrando una supervivencia libre de progresión (SLP) mayor cuando las dos alteraciones están presentes ( 25 vs 12 meses) y OS (38 vs 27 meses)(31). Existe otro estudio de población atendida en Manizales con una supervivencia a 5 años de 15,8% para toda la cohorte pero no discriminan este hallazgo en función del estadio de la enfermedad ni factores biológicos(32).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la supervivencia (OS) y los factores socio-demográficos, clínicos, histopatológicos y de tratamiento que la explican; en los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón metastásico y estadio III sin tratamiento de cirugía o quimiorradioterapia en el Instituto de Cancerología (IDC) Las Américas de Medellín en el periodo 2014 y 2018.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar características sociodemográficas, clínicas, histológicas y de tratamiento.
- Describir la supervivencia global de la población.
- Describir la supervivencia de la población EGFR mutado, ALK re-arreglos y PDL-1 positivo mayor a 50% y población sin tratamiento dirigido.
- Explorar OS según afiliación a sistema general de aseguramiento en salud (SGSSS).

## METODOLOGÍA

- 3.3. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN: Estudio descriptivo con intención analítica; el cual se fundamenta en el proceso deductivo, bajo el método científico por lo cual se pretende inferencias y que sea reproducible. La pregunta de investigación es clínica y bajo este lineamiento se planteó un problema tangible. La revisión de la literatura evidencia vacío en el conocimiento iniciando con limitada información sobre la caracterización de la población hasta la necesidad de búsquedas de posibles variables relacionados con OS. El análisis se realizará a partir de la recolección de información de fuentes secundarias.
- 3.4. TIPO DE ESTUDIO: El presente estudio es descriptivo con intención analítica basando en observaciones, según la direccionalidad es considerado como un estudio que va de atrás hacia delante por lo cual encaja en la descripción de un estudio observacional. Es una investigación analítica y retrospectiva. De acuerdo con el número de mediciones es longitudinal; desde la epidemiología clínica es considerado un estudio de cohorte de una sola población con el fin de determinar factores explicativos de la supervivencia.
- 3.5. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y REFERENCIA: Corresponde a toda la población atendida en el IDC en un periodo de tiempo definido por lo tanto ambas poblaciones son iguales. Pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico por código topográfico de CIE-10 de cualquiera de los siguientes: tumor maligno del bronquio principal; tumor maligno del lóbulo superior, bronquio o pulmón; tumor maligno del lóbulo medio, bronquio o pulmón; tumor maligno del lóbulo inferior, bronquio o pulmón; lesión de sitios contiguos de los bronquios y del pulmón; tumor maligno de los bronquios o del pulmón, parte no especificada (estadios) en recaída no quirúrgica ni con posibilidad de tratamiento de radioterapia, metastásico o estadio III sin tratamiento de quimiorradioterapia o cirugía clasificados como NSCLC que recibieron por lo menos un ciclo de tratamiento sistémico documentado en el Instituto de Cancerología Las Américas entre el periodo de enero del 2014 hasta agosto 2018. A **todos los pacientes** se les realizó evaluación del estado vital para Julio del 2019 para garantizar un periodo de seguimiento mínimo cercano a los 12 meses.
- 3.6. DISEÑO MUESTRAL: No se realizará un procedimiento muestral ya que se analizará el total de la población con diagnóstico de cáncer de pulmón de acuerdo a los parámetros descritos en el ítem previo. Se considera que corresponde a un censo de los pacientes tratados en el IDC las Américas con diagnóstico de cáncer de pulmón por lo anterior el muestreo es no probabilístico a conveniencia.

### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 años

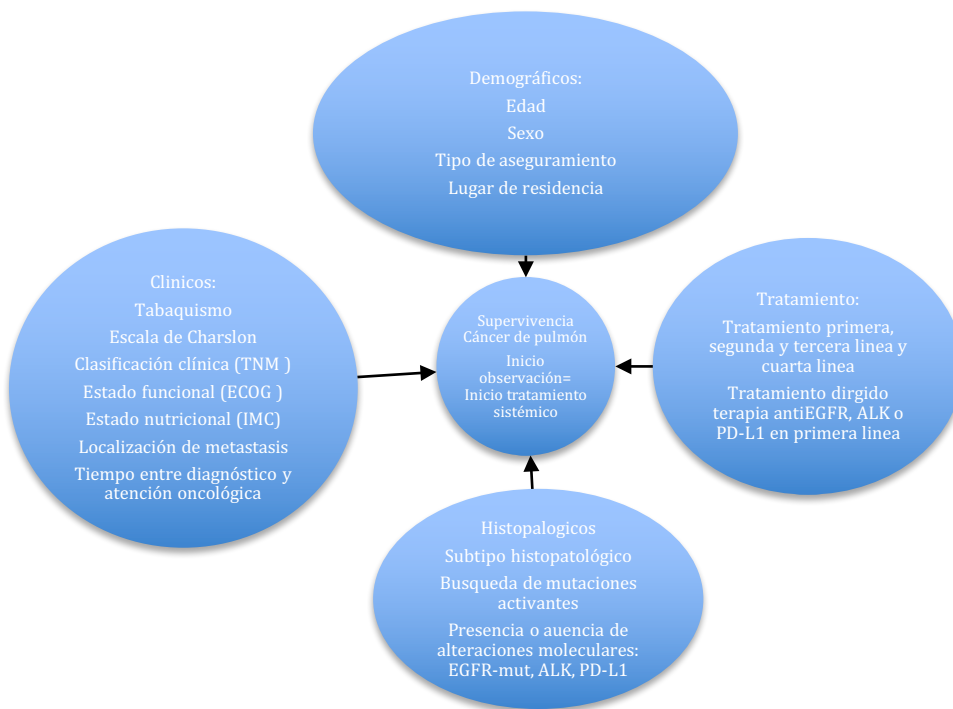
- Diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Enfermedad metastásica (estadio IV) desde el inicio o recaída sin posibilidad de tratamiento quirúrgico o de radioterapia.
- Estadios III sin tratamiento de quimiorradioterapia y/o cirugía
- Registro en la base de datos “Sistema de información para el seguimiento de pacientes de oncología: cáncer de pulmón”.
- Pacientes tratados con al menos un ciclo de tratamiento sistémico dirigido para cáncer de pulmón (no se considera tratamiento uso de bisfosfonatos) en el IDC las Américas

*Criterios de exclusión:*

- 2 o más carcinomas primarios concomitantes.
- Tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica o recaída irresecable.

### 3.7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

#### 3.7.1. DIAGRAMA DE VARIABLES



#### 4.5.2 TABLA DE VARIABLES

##### VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS

| <b>Variable</b>  | <b>Definición</b>  | <b>Unidad de medida o categorías</b>   | <b>Naturaleza</b> | <b>Nivel de medición</b> |
|--|--|--|-------------------|--------------------------|
| Edad   | Años cumplidos   | Años   | Cuantitativa      | Continua de razón        |
| Sexo   | Femenino/masculino   | 1. Femenino<br>2. Masculino  | Cualitativa       | Nominal                  |
| Lugar de residencia  | Lugar donde habita según reporte en historia clínica                                     | 1. Valle de aburrá<br>2. Otros municipios de antioquia<br>3. Otros departamentos                               | Cualitativa       | Nominal                  |
| Tipo de Vinculación al sistema de seguridad Social (SGSSS) | Tipo de aseguramiento de salud   | 1. Contributivo<br>2. Subsidiado<br>3. Vinculado<br>4. Particular<br>5. Excepcional<br>6. Prepagada<br>7. Otro | Cualitativa       | Nominal                  |
| ECOG   | Estado funcional   | 0 hasta 4  | Cuantitativa      | Continua de intervalo    |
| Índice de comorbilidad de Charlson (Versión abreviada)     | Totalidad de valor de las variables* de comorbilidad más 2 por diagnóstico de cáncer.    | 1 hasta 10   | Cuantitativa      | Continua de intervalo    |
| Enfermedad vascular cerebral*                              | Diagnóstico previo relatado por paciente antecedente personales o documentado por médico | 1. SI 1 punto<br>2. NO 0 puntos  | Cualitativa       | Nominal                  |
| Diabetes*  | Diagnóstico previo relatado por paciente antecedente personales o documentado por médico | 1. SI 1 punto<br>2. No 0 puntos  | Cualitativa       | Nominal                  |

|   |   |  |                        |         |
|---|---|--|------------------------|---------|
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)* | Diagnóstico previo por paciente antecedente personales o documentado por médico | 1. Si 1 punto<br>2. No 0 puntos  | Cualitativa            | Nominal |
| Demencia*                                       | Diagnóstico previo por paciente antecedente personales o documentado por médico | 1. Si 1 punto<br>2. No 0 puntos  | Cualitativa            | Nominal |
| Insuficiencia cardiaca/cardiopatía isquémica*   | Diagnóstico previo por paciente antecedente personales o documentado por médico | 1. Si 1 punto<br>2. No 0 puntos  | Cualitativa            | Nominal |
| Enfermedad arterial periférica*                 | Diagnóstico previo por paciente antecedente personales o documentado por médico | 1. Si 1 punto<br>2. No 0 puntos  | Cualitativa            | Nominal |
| Insuficiencia renal crónica(diálisis)*          | Diagnóstico previo por paciente antecedente personales o documentado por médico | 1. Si 2 punto<br>2. NO 0 puntos  | Cualitativa            | Nominal |
| Tabaquismo**                                    | Exposición a tabaco previo o actual   | 1. Exposición Si 2. Exposición No.   | Cualitativa            | Nominal |
| Clasificación nutricional                       | Según índice de masa corporal (IMC) en la cita para formulación de tratamiento  | 1. Desnutrición (IMC <18.5), 2. Normal (IMC 18.59-24.99), 3. Sobrepeso (IMC 25-29.99) y Obesidad (IMC >30) | Cualitativa Categórica | Ordinal |



|   |   |             |         |   |
|---|---|-------------|---------|---|
| Localización metástasis y o recaída no operable | 1. Cerebro<br>2. Hígado<br>3. Otras y ninguna | Cualitativa | Nominal | Localización metástasis y o recaída no operable |
|---|---|-------------|---------|---|

\*Variables descritas en el cálculo de índice de comorbilidad de Charlson (versión abreviada)

\*\* Esta variable cambió por bajo registro en la cantidad frecuencia y exposición al tabaco.

No se recopiló información sobre otras variables consideradas previamente por falta de información y escaso registro: **Exposición a radón, arsénico asbesto; trabajo relacionado con la minería, infección por VIH, diagnóstico de EPOC y/o radiación.**

#### VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS

##### Definiciones (ubico por fuera de tabla para no alterar simetría):

- **Tipo histológico del tumor:** Definido como los hallazgos tras el estudio de patología de las muestras obtenidas de pulmón. Resultados a interpretar: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma (indiferenciado) de célula grande, carcinoma adenoescamoso, carcinoma sarcomatoide, otro o sin información al respecto.
- **Alteraciones modulables activantes:** Documentación de resultado de estudios moleculares para definir susceptibilidad a tratamiento dirigido en enfermedad metastásica. Serán estudios EGFR-mut, ALK-rearr y PD-L1. Resultados a evaluar: Positivo, negativo, sin información

| Variable                   | Unidad de medida   | Naturaleza  | Nivel de medición |
|----------------------------|--|-------------|-------------------|
| Tipo histológico del tumor | 1. Adenocarcinoma<br>2. Carcinoma de células escamosas<br>3. Carcinoma (indiferenciado) de célula grande<br>4. Carcinoma Adenoescamoso<br>5. Otros | Cualitativa | Nominal           |
| Estadio clínico            | 1. Recaída irresecable o metastásico.<br>2. Estadio III  | Cualitativa | Nominal           |

| Estudio Diagnóstico Moleculares (Alteraciones genéticas) |  |             |         |
|--|--|-------------|---------|
| EGFR   | 1. Positivo 2. Negativo 9. Sin información.                          | Cualitativa | Nominal |
| Tipo mutación de EGFR (Si la anterior fue positiva)      | 1. Delección exón 19<br>2. Exón 21 mutación L858R 9. Sin información | Cualitativa | Nominal |
| ALK  | 1. Positivo 2. Negativo 9. Sin información.                          | Cualitativa | Nominal |
| PD-L1  | 1. Positivo $\geq 1\%$<br>2. Negativo $< 1\%$<br>9. Sin información. | Cualitativa | Ordinal |
| PD-L1 mayor 50%  | 1. Si 2. No/sin información  | Cualitativa | Nominal |

#### VARIABLES DE TRATAMIENTO:

Definiciones (ubico por fuera de tabla para no alterar simetría):

Quimioterapia: administración de sustancias químicas o fármacos como modalidad en el tratamiento del cáncer.

AntiEGFR: Tratamiento dirigido en presencia de mutaciones de EGFR (Erlotinib y gefitinib).

Tratamiento Primera línea: Tratamiento recibido al ingreso estudio.

Tratamiento Segunda línea: Tratamiento siguiente luego de finalizar primera línea

Tratamiento de tercera línea: Tratamiento siguiente luego de finalizar segunda línea.

Tratamiento de cuarta y posteriores líneas: Tratamiento siguiente luego de finalizar tercera línea y líneas posteriores.

| Variable                                       | Unidad de medida o categoría  | Naturaleza  | Nivel de medición |
|--|---|-------------|-------------------|
| Esquema tratamiento sistémico en primera línea | 1. Dupleta con cisplatino<br>2. Dupleta con carboplatino<br>3. Tripleta con bevacizumab<br>4. AntiEGFR<br>5. Crizotinib | Cualitativa | Nominal           |

|  |  |             |         |
|--|--|-------------|---------|
|  | 6. Monoterapia<br>7. Pembrolizumab monoagente en población PDL-1 mayor 50%                         |             |         |
| Tratamiento en segunda línea.                      | 1.Si 2.No  | Cualitativa | Nominal |
| Tipo de tratamiento en Segunda línea.              | 1. AntiEGFR<br>2. Quimioterapia<br>3. Nivolumab<br>4. Pembrolizumab<br>5. Crizotinib<br>6. Ninguno | Cualitativa | Nominal |
| Recibió tratamiento en tercera línea.              | 1.Si 2.No  | Cualitativa | Nominal |
| Recibió tratamiento en cuarta línea o posteriores. | 1.Si 2.No  | Cualitativa | Nominal |

**VARIABLES DE SEGUIMIENTO:**

**Definiciones (ubico por fuera de tabla para no alterar simetría):**

- **Estado del paciente:** Definido como los datos obtenidos acerca de vitalidad a través de la historia clínica si el paciente no asiste a cita programa es llamado por la institución para verificar causa de inasistencia y/o verificar estado vital. La información es consignada en el sistema de información para el seguimiento de pacientes de oncología. Si el paciente no asiste a consulta y no tiene información sobre estado vital se verifica a través del DANE el estado del documento de identificación del paciente (en el consentimiento informado general para la atención en la institución el paciente autoriza este tipo de contacto y/o manejo de la información).
- **Tiempo entre inicio de tratamiento y muerte:** Definido como tiempo transcurrido en semanas entre el resultado de la biopsia y fecha de fallecimiento, si aplica.
- **Tiempo entre resultado de biopsia y consulta al IDC:** Definido como tiempo transcurrido en días entre el resultado de la biopsia y la consulta al instituto de cancerología Las Américas (IDC).

| Variable | Unidad de medida o categoría | Naturaleza | Nivel de medición |
|----------|------------------------------|------------|-------------------|
|----------|------------------------------|------------|-------------------|

|   |                               |              |                       |
|---|-------------------------------|--------------|-----------------------|
| Tiempo entre resultado de biopsia e inicio de tratamiento | días                          | Cuantitativa | Continua de intervalo |
| Estado del Paciente                                       | 1. Fallecido<br>2. Sin evento | Cualitativa  | Nominal               |
| Tiempo entre inicio tratamiento y último contacto         | Meses                         | Cuantitativa | Continua de intervalo |

### 3.8. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

#### 3.8.1. FUENTES DE INFORMACIÓN

Fuente secundaria, se revisó la historia clínica de atención en el IDC las américas y además se consultó el estado vital, en caso de que no se conozca este último con se buscó en sistemas adicionales de información como DANE, sistema de seguridad social en salud y registro nacional de defunciones, de los pacientes con cáncer de pulmón atendidos en el periodo 2014-2018. No se estableció contacto directo con los pacientes.

#### 3.8.2. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN

Será a través de encuesta.

#### 3.8.3. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se utilizó un formulario diseñado por el investigador principal (Anexo 1) y la información se recolectó por él y subinvestigadores a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el IDC las américas. La obtención del estado vital en caso de que no se conozca este último se realizó de forma activa con las fuentes de información relacionadas en el apartado previo.

#### 3.8.4. PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El Investigador principal y co-investigadores aprobados previamente por los entes regulatorios, comprometieron a mantener los protocolos de buenas prácticas clínicas y los establecidos de forma independiente por la universidad e IDC las américas; se revisaron historias en promedio 5 horas a la semana durante en plazo

aproximado de 4 meses. El formulario se realizó a través de software acceso gratuito llamado REDCAP versión 6.9.6

### 3.9. PRUEBA PILOTO

Se aplicó el instrumento de recolección de la información a una pequeña muestra para identificar y eliminar los posibles problemas de la elaboración.

Se realizó en 16 registros; se eligieron cuatro por año iniciando desde 2014 hasta 2018, conveniencia con la finalidad de:

- Determinar la facilidad del instrumento de recolección para la adquisición y almacenamiento de la información.
- Definir si las variables a recolectar son adecuadas y suficientes: suprimir variables a recolectar, recodificar variables, adicionar variables
- Definir la disponibilidad de la información a recolectar.

### 3.10. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

#### 4.8.1 SESGOS:

- Censura a la derecha: el modelo funciona bajo la premisa que el desenlace a evaluar puede no presentarse en todos los pacientes, este fenómeno se conoce censura pero que la posibilidad de que no se presente es igual en toda la población. Si por algún motivo un grupo de pacientes tiene un mayor riesgo de salir del seguimiento sin poderse documentar el evento, se podría introducir un sesgo ya que el total de la población no sería comparable, este fenómeno se conoce como censura a la derecha(75). Es por lo tanto se reconocerá de antemano que algunos pacientes se perderán del seguimiento por dificultades en el tipo de aseguramiento, lugar de residencia (urbana vs rural; por lo tanto estas variables se incluirán en el análisis multivariado. Ya que el desenlace es supervivencia global se accedió a registros adicionales nacionales donde se indica el estado vital y la fecha de fallecimiento (DANE, FOSYGA). El mismo principio aplica a paciente que tiene mayor riesgo de fallecer por otro motivo (Riesgo Competitivos) afectando la interpretación real del impacto del cáncer de pulmón en supervivencia(76), es por esto que se excluyen pacientes con diagnóstico de otros cánceres y además se incluye en el análisis multivariado el índice de charlson (bajo o alto) que es un factor predictor de mortalidad explicado por comorbilidades.
- Tiempo de seguimiento: si el periodo de seguimiento no es apropiado se podrían generar conclusiones erróneas(77). Al ser una enfermedad de alta letalidad se considera controlado este posible sesgo ya que los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de un año (último ingreso agosto/2018 y última verificación para TODA la cohorte de estado vital Julio/2019) lo cual es cercano a la mediana de supervivencia esperada.
- Seguimiento completo: cada paciente que no tuvo el evento fue incluido en el

análisis de supervivencia por el período en que se ha recogido su seguimiento, y fue un tiempo censurado. Se realizó la búsqueda activa en varias bases de datos para evitar censura informativa (76).

- Efecto cohorte: Este estudio de seguimiento durante 4 años tuvo varios tipos de poblaciones de acuerdo a la posibilidad de tratamiento dirigido. Los pacientes fueron expuestos a distintos tipos de tratamiento no sólo por su condición sino de acuerdo a la velocidad de generación e implementación del conocimiento y tecnologías que mejoran la supervivencia generando sesgo. Este posible sesgo de controló con la incorporación en el análisis multivariado de las nuevas terapia comparado con terapia convencionales (76).

#### 4.8.2 ERRORES

Al ser un estudio de un solo centro es probable que no refleje la realidad de otras poblaciones(75). Además al ser una muestra por conveniencia es limitada la intencionalidad del análisis bivariado y multivariado de inferir, extrapolar y/o generalizar los resultados al no ser probabilístico(78) .

### 3.11. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

#### 3.11.1. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO

Se utilizará para la recolección de la información y presentación de la información software del paquete Microsoft office Excel y Word respectivamente el cuál esta licenciado para la universidad CES, para el análisis de datos se utilizar paquete estadístico SPSS versión 24 licenciado para la universidad de CES. El formulario de recolección de la información se realizó en el software acceso gratuito llamado REDCAP versión 6.9.6

#### 3.11.2. ANÁLISIS DE LOS DATOS

|                      |  |
|----------------------|--|
| Análisis uni-variado | <p>La variables sociodemográficas, clínicas, histopatológicas y de tratamiento se describirán de acuerdo a su naturaleza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuantitativa tanto de razón como de intervalo con medidas de tendencia central, medidas de posición, medidas de dispersión y medidas de forma y se presentará esta información a través del uso de tablas de frecuencia (tablas científicas) y se presentará de forma gráfica con histogramas, diagramas acumulativos; las barras comparativas se utilizarán cuando la naturaleza de medición sea intervalo.</li> <li>• Cualitativas que todas son de tipo nominal se describirán las frecuencias absolutas y relativas; en ocasiones razones de acuerdo a la necesidad. Se agruparán dentro de una tabla de frecuencia y se presentará de forma gráfica utilizando Tablas de frecuencia, diagrama de sectores y/o gráfico de barras</li> </ul> |
|----------------------|--|

| Objetivo específico                                       | VARIABLES  | NATURALEZA   | MEDICIÓN | MEDIDAS A CALCULAR  | FORMA DE REPRESENTACIÓN  |
|---|--|--------------|----------|---|--|
| Identificar características sociodemográficas y clínicas. | Edad   | Cuantitativa | Razón    | Medida tendencia central: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Media</li> </ul> Medida de posición: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana</li> <li>• Moda</li> <li>• Rango</li> <li>• Cuartiles</li> </ul> Medida de dispersión: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Varianza</li> <li>• Desviación estándar</li> <li>• Coeficiente de variación</li> </ul> Medida de forma: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Curtosis.</li> <li>• Coeficiente de asimetría de Pearson</li> </ul> | Tabla de frecuencia<br>Histograma<br>Diagramas acumulativos          |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Tipo de Vinculación al sistema de seguridad Social (SSS)</li> <li>• Índice de comorbilidad de Charlson (Versión abreviada)</li> <li>• Tabaquismo</li> </ul> | Cualitativa  | Nominal  | Frecuencias absolutas<br><br>Frecuencias relativas<br><br>Razones   | Tablas de frecuencia.<br>Diagrama de sectores.<br>Gráfico de barras. |
| Identificar características sociodemográficas y clínicas. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado nutricional</li> </ul>   | Cualitativa  | Ordinal  | Frecuencias absolutas<br>Frecuencias relativas<br>Razones   | Tablas de frecuencia.<br>Diagrama de sectores.<br>Gráfico de barras. |

|  |   |              |         |   |   |
|--|---|--------------|---------|---|---|
| Identificar características histológicas.        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo histológico del tumor</li> <li>• Estadio Clínico (III o IV)</li> <li>• EGFR</li> <li>• ALK</li> <li>• PD-L1</li> </ul>  | Cualitativa  | Nominal | <p>Frecuencias absolutas</p> <p>Frecuencias relativas</p> <p>Razones</p>  | <p>Tablas de frecuencia.</p> <p>Diagrama de sectores.</p> <p>Gráfico de barras.</p> |
| Identificar características de tratamiento.      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esquema tratamiento primera línea</li> <li>• Esquema QT Metastásica primera línea</li> <li>• Esquema tratamiento segunda línea</li> <li>• Recibe tratamiento en tercera línea</li> <li>• Recibe tratamiento en cuarto línea y posteriores</li> </ul> | Cualitativa  | Nominal | <p>Frecuencias absolutas</p> <p>Frecuencias relativas</p> <p>Razones</p>  | <p>Tablas de frecuencia.</p> <p>Diagrama de sectores.</p> <p>Gráfico de barras.</p> |
| Identificar características durante tratamiento. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo entre resultado de biopsia e inicio de tratamiento.</li> <li>• Tiempo entre inicio de tratamiento y último contacto</li> </ul>  | Cuantitativa | Razón   | <p>Medida tendencia central:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Media</li> </ul> <p>Medida de posición:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana</li> <li>• Moda</li> <li>• Rango</li> <li>• Cuartiles</li> </ul> <p>Medida de dispersión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Varianza</li> </ul> | <p>Tabla de frecuencia</p> <p>Histograma</p> <p>Diagramas acumulativos</p>          |



|  |   |             |         |   |  |
|--|---|-------------|---------|---|--|
|  |   |             |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desviación estándar</li> <li>• Coeficiente de variación</li> </ul>   |  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado vital del Paciente</li> </ul> | Cualitativa | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencias absolutas</li> <li>• Frecuencias relativas</li> <li>• Razones</li> <li>• Tasa (Riesgo a fallecer, riesgo a recaída)</li> </ul> | Tablas de frecuencia.<br>Diagrama de sectores.<br>Gráfico de barras. |

|   |   |   |                                 |   |
|---|---|---|---------------------------------|---|
| Análisis bivariado  | <p>Para comparar se utilizó la prueba de contraste de hipótesis conocida como Log-Rank test.</p> <p>Se presentaron los datos con el estimador de supervivencia no paramétricos de Kaplan-Meier. Se desestimó el uso de supervivencia actuarial ya que los periodos de seguimiento difieren.</p> |   |                                 |   |
| Objetivo  | Variable (s) dependiente  | Variable independiente  | Medida a calcular               | Forma de presentación                   |
| Describir la supervivencia global de la población   | Probabilidad de supervivencia* ver explicación al inicio  | Tiempo desde inicio tratamiento hasta estado vital en último contacto | HR (tasa de falla condicional). | Estimador de supervivencia Kaplan-Meier |
| Describir la supervivencia global de las poblaciones EGFRmut, ALK-rearr, PDL-1 mayor 50%. | Probabilidad de supervivencia* ver explicación al inicio  | Tiempo desde inicio tratamiento hasta estado vital en último contacto | HR (tasa de falla condicional). | Estimador de supervivencia Kaplan-Meier |

|  |              |   |  |   |
|--|--------------|---|--|---|
| Asociar el tipo de tratamiento recibió en enfermedad metastásica primera línea (quimioterapia vs terapia dirigida: antiEGFR, AntiALK, AntiPD-1 en población con PD-L1 mayor 50%) con OS. | Estado vital | Quimioterapia convencional Vs Tratamiento dirigido                      | Log-Rank test o test de mantel-haenszel generalizado | Estimador de supervivencia Kaplan-Meier |
| Explorar OS según afiliación a sistema general de aseguramiento en salud (SGSSS).  | Estado vital | Aseguramiento a régimen contributivo y Aseguramiento régimen subsidiado | Log-Rank test o test de mantel-haenszel generalizado | Estimador de supervivencia Kaplan-Meier |

\*Aunque se denota de forma convencional como la probabilidad de supervivencia (conocido como  $S(t)$ ); lo que se calcula es el riesgo instantáneo de presentar el evento ( $\lambda S(t)$ : riesgo instantáneo de fallecer).

### Análisis multivariado

Objetivo: Relacionar variables sociodemográficas, clínicas, histopatológicas y tipo de tratamiento con la OS.

Las variables indagadas en el análisis bivariado y otras de importancia clínica mencionadas en el análisis univariado se evaluarán en un modelo multivariado a través del uso del modelo de Cox. El objetivo central es estudiar el efecto de múltiples variables sobre la supervivencia y así determinar si la relación es significativa cuando compiten varios posibles riesgos. Dicho modelo se estima en función de peligro instantáneo de desarrollar el evento interés (HR) pero también se podría calcular la función de supervivencia acumulada como ya se expuso en aparte de análisis bi-variado ya que ambas funciones están directamente relacionadas  $H(t) = -\log S(t)$ .

### 3.12. PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

- Presentación de Informe: Se realizó al finalizar el presente estudio un informe en el que se consignó el proceso de identificación del problema, generación de pregunta de investigación, referenciación a través del marco teórico, generación de objetivos de investigación y metodología aplicar para desarrollar el proyecto, recolección de la información, análisis de la información con la finalidad de generar nuevo conocimiento e información sobre la situación del cáncer de pulmón a nivel e institucional como un reflejo de la realidad local y posiblemente nacional.
- Preparación y sometimiento de artículo científico.
- Presentación de resultados en el Instituto de Cancerología S.A IDC las américas, en el Staff de tumores pulmonares.
- Presentación en congreso internacional en Perú.

#### 4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Resolución número 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en especial el artículo 11, esta investigación se clasificó sin riesgo debido a que la información a recopilar se tomó de fuentes secundarias (historia clínica y registro defunción DANE) no se contactó directamente al paciente, ni se obtuvieron muestras. No hubo exposición a medicamento o dispositivos médicos.

Los datos de este estudio permitió caracterizar la población de atención en IDC las Américas, definir las variables que impactaron en la supervivencia y la posible extrapolación de la información a la región y el país.

Se analizaron registros de sujetos o pacientes adultos con diagnóstico de cáncer primario de pulmón atendidos en IDC las Américas en el periodo 2014-2018.

##### Principio de Beneficencia

Beneficiar a la población a través de la generación de conocimiento que sirva de base para proponer nuevas alternativas o conocimiento ya que se desconoce la estadística real de la supervivencia en cáncer de pulmón a nivel regional; esta información también será de utilidad a nivel nacional y posiblemente internacional. Se buscó asociaciones de interés clínico con variables socioculturales, demográficas, clínicas y de tratamiento que permitan entender el comportamiento de la enfermedad en Antioquia.

Se realizó retroalimentación de los resultados a la comunidad en general pero no de forma individual por el manejo confidencial de la información.

##### Principio de No Maleficencia

La manera en la que se recolectó la información no ocasionó daños a los participantes ya que se tomaron de fuentes secundarias y datos retrospectivos de la manera más confidencial y anónima; la información recolectada no permitió realizar inferencias directas sobre los participantes.

##### Principio de Justicia

Se brindó un trato justo y equitativo a la información obtenida, ya que no es codificada para identificar el paciente; no se discriminó a persona alguna a través de los registros. Se respetaron los acuerdos entre los participantes y la institución garante de la información que en este caso es el IDC las Américas; se resalta que

la información recolectada no fue mostrada de forma alguna que permitiera la discriminación por etnia, raza o género.

#### Conflictos de interés

No se identifica por los investigadores y la institución donde se realizó el estudio conflictos de interés, se aclara que se está exento de cualquier influencia económica.

#### Propiedad intelectual

Se citaron las obras y los autores consultados, de acuerdo con las normas internacionales de citas y referencias bibliográficas, enunciando todos los elementos que permitan localizar la publicación.

Los derechos de autor en lo que se refiere a la propiedad intelectual de todo el contenido empleado en la investigación, se respetarán siguiendo la ley 23 de 1982; además, se cumplirán las normas de uso de software SPS versión 21, Excel y Word licenciado para la institución.

#### Tratamiento de datos personales

En esta investigación los investigadores se adhieren a lo estipulado con la Ley 1581 DEL 2012 y la política de tratamiento de datos personales del IDC las Américas y su Política de Tratamiento de Información, además cuando en la investigación se obtengan datos personales que se deban tratar por parte del IDC las Américas y el investigador principal y su equipo, solicitará al participante la autorización para el tratamiento de datos personales de manera que lo haga de forma expresa.

En cumplimiento a lo estipulado en la Ley 1581 de 2012 y a lo previsto en el numeral 3 y el párrafo del artículo 10 del Decreto 1377 de 2013, el Instituto de Cancerología S.A. informa a todas las personas cuyos datos personales se encuentran en sus bases de datos, que teniendo en cuenta la imposibilidad de solicitar autorización en forma individual, que hacen uso del mecanismo alternativo establecido en el citado numeral y manifiestan que los datos personales incluidos en sus bases de datos se han recopilado para los fines relacionados con su objeto social y en especial para fines contractuales, comerciales y de fidelización, descritos en la misma PL-030-01 POLÍTICA DE TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES DEL INSTITUTO DE CANCEROLOGIA S.A

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Análisis descriptivo

Características de los pacientes con diagnóstico con cáncer de pulmón célula no pequeña metastásico y estadio III 2014-2018

| <b>N=186</b>  | <b>Frecuencia absoluta</b> | <b>Frecuencia relativa</b> |
|---|----------------------------|----------------------------|
| <b>Características clínica</b>  |                            |                            |
| Edad media  | 64.5 (9.9)(DS)             |                            |
| Edad mediana  | 65 (58 - 72)(RIQ)          |                            |
| Masculino   | 95                         | 50.5                       |
| Femenino  | 91                         | 49.5                       |
| Residencia  |                            |                            |
| Valle de aburra   | 143                        | 75.3                       |
| Otros municipios de Antioquia   | 40                         | 23.3                       |
| Otros departamentos   | 3                          | 1.4                        |
| Régimen contributivo/ subsidiado  | 158/28                     | 84.3/15,7                  |
| Tabaquismo SI/NO  | 147/63                     | 70/30                      |
| ECOG 0-1  | 148                        | 79.5                       |
| ECOG 2 y 3  | 38                         | 20,5                       |
| Clasificación peso  |                            |                            |
| Normal (IMC <sup>6</sup> 18-25)   | 22                         | 12                         |
| Desnutrición (IMC <sup>6</sup> <18)                                       | 96                         | 51                         |
| Sobrepeso/obesidad (IMC <sup>6</sup> >25)                                 | 68                         | 37                         |
| Estadio III   | 17                         | 9                          |
| Estadio IV o recaída  | 169                        | 90                         |
| Metástasis hepática   | 23                         | 12,4                       |
| Metástasis SNC <sup>5</sup>   | 60                         | 32,5                       |
| Mediana de tiempo entre diagnóstico y atención por médico oncólogo (días) | 33 RIQ (21-63 días)        |                            |
| <b>Características patológicas</b>  |                            |                            |
| Adenocarcinoma  | 129                        | 69,4                       |
| Carcinoma escamocelular   | 44                         | 23,7                       |
| Adeno-escamoso  | 4                          | 2,2                        |
| Otros tipos histológicos  | 9                          | 4,8                        |
| <b>Estudios específicos en tejido</b>                                     |                            |                            |
| Positivo EGFR <sup>1,2</sup>  | 21                         | 11.3                       |
| Negativo EGFR <sup>1,2</sup>  | 67                         | 36                         |

|   |        |        |
|---|--------|--------|
| Sin información EGFR <sup>1,2</sup>                             | 59     | 31,7   |
| Positivo ALK <sup>1,3</sup>                                     | 4      | 2,2    |
| Negativo ALK <sup>1,3</sup>                                     | 38     | 20,4   |
| Sin información ALK <sup>1,3</sup>                              | 104    | 55,9   |
| Positividad mayor 1% PD-L1 <sup>4</sup>                         | 18     | 9,7    |
| Negatividad menor 1% PD-L1 <sup>4</sup>                         | 21     | 11,3   |
| Sin información PD-L1 <sup>4</sup>                              | 147    | 79     |
| PD-L1 mayor 50%   | 12     | 6,5    |
| <b>Tratamiento sistémico en primera línea</b>                   |        |        |
| Dupleta basada en cisplatino                                    | 27     | 14,5   |
| Dupleta basada en carboplatino                                  | 111    | 61,3   |
| Tripleta con bevacizumab  | 21     | 11,3   |
| Monoterapia   | 7      | 3,8    |
| Tratamiento con antiEGFR <sup>2</sup><br>(Erlotinib, gefitinib) | 11     | 7      |
| Crizotinib  | 1      | 1,07   |
| Pembrolizumab en primera línea<br>(PDL-1 mayor 50%)             | 6      | 3,2    |
| <b>Tratamiento sistémico en segunda línea</b>                   |        |        |
| SI/NO   | 69/117 | 37/63  |
| Inmunoterapia en segunda línea                                  | 14     | 6,5    |
| Quimioterapia   | 36     | 19,4   |
| Tratamiento con antiEGFR <sup>2</sup><br>(Erlotinib, gefitinib) | 17     | 9,1    |
| Crizotinib  | 2      | 1,1    |
| <b>Tratamiento sistémico en 3 línea</b>                         |        |        |
| SI/NO   | 20/166 | 11/89  |
| <b>Tratamiento sistémico en 4 línea o mayor</b>                 |        |        |
| SI/NO   | 7/179  | 3,7/96 |

<sup>1</sup>Sólo cuando diagnóstico histológico de Adenocarcinoma.

<sup>2</sup>EGFR :Factor de crecimiento epidérmico.

<sup>3</sup>ALK: Quinasa del linfoma anaplásico

<sup>4</sup>PD-L1: Ligando de la proteína de muerte

<sup>5</sup>SNC: Sistema nervioso central

<sup>6</sup>IMC: Índice de masa corporal

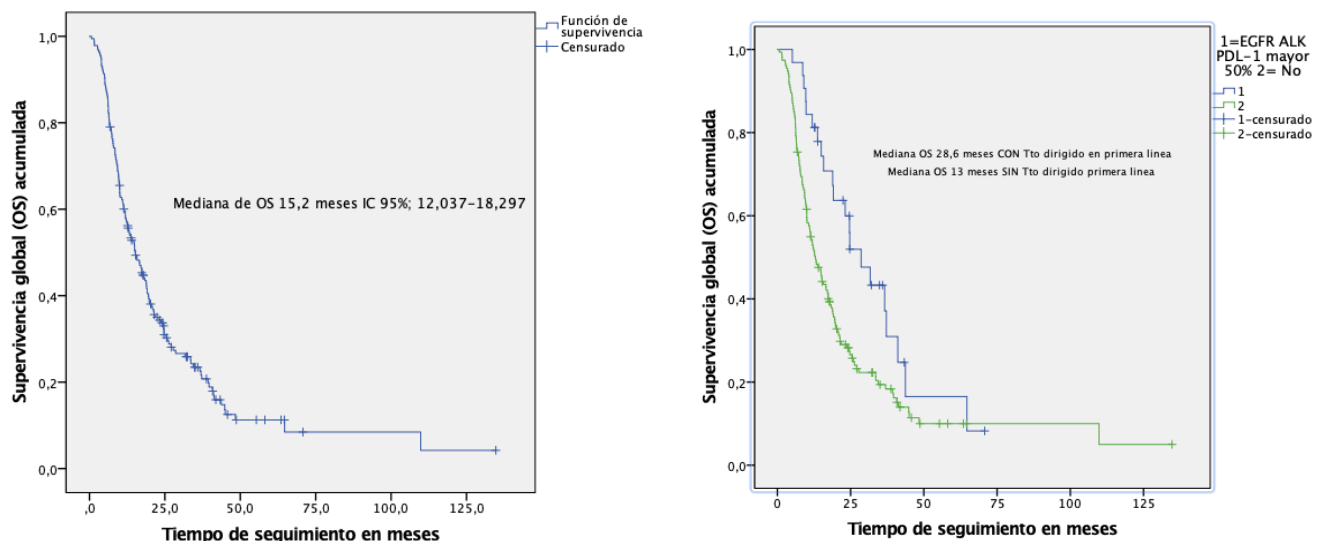
La mediana de edad de los pacientes se encuentra alrededor de los 65 años de edad (no distribuye normal), se presenta con distribución similar entre hombres y mujeres, la mayoría de los pacientes residente en el valle de aburrá y el 84% pertenecen al régimen contributivo. Dentro de las características clínicas destaca que el 70% de los pacientes son o fueron fumadores y el 80% tenían una clase funcional medida por ECOG 0-1. El 12,4% de los pacientes debutaron con diagnóstico de metástasis en sistema nervioso central y alrededor de 35% con metástasis en hígado. La mediana entre diagnóstico y atención en el IDC las américas es de aproximadamente 1 mes (variable no distribuye normal).

El 70% de los diagnósticos histológicos fueron Adenocarcinomas y la tercera parte carcinoma escamocelular. El 11% de la población tiene mutación activante del EGFR y el 32% de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma no se les realizó estudio o se desconoce el resultado de test mutacional de EGFR. La prevalencia de positividad de test de ALK fue del 2,2% y de PDL-1 fue cercano al 10% con un 6,5% de la población que reporta positividad mayor 50% para este valor. Alrededor del 90% de los paciente son tratados con quimioterapia convencional citotóxica en primera línea, el 7% de la población recibió tratamiento antiEGFR, 3,2% pembrolizumab monoagente y 1% crizotinib. La posibilidad de no recibir quimioterapia en segunda línea es cercana al 65%; sólo en 11% y 4% recibieron tratamiento sistémico en 3 y 4 línea respectivamente.

La mediana de supervivencia de la cohorte fue 15 meses con una mediana de seguimiento de 14 meses con RIQ de 7,7- 24,7 meses (Ver grafica No.1); la mediana de supervivencia de la cohorte que no recibió tratamiento antiEGFR, ALK y PD-L1 en primera línea fue 13 meses.

Figura No.1 A. Supervivencia global de toda la cohorte B. Subgrupos con y sin tratamiento dirigido

A. Supervivencia global de toda la cohorte. B. Subgrupos con y sin tratamiento (Tto) dirigido.





## 6.2 Población EGFR mutados

La presencia de EGFR-mut permite el uso de terapia dirigida que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con este blanco molecular. Por lo tanto es importante presentar las características clínicas y la curva de supervivencia de esta cohorte específica.

| <b>N=21</b>   | <b>Frecuencia absoluta</b> | <b>Frecuencia relativa</b> |
|---|----------------------------|----------------------------|
| <b>Características clínica</b>                            |                            |                            |
| Edad media  | 62.8 (10,25)(DS)           |                            |
| Edad mediana  | 63 (56 - 71)(RIQ)          |                            |
| Masculino   | 12                         | 57                         |
| Femenino  | 9                          | 43                         |
| Residencia  |                            |                            |
| Valle de aburra   | 18                         | 85,7                       |
| Otros municipios de Antioquia                             | 3                          | 14,3                       |
| Régimen contributivo/ subsidiado                          | 20/1                       | 95/5                       |
| Tabaquismo SI/NO  | 11/10                      | 53/47                      |
| ECOG 0-1  | 19                         | 90,5                       |
| ECOG 2  | 2                          | 9,5                        |
| Clasificación peso  |                            |                            |
| Normal  | 7                          | 33,3                       |
| Desnutrición  | 1                          | 9,5                        |
| Sobrepeso u obesidad                                      | 12                         | 57,2                       |
| Estadio III   | 2                          | 9,5                        |
| Estadio IV o recaída metastásica                          | 19                         | 90,5                       |
| Metástasis hepática                                       | 5                          | 24                         |
| Metástasis SNC <sup>5</sup>                               | 6                          | 29                         |
| Mediana de tiempo entre diagnóstico y atención IDC (días) | 30 RIQ (19-128 días)       |                            |
| <b>Características patológicas</b>                        |                            |                            |
| Adenocarcinoma  | 18                         | 85,7                       |
| Ca escamocelular  | 2                          | 9,5                        |
| Adenoescamoso   | 1                          | 4,8                        |
| <b>Tipo de mutaciones</b>                                 |                            |                            |
| Delección exón 19   | 10                         | 47,6                       |
| Mutación L856R  | 6                          | 28,6                       |
| Desconocido   | 5                          | 24                         |

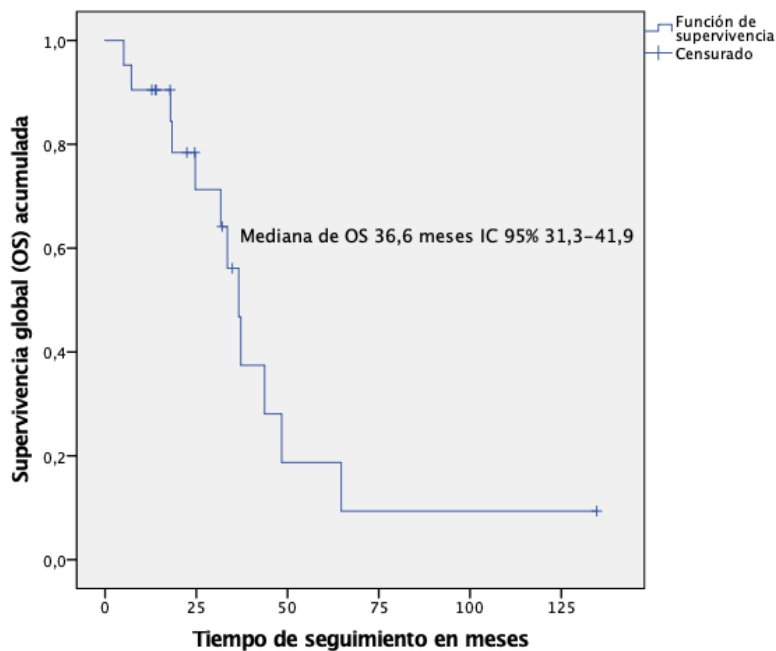
|   |      |       |
|---|------|-------|
| Positividad de PD-L1≥1%   | 5    | 24%   |
| <b>Tratamiento sistémico en primera línea</b>                   |      |       |
| Dupleta basada en cisplatino                                    | 4    | 19,0  |
| Dupleta basada en carboplatino                                  | 6    | 28,6  |
| Tripleta con bevacizumab  | 2    | 9,5   |
| Tratamiento con antiEGFR <sup>2</sup><br>(Erlotinib, gefitinib) | 9    | 43,6  |
| <b>Tratamiento sistémico en segunda línea</b>                   |      |       |
| SI/NO   | 14/7 | 69/33 |
| Quimioterapia   | 7    | 33    |
| Tratamiento con antiEGFR <sup>2</sup><br>(Erlotinib, gefitinib) | 7    | 33    |
| <b>Tratamiento sistémico en 3 línea</b>                         |      |       |
| SI/NO   | 5/21 | 24/76 |
| <b>Tratamiento sistémico en 4 línea</b>                         |      |       |
| SI/NO   | 2/21 | 10/90 |

La mediana de edad de los pacientes se encuentra alrededor de los 63 años de edad, con una mayor frecuencia en el sexo masculino (57%) pero en términos generales es muy similar. A diferencia de la cohorte general casi el 50% de los pacientes son no fumadores. El 30% de los pacientes debutaron con diagnóstico de metástasis en sistema nervioso central y alrededor de 25% con metástasis en hígado. La mediana entre diagnóstico y atención en el IDC las Américas es de aproximadamente 1 mes.

El 11% de la población EGFR mutado tenía diagnóstico histológico distinto a adenocarcinoma. El tipo de mutación sensibilizante más frecuente fue la Delección del 19 y el 24% de los pacientes es positivo para PDL-1.

Alrededor del 44% de los pacientes son tratados en primera línea con antiEGFR. La posibilidad de no recibir tratamiento en segunda línea es de alrededor del 33%; sólo en 24% y 10% recibieron tratamiento sistémico en 3 y 4 línea respectivamente. La mediana de supervivencia de la cohorte fue 36,6 meses con una mediana de seguimiento de 24,5 meses con RIQ de 16-36 meses (Ver grafica No.1)

Figura No.2 Supervivencia global (OS) de la cohorte EGFR mutado



### 6.3 Población PD-L1 y ALK positivo

Los pacientes con porcentaje de positividad del PDL-1 mayor a 50% y ALK positivo son otra población dentro de la cohorte en la que se anticipa una diferencia en la supervivencia ya que son manejados con terapia dirigida y se espera mejor pronóstico en supervivencia, por lo cual se decide presentar curva de supervivencia. Son sólo 6 y 4 paciente respectivamente, por lo que no se presentan las características clínicas. Mediana de seguimiento pacientes PDL-1 mayor a 50% de 26,6 meses con RIQ de 14-37 meses. Mediana de seguimiento ALK-rearr fue 9,8 meses con RIQ de 8,2-11,4 meses.

Figura No.3 Supervivencia global (OS) de la cohorte PDL-1 mayor a 50%.

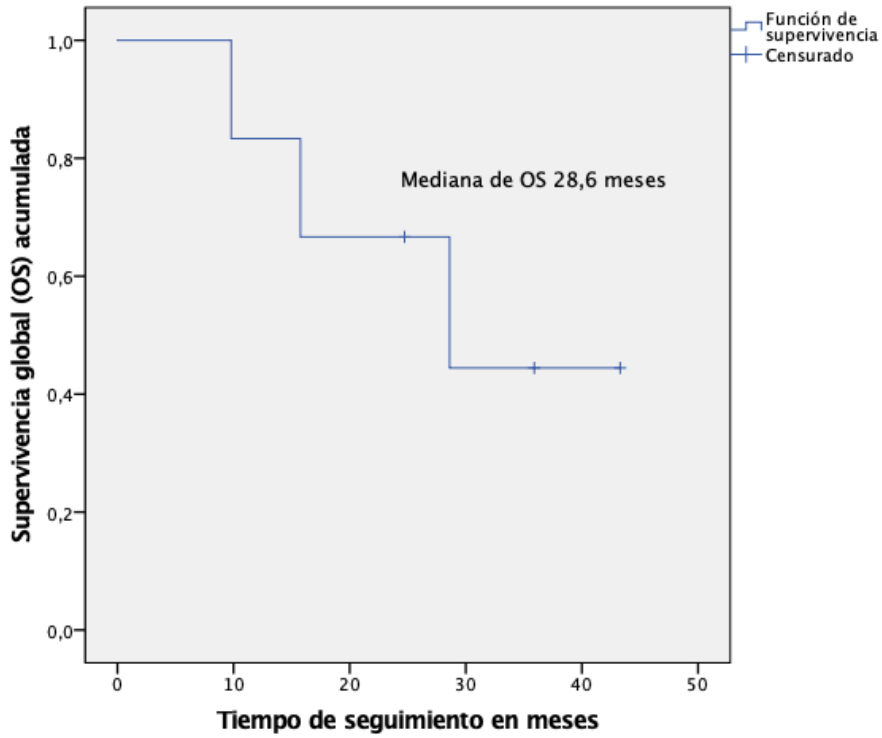
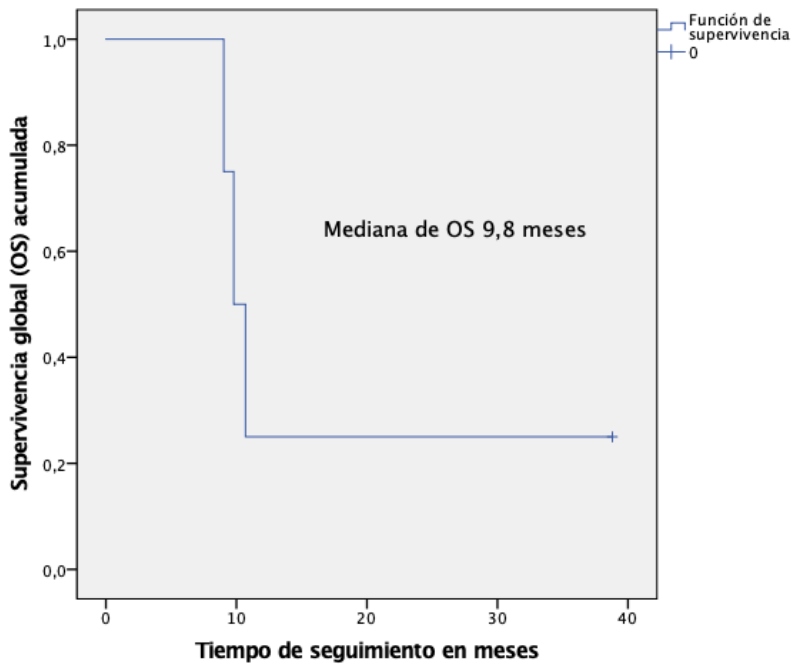


Figura No.4 Supervivencia global (OS) de la población ALK-rearr.



## 6.4 Análisis bivariado

### 6.4.1 Identificación variables para análisis bivariado en población general

Partiendo del análisis previo de las curvas de supervivencia de se identifica claramente que existen poblaciones que tienen comportamiento biológico distinto ya que tiene posibilidad de recibir tratamiento dirigido (EGFRmut, PD-L1 mayor 50%) lo que está en concordancia con la literatura; teóricamente debería pasar lo mismo con ALK-rearr pero en esta cohorte no se identifica este fenómeno. Ya que es importante desde el punto de vista clínico y posiblemente para el asegurado/pagador definir si es necesaria la identificación de estas alteraciones se decide integrar este efecto en una nueva variable: “Tto dirigido”.

| Variable/Definición*   | Naturaleza                                      | Nivel de medición    | Categorías/Valor   | Transformación  |
|--|---|----------------------|--|---|
| <b>Variable dependiente:</b><br><b>Estado vital</b> (Muerte)<br><b>tiempo</b> (Tiempo entre diagnóstico y último contacto (meses)) | Cualitativa dicotómica<br>Cuantitativa continua | Nominal<br><br>Razón | 2 = No; 1 = Sí<br><br>Valor absoluto (0 a 99999)   | Se codificó el evento de interés como “1”   |
| <b>Variables independientes:</b>   |   |                      |  |   |
| <b>Sexo</b>  | Cualitativa dicotómica                          | Ordinal              | 1=Mujer<br>2=Hombre  |   |
| <b>Residencia</b> (Lugar donde indica para el momento de la consulta que vive)   | Cualitativa politómica                          | Nominal              | 1 = Valle de aburra<br>2 = Otros municipios de Antioquia<br>3 = Otros departamentos                          | Se categorizó, ordinal así:<br>1=Valle de aburra<br>2=Otros   |
| <b>ECOG</b>  | Cuantitativa                                    | Intervalo            | 0 hasta 4  | Se categorizó, ordinal así:<br>1 = 0-1<br>2 = ≥2  |
| <b>Tipo aseguramiento</b>  | Cuantitativa politómica                         | Nominal              | 1. Contributivo<br>2. Subsidiado<br>3. Vinculado<br>4. Particular<br>5.Excepcional<br>6. Prepagada<br>7.Otro | Se categorizó así porque no existen más categorías en esta población:<br>1. Contributivo<br>2. Subsidiado |
| <b>Tabaquismo</b>  | Cualitativa dicotómica                          | Nominal              | 1=SI<br>2=No   |   |
| <b>Índice de charson abreviado</b>   | Cuantitativa                                    | Intervalo            | 2-10   | Se categorizo de acuerdo a bibliografía previa<br>1=2<br>2 = ≥3   |

|   |                        |         |   |  |
|---|------------------------|---------|---|--|
| <b>Clasificación nutricional</b>                  | Cualitativa politómica | Ordinal | 1 = Bajo peso<br>2 = Peso normal<br>3 =<br>Sobrepeso/obesidad |  |
| <b>Tipo histológico</b>                           | Cualitativa politómica | Nominal | 1=AdenoCa<br>2=Escamocelular<br>3=Adenoescamos4=O<br>tros     |  |
| <b>Edad (Años cumplidos)</b>                      | Cuantitativa continua  | Razón   | Valor absoluto (1 a 99999)                                    | Se categorizó de acuerdo a factor a bibliografía previa<br>1=<60<br>2>=70  |
| <b>Tiempo entre diagnóstico y consulta (Días)</b> | Cuantitativa continua  | Razón   | Valor absoluto (1 a 99999)                                    | Variable no distribuye normal se categorizó por percentiles<br>1=<25%<br>2=25-50%<br>3=51-74%<br>4>=75%  |
| <b>EGFR mut*</b>                                  | Cualitativa Politómica | Ordinal | 1=SI<br>2=No<br>3=Desconocido<br>4=No aplica                  | Se re-categorizó en una variable que incluye presencia de alteraciones modulables uso de tratamiento dirigido en primera línea para estas:<br><b>Tratamiento dirigido</b><br>1= SI<br>2=No |
| <b>ALK rearr*</b>                                 | Cualitativa Politómica | Ordinal | 1=SI<br>2=No<br>3=Desconocido<br>4=No aplica                  | Se re-categorizó en una variable que incluye presencia de alteraciones modulables uso de tratamiento dirigido en primera línea para estas:<br><b>Tratamiento dirigido</b><br>1= SI<br>2=No |
| <b>PDL-1 Mayor 50%*</b>                           | Cualitativa Politómica | Ordinal | 1=SI<br>2=No<br>3=Desconocido                                 | Se re-categorizó en una variable que incluye presencia de alteraciones modulables uso de   |

|                            |                        |         |              |   |
|----------------------------|------------------------|---------|--------------|---|
|                            |                        |         |              | tratamiento dirigido en primera línea para estas:<br><b>Tratamiento dirigido</b><br>1= SI<br>2=No |
| <b>Metástasis a Hígado</b> | Cualitativa dicotómica | Ordinal | 1=SI<br>2=No |   |
| <b>Metástasis a SNC</b>    | Cualitativa dicotómica | Ordinal | 1=SI<br>2=No |   |

- Estas variables se re categorizaron dentro de una sola variable: Tto dirigido

#### 6.4.2 Resultado de la prueba de Log-Rank para contrastar funciones de supervivencia de acuerdo a las variables de interés en población general

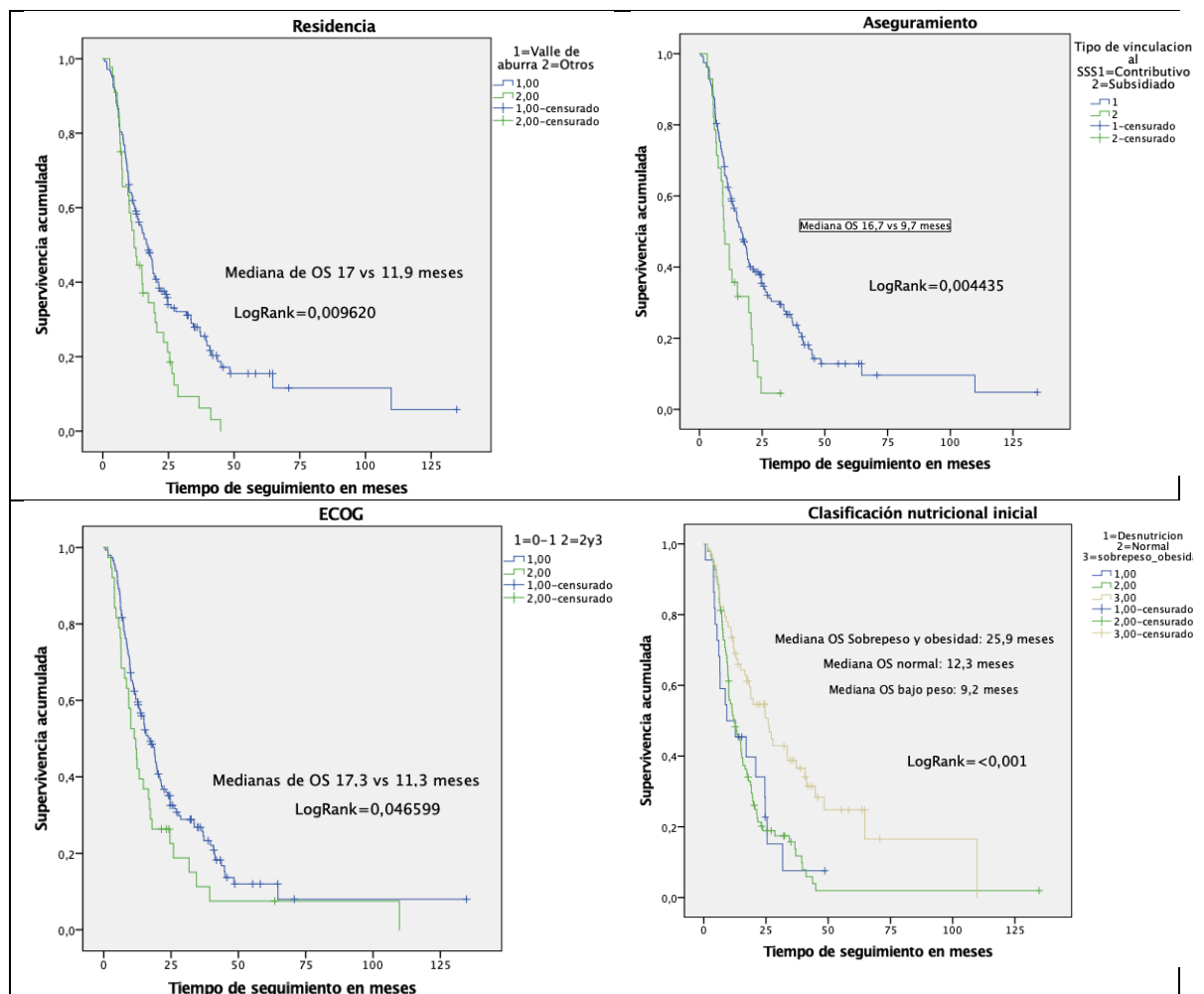
| Variable                            | Valor p | Candidata  |
|-------------------------------------|---------|------------|
| Sexo                                | 0,273   | No         |
| Lugar de residencia                 | 0,010   | <b>Si</b>  |
| Tipo Aseguramiento                  | 0,004   | <b>Si</b>  |
| Tabaquismo                          | 0,17    | No         |
| ECOG                                | 0,046   | <b>Si</b>  |
| Índice de charson                   | 0,98    | No         |
| Clasificación nutricional           | <0,001  | <b>Si</b>  |
| Tipo histológico                    | 0,63    | No         |
| Edad                                | 0,402   | No         |
| Tiempo entre diagnóstico y consulta | 0,003   | <b>No*</b> |
| Tratamiento dirigido                | 0,008   | <b>Si</b>  |
| Metástasis a Hígado                 | 0,608   | No         |
| Metástasis a SNC                    | 0,93    | No         |

\* A pesar de ser estadísticamente significativa no se ingresa ya que al evaluar las diferencias entre los grupos se identifica que el grupo que tiene mejor pronóstico corresponde a los pacientes del último cuartil (64 o más días entre el diagnóstico y consulta) lo cual no es biológicamente coherente; al revisar nuevamente base datos estos paciente presentan un sesgo de seguimiento o adelantamiento en el diagnóstico ya que corresponde a paciente con recaída metastásica y/o no

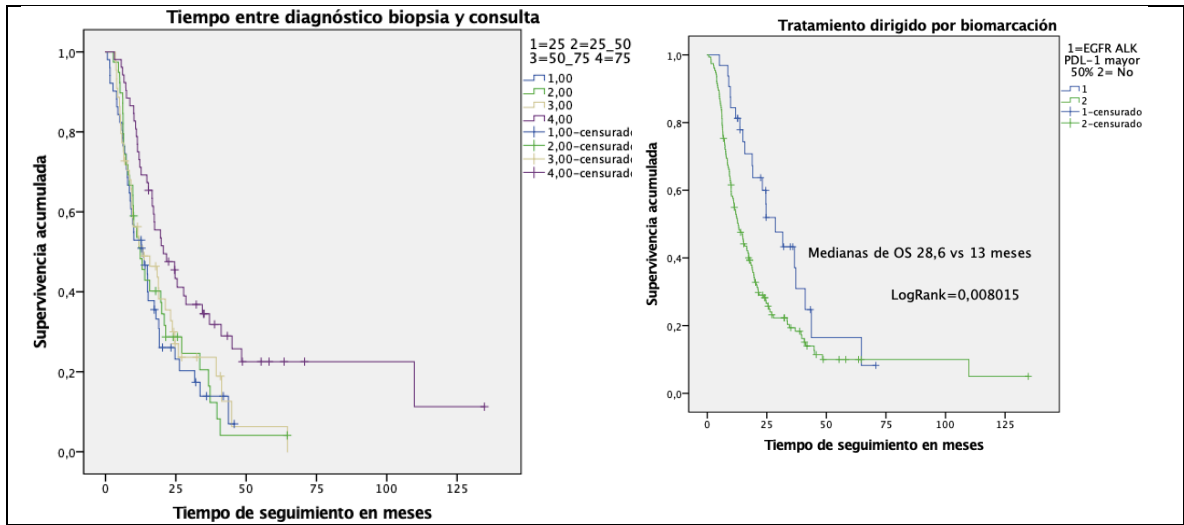
operable en los cuales el diagnostico por biopsia fue mucho más temprano y el seguimiento fue más estrecho este hecho ya ha sido reportado en la literatura(79,80).

Se compararon en forma individual las funciones de supervivencia de los diferentes grupos de acuerdo a la presencia de las variables de interés (ya categorizadas). Las **variables evaluadas que son candidatas** para ingresar al modelo de Cox de acuerdo con el criterio de significancia estadística y, por ende, al de Hosmer-Lemeshow son: Lugar de residencia, tipo de aseguramiento, ECOG, clasificación nutricional y tratamiento dirigido; a continuación se presenta curvas y medianas de supervivencia de los grupos comparados.

### 6.4.3 Curvas de Kaplan-Meier comparativas con variables estadísticamente significativas con prueba de Log-Rank







### 6.5 Construcción modelo teórico:

| Variable  | Abreviación  |
|---|--|
| Lugar de residencia                             | Resi   |
| Tipo Aseguramiento                              | Aseg   |
| ECOG  | ECOG   |
| Clasificación nutricional (cualitativa ordinal) | NutriA (Obesidad=0<br>Normal/bajo peso=1)<br>NutriB (Obesidad+normal=0<br>Bajo peso=1) |
| Tratamiento dirigido                            | Tto  |

Para la variable politémica clasificación nutricional de tres categorías se construyeron 2 variables dummy se utiliza como categoría de referencia la de menor riesgo Nutri (Sobrepeso/obesidad).

$$h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(Resi)+\beta_2(Aseg)+\beta_3(ECOG)+\beta_4(NutriA)+\beta_5(NutriB)+\beta_6(Tto))}$$

### 6.6 Regresiones de Cox simples:

Se analizaron en forma secuencial, mediante modelos de Cox de variable única, cada una de las variables que habían sido identificadas previamente como candidatas. Se realizó una categorización de ellas mediante el valor del  $-2 \text{ Log Likelihood}$  ( $-2LL$ ) (y el *deviance*, por ende). Lo anterior con el fin de facilitar el ingreso posterior de las variables al modelo final. La ecuación genérica para este paso fue la siguiente:  $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1 X_1)}$ .

| Variable ingresada al modelo | Significancia del coeficiente | -2LL | Chi2 |
|------------------------------|-------------------------------|------|------|
|                              |                               |      |      |

|                             | Wald  | gl | Valor p |                 | (-2LL nulo) - (-2LL saturado) |
|-----------------------------|-------|----|---------|-----------------|-------------------------------|
| <b>Nutri</b>                | 16,62 | 2  | <0,001  | <b>1291,898</b> | 17,898                        |
| <b>NutriA</b>               | 15,53 | 1  | <0,001  | <b>1291,900</b> | 17,897                        |
| NutriB                      | 1,653 | 1  | 0,217   | 1308,272        | 1,525                         |
| <b>Lugar de residencia</b>  | 6,56  | 1  | 0,01    | <b>1303,695</b> | 6,102                         |
| <b>Tipo Aseguramiento</b>   | 7,82  | 1  | 0,05    | <b>1302,909</b> | 6,887                         |
| <b>ECOG</b>                 | 7,77  | 1  | 0,05    | <b>1292,346</b> | 7,541                         |
| <b>Tratamiento dirigido</b> | 6,804 | 1  | <0,001  | <b>1301,969</b> | 7,828                         |

### 6.7 Construcción y elección del mejor modelo múltiple

Se realizó la construcción del modelo en forma manual, ingresando de manera secuencial las variables de acuerdo al valor de -2LL (de menor a mayor) identificado en el punto previo, identificando con negrilla las variables estadísticamente significativas. Para el caso de la variable clasificación nutricional la nueva variable cualitativa dicotómica nutriB no fue estadísticamente significativo por lo tanto no se ingresa al modelo. Para la variable Nutri (cualitativa politémica ordinal) se ingresaron todas las variables “dummy” que se crearon a partir de ella.

#### 6.7.1 Primer modelo

| Número del modelo | Modelo propuesto                                  | -2LL     | Significancia del modelo (Valor p) |
|-------------------|---|----------|------------------------------------|
| 1                 | $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(Nutri)+\beta_2(ECOG))}$ | 1280,895 | <0,001                             |

| Variable  | Beta   | Error estándar | Wald   | gl | Valor p | Hazard ratio | Límite inferior IC95% | Límite superior IC95% |
|---|--------|----------------|--------|----|---------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Clasificación nutricional</b><br>0=Sobre peso<br>1=Normal<br>2=Bajo peso | -0,428 | 0,125          | 11,786 | 1  | 0,001   | 0,652        | 0,510                 | 0,832                 |
| <b>ECOG 0=0-1<br/>1=≥2</b>  | 0,235  | 0,105          | 5,017  | 1  | 0,025   | 1,265        | 1,030                 | 1,554                 |

#### 6.7.2 Segundo modelo

| Número del modelo | Modelo propuesto                                   | -2LL     | Significancia del modelo (Valor p) |
|-------------------|--|----------|------------------------------------|
| 2                 | $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(NutriA)+\beta_2(ECOG))}$ | 1279,095 | <0,001                             |

| Variable   | Beta  | Error estándar | Wald   | gl | Valor p | Hazard ratio | Límite inferior IC95% | Límite superior IC95% |
|--|-------|----------------|--------|----|---------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Clasificación nutricional</b><br>0=Sobre peso<br>1=Normal<br>+Bajo peso | 0,737 | 0,184          | 15,975 | 1  | <0,001  | 2,089        | 1,456                 | 2,998                 |
| <b>ECOG 0=0-1<br/>1=≥2</b>   | 0,434 | 0,197          | 5,017  | 1  | 0,04    | 1,411        | 1,030                 | 2,075                 |

El modelo 2 es más ajustado a la realidad además es más claro identificar el grupo de mayor y menor riesgo por lo tanto continuo el análisis con estas dos variables.

### 6.7.3 Tercer modelo

| Número del modelo | Modelo propuesto  | -2LL     | Significancia del modelo (Valor p) |
|-------------------|---|----------|------------------------------------|
| 3                 | $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(NutriA)+\beta_2(ECOG)+\beta_3(Tto))}$ | 1273,865 | <0,001                             |

| Variable   | Beta  | Error estándar | Wald  | gl | Valor p | Hazard ratio | Límite inferior IC95% | Límite superior IC95% |
|--|-------|----------------|-------|----|---------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Clasificación nutricional</b><br>0=Sobre peso<br>1=Normal<br>+Bajo peso | 0,717 | 0,185          | 15,1  | 1  | <0,001  | 2,049        | 1,456                 | 2,942                 |
| <b>ECOG 0=0-1<br/>1=≥2</b>   | 0,511 | 0,199          | 4,517 | 1  | 0,04    | 1,301        | 1,010                 | 1,923                 |
| <b>Tto 0=Tto con antiEFGR, ALK, PDL-1 mayor 50%<br/>1= No tto dirigido</b> | 0,521 | 0,240          | 4,689 | 1  | 0,030   | 1,683        | 1,051                 | 2,696                 |

### 6.7.4 Cuarto modelo

| Número del modelo | Modelo propuesto | -2LL | Significancia del modelo (Valor p) |
|-------------------|------------------|------|------------------------------------|
|-------------------|------------------|------|------------------------------------|

|   |   |          |        |
|---|---|----------|--------|
| 4 | $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(NutriA)+\beta_2(ECOG)+\beta_3(Tto)+\beta_4(Aseg))}$ | 1270,381 | <0,001 |
|---|---|----------|--------|

| Variable   | Beta  | Error estándar | Wald   | gl | Valor p | Hazard ratio | Límite inferior IC95% | Límite superior IC95% |
|--|-------|----------------|--------|----|---------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Clasificación nutricional</b><br>0=Sobre peso<br>1=Normal<br>+Bajo peso | 0,679 | 0,186          | 13,293 | 1  | <0,001  | 1,973        | 1,369                 | 2,842                 |
| <b>ECOG 0=0-1</b><br>1= $\geq$ 2   | 0,276 | 0,199          | 1,927  | 1  | 0,04    | 1,318        | 0,892                 | 1,948                 |
| <b>Tto 0=Tto con antiEFGR, ALK, PDL-1 mayor 50%</b><br>1= No tto dirigido  | 0,485 | 0,242          | 4,023  | 1  | 0,045   | 1,623        | 1,011                 | 2,606                 |
| <b>Aseg</b>  | 0,443 | 0,228          | 3,792  | 1  | 0,052   | 1,558        | 0,997                 | 2,437                 |

El ingreso de la variable desajusta el modelo y además no es estadísticamente significativo por lo tanto se retira para el siguiente modelo.

#### 6.7.5 Quinto modelo

| Número del modelo | Modelo propuesto  | -2LL     | Significancia del modelo (Valor p) |
|-------------------|---|----------|------------------------------------|
| 5                 | $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(NutriA)+\beta_2(ECOG)+\beta_3(Tto)+\beta_4(Resi))}$ | 1256,581 | <0,001                             |

| Variable  | Beta  | Error estándar | Wald   | gl | Valor p | Hazard ratio | Límite inferior IC95% | Límite superior IC95% |
|---|-------|----------------|--------|----|---------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| Clasificación nutricional<br>0=Sobre peso<br>1=Normal<br>+Bajo peso | 0,708 | 0,187          | 14,369 | 1  | <0,001  | 2,031        | 1,408                 | 2,929                 |
| ECOG 0=0-1<br>1= $\geq$ 2   | 0,450 | 0,202          | 5,155  | 1  | 0,048   | 1,412        | 1,001                 | 2,098                 |

|  |       |       |       |   |       |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|---|-------|-------|-------|-------|
| Tto 0=Tto con antiEFGR, ALK, PDL-1 mayor 50%<br>1= No tto dirigido | 0,555 | 0,242 | 5,250 | 1 | 0,022 | 1,741 | 1,084 | 2,799 |
| Resi 0=Valle de aburrá<br>1=otros municipios                       | 0,451 | 0,175 | 6,633 | 1 | 0,01  | 1,569 | 1,114 | 2,211 |

### 6.7.6 Selección de modelo

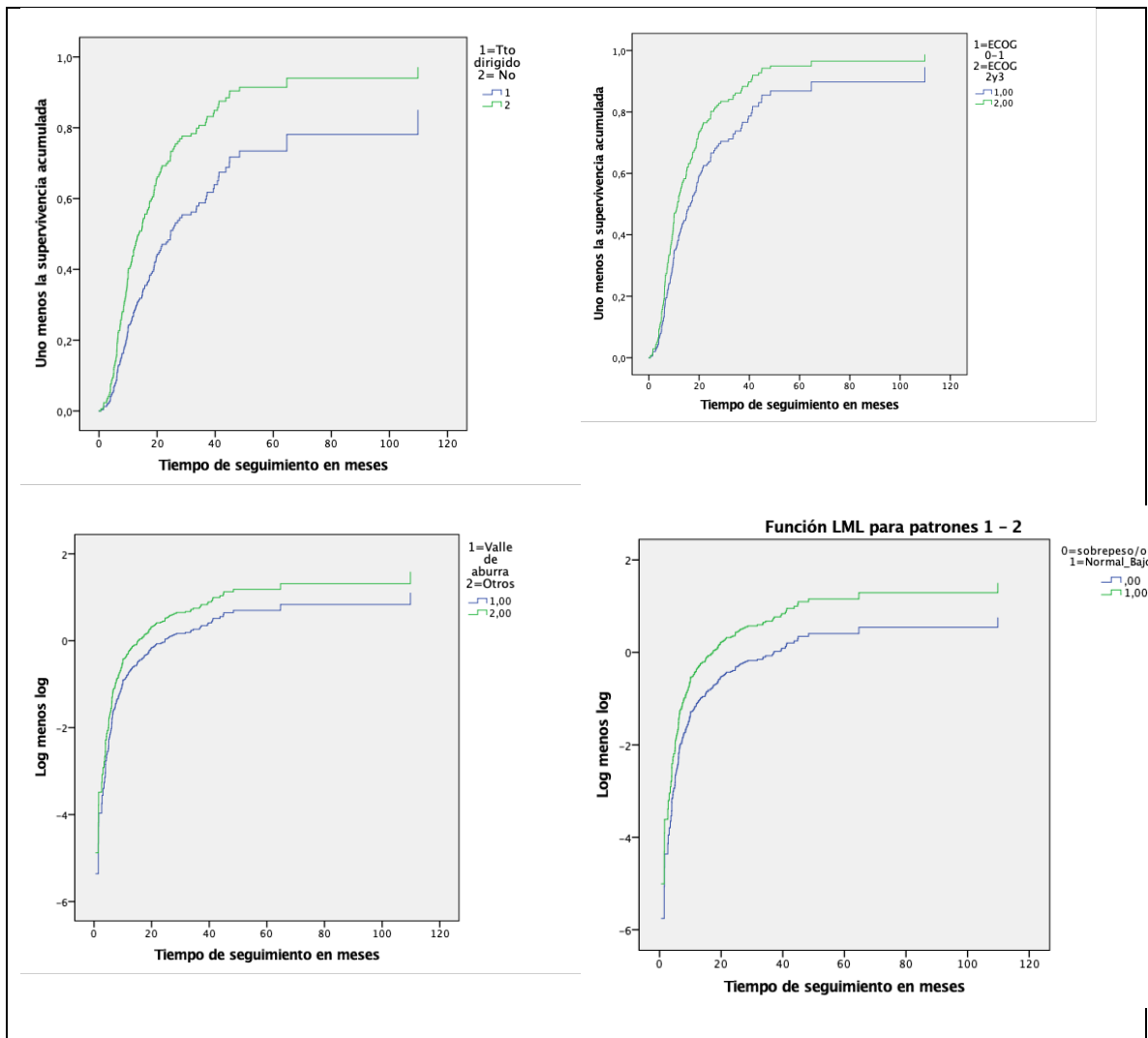
| Número del modelo | Modelo propuesto  | -2LL            | Significancia del modelo (Valor p) | Criterio de información Akaike* |
|-------------------|---|-----------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 2                 | $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(NutriA)+\beta_2(ECOG))}$                            | 1279,095        | <0,001                             | 1283.095                        |
| 3                 | $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(NutriA)+\beta_2(ECOG)+\beta_3(Tto))}$               | 1273,865        | <0,001                             | 1279.865                        |
| <b>5</b>          | $h(t) = h_0(t)e^{(\beta_1(NutriA)+\beta_2(ECOG)+\beta_3(Tto)+\beta_4(Resi))}$ | <b>1256,581</b> | <b>&lt;0,001</b>                   | <b>1264.581</b>                 |

\*Criterio de información Akaike (AIC)(81)(82) = -2LL+2k, donde k es el número de parámetros estimados.

Considerando que las 4 variables seleccionadas inicialmente para ingresar a la regresión de cox son de interés clínico y cada una refleja aspectos importantes se decide seleccionar el cuarto modelo y considerando que el criterio de Akaike (menor valor) también muestra que es un modelo ajustado y cumple el principio de parsimonia se elige por este motivo el 5 modelo.

### 6.8 Valoración de supuesto de riesgos proporcionales

#### 6.8.1 Gráficos log-log para valorar el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad de los riesgos de las variables ingresadas al modelo de Cox



6.8.2 Resultados prueba estadística de correlación de residuales (schofeld) con el orden de los tiempo de fallo para establecer el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad de los riesgos de las variables ingresadas al modelo de Cox.

| Variable | Valor P | Cumple supuesto de riesgo proporcionales |
|----------|---------|--|
| NutriA   | 0,739   | SI                                       |

|  |       |    |
|--|-------|----|
| Posibilidad de tratamiento dirigido en primera línea | 0,706 | SI |
| ECOG   | 0,87  | SI |
| Residencia valle de aburrá vs otros sitios           | 0,61  | SI |

Se realizó la valoración gráfica, en primera instancia, del cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales. No es evidente un franco entrecruzamiento de las curvas en ninguna de las variables valoradas. Posteriormente, mediante una prueba de correlación entre los residuales y el rango de los tiempos de fallo, se llevó a cabo una valoración estadística del cumplimiento del supuesto. Ninguna de las variables incluidas en el modelo violó dicha presunción (no hubo evidencia estadística para rechazar  $H_0$  en favor de  $H_a$ ). Se cumple el supuesto de proporcionalidad y no es necesario realizar análisis estratificado.

## 7. DISCUSIÓN

Algunas características clínicas de los paciente de la presente cohorte son similares a las previamente descritas, por ejemplo la mediana de edad de 65 años es similar a otros estudios sin selección o individualización de tratamiento (36,83); el porcentaje de paciente fumadores es parecido a otras poblaciones occidentales con alto consumo de tabaco 75% (36,84,85) pero difiere a la de otros estudios 75 vs 20% posiblemente por los criterios de selección (86); como fortaleza del estudio se incluyen paciente ECOG 2: 20% y 3: 10% sub-representado en otros ensayos clínicos (85) o no incluidos en la mayoría (36,83,87). La distribución entre estadios IV y III es distinta a la reportado en estudios previos; en el presente estudio sólo el 9% fueron estadio III siendo inferior a otro (15%-18%) (36,86,87) lo que le confiere a su vez peor pronóstico a la cohorte presentada. Otro factor que confiere mal pronóstico clínico como la presencia de metástasis hepática es similar a la reportada por otros estudios (83,84), pero la presencia de metástasis en SNC es casi tres veces mayor a la reportada por otros estudios 30 vs 10% (21,22) posiblemente porque es un criterio de exclusión o restrictivo para el ingreso en la mayoría de los ensayos clínicos (24,36,83) lo que le confiere también peor pronóstico a la población del presente estudio.

La distribución de los distintos subtipos histológicos es similar a la reportada, siendo más prevalente el diagnóstico de adenocarcinoma 75% y carcinoma escamocelular 20% (3,36). La posibilidad de recibir tratamiento segunda y tercera línea es similar a la reportada previamente sólo el 40% y 12% respectivamente (2,3); en la población EGFR mutado la probabilidad de manejo en segunda línea duplica a la de toda la cohorte 37 vs 69%, lo cual es similar a lo reportado inclusive en ensayos clínicos donde el seguimiento imagenológicos es más estrecho (20). En resumen es una cohorte con muchas características clínicas similares a las descritas previamente pero con otras que empeoran el pronóstico de manera importante (ECOG $\geq$ 2, metástasis en SNC, menor número de pacientes estadio III) a pesar de esto la mediana de supervivencia es similar o inclusive superior a la reportada en estos estudios como se discutirá más adelante, aunque es importante considerar el efecto cohorte en la adopción de nuevas terapias influenciando mejores resultados.

La positividad de EGFR-mut es inferior a la reportada previamente en Colombia 11 vs 25% (62) posiblemente por alta frecuencia de tabaquismo en esta población (19), cabe mencionar que no fue solicitado o la información no fue consignada en un número importante de paciente 30% aunque este sub-registro es igual a lo que ocurre en otras poblaciones (3). Sólo el 2% de los pacientes tiene ALK-rearr lo cual es un 50% inferior a lo reportado (18,66,67) influenciado también por el tabaquismo sin descartar el impacto de la ausencia de información en el 55% de los paciente con diagnóstico de adenocarcinoma; esta falta de información es superior a la reportada en otras series casi duplicándola



(3). La positividad de PD-L1 mayor al 50% es sólo del 6,5% muy inferior a la esperada ya que esta población tiene una baja frecuencia de EGFR-mut y ALK-rearr: en total 14%, por lo tanto debería ser similar a la reportada en el ensayo clínico de registro para uso de inmunoterapia en primera línea que fue 30%(21); es importante considerar que sólo a partir del 2016 se empezó a solicitar en Colombia estudios de PDL-1 con la aprobación de inmunoterapia lo que impacta en el sub-registro que fue del 79%.

La mediana de supervivencia es 15,2 meses, siendo 5 meses superior a lo reportado en 2008 en estudios clásicos de tratamiento con sólo quimioterapia (36,87); la misma diferencia se encontró al compararlo con los paciente que recibieron tratamiento con quimioterapia paliativa cohorte Manizales 2003-2007 (30) y cohorte Bogotá 2000-2007 (29). La diferencia es menor cuando se compara con estudios más reciente con uso de bevacizumab más quimioterapia (83,87) 13 y 12 meses respectivamente; importante consideración ya que el 11% de los pacientes recibieron tripleta con bevacizumab en primera línea en la cohorte presentada. Se resalta que el 20% de población tuvo acceso a terapia dirigida en primera línea lo que mejora la posibilidad de supervivencia de la presente cohorte; se realizan por ende comparaciones con el subgrupo de paciente sin documentación de mutaciones activantes y sin tratamiento dirigido en primera línea con dos cohortes Norteamérica recientes (2013-2017) y (2012-2015) encontrando mejor mediana de supervivencia en el presente estudio 13 vs 11,1 y 8,5 meses (2,3), lo mismo ocurre con una cohorte reciente publicada hospital de referencia en España 13 vs 5,9 meses (88) y por un estudio cubano 13 vs 9,5 meses (89).

Es difícil otras comparaciones de supervivencia con toda la población ya que la evolución del conocimiento científico ha permitido la individualización del tratamiento y los ensayos clínicos actuales se basan en la bioselección de la población (20,21,57,58,66), de la misma manera las cohortes denominadas estudios de vida real "Real word" son presentadas como subpoblaciones con EGFR mut o ALK-rearr (24,26) por lo tanto es necesario la separación de estos subgrupos. La mediana de supervivencia del subgrupo de paciente EGFR mutados tratados en primera línea fue 35 meses similar a la reportada en ensayos clínicos (20,57,58) y a la reportada en otras cohorte de la vida real Latinoamérica (24); la mediana de supervivencia del subgrupo PD-L1 mayor del 50% tratado con antiPD-1 en primera línea es casi el doble de la cohorte general 28 vs 15 meses lo que demuestra también el impacto de la bioselección, inclusive es similar a la reportada en la actualización del ensayo Keynote 024, 28 meses en la presente cohorte vs 26,3 meses (90). La mediana de supervivencia del subgrupo ALK positivo es inferior a la reportada en ensayos clínicos (66,67) y en cohortes de vida real, inclusive en latinoamericana (26,91,92) posiblemente porque sólo 1 paciente recibió en primera línea terapia dirigida para ALK y además hay un bajo número de pacientes con esta condición en la serie lo que no permite generar conclusiones en este punto. Es claro por

ende la importancia de la bioselección, pero el costo de estos tratamientos es alto lo que podría limitar el acceso en Latinoamérica (93), se decidió entonces agrupar la subpoblación que recibió tratamiento dirigido en primera línea (EGFR mutados, re-arreglos ALK, PDL-1 mayor 50%) con miras a definir el impacto real de la identificación para dirigir el tratamiento en primera línea demostrando una mediana de supervivencia de este subgrupo de 28,6 meses, muy superior a la mediana de toda la población.

En el análisis bivariado se encontró que el tratamiento dirigido en primera línea se asocia a mejoría en supervivencia y sigue siendo estadísticamente significativo en el análisis multivariado demostrado que esta aproximación disminuye el riesgo de morir (ver numeral 6.7.5 y 6.7.6), este hallazgo es de suma importancia en la búsqueda de la optimización de los recursos de salud.

También se encontró, en el análisis bivariado, que la clasificación nutricional es una de las posibles variables asociadas a la supervivencia, ya se había reportado que los pacientes con índice de masa corporal más alto tienen mejor pronóstico (IMC  $<21\text{Kg/m}^2$  vs  $\geq 21\text{Kg/m}^2$ ) (74); en el presente estudio el mejor pronóstico lo tiene el paciente con clasificación por IMC en sobrepeso (IMC 28-29,9Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad ( $\geq 30\text{Kg/m}^2$ ), esto es llamativo considerando que la obesidad es un factor riesgo claro asociado al desarrollo del cáncer (94); aunque en pacientes con cáncer renal metastásico ha sido descrito mejor supervivencia en pacientes obesos (95,96) y lo contrario ocurre en el cáncer de mama metastásico (97). No existe una clara explicación a este hallazgo, se han propuesto varias razones para esta aparente "paradoja de la obesidad" que incluyen la hipótesis de los efectos opuestos, el sesgo de detección, la causalidad inversa y el sesgo de estratificación en la agrupación de las variables ordinales (98,99); además desde el punto de vista biológico se ha sugerido un comportamiento más indolente asociado a "down-regulation" de protooncogenes como el FASN en el caso de cáncer renal (96). En el análisis multivariado este hallazgo sigue siendo estadísticamente significativo (ver numeral 6.7.5 y 6.7.6).

Las variables lugar de residencia y aseguramiento también fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado. Posiblemente éstas son reflejo de disparidades socio-culturales y limitaciones de acceso multinivel al diagnóstico y tratamiento (100,101); en Colombia el tipo de aseguramiento ha sido asociado con peor supervivencia en otros estudios (34). En el análisis multivariado el tipo de aseguramiento no es estadísticamente significativo sólo el lugar de residencia (ver numeral 6.7.5 y 6.7.6).

El modelo multivariado que mejor explica la supervivencia consta de cuatro puntos, en el que se integran la evaluación funcional del paciente a través del ECOG mostrando un riesgo aumentado de fallecer en el grupo ECOG 2-3 comparado con ECOG 0-1 (HR: 1,412 IC 95% 1,001-2,098) lo que refuerza que para elegir el mejor tratamiento para el paciente siempre debe estar presente, y

la búsqueda de la mejor alternativa terapéutica con bioselección ya que no recibir estos en la primera línea de manejo empeora la supervivencia (HR: 1,741 IC 95% 1,084-2,799), asociado a vivir fuera del valle de aburrá y la clasificación nutrición como se expuso previamente.

Este estudio presenta varias limitaciones, una de ellas es que la población es solamente a la atendida en una institución de referencia de Antioquia lo cual puede afectar la validez externa. Además corresponde a un muestreo por conveniencia que refleja el censo de la población en esa misma institución durante el periodo 2014-2018 lo que afecta la extrapolación ya que no hubo cálculo ni diseño de la muestra por lo tanto las técnicas inferenciales aplicadas solo tienen intención analítica. Además no se presenta información del tratamiento con la combinación quimio-inmunoterapia (22,84) ya que para el momento de cierre de la cohorte (agosto del 2018) este no había sido aprobado en Colombia. Por la ausencia y/o carencia de la información en el momento de la recolección, la descripción de factores de riesgo clásicos asociados a cáncer de pulmón no fue posible, como fue el caso de la exposición a tabaco de segunda mano(42,102), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)(103), infección por VIH (104) y radiación (105). Tampoco se logró recopilar información de exposiciones ocupacionales en la minera por ejemplo a radón y arsénico que es importante en Antioquia considerando la amplia exploración minera (16) ni la exposición a biomasa(106–108) ampliamente usada en zonas rurales del departamento antioqueño y que se documentado además que puede ser un factor predictivo de respuesta a terapia dirigida en presencia de EGFR-mut (109). A pesar de lo anterior es la actualización más reciente de la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón en Colombia y en nuestro conocimiento la primera con intención analítica.

## 8. CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón metastásico es una enfermedad con mal pronóstico a corto plazo como lo demuestra la mediana de supervivencia del presente estudio 15,2 meses, datos que son consistente con otros artículos recientemente publicados (2,3) inclusive en ensayos clínicos de población general no seleccionada con quimioterapia convencional y uso de bevacizumab(36,83,87).

A pesar de que a la fecha es una enfermedad incurable, la posibilidad de individualizar el tratamiento ha permitido mejorar la mediana de supervivencia, por ejemplo en el subgrupo EGFR mutado casi la triplica (15,2 vs 36 meses) además la identificación y tratamiento en primera línea con terapia dirigida (antiEGFR, Crizotinib o antiPD-1) mejora la supervivencia 28,6 vs 13 meses siendo estadísticamente significativo en el análisis multivariado en esta cohorte; este hallazgo es de suma importancia en la búsqueda de la optimización de los recursos de la salud. Además de es importante hacer énfasis en la necesidad de recibir el mejor tratamiento disponible en primera línea ya que la posibilidad de recibirlo en segunda línea es sólo del 37% y este dato que se replica en otras cohortes recientes (2,3).

En nuestro conocimiento es el primer estudio que muestra una mejoría en la supervivencia de los pacientes con sobrepeso u obesidad comparado con las demás clasificaciones nutricionales; es importante considerar que esta asociación sólo ha sido claramente publicada de forma repetida en cáncer renal metastásico (95,96); es necesaria más información con relación a este último hallazgo.

Colombia es un país con una importante inequidad regional histórica (110) sumado a marcadas diferencias en la atención en salud en las distintas poblaciones (111) lo que podría explicar la mejor supervivencia al comparar Valle de Aburrá vs otras regiones de departamento y colombia 17 vs 12 meses. Este hallazgo podría también relacionarse en su génesis con las diferencias en supervivencia identificadas a partir del tiempo de aseguramiento ya que en el análisis bivariado se demostró diferencias estadísticamente significativas en supervivencia a favor del contributivo, lo cual es coherente con lo reportado en cáncer de mama (34). Estas variables pueden estar reflejando el impacto de distintos determinantes sociales de la salud.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social : Instituto Nacional de Cancerología; 2015.
2. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol Lond Engl*. 9 de septiembre de 2019;
3. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, et al. Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. de Mello RA, editor. *PLOS ONE*. 23 de junio de 2017;12(6):e0178420.
4. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. agosto de 2014;64(4):252-71.
5. Ferlay, J. Fact Sheets by Population [Internet]. [citado 2 de mayo de 2018]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
6. Colombia et al. - 2017 - Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia.pdf [Internet]. [citado 2 de mayo de 2018]. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/ATLAS\\_de\\_Mortalidad\\_por\\_cancer\\_en\\_Colombia.pdf](http://www.cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf)
7. Amos A, Greaves L, Nichter M, Bloch M. Women and tobacco: a call for including gender in tobacco control research, policy and practice. *Tob Control*. marzo de 2012;21(2):236-43.
8. Bohórquez MRB, Restrepo DM, Amell L. Cancer incidence and mortality in Medellín-Colombia, 2010-2014. *Colomb Médica*. 10 de abril de 2018;49(1):81-8.
9. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. enero de 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
10. Herrera-Pamplona K, Cogollo-Milanés Z, Alvis-Estrada LR. Mortalidad por cáncer asociado al consumo de cigarrillo en el Caribe colombiano, 2009-2013. *Rev Fac Nac Salud Pública*. agosto de 2019;37(2):116-24.
11. Champagne BM, Sebríe EM, Schargrotsky H, Pramparo P, Boissonnet C, Wilson E. Tobacco smoking in seven Latin American cities: the CARMELA study. *Tob Control*. diciembre de 2010;19(6):457-62.
12. Gobierno Nacional de la R de C. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia -2013 [Internet]. [www.odc.gov.co](http://www.odc.gov.co). 2014 [citado 2 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio\\_de\\_Consumo\\_UN\\_ODC.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UN_ODC.pdf)
13. Piñeros M, Sierra MS, Forman D. Descriptive epidemiology of lung cancer and current status of tobacco control measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 1 de septiembre de 2016;44:S90-9.
14. IARC Monographs- Classifications [Internet]. [citado 2 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
15. Castro de Esparza ML. Presencia de arsénico en el agua de bebida en

- América Latina y su efecto en la salud pública [Internet]. International Congress; 2006 jun 20 [citado 2 de mayo de 2018]; México. Disponible en: <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/cd51/arsenico-agua.pdf>
16. Veiga LHS, Amaral ECS, Colin D, Koifman S. A retrospective mortality study of workers exposed to radon in a Brazilian underground coal mine. *Radiat Environ Biophys.* julio de 2006;45(2):125-34.
  17. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S, Campobasso O, Elema JD, Gazdar AF, et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer.* 1 de septiembre de 1988;62(5):973-7.
  18. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* junio de 2013;137(6):828-60.
  19. Leigh NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de noviembre de 2014;32(32):3673-9.
  20. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* febrero de 2015;16(2):141-51.
  21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 de noviembre de 2016;375(19):1823-33.
  22. 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.* 16 de abril de 2018;
  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* [Internet]. 25 de septiembre de 2018 [citado 29 de agosto de 2019]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
  24. Martín C, Arauz E, Crismatt A, Vergara R. Experiencia Con Erlotinib Y Gefitinib En Pacientes Con Cáncer De Pulmón Avanzado Con Mutación Positiva En El Receptor De Factor De Crecimiento Epidérmico. *Rev Médica Panamá - ISSN 2412-642X* [Internet]. 24 de febrero de 2019 [citado 29 de agosto de 2019];38(2). Disponible en: <http://www.revco.org/index.php/rmdp/article/view/481>
  25. Morales G, Elizabeth X. 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. :24.

26. Delgado TAS, Moreno-Ríos J, Vergara R, Romero EA. Experiencia en el manejo de pacientes con Cáncer de Pulmón Avanzado ALK+ en el Instituto Oncológico Nacional de Panamá. *Rev Médica Panamá - ISSN 2412-642X* [Internet]. 16 de marzo de 2019 [citado 29 de agosto de 2019];38(3). Disponible en: <http://www.revistamedica.org/index.php/rmdp/article/view/766>
27. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Collazos T, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Médica*. marzo de 2018;49(1):23-34.
28. Bach PB, Gould MK. When the average applies to no one: personalized decision making about potential benefits of lung cancer screening. *Ann Intern Med*. 16 de octubre de 2012;157(8):571-3.
29. Otero JM, Cardona AF, Reveiz L, Campo O, Carranza H, Vargas C, et al. Survival of advanced lung adenocarcinoma patients and report of the first epidermal growth factor receptor mutations recognized in Colombia. 2009;34:11.
30. Chavarriaga Florez C, Bonilla Rojas JP. Supervivencia de cáncer de pulmón en manizales 2003-2007 [dissertation] [Internet]. [Manizales]: Universidad de Manizales; 2013 [citado 14 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.autonoma.edu.co/jspui/bitstream/11182/676/1/SUPERVIVENCIA%20DE%20CANCER%20%20DE%20PULMON%20EN%20MANIZALES%202003-2007.pdf>
31. Ruiz-Patiño A, Gómez CDC, Ricaurte LM, Cardona AF, Rojas LL, Carranza H, et al. MUTACIONES SENSIBILIZANTES Y AMPLIFICACIÓN DEL GEN RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) EN CORRELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN, TRATADOS CON ERLOTINIB (MUTP-CLICAP). *Medicina (Mex)*. 4 de julio de 2019;41(2):98-111.
32. Arias Ortiz NE, de Vries E. Health inequities and cancer survival in Manizales, Colombia: a population-based study. *Colomb Médica*. 1 de enero de 2018;49(1):63-72.
33. Rojas W, Parra MV, Campo O, Caro MA, Lopera JG, Arias W, et al. Genetic make up and structure of Colombian populations by means of uniparental and biparental DNA markers. *Am J Phys Anthropol*. septiembre de 2010;143(1):13-20.
34. García HI, Egurrola JA, Gómez LR, Herazo F, Sánchez V, Ossa CA. Efecto del aseguramiento en salud sobre la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes operadas por cáncer de mama en un centro oncológico de Medellín. Estudio de cohorte histórica. *Rev Colomb Cancerol*. :60.
35. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 1 de enero de 2016;11(1):39-51.
36. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de julio de 2008;26(21):3543-51.

37. Cock-Rada AM, Ossa CA, Garcia HI, Gomez LR. A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia. *Fam Cancer*. enero de 2018;17(1):23-30.
38. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. septiembre de 2015;10(9):1243-60.
39. Fenchel K, Sellmann L, Dempke WCM. Overall survival in non-small cell lung cancer—what is clinically meaningful? *Transl Lung Cancer Res*. febrero de 2016;5(1):115-9.
40. Khuri FR. The known unknown. *Cancer*. 01 de 2017;123(1):17-9.
41. Definitions of smoking status [Internet]. Ministry of Health NZ. [citado 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/tobacco-control-information-practitioners/definitions-smoking-status>
42. Kim CH, Lee Y-CA, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim W-Y, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer*. 15 de octubre de 2014;135(8):1918-30.
43. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst*. 19 de agosto de 1998;90(16):1198-205.
44. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.unbosque.edu.co/pubmed?term=16832000>
45. Hecht SS. Tobacco Carcinogenesis. En: Schwab M, editor. *Encyclopedia of Cancer* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [citado 6 de noviembre de 2018]. p. 3717-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5\\_5846](https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5_5846)
46. Wistuba II. [Molecular pathology: applications of molecular biology in pathological anatomy]. *Rev Med Chil*. julio de 2001;129(7):791-804.
47. Semenova EA, Nagel R, Berns A. Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer. *Genes Dev*. 15 de julio de 2015;29(14):1447.
48. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2017;12(7):1109-21.
49. Farago AF, Azzoli CG. Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. octubre de 2017;6(5):550-9.
50. Zhu Q-G, Zhang S-M, Ding X-X, He B, Zhang H-Q. Driver genes in non-small cell lung cancer: Characteristics, detection methods, and targeted therapies.



Oncotarget. 10 de abril de 2017;8(34):57680-92.

51. Boolell V, Alamgeer M, Watkins DN, Ganju V. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*. 9 de septiembre de 2015;7(3):1815-46.

52. Bansal P, Osman D, Gan GN, Simon GR, Bumber Y. Recent Advances in Targetable Therapeutics in Metastatic Non-Squamous NSCLC. *Front Oncol*. 2016;6:112.

53. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl*. 2 de abril de 2016;387(10026):1415-26.

54. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 21 de mayo de 2014;311(19):1998-2006.

55. Sequist LV, Neal, JW. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer - UpToDate [Internet]. [citado 2 de mayo de 2018]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?topicRef=4639&source=see\\_link#H1124188488](https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?topicRef=4639&source=see_link#H1124188488)

56. McFadden DG, Politi K, Bhutkar A, Chen FK, Song X, Pirun M, et al. Mutational landscape of EGFR-, MYC-, and Kras-driven genetically engineered mouse models of lung adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18 de 2016;113(42):E6409-17.

57. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*. 24 de junio de 2010;362(25):2380-8.

58. 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. *Lancet Oncol*. marzo de 2012;13(3):239-46.

59. 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*. 1 de mayo de 2013;105(9):595-605.

60. Zhang Y, He D, Fang W, Kang S, Chen G, Hong S, et al. The Difference of Clinical Characteristics Between Patients With Exon 19 Deletion and Those With L858R Mutation in Nonsmall Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)*. noviembre de 2015;94(44):e1949.

61. Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C-M, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. febrero de 2014;9(2):154-62.

62. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mayo de 2015;10(5):838-43.
63. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 de 2017;376(7):629-40.
64. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de junio de 2018;36(16):1631-41.
65. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol*. 20 de noviembre de 2014;6:423-32.
66. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de agosto de 2018;36(22):2251-8.
67. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 20 de junio de 2013;368(25):2385-94.
68. Kerr KM, Nicolson MC. Non-Small Cell Lung Cancer, PD-L1, and the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. marzo de 2016;140(3):249-54.
69. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 3 de abril de 2015;348(6230):124-8.
70. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uiter MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. febrero de 2014;62(2):342-6.
71. Marventano S, Grosso G, Mistretta A, Bogusz-Czerniewicz M, Ferranti R, Nolfo F, et al. Evaluation of four comorbidity indices and Charlson comorbidity index adjustment for colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. septiembre de 2014;29(9):1159-69.
72. Lüchtenborg M, Jakobsen E, Krasnik M, Linklater KM, Møller H. The effect of comorbidity on stage-specific survival in resected non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. diciembre de 2012;48(18):3386-95.
73. Zhao L, Leung L-H, Wang J, Li H, Che J, Liu L, et al. Association between Charlson comorbidity index score and outcome in patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med [Internet]*. 15 de agosto de 2017 [citado 16 de septiembre de 2019];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556668/>
74. Seo Y, Eo W, Kim S, Shim B, Lee S. Can Nutritional Status Predict Overall Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? *Nutr Cancer*. 3 de octubre de 2019;71(7):1108-17.

75. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 21 de julio de 2003;89(2):232-8.
76. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis Part III: multivariate data analysis -- choosing a model and assessing its adequacy and fit. *Br J Cancer*. 18 de agosto de 2003;89(4):605-11.
77. Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer*. 4 de octubre de 2004;91(7):1229-35.
78. Otzen T, Manterola C. Técnicas de Muestreo sobre una Población a Estudio. *Int J Morphol*. marzo de 2017;35(1):227-32.
79. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA*. 14 de junio de 2000;283(22):2975-8.
80. Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med*. 29 de abril de 1993;328(17):1237-43.
81. Sober E. Instrumentalism, Parsimony, and the Akaike Framework. *Philos Sci*. 1 de septiembre de 2002;69(S3):S112-23.
82. Model Selection and Model Averaging in Phylogenetics: Advantages of Akaike Information Criterion and Bayesian Approaches Over Likelihood Ratio Tests | *Systematic Biology* | Oxford Academic [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://academic-oup-com.ezproxy.unbosque.edu.co/sysbio/article/53/5/793/2842928>
83. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 14 de diciembre de 2006;355(24):2542-50.
84. 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* [Internet]. 4 de junio de 2018 [citado 30 de septiembre de 2019]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716948>
85. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial- ClinicalKey [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.ezproxy.unbosque.edu.co/#!/content/playContent/1-s2.0-S0140673608617584?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0140673608617584%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
86. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 20 de julio de 2011;29(21):2866-74.
87. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*

- Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de marzo de 2009;27(8):1227-34.
88. Barbosa IR, Bernal Pérez MM, Costa ICC, Jerez-Roig J, Souza DLB de. Supervivencia del cáncer de pulmón en pacientes tratados en un hospital de referencia en Zaragoza (España). SEMERGEN - Med Fam. 1 de septiembre de 2016;42(6):380-7.
89. Cobián Caballero CO, Acosta Brooks SC, Martínez Feria F, Romero García LI. Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas vacunados con CIMAvax-EGF. MEDISAN. marzo de 2016;20(3):320-8.
90. KEYNOTE-024 Survival Update - The ASCO Post [Internet]. [citado 5 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://ascopost.com/news/september-2019/keynote-024-survival-update/>
91. Davis KL, Kaye JA, Masters ET, Iyer S. Real-world outcomes in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with crizotinib. Curr Oncol. febrero de 2018;25(1):e40-9.
92. Tsimafeyeu I, Moiseenko F, Orlov S, Filippova E, Belonogov A, Nebesnykh A, et al. Overall Survival of Patients With ALK-Positive Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer in the Russian Federation: Nationwide Cohort Study. J Glob Oncol [Internet]. 16 de mayo de 2019 [citado 5 de octubre de 2019];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6550093/>
93. Raez LE, Santos ES, Rolfo C, Lopes G, Barrios C, Cardona A, et al. Challenges in Facing the Lung Cancer Epidemic and Treating Advanced Disease in Latin America. Clin Lung Cancer. 1 de enero de 2017;18(1):e71-9.
94. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. EBioMedicine. 27 de febrero de 2018;30:14-28.
95. Steffens S, Grünwald V, Ringe KI, Seidel C, Eggers H, Schrader M, et al. Does Obesity Influence the Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Patients Treated with Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy? The Oncologist. 1 de noviembre de 2011;16(11):1565-71.
96. Ged Y, Lee C-H, Sanchez A, Duzgol C, Chaim J, Carlo MI, et al. Association of body mass index (BMI) with clinical outcomes in 203 metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) patients (pts) treated with immuno-oncology (IO) agents. J Clin Oncol. 20 de mayo de 2019;37(15\_suppl):e16103-e16103.
97. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? Breast Cancer Res Treat. 1 de septiembre de 2008;111(2):329-42.
98. Tobias DK, Hu FB. Does being overweight really reduce mortality? Obes Silver Spring Md. septiembre de 2013;21(9):1746-9.
99. Robinson WR, Furberg H, Banack HR. Selection bias: a missing factor in the obesity paradox debate. Obes Silver Spring Md. marzo de 2014;22(3):625.
100. Plan Decenal para el Control del Cáncer.pdf [Internet]. [citado 5 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20para%20el%20Control%20del%20C%C3%A1ncer.pdf>
101. Carmona-Meza ZA, Parra-Padilla DM. Determinantes sociales de la salud:

- un análisis desde el contexto colombiano. *Rev Científica Salud Uninorte* [Internet]. 23 de octubre de 2015 [citado 5 de octubre de 2019];31(3). Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/7685>
102. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries- *ClinicalKey* [Internet]. [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.ezproxy.unbosque.edu.co/#!/content/playContent/1-s2.0-S0140673610613888?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0140673610613888%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.annalsofglobalhealth.org%2F>
103. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. agosto de 2009;34(2):380-6.
104. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, Jing Y, Althoff KN, D'Souza G, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 6 de octubre de 2015;163(7):507-18.
105. Huang Y-J, Huang T-W, Lin F-H, Chung C-H, Tsao C-H, Chien W-C. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2017;12(5):782-90.
106. Bruce N, Dherani M, Liu R, Hosgood HD, Sapkota A, Smith KR, et al. Does household use of biomass fuel cause lung cancer? A systematic review and evaluation of the evidence for the GBD 2010 study. *Thorax*. mayo de 2015;70(5):433-41.
107. Baez-Saldana R, Canseco-Raymundo A, Rumbo-Nava U, Castillo-Gonzalez P, Chavez-Macias J, Leon-Duenas S, et al. Exposure to Wood Smoke and Risk of Lung Cancer: A Case Control Study. *CHEST*. 1 de octubre de 2016;150(4):717A.
108. Barcenas CH, Delclos GL, El-Zein R, Tortolero-Luna G, Whitehead LW, Spitz MR. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am J Ind Med*. abril de 2005;47(4):349-57.
109. Cardona AF, Reguart N, Reveiz L. Wood-Smoke Exposure (WSE) as a Predictor of Response and Survival in Erlotinib-Treated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *J Thorac Oncol*. 1 de enero de 2009;4(1):142-3.
110. Cortes D, Vargas JF. Inequidad regional en Colombia [Internet]. Universidad del Rosario; 2012 [citado 6 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/10980>
111. Ruíz-Buitrago IC. Desigualdades sociales en la infraestructura y calidad en la prestación de los servicios de salud en los territorios | Ruíz-Buitrago | *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. [citado 6 de octubre de 2019]; Disponible en: <https://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/fnsp/article/view/339731>

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Londoño J. *Metodología de la investigación epidemiológica*. 5th. ed. Bogotá: Manual moderno; 2014.
2. Szklo M, Nieto J. *EPIDEMIOLOGÍA INTERMEDIA Conceptos y aplicaciones*. 1er. ed. Impreso en España: Diaz de Santos; 2015
3. Gordis L. *Epidemiology*. 5th Edition. España; Elsevier; 2015.
4. Fletcher R. *Epidemiología clínica*. 5th Edition. España; Elsevier; 2015.
5. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text, Third Edition* [Internet]. 3.a ed. New York: Springer-Verlag; 2012 [citado 17 de octubre de 2019]. (Statistics for Biology and Health). Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9781441966452>.